

THESE
DE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PARIS VI

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par :
Céline MORDANT

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS VI

Sujet de la thèse :

**DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS EN DÉDOUBLEMENT CINÉTIQUE DYNAMIQUE
PAR HYDROGÉNATION ASYMÉTRIQUE À L'AIDE
DE COMPLEXES DE RUTHÉNIUM(II) -
SYNTHÈSE DE MOLÉCULES BIOACTIVES**

Soutenue le 02 Novembre 2004

Devant le jury composé de :

Dr. R.H. DODD	Institut de Chimie des Substances Naturelles	<i>Rapporteur</i>
Dr. J. PRUNET	Ecole Polytechnique	<i>Rapporteur</i>
Pr. B. BEN HASSINE	Université de Monastir (Tunisie)	
Pr. J.-C. FIAUD	Université Paris-Sud (Orsay)	
Pr. M. MALACRIA	Université Paris VI	
Dr. A. MORDINI	Université de Florence (Italie)	
Pr. J.-P. GENET	Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris	
Dr. V. VIDAL	Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris	

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été effectuée au sein du laboratoire de Synthèse Sélective Organique et Produits Naturels de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris sous la direction du Professeur Jean-Pierre Genêt. Je le remercie de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et de m'avoir accordé sa confiance pendant ces trois années. Je lui suis reconnaissante pour les conseils qu'il m'a prodigués et l'attention constante qu'il a portée à ce travail. Qu'il trouve dans ces quelques mots l'expression de mes plus sincères remerciements.

Je tiens à adresser tous mes remerciements à Madame Joëlle Prunet, Directeur de Recherche CNRS à l'Ecole Polytechnique et à Monsieur Robert Dodd, Directeur de Recherche CNRS à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail ainsi qu'à Monsieur Béchir Ben Hassine, Professeur à l'Université de Monastir, à Monsieur Jean-Claude Fiaud, Professeur à l'Université Paris-Sud, à Monsieur Max Malacria, Professeur à l'Université Paris VI et à Monsieur Alessandro Mordini, Docteur à l'Université de Florence pour avoir pris le temps de juger cette thèse.

J'exprime également mes remerciements à la DGA (Délégation Générale de l'Armement) pour le financement de cette thèse.

Un grand merci à Madame Virginie Ratovelomanana-Vidal, plus connue sous le nom de VV, pour m'avoir acceptée au sein du labo orange dans le rôle de "la p'tite"... Félicitations pour m'avoir encadrée et supportée toutes ces années, avec mes états d'âme (de fille!!...)! Merci pour la liberté d'action que tu m'as laissée ainsi que la moitié de ta paillasse! Et encore bravo pour ta jovialité légendaire et ton éternelle jeunesse.

Je tiens à remercier très vivement Ridha Touati, maître assistant à l'université de Monastir (Tunisie), sans qui une partie de ce travail n'aurait pas vu le jour.

Evidemment, je n'oublie pas le Docteur Seb, l'heureux papa, pour son aide plus que précieuse au cours de cette dernière année! Merci pour tout!

J'associe également à ces remerciements Pascal Dünkelfmann qui a travaillé à mes côtés pendant trois mois ainsi que le Professeur Jacques Courtieu et le Docteur Philippe Lesot du laboratoire de Chimie Structurale Organique à Orsay pour les analyses RMN en milieu cristal liquide chiral.

Enfin dans un désordre organisé, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée durant ces quatre années.

En tout premier lieu, mes compagnons de route... priorité à l'ancien de ce tiercé : Monsieur Jonny! alias Bigoud grand buveur de Quezac, enfin pas dans le pastis! et puis le p'tit (toute proportion gardée) : le Caliméro du Jaune, j'ai nommé Monsieur Mathieu, mon maître de squash. Un grand merci à tous les deux pour toutes ces heures passées ensemble autour d'un ballon de chimie, d'un verre d'apéro, sur un terrain de squash... J'espère que notre route commune ne s'arrêtera pas aux portes du labo!

Une pensée émue pour tous ceux qui m'ont suivie au labo orange : de mes débuts timides à aujourd'hui ; Damien pour l'initiation aux mystères de l'hydrogénation ; Charlotte témoin de mes premiers pas de chimiste et toujours présente à l'appel ; Bastien l'homme du labo orange : merci pour les conseils pratiques et la vodka violette. Spéciale dédicace à Séverine (la "grande") que j'abandonne seule dans le labo orange : merci Miss Synphos[®] pour ces deux

années en duo certes dos à dos... mais toujours dans l'entraide et la bonne ambiance! Courage pour la dernière ligne droite... Surveille tes dossiers et tes crayons!

Du orange passons au bleu (voire gris) et des plus jeunes aux plus anciens : clin d'œil à Emilie ou Milouille, la plus jeune, d'une disponibilité exemplaire mais attention ne vous attaquez pas à sa nourriture, sa gentillesse a des limites (!) ; merci à Lisette la Loutre pour toutes nos petites discussions au laboratoire et sur les chemins de l'île d'Yeu et à Rémi pour la neige de BBr_3 et surtout une grande révérence à Willie (auquel j'associe sa p'tite femme) pour m'avoir initiée à travers parfois de grands moments de poésie (noms d'oiseaux non répétables) aux habitudes du laboratoire... et aux apéros tardifs. Merci de m'avoir toujours soutenue ces trois dernières années et tu verras, j'ai essayé de réfléchir!...

Passage par les jaunes pour saluer Monsieur Réré, M'zelle Valérie et le dernier arrivé Rémi.

J'associe à ces remerciements : Agnès, Laure, Nicolas, Olivier, Rémi.

Une mention spéciale à mes compagnons de café du matin : le duo de choc Véro & Sylvain reconnaissables parmi tous en particulier pour les éclats de rire légendaires, merci à vous deux ; à Valérie pour sa disponibilité et sa gentillesse. Merci à tous les autres : Angela, Monique, Pocky, Suzelle, Peggy, Franck. Et bien sûr, mention spéciale à Marie-Noyelle : de la RMN à haute température au bavardage! Merci également à Claudine du Service de Masse pour sa rapidité et son efficacité.

Enfin je ne saurais oublier tous les autres, extérieurs au laboratoire, mes parents, ma famille & mes amis pour leur présence, leur confiance et leur soutien tout au long de ces années. Qu'ils en soient profondément remerciés.

A mes grand-pères

Table des Matières

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE A - DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	5
<u>I. Présentation du dédoublement cinétique dynamique (DCD)</u>	5
<i>I.1. Conditions requises pour un DCD efficace.</i>	<i>5</i>
<i>I.2. Différents types de dédoublement cinétique dynamique.</i>	<i>5</i>
I.2.1. Substrats énantiomères.	5
I.2.2. Substrats diastéréoisomères.	6
<u>II. Exemples récents de dédoublement cinétique dynamique (DCD)</u>	8
<i>II.1. Utilisation d'auxiliaires chiraux.</i>	<i>8</i>
II.1.1. Substitutions nucléophiles d' α -halogéno- esters ou amides chiraux.	8
II.1.2. Dédoublement cinétique dynamique d'anions labiles.	11
II.1.3. Autres exemples.	12
<i>II.2. Réactions enzymatiques.</i>	<i>14</i>
II.2.1. Déracémisation d'alcools secondaires par acylation.	15
II.2.2. Hydrolyse, transestérification et aminolyse.	16
II.2.3. Réactions originales de DCD enzymatique.	18
<i>II.3. Réactions tandem : enzymes associées à des métaux de transition.</i>	<i>19</i>
II.3.1. Conditions requises pour un dédoublement cinétique dynamique chimioenzymatique efficace.	21
II.3.2. Différents exemples de réactions tandem.	21
<i>II.4. Catalyseurs métalliques chiraux : quelques avancées récentes.</i>	<i>24</i>
<u>III. Réduction de fonctions cétones</u>	28
<i>III.1. Hydrogénation asymétrique.</i>	<i>28</i>
III.1.1. Rappels bibliographiques.	28
III.1.2. DCD de dérivés carbonylés <i>via</i> une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par le ruthénium.	32
<i>III.2. Réduction de fonctions carbonyles par transfert d'hydrure.</i>	<i>42</i>
<i>III.3. Autres systèmes réducteurs.</i>	<i>46</i>
<i>III.4. Réduction par voie microbiologique.</i>	<i>48</i>
PARTIE B - DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE D'α-AMINO-β-CETO-ESTERS	52
<u>I. Dérivés d'α-amino-β-hydroxy-acides</u>	52
<i>I.1. Quelques exemples.</i>	<i>52</i>
<i>I.2. Objectifs de cette étude.</i>	<i>53</i>
<u>II. Etude de la réaction d'hydrogénation d'α-amino-β-céto-esters sous forme de sels d'ammonium : résultats personnels</u>	54
<i>II.1. Synthèse des substrats d'hydrogénation.</i>	<i>55</i>
II.1.1. Synthèse des β -céto-esters.	55
II.1.2. Synthèse des 2-hydroxyimino- β -céto-esters.	56
II.1.3. Synthèse des α -benzamido- β -céto-esters.	57

II.1.4. Synthèse des chlorures d'ammonium.	58
II.2. <i>Hydrogénation des α-benzamido-β-céto-esters.</i>	59
II.3. <i>Etude de l'hydrogénation des β-céto-esters α-N-substitués sous forme de chlorures d'ammonium.</i>	61
II.3.1. Essais conduits dans un solvant protique (R'OH).	61
II.3.2. Optimisation de la réaction d'hydrogénation.	63
II.3.3. Influence du contre-ion sur la sélectivité.	67
II.3.4. Tentative de rationalisation.	68
 PARTIE C - DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE DE β -CETO- α -CHLORO-ESTERS	72
I. Le Diltiazem	72
I.1. <i>Présentation générale.</i>	72
I.2. <i>Rappels bibliographiques.</i>	73
I.3. <i>Résultats personnels.</i>	78
I.3.1. Schéma rétrosynthétique.	78
I.3.2. Synthèse du 2-chloro-3-(4-méthoxyphényl)-3-oxo-propanoate de méthyle.	79
I.3.3. Optimisation de l'étape clé d'hydrogénation asymétrique.	80
I.3.4. Synthèse de l'intermédiaire clé : le (2R,3S)-3-(4-méthoxyphényl)-glycidate.	85
I.3.5. Synthèse du Diltiazem.	85
II. Synthèse de la chaîne latérale du Taxotère®	88
II.1. <i>Rappels bibliographiques.</i>	88
II.2. <i>Synthèse de la chaîne latérale du Taxotère®: résultats personnels.</i>	91
II.2.1. Stratégie envisagée.	91
II.2.2. Synthèse du β -céto- α -chloro-ester.	92
II.2.3. Hydrogénation asymétrique.	93
II.2.4. Optimisation du système catalytique et des conditions réactionnelles.	93
II.2.5. Synthèse du (2R,3R)-3-phénylglycidate.	99
II.2.6. Synthèse de la N-Boc-(2S,3S)-3-phénylisosérine.	99
II.2.7. Synthèse de la phénylisosérine N,O-protégée.	100
II.2.8. Synthèse du Taxotère® protégé.	100
 PARTIE D - DOLASTATINE 10 - SYNTHÈSE STEREOSPECIFIQUE DES SOUS-UNITES DAP & DIL ...	102
I. Rappels bibliographiques	102
I.1. <i>Introduction.</i>	102
I.2. <i>Synthèses totales.</i>	103
I.3. <i>Sous-unité Dolaproïne (Dap).</i>	105
I.3.1. Aldolisation du N-Boc-(S)-prolinal.	106
I.3.2. Condensation du N-Boc-(S)-prolinal et d'un crotylboronate.	108
I.3.3. Réaction de Reformatsky à l'aide d'un complexe de cobalt.	109
I.3.4. Réaction de Baylis-Hillman.	109
I.4. <i>Sous-unité Dolaisoleucine (Dil).</i>	110
I.4.1. Aldolisation du (S,S)-isoleucinal N-protégé.	111

I.4.2. Ouverture d'époxyde chiral.	112
I.4.3. Alkylation photo-radicalaire.	113
I.4.4. Réduction à l'aide de borohydrure de sodium.	113
I.5. <u>Relation structure-activité.</u>	115
II. Stratégie de synthèse des sous-unités Dap & Dil	117
II.1. <u>Schéma rétrosynthétique.</u>	117
II.2. <u>Rappels bibliographiques : hydrogénation de γ-amino-β-céto-esters.</u>	118
III. Synthèse de la N-Boc-(2R,3R,4S)-Dolaproine et de ses diastéréoisomères	121
III.1. <u>Synthèse du β-céto-α-méthyl-ester.</u>	121
III.2. <u>Hydrogénation du β-céto-α-méthyl-ester dérivé de la (S)-proline.</u>	122
III.2.1. Résultats d'hydrogénation du γ -NH.HCl- β -céto- α -méthyl-ester.	122
III.2.2. Résultats d'hydrogénation du γ -N-Boc- β -céto- α -méthyl-ester.	126
III.2.3. Modèles stéréochimiques permettant de rationaliser les résultats d'hydrogénation.	128
III.3. <u>Obtention de la N-Boc-(2R,3R,4S)-Dolaproine et ses analogues.</u>	131
IV. Synthèse de la N-Boc-(3R,4S,5S)-Dolaisoleucine et de son diastéréoisomère (3S) ...	136
IV.1. <u>Synthèse du β-céto-ester.</u>	136
IV.2. <u>Hydrogénation du β-céto-ester dérivé de la (S)-isoleucine.</u>	136
IV.3. <u>Dernières étapes : N,O-diméthylation et saponification.</u>	139
V. Synthèse de la Dolastatine 10 - Couplages peptidiques	141
V.1. <u>Synthèse de la N-Boc-(S)-Dolaphénine.</u>	141
V.2. <u>Synthèse du dipeptide N-Boc-Dap-Doe et de deux diastéréoisomères.</u>	142
V.3. <u>Synthèse de tripeptides et de la Dolastatine 10.</u>	143
V.4. <u>Conclusion & perspectives.</u>	144
CONCLUSION GENERALE	146
PART E - EXPERIMENTAL SECTION	149
Experimental section of Part B	151
Experimental section of Part C	186
Experimental section of Part D	200
ANNEXES.....	235
LISTE DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	235
PUBLICATIONS	

LISTE DES ABREVIATIONS

A	Ac	☐	acétyle
	Acac	☐	acétylacétonate
	Ac ₂ O	:	anhydride acétique
	AIBN	:	2,2'-azobisisobutyronitrile
	An	:	anisyle (méthoxyphényle)
B	Bn	:	benzyle
	Boc	:	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
	Boc ₂ O	:	di- <i>tert</i> -butyl dicarbonate
	BOP-Cl	:	chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonate
	BrOP	:	hexafluorophosphate de bromure de tris(diméthylamino)-phosphonyle
C	<i>n</i> -Bu	:	<i>n</i> -butyle
	<i>t</i> -Bu	:	<i>tert</i> -butyle
	Cbz (ou Z)	:	benzyloxycarbonyl
	CLC	:	Cristaux Liquides Chiraux
	cod	:	cyclooctadiène
D	Conv.	:	conversion
	<i>m</i> -CPBA	:	acide 3-chloroperbenzoïque
	CPG	:	Chromatographie en Phase Gazeuse
	Cy	:	cyclohexyle
	DABCO	:	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
E	Dap	:	Dolaproine
	DBU	:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ène
	DCC	:	dicyclohexylcarbodiimide
	DCD	:	Dédoublement Cinétique Dynamique
	DEPC	:	cyanophosphonate de diéthyle
F	DIAD	:	azodicarboxylate de diisopropyle
	DIBALH	:	hydrure de diisobutylaluminium
	Dil	:	dolaisoleucine
	DIPT	:	tartrate de diisopropyle
	DMAP	:	4-diméthylaminopyridine
H	DME	:	diméthoxyéthane
	DMF	:	diméthylformamide
	DMPU	:	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
	DMSO	:	diméthylsulfoxyde
	Doe	:	Dolaphénine
E	Dov	:	Dolavaline
	DPEN	:	1,2-diphényléthylènediamine
	DPPA	:	diphényl azidophosphate
	e.d.	:	excès diastéréoisomérique
	e.e.	:	excès énantiomérique
F	éq. ou eq	:	équivalent
	Et	:	éthyle
	ET	:	Etat de Transition
	F.D.A	:	US Food and Drugs Administration
	HMPA	:	hexaméthylphosphoramide
H	HPLC	:	High Pressure Liquid Chromatography

I	ImCOIm	:	<i>N,N'</i> -carbonyldiimidazole
	INN	:	International Nonproprietary Name
L	LDA	:	diisopropylamidure de lithium
	LHMDS	:	hexaméthylidisilazide de lithium
	Lipase <i>CA</i>	:	Lipase <i>Candida antarctica</i>
	Lipase <i>CR</i>	:	Lipase <i>Candida rugosa</i>
	Lipase <i>PF</i>	:	Lipase <i>Pseudomonas fluorescens</i>
	Lipase <i>PS</i>	:	Lipase <i>Pseudomonas</i> species
M	Lipase <i>R</i>	:	Lipase <i>Penicillium roqueforti</i>
	Mes	:	mésityle
	MPLC	:	Medium Pressure Liquid Chromatography
N	MTBE	:	éther méthylique de <i>tert</i> -butyle
	NBD	:	norbornadiène
	NCI	:	National Cancer Institute
	NMM	:	<i>N</i> -méthylmorpholine
O	Nu	:	nucléophile
	Oxone	:	monopersulfate de potassium
P	PBLG	:	poly- γ -benzyl-L-glutamate
	Ph	:	phényle
	Pht	:	phtalimide
	PMB	:	<i>p</i> -méthoxybenzyle
	PPTS	:	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
	<i>i</i> -Pr	:	isopropyle
	PyBOP	:	hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidino-phosphonium
		:	
R	Rdt	:	rendement
	RMN	:	Résonance Magnétique Nucléaire
T	T.A.	:	Température Ambiante
	TEMPO	:	oxyde de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
	Tf	:	triflate (trifluorométhanesulfonate)
	TFA	:	acide trifluoroacétique
	TFEB	:	butanoate de trifluoroéthyle
	THAB	:	bromure de tétrahexylammonium
	THF	:	tétrahydrofurane
	TMEDA	:	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
	Ts	:	tosyle (<i>p</i> -toluènesulfonyl)
U	UHP	:	complexe peroxyde d'hydrogène/urée
V	Val	:	Valine

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La chiralité est inhérente au monde du vivant; la vie elle-même en dépend puisqu'un grand nombre de fonctions biologiques et physiologiques reposent sur la reconnaissance moléculaire générée par la chiralité. Les acides α -aminés par exemple sont des fragments clés constitutifs des protéines structurales, des enzymes ou récepteurs... Les interactions des systèmes vivants peuvent différer de façon notable voire radicale avec l'un ou l'autre des énantiomères.

Aujourd'hui, environ 80% des composés actifs présents dans les bibliothèques des industries pharmaceutiques¹ sont chiraux et ces chiffres sont amenés à croître dans les années à venir. En effet, la commercialisation d'une molécule à visée thérapeutique sous sa forme racémique s'avère de plus en plus difficile du fait d'une réglementation stricte mise en place par la F.D.A. (US Food and Drugs Administration) et la Communauté Européenne. Depuis 1992, toute entreprise qui souhaite mettre sur le marché un nouveau composé racémique, se doit de caractériser individuellement les propriétés physiologiques de chacun des énantiomères et de démontrer que l'énantiomère indésirable n'a pas d'effet secondaire ou ne présente pas de toxicité. Un exemple dramatique bien connu est celui de la Thalidomide commercialisée sous sa forme racémique (Schéma 1). Administrée aux femmes enceintes pour ses propriétés analgésiques dans les années 1950, elle entraîna la naissance de nombreux enfants présentant des malformations. Alors que l'énantiomère (*R*) est effectivement un analgésique, son isomère (*S*) se révèle être tératogène. Aujourd'hui la Thalidomide reste prescrite mais sous strict contrôle, dans des cas de lèpres sévères ou pour traiter des personnes atteintes du sida. D'autres molécules moins médiatiques peut-être, présentent cette dichotomie : alors qu'un énantiomère présente des propriétés thérapeutiques intéressantes, l'autre est toxique ou possède des propriétés biologiques totalement différentes (Schéma 1). C'est le cas de l'Ethambutol qui, sous sa forme (*S,S*), est utilisé pour le traitement de la tuberculose alors que son énantiomère (*R,R*) entraîne de graves troubles oculaires; la Kétamine peut également être citée : l'isomère (*S*) est utilisé comme anesthésiant alors que le produit de stéréochimie (*R*) est classé dans la catégorie des stupéfiants du fait de son fort pouvoir hallucinogène.

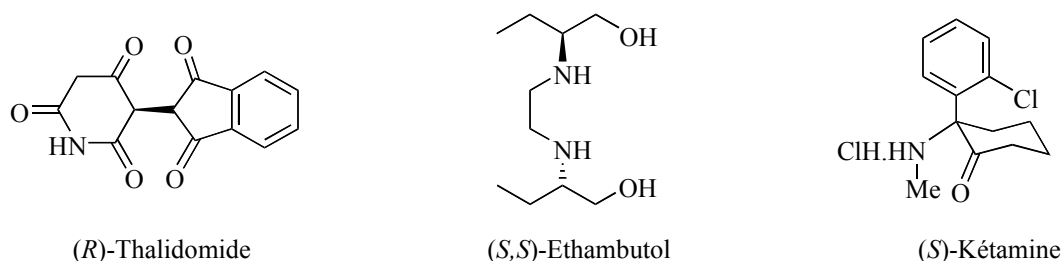


Schéma 1

Depuis 1997, la F.D.A. encourage, par ailleurs, les entreprises pharmaceutiques à développer sous forme d'un unique isomère ("single-isomer program") leurs médicaments disponibles sous forme racémique, en accélérant les processus d'enregistrement et de mise sur

¹ M. Breuer, K. Dittrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kessler, R. Stürmer, T. Zelinski *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 788-824.

le marché des formes énantiopures permettant ainsi de prolonger les brevets des produits racémiques arrivés à expiration.

En termes purement médicaux, l'existence de ces médicaments sous forme énantiopure permet d'injecter de moindres doses de produits aux patients et *a priori* d'atteindre une meilleure efficacité. D'un point de vue économique, si l'un des énantiomères est inactif, la synthèse énantiosélective de la molécule permet d'éviter la perte de la moitié des matières premières engagées ou la mise en place d'une méthode de recyclage.

Face à ces exigences commerciales et médicales, la demande en produits chiraux énantiopurs s'est fortement accrue; ce qui a contribué au développement soutenu, ces dernières années, de voies de synthèses énantiosélectives.

Deux stratégies distinctes rassemblent les différentes méthodes de préparation de molécules chirales énantiomériquement enrichies ou énantiopures :

* Une première catégorie en pleine expansion regroupe les réactions basées sur la formation d'un nouveau centre stéréogène de manière stéréocontrôlée.² Pour cela, il est nécessaire que le centre réactif soit dans un environnement stéréodéterminant lors de l'état de transition de la réaction. Ceci peut être induit soit par le substrat lui-même, chiral à l'origine (centre stéréogène ou auxiliaire chiral) soit par l'utilisation d'un réactif chiral (agent chimique en quantité stœchiométrique ou catalytique, enzyme...) sur un substrat prochiral. Des avancées notables ont été réalisées en synthèse asymétrique³ ces trois dernières décennies et plus particulièrement avec l'apport de la chimie organométallique et l'essor de la catalyse énantiosélective.⁴ L'attribution du Prix Nobel en 2001 à R. Noyori, W.S. Knowles et K.B. Sharpless pour leurs travaux dans les domaines de l'hydrogénation et de l'oxydation asymétriques en témoigne.⁵

* L'autre approche est basée sur le dédoublement d'un mélange d'isomères; stratégie encore majoritairement exploitée à l'échelle industrielle. L'obtention d'un unique isomère par dédoublement peut reposer sur une méthode de séparation conventionnelle dite "statique" (Schéma 2) comme la cristallisation préférentielle (qui implique l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'agent de dédoublement chiral)... ou sur une technique, largement utilisée, qui exploite la différence de réactivité des énantiomères vis à vis d'un réactif chiral. Il s'agit alors de dédoublement cinétique (Schéma 2).⁶

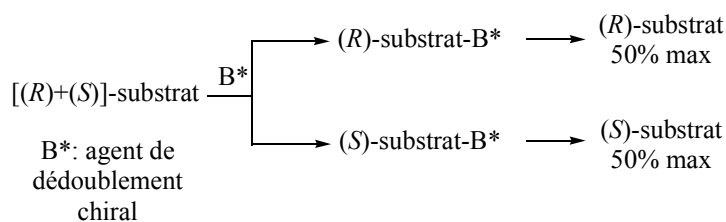
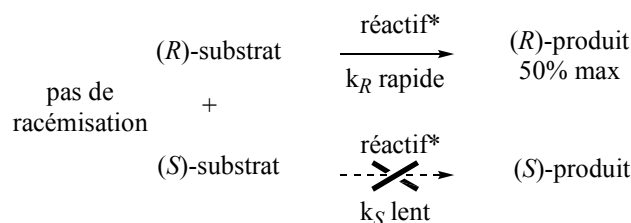
² H.B. Kagan *Tetrahedron* **2001**, 57, 2449-2468.

³ J.D. Morrisson *Asymmetric Organic Reactions*, Vols. 1-5, Academic Press : New York, **1983-1985**.

⁴ a) R. Noyori *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**. b) E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer: New York, **1999**. c) I. Ojima *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed., Wiley: New York, **2000**.

⁵ a) R. Noyori *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022. b) W.S. Knowles *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998-2007. c) K.B. Sharpless *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024-2032.

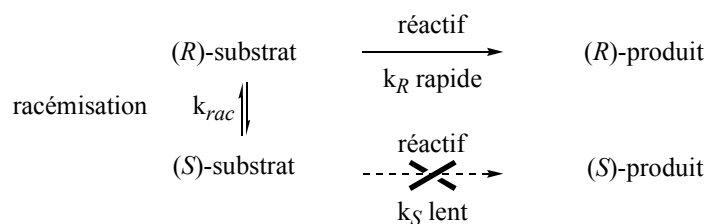
⁶ a) H.B. Kagan, J.C. Fiaud *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249-330. b) J.M. Keith, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5-26.

*méthode conventionnelle "statique"**méthode de dédoublement cinétique***Schéma 2**

L'inconvénient notoire de cette dernière méthodologie (le dédoublement cinétique) demeure la limitation du rendement à 50% maximum; ce qui en terme d'économie d'atomes n'est pas très satisfaisant.⁷ De plus, si un seul des énantiomères est désiré, la moitié de la matière est perdue ou doit être recyclée (par racémisation par exemple). Il est nécessaire également de mettre en œuvre une méthode de purification efficace du mélange entre le produit formé et le substrat qui n'a pas réagi. Enfin, pour des raisons purement cinétiques, lorsque l'on s'approche du rendement théorique (50%), l'excès énantiomérique chute.

Il est possible de contourner ces principaux inconvénients si ce dédoublement cinétique classique est couplé à un processus "dynamique" de racémisation simultanée du substrat; théoriquement toute la matière peut alors être exploitée et convertie en un produit énantiopur (Schéma 3). Ceci constitue le "Dédoublement Cinétique Dynamique" (DCD).⁸

Le dédoublement cinétique dynamique intervient lorsque le substrat possède un centre stéréogène labile, rapidement racémisable dans les conditions de la réaction.

**Schéma 3** - Principe du dédoublement cinétique dynamique

⁷ B.M. Trost *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259-281.

⁸ Revues récentes sur le DCD: a) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, 68, 36-56. b) R.S. Ward *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1475-1490. c) S. Caddick, K. Jenkins *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 447-456. d) H. Stecher, K. Faber *Synthesis* **1997**, 1-16. e) V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 846-851. f) H. Pellissier *Tetrahedron* **2003**, 59, 8291-8327.

Des réactions très diverses peuvent conduire à un dédoublement cinétique dynamique. L'ampleur des publications dans le domaine l'atteste (plus de 550 références de dédoublement cinétique dynamique depuis 2000). L'essor de la chimie organométallique et de la catalyse par les métaux de transition a contribué à étendre le champ d'application du dédoublement cinétique dynamique. Depuis des réactions "classiques", basées sur des auxiliaires chiraux ou des systèmes enzymatiques, aux réactions faisant appel à des catalyseurs chimioenzymatiques ou des catalyseurs métalliques chiraux, toutes peuvent donner lieu à un dédoublement cinétique dynamique efficace.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons combiné le dédoublement cinétique dynamique à la catalyse énantiosélective. Nous nous sommes intéressés à la synthèse stéréosélective de plusieurs molécules d'intérêt biologique avec pour chacune d'entre elles, une approche synthétique reposant sur une étape clé de dédoublement cinétique dynamique (DCD) via une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux du ruthénium (II).

Nous nous attacherons à présenter le développement récent de réactions impliquant un dédoublement cinétique dynamique puis plus spécifiquement le DCD associé à la réduction de fonctions carbonyles. Nous montrerons ensuite dans quelle mesure cette stratégie "DCD via une réaction d'hydrogénation asymétrique de C=O" permet d'envisager efficacement la synthèse énantiosélective de différentes molécules complexes. Nous nous appuyerons sur la découverte de nouvelles réactivités dans ce domaine.

PARTIE A

—

DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

PARTIE A - DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Présentation du dédoublément cinétique dynamique (DCD)

Le dédoublément cinétique dynamique correspond à la combinaison d'un dédoublément cinétique avec un processus de racémisation dynamique. Cependant, toute combinaison n'est pas forcément efficace et ne conduit pas à des sélectivités satisfaisantes.

I.1. Conditions requises pour un DCD efficace

Le dédoublément cinétique dynamique 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* (du fait des propriétés intrinsèques du substrat). Un substrat adapté au dédoublément cinétique dynamique possède *a priori* un centre stéréogène labile, cependant cette condition est nécessaire mais non suffisante.

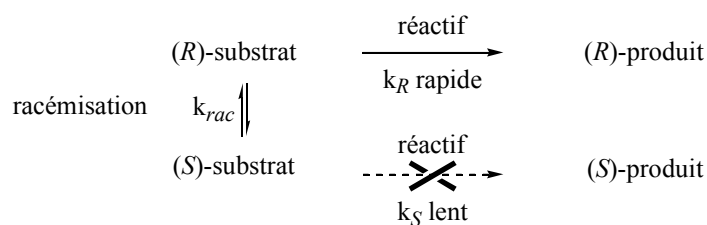


Schéma 4 - Principe du dédoublément cinétique dynamique

Afin d'obtenir un dédoublément cinétique dynamique, plusieurs conditions sont requises simultanément :

- la racémisation au niveau du centre labile (k_{rac}) doit être plus rapide que la consommation du substrat (k_R, k_S) : $k_{rac} > k_R, k_S$.
- le réactif doit être suffisamment sélectif vis à vis d'un des deux énantiomères du mélange racémique de départ : $k_R \gg k_S$.
- la réaction doit être irréversible et les produits formés relativement stables dans les conditions de la réaction pour ne pas obtenir, au final, une distribution thermodynamique des produits.

I.2. Différents types de dédoublément cinétique dynamique.

Différentes classes de dédoublément cinétique dynamique efficace sont à distinguer.

I.2.1. Substrats énantiomères

Il s'agit du cas le plus classique où le substrat ne comporte qu'un seul centre stéréogène labile et le dédoublément cinétique dynamique est rendu possible grâce à la reconnaissance préférentielle du réactif chiral pour l'un des énantiomères du mélange de départ. Le réactif peut intervenir à deux niveaux :

- soit par transformation d'une fonction chimique déjà présente sur le produit, n'entraînant donc pas la formation d'un nouveau centre stéréogène (par exemple : acétylation, transestérification, hydrolyse..., Schéma 5).

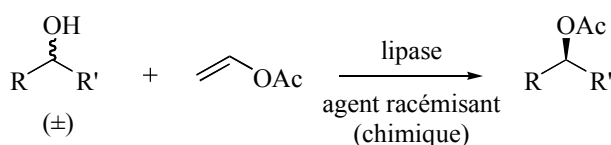


Schéma 5

- soit par création d'un nouveau centre stéréogène sur le produit. Des diastéréoisomères sont alors obtenus dans un rapport qui dépend directement de la sélectivité de la réaction (par exemple : alkylation, réduction de fonction carbonyle..., Schéma 6).

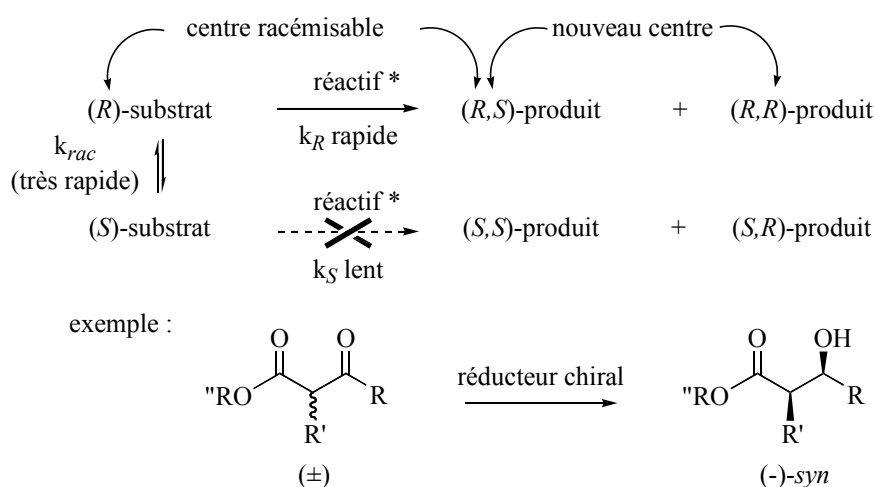
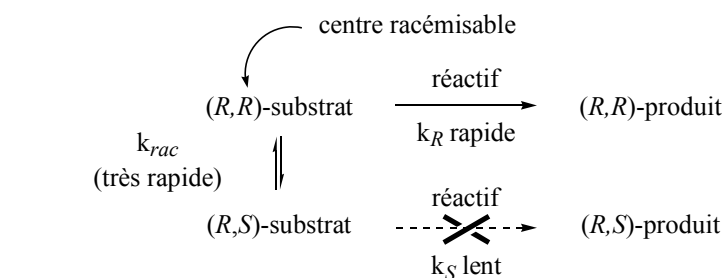


Schéma 6

I.2.2. Substrats diastéréoisomères

D'autre part, le substrat de départ considéré peut à l'origine posséder plusieurs centres asymétriques, dont un seulement est épimérisable. Les deux types de réactions citées précédemment : transformation chimique ou création d'un nouveau centre stéréogène, peuvent alors avoir lieu et conduire à un dédoublage cinétique dynamique efficace. Cependant, deux cas sont possibles :

- le réactif employé est achiral mais les deux diastéréoisomères du mélange de départ réagissent différemment (par exemple : oxydation, réduction, alkylation...) entraînant ou non la formation d'un nouveau centre stéréogène (Schéma 7).



exemple :

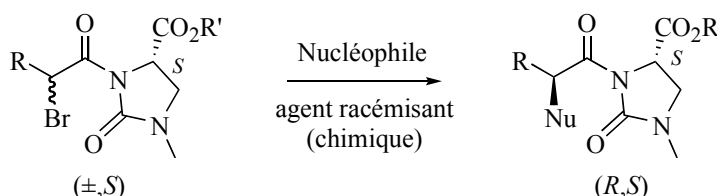
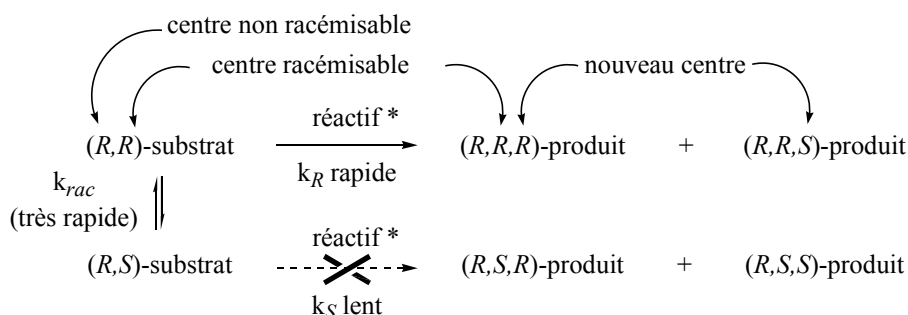


Schéma 7

- le réactif est chiral (enzyme, catalyseur...) et peut donner lieu à une double induction asymétrique avec le substrat ; des paires assorties ("matched") et désassorties ("mismatched") peuvent alors être définies.



exemple :

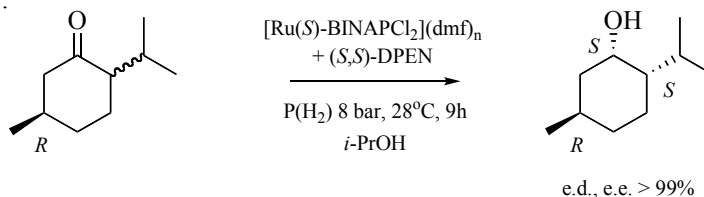


Schéma 8

Pour illustrer les différents types possibles de dédoublement cinétique dynamique, quelques exemples récents,^{8f} non exhaustifs, seront présentés faisant intervenir aussi bien des auxiliaires chiraux, des réactions enzymatiques ou tandem (enzymes couplées à des catalyseurs métalliques) que des catalyseurs chiraux métalliques.

Nous détaillerons dans un deuxième temps, plus spécifiquement la réduction de fonctions carbonyles associée à un processus de dédoublement cinétique dynamique, qui représente une thématique majeure de ce travail de thèse.

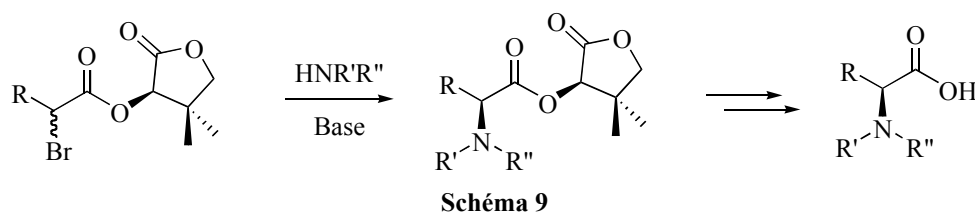
II. Exemples récents de dédoublment cinétique dynamique (DCD)

Au-delà des exemples relativement connus de dédoublment cinétique dynamique basé sur l'utilisation de complexes métalliques porteurs de ligands chiraux (par exemple : le ruthénium associé au BINAP dans des réactions de réduction de fonctions carbonyles^{5a,8a}) - qui seront abordés dans la prochaine partie (A-III) - il est possible de créer une induction asymétrique *via* un processus de dédoublment cinétique dynamique en faisant appel à des auxiliaires chiraux.

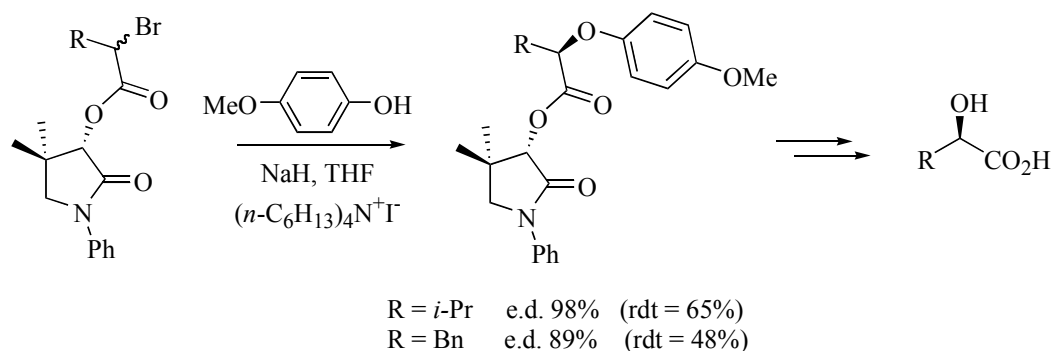
II.1. Utilisation d'auxiliaires chiraux.

II.1.1. Substitutions nucléophiles d' α -halogéno- esters ou amides chiraux.

Cette substitution de type S_N2 est dirigée par un auxiliaire chiral greffé en position α de la fonction carbonyle ; originellement une hydroxy-lactone.⁹ Elle a été développée, dans un premier temps, avec des amines comme nucléophiles (Schéma 9). La racémisation du dérivé α -bromé de départ est induite par des additifs tels que des bases, des halogénures d'ammonium ou par l'utilisation de solvants polaires. Cette réaction a été largement exploitée pour accéder à des dérivés optiquement actifs d'acides α -aminés.¹⁰



P. Camps *et al.* ont étudié une voie d'accès à des acides α -hydroxylés (Schéma 10) par dédoublment cinétique dynamique en transfert de phase d'un α -bromo-ester en présence d'un nucléophile peu employé en dédoublment cinétique dynamique : un phénate de sodium.¹¹ Une diastéréosélectivité satisfaisante (89-98%) a été observée pour un certain nombre de dérivés α -bromés (R = alkyle ou aromatique).



⁹ K. Koh, R.N. Ben, T. Durst *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4473-4476.

¹⁰ R.N. Ben, T. Durst *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7700-7706.

¹¹ P. Camps, F. Perez, N. Soldevilla *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1877-1894.

Une stratégie analogue faisant intervenir la dibenzylamine comme nucléophile, permet d'accéder, après hydrolyse dans des conditions non épimérisables, à des α -dibenzylaminoacides énantionpurs, qui conduisent aux acides α -aminés correspondants par hydrogénéolyse.¹²

Des 3-hydroxy-pyrrolidinones¹² et des 2-oxo-imidazolidines^{13,14} ont également été utilisées avec succès comme auxiliaires chiraux dans cette réaction. L'équipe de S. Caddick a étudié plus systématiquement le dédoublage cinétique dynamique de dérivés α -halocarbonylés d'imidazolidinones en présence de différents nucléophiles aminés, carbonés ou soufrés (Schéma 11).¹⁵

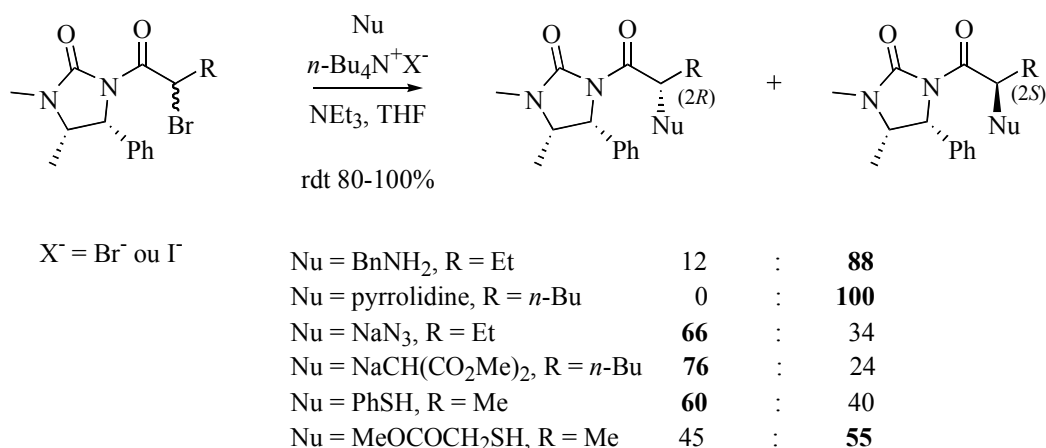


Schéma 11

Alors que les amines conduisent aux substrats de configuration (2*S*) avec des sélectivités bonnes voire excellentes (e.d. 75-100%), une inversion de diastérosélectivité est observée avec les nucléophiles anioniques (NuNa), qui induisent majoritairement la formation des produits de configuration (2*R*) avec des diastérosélectivités modestes (e.d. 31-52%).

Pour expliquer cette différence de stéréosélectivité,¹⁶ les auteurs ont suggéré (Schéma 12) pour les nucléophiles anioniques, une substitution directe de l'anion sur le substrat et préférentiellement sur la face supérieure moins encombrée de l'épimère (2*R*). Pour les dérivés aminés, un état de transition est postulé (à partir d'études de modélisation moléculaire semi-empirique PM3) avec une liaison hydrogène entre l'amine et la fonction carbonyle (basique) du cycle (Schéma 12); la stéréosélectivité de la réaction est alors guidée par les répulsions stériques et électroniques entre le brome (groupe partant) et le phényle de l'auxiliaire chiral. L'épimère (2*S*) conduit à l'état de transition diastéroisomère qui minimise ces interactions.

¹² P. Camps, F. Perez, N. Soldevilla, M. Borrego *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 493-509.

¹³ a) J.A. O'Meara, M. Jung, T. Durst *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2559-2562. b) A. Kubo, H. Kubota, M. Takahashi, K. Nunami *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4957-4960.

¹⁴ A. Kubo, H. Kubota, M. Takahashi, K. Nunami *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5830-5837 et références citées.

¹⁵ S. Caddick, C.A.M. Afonso, S.X. Candeias, P.B. Hitchcock, K. Jenkins, L. Murtagh, D. Pardoe, A. Gil Santos, N. Treweek, R. Weaving *Tetrahedron* **2001**, 57, 6589-6605 et références citées.

¹⁶ A. Gil Santos, S.X. Candeias, C.A.M. Afonso, K. Jenkins, S. Caddick, N. Treweek, D. Pardoe *Tetrahedron* **2001**, 57, 6607-6614.

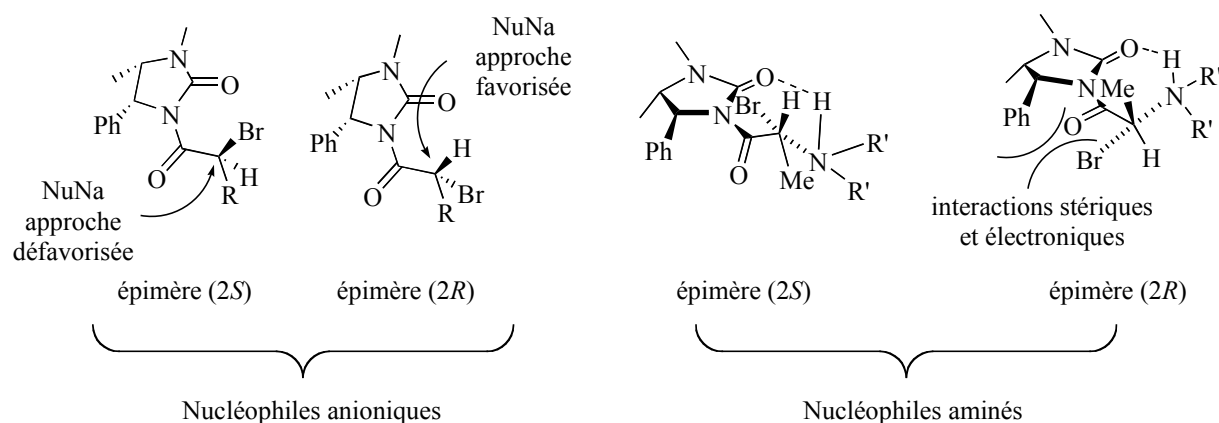


Schéma 12

Les résultats décevants observés avec les nucléophiles soufrés¹⁵ viennent renforcer les hypothèses précédentes : le thiophénol (*a priori* sous forme de thiolate dans les conditions réactionnelles) se comporte comme les anions et conduit préférentiellement au produit de configuration (*R*) (dans un rapport 60:40) alors que l'isomère (*S*) est formé avec un léger excès (e.d. 10%) lorsque le 2-thioacétate de méthyle est utilisé. Les thiols sont de moins bons donneurs d'hydrogène que les amines, ce qui peut expliquer ce manque de sélectivité, peut-être dû également à la trop grande réactivité de ce type de nucléophiles par rapport au processus d'épimérisation.

Des dérivés α -alkylés de l'acide succinique énantiomériquement enrichis (e.d. 80-92%) ont été synthétisés par l'équipe de K. Nunami *via* cette réaction en utilisant le carbanion du malonate de dibenzyle.¹⁴

Récemment, des amines immobilisées sur des résines ont été employées avec succès.¹⁷ Les excès observés sont supérieurs à ceux obtenus en solution, du fait du caractère hétérogène de la réaction et de la faible concentration d'amine nucléophile immobilisée permettant d'accroître la différence de vitesse entre l'épimérisation et la substitution.

Cette stratégie de synthèse a été exploitée par le groupe de Y.S. Park qui a remplacé l'auxiliaire chiral par des acides aminés naturels (*L*-leucine ou *L*-proline) afin de préparer des di- ou tri-peptides par substitution du brome par la dibenzylamine (Schéma 13).¹⁸

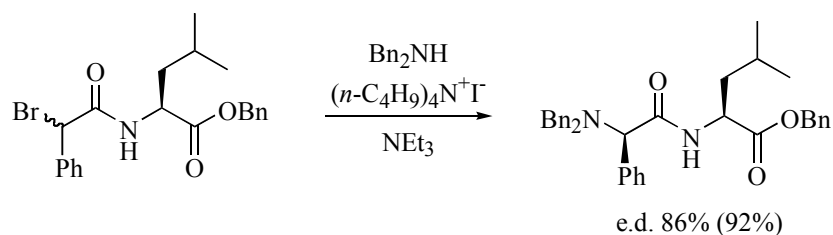


Schéma 13

Le développement de cette méthode reste limité à des systèmes peptidiques ne possédant pas d'insaturation; la réaction de débenzylation faisant appel au système Pd/C-H_2 .

¹⁷ Y. Valenrod, J. Myung, R.N. Ben *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2545-2549.

¹⁸ J. Nam, J.Y. Chang, K.S. Hahm, Y.S. Park *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7727-7730.

Des substrats achiraux ont également été déracémisés avec succès, l'induction asymétrique étant induite par des auxiliaires chiraux "externes" présents en quantités stœchiométriques ou catalytiques.

II.1.2. Dédoublément cinétique dynamique d'anions labiles.

De nombreuses études ont été menées sur l'utilisation de bases organométalliques pour réaliser une déprotonation asymétrique en présence d'un agent chiral tel que la (-)-spartéine. Si l'anion engendré n'est pas stable configurationnellement, il est alors possible d'exploiter cette propriété en synthèse asymétrique en utilisant les principes du dédoublément cinétique dynamique. Un des premiers exemples de ce type de transformation asymétrique a été rapporté en 1971 par H. Nozaki.¹⁹ La lithiation de l'éthylbenzène en présence de (-)-spartéine suivie par la neutralisation avec un excès de CO₂ a conduit à un mélange énantiomériquement enrichi d'acide 2-phénylpropanoïque (e.d. 30%).

Plusieurs groupes se sont intéressés depuis à cette séquence lithiation/substitution énantiosélective faisant intervenir la (-)-spartéine.²⁰ P. Beak *et al.* ont exploité l'instabilité configurationnelle de l'anion lithié dérivé de la 2-éthylbenzamide de *N,N*-diisopropyle complexé à la (-)-spartéine en le faisant réagir avec divers électrophiles pour synthétiser une famille de produits optiquement enrichis (Schéma 14).²¹ La nature de l'électrophile joue sur l'énantiosélectivité, les électrophiles chlorés conduisant aux meilleurs excès (e.e. > 80%) ; l'acétone conduisant à l'alcool tertiaire correspondant avec un e.e. médiocre (e.e. 40%).

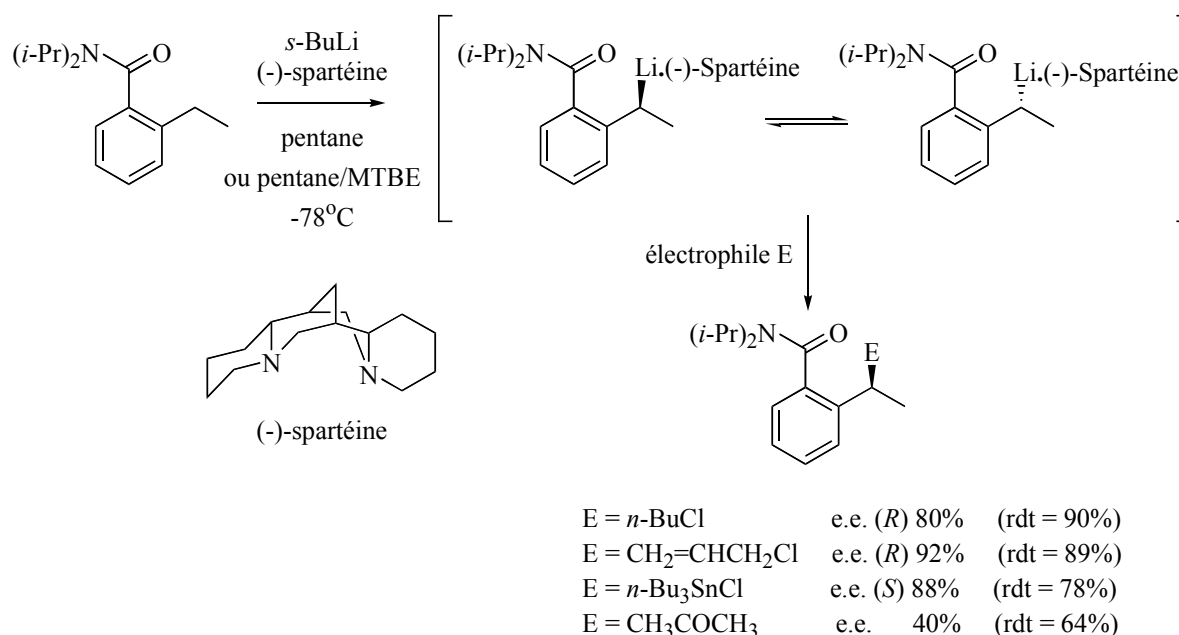


Schéma 14

Les auteurs ont démontré que pour ce substrat, les deux complexes diastéréoisomères substrat-Li.(-)-spartéine se formaient et étaient en équilibre permanent en solution ; un de ces

¹⁹ H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori *Tetrahedron* **1971**, 27, 905- 913.

²⁰ a) M. Schlosser, D. Limat *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12342-12343. b) B. Kaiser, D. Hoppe *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 323-325.

²¹ S. Thayumanavan, A. Basu, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8209-8216.

diastéréoisomères réagissant préférentiellement avec l'électrophile, en particulier pour des raisons de gêne stérique.

Les ligands phosphorés chiraux interviennent dans de nombreuses réactions asymétriques catalytiques ; ils ont connu un essor considérable ces deux dernières décennies. En 1998, T. Livinghouse a rapporté la synthèse d'une série de complexes chiraux phosphine-borane, avec la chiralité portée par l'atome de phosphore, par dédoublément cinétique dynamique d'un précurseur phosphine-borane racémique. La séquence lithiation/alkylation est réalisée avec un excellent contrôle de la sélectivité (e.e. 82-95%) (Schéma 15).²²

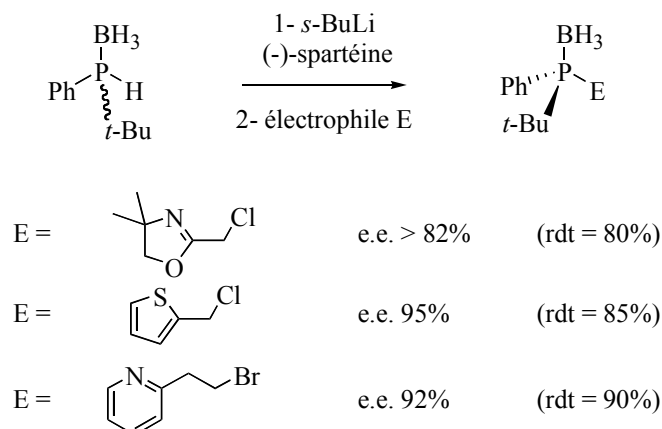


Schéma 15

II.1.3. Autres exemples.

Différents δ -lactames bicycliques énantiopurs ont été synthétisés par cyclodéshydratation de γ -aryl- δ -oxo-esters racémiques en présence de (*S*)-phénylglycinol par un processus de dédoublément cinétique dynamique (Schéma 16).^{23,24} Cette stratégie a été appliquée à la synthèse de 3-arylpipéridines et en particulier au (-)-3-PPP, une molécule possédant des propriétés anti-psychotiques.

Dans cette réaction (Schéma 16), les deux imines **A** diastéréoisomères initialement formées, sont en équilibre *via* l'énamine **B**. Quatre oxazolidines peuvent exister en équilibre avec ces deux imines **A** ; seules deux oxazolidines peuvent donner lieu à la formation du lactame correspondant et la formation du produit majoritaire résulte d'une lactamisation plus rapide de l'oxazolidine, liée à une substitution plus facile de l'azote sur l'ester.

²² B. Wolfe, T. Livinghouse *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116-5117.

²³ M. Amat, M. Canto, N. Llor, C. Escolano, E. Molins, E. Espinosa, J. Bosch *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5343-5351.

²⁴ M. Amat, M. Canto, N. Llor, V. Ponzio, M. Pérez, J. Bosch *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 335-338.

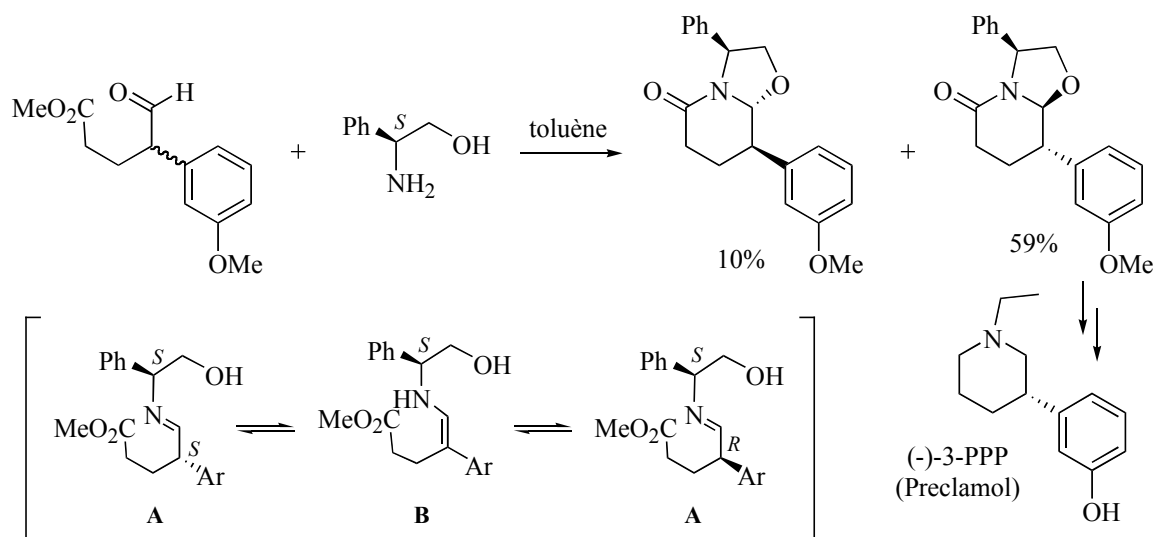


Schéma 16

Pour la première fois, en 2000, K.R. Rao *et al.* ont décrit la synthèse de β -amino-alcools énantipurs à partir d'époxydes terminaux racémiques, faciles d'accès, en utilisant une β -cyclodextrine comme inducteur chiral (Schéma 17).²⁵ Les aryloxy-époxydes terminaux sont en effet d'excellents substrats pour former des inclusions dans les β -cyclodextrines par la partie aromatique qui s'insère dans la cavité. Le groupe fonctionnel interagit par liaison hydrogène avec les fonctions hydroxyles à l'extérieur de la cavité. Dans des conditions de réaction sans solvant, lorsque ces complexes [β -cyclodextrine-époxyde racémique] sont mis en présence d'une amine externe, cette dernière réagit alors quasi-exclusivement avec l'isomère (*R*) de l'époxyde (sa géométrie compatible avec la cavité de la β -cyclodextrine exalte sa réactivité) pour conduire au β -amino-alcool de configuration (*R*). La racémisation intervient spontanément dans les conditions réactionnelles.

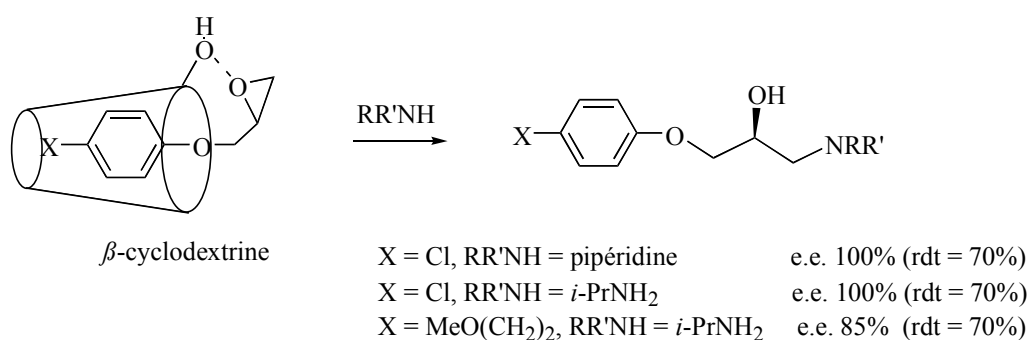


Schéma 17

Les dérivés du Cinchona ont été utilisés avec succès par l'équipe de L. Deng pour réaliser la racémisation *in situ* de 5-aryl-1,3-dioxolane-2,4-diones et simultanément catalyser leur ouverture énantiosélective (Schéma 18).²⁶ Ils ont ainsi synthétisé des α -hydroxy-acides aromatiques optiquement actifs, motifs structuraux de nombreuses molécules bioactives.

²⁵ L.R. Reddy, N. Bhanumathi, K.R. Rao *Chem. Commun.* **2000**, 2321-2322.

²⁶ L. Tang, L. Deng *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2870-2871.

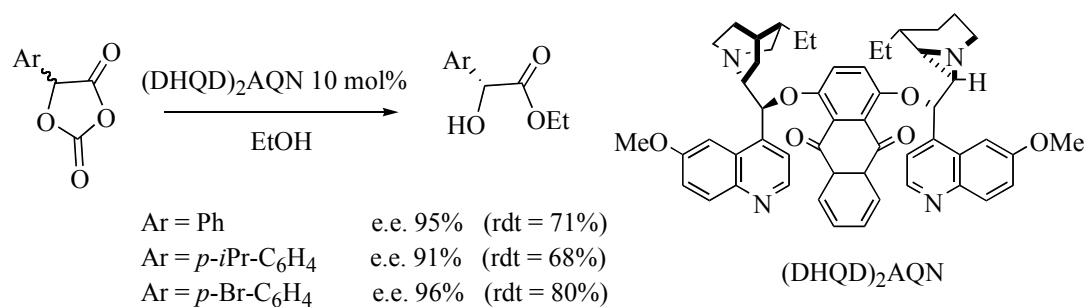


Schéma 18

Cette stratégie efficace a été étendue à d'autres substrats, en particulier des dérivés d'acides-amino, afin de synthétiser une série d' α -aryl- ou α -hétéroaryl-amino-acides énantiomériquement enrichis (Schéma 19).²⁷

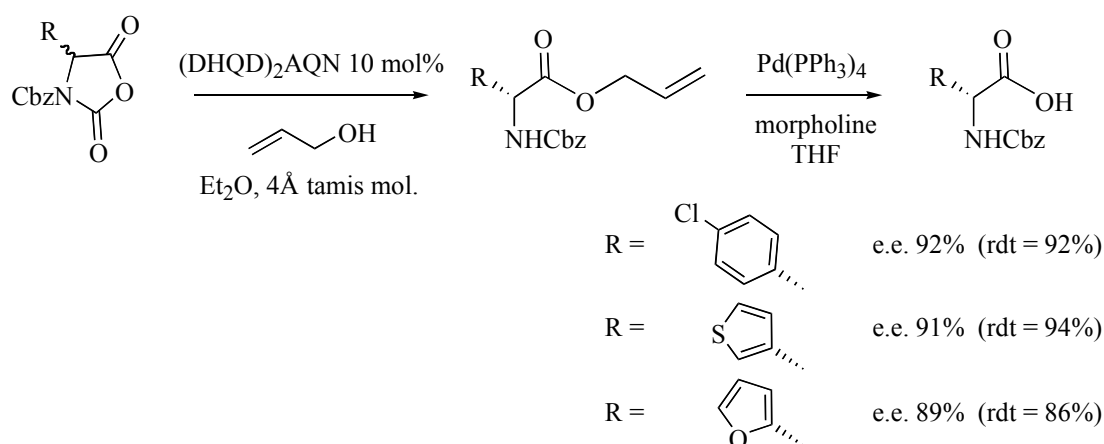


Schéma 19

Cette présentation n'est pas exhaustive et de nombreux autres exemples de dédoublément cinétique dynamique faisant intervenir des auxiliaires chiraux ont été rapportés dans la littérature et recensés dans des revues récentes.^{8f,c}

II.2. Réactions enzymatiques.

Ces dernières années, la biocatalyse en synthèse organique s'est fortement développée, centrée quasi-exclusivement sur le dédoublément cinétique en milieu organique à l'aide d'enzymes.²⁸ Un certain nombre d'équipes se sont depuis intéressées au dédoublément cinétique dynamique chimioenzymatique qui allie un dédoublément cinétique enzymatique "classique" à une méthode de racémisation *in situ*. La méthode la plus commune et peut-être la plus facile à mettre en œuvre est la combinaison d'une enzyme et d'une base en quantité catalytique. Cependant, les enzymes sont, pour la majorité d'entre elles, stables à des pH voisins de 7 ; ce qui limite *a priori* cette stratégie à des substrats qui possèdent un centre stéréogène labile avec un proton acide tels que les β -céto-esters ou acides α -substitués. De nouveaux types de substrats plus adaptés au DCD et/ou des agents de racémisation compatibles avec la présence d'enzymes ont également été proposés.

²⁷ J. Hang, H. Li, L. Deng *Org. Lett.* **2002**, 4, 3321-3324.

²⁸ K. Faber *Biotransformations in Organic Chemistry*, 4^{ème} Ed., Springer-Verlag, **2000**.

II.2.1. Déracémisation d'alcools secondaires par acylation.

De multiples études ont été conduites avec l'acétate de vinyle comme donneur d'acétyle irréversible soit en combinaison avec un réactif capable d'induire la racémisation soit sur des substrats possédant un centre stéréogène labile.

Par exemple, un précurseur énantiotpur de (-)-oxodicyclopentadiènes a été synthétisé à partir d'un tricycle acyloïne racémique en présence de lipase *PS* (*Pseudomonas species* immobilisée), de triéthylamine et d'acétate de vinyle (Schéma 20).²⁹ L'équilibre entre les deux acyloïnes *via* un ène-diols *meso*, équilibre dynamique fortement accéléré par la présence de la base, permet le DCD. En effet, sans base, seul un dédoublément cinétique est observé. L'acétate *endo* est formé avec une excellente énantiosélectivité (e.e. 97%) et un rendement de 75%.

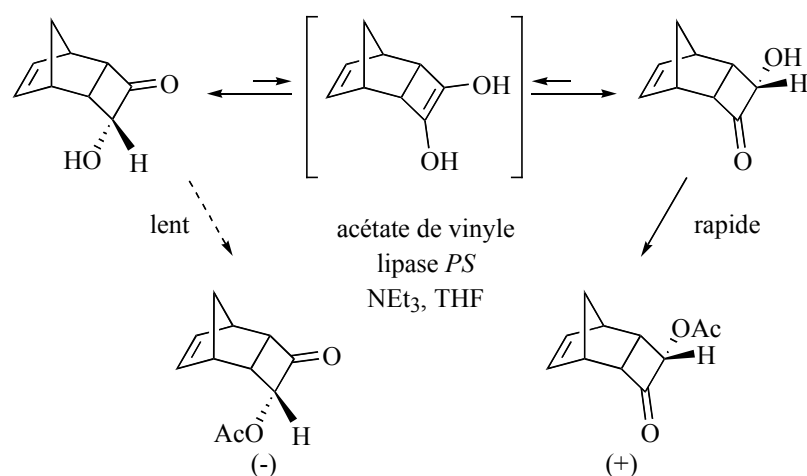


Schéma 20

Cette technique de déracémisation peut également être appliquée à des thiols ou des amines en exploitant leurs propriétés de racémisation facile, par phénomène de dissociation-recombinaison. C.M. Rayner *et al.* ont décrit le premier exemple de DCD d'hémithioacétals formés *in situ* par acétylation énantiosélective.³⁰ Les hémithioacétals racémiques sont synthétisés par simple mélange d'un thiol et d'un aldéhyde. Dans les conditions réactionnelles, l'isomère (*S*) est préférentiellement acétylé ; l'isomère (*R*) non reconnu par l'enzyme (lipase *PS*) est racémisé par un processus de dissociation-recombinaison catalysé par du gel de silice. Cette stratégie permet d'accéder à des α -acétoxy-thioéthers avec d'excellentes énantiosélectivités et des rendements supérieurs à 50%.

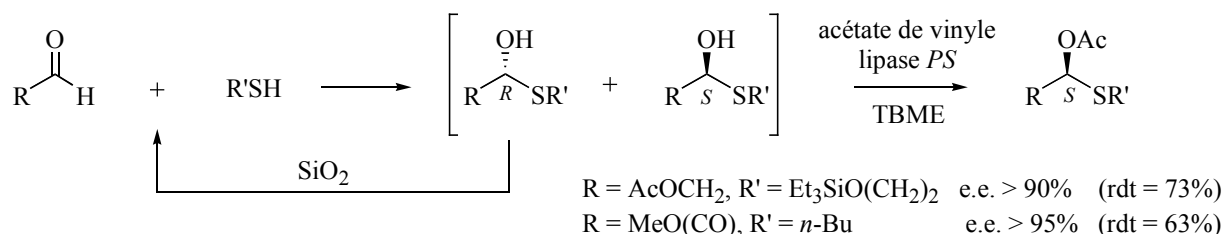


Schéma 21

²⁹ T. Taniguchi, K. Ogasawara *Chem. Commun.* **1997**, 1399-1400.

³⁰ S. Brand, M.F. Jones, C.M. Rayner *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8493-8496.

L'équipe de B.L. Feringa a utilisé des lipases pour réaliser le dédoublément cinétique dynamique efficace de toute une gamme d'hydroxy-cétones conjuguées cycliques en exploitant l'acidité du proton en position δ de la lactone (Schéma 22). Les hétérocycles énantio-purs obtenus (5-acyloxy-2(5*H*)-furanones,³¹ 5-acyloxy-pyrrolinones^{31a,32} et 6-acyloxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-one³³) sont des synthons chiraux à fort potentiel puisqu'ils interviennent dans la synthèse de lignanes, d'analogues de la podophyllotoxine.

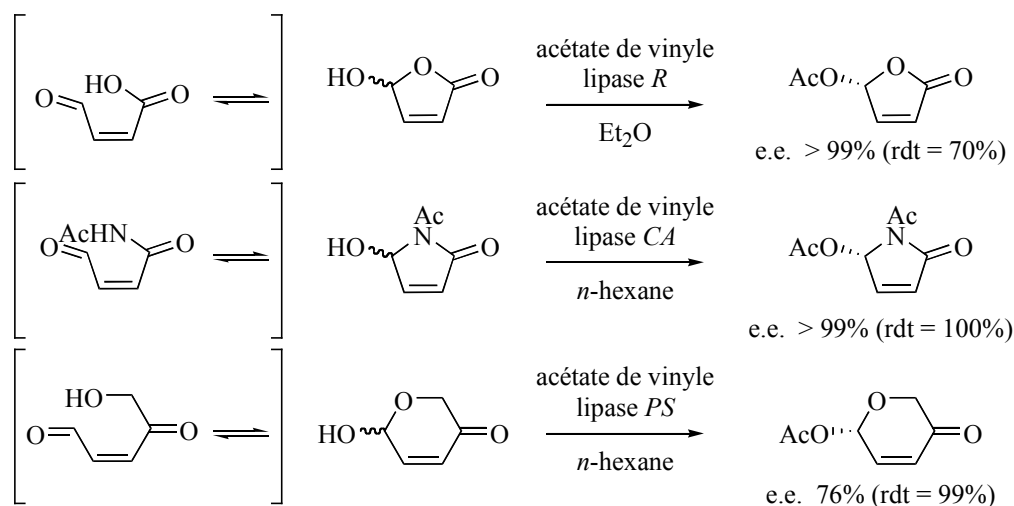


Schéma 22

II.2.2. Hydrolyse, transestérification, aminolyse.

Les lipases ont largement été utilisées pour le dédoublément cinétique dynamique d'esters, d'amides ou de thioesters par hydrolyse, transestérification ou aminolyse, en particulier sur des substrats α -substitués facilement éno lisables.^{8d}

D.G. Drueckhammer est le premier à s'intéresser plus spécifiquement au DCD de thioesters soit par hydrolyse soit par transestérification (Schéma 23).³⁴ Dans des conditions non racémisantes, un simple dédoublément cinétique est observé ; par contre, si une quantité substœchiométrique (0.5 équivalent) de base (trioctylamine) est ajoutée, un processus dynamique se produit avec d'excellentes conversions (> 90%); celui-ci est rendu possible par le caractère acide du proton en position α . Ce système réactionnel implique un milieu biphasique : une phase aqueuse à pH = 7 pour permettre la survie des enzymes et une phase organique dans laquelle se produit la racémisation.

³¹ a) H. Van der Deen, A.S. Cuiper, R.P. Hof, A. Van Oeveren, B.L. Feringa, R.M. Kellogg *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3801-3803. b) J. Brinksma, H. Van der Deen, A. Van Oeveren, B.L. Feringa *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4159-4163.

³² A.D. Cuiper, M.L.C.E. Kouwijzer, P.D.J. Grootenhuis, R.M. Kellogg, B.L. Feringa *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9529-9537.

³³ M. Van den Heuvel, A.D. Cuiper, H. Van der Deen, R.M. Kellogg, B.L. Feringa *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1655-1658.

³⁴ a) D.S. Tan, M.M. Günter, D.G. Drueckhammer *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9093-9094. b) P.J. Um, D.G. Drueckhammer *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5604-5610.

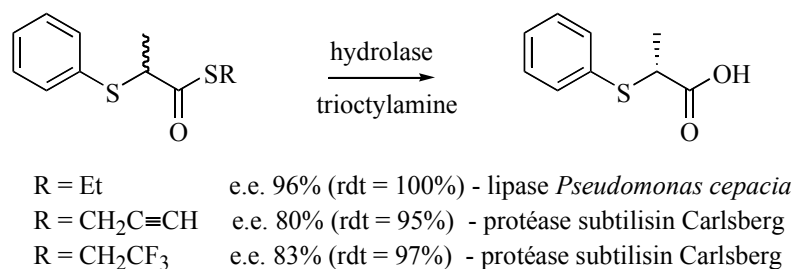


Schéma 23

Certains de ces substrats thioesters (par exemple : les 2-aryloxy-thiopropoates d'éthyle) ne sont pas suffisamment "acides" pour induire un DCD efficace ; la racémisation est trop lente et un certain pourcentage d'hydrolyse non-enzymatique est observé. Pour contourner ce problème, une transestérification en présence de *n*-butanol, de triéthylamine et d'une lipase *PS* a été mise au point permettant d'accéder à l'ester correspondant avec des énantiosélectivités satisfaisantes (e.e. 75%) et des conversions quasi-totales (98%) (Schéma 24). Cet ester butylique enrichi peut alors être engagé dans une réaction d'hydrolyse enzymatique, à l'aide de la même enzyme, dans des conditions non racémisantes, pour conduire à l'acide attendu avec une excellente sélectivité lorsque la conversion est stoppée à 81%.

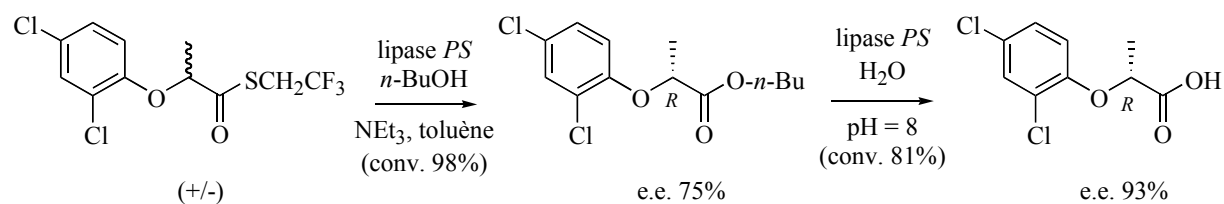


Schéma 24

Une racémisation induite par une substitution nucléophile de type S_N2 a été utilisée pour le dédoublement cinétique dynamique d'un α-bromo-ester par hydrolyse enzymatique (Schéma 25).³⁵ Cette stratégie est basée sur la substitution d'un dérivé halogéné secondaire par le même halogénure. Cette approche est rendue possible grâce à la plus faible réactivité vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile de l'α-bromo-acide (Schéma 25). L'acide de configuration (*S*) est alors synthétisé avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique moyen de 79%. La source de bromure retenue dans cette réaction est dérivée de la résine de Wang.

³⁵ M.M. Jones, J.M.J. Williams *Chem. Commun.* **1998**, 2519-2520.

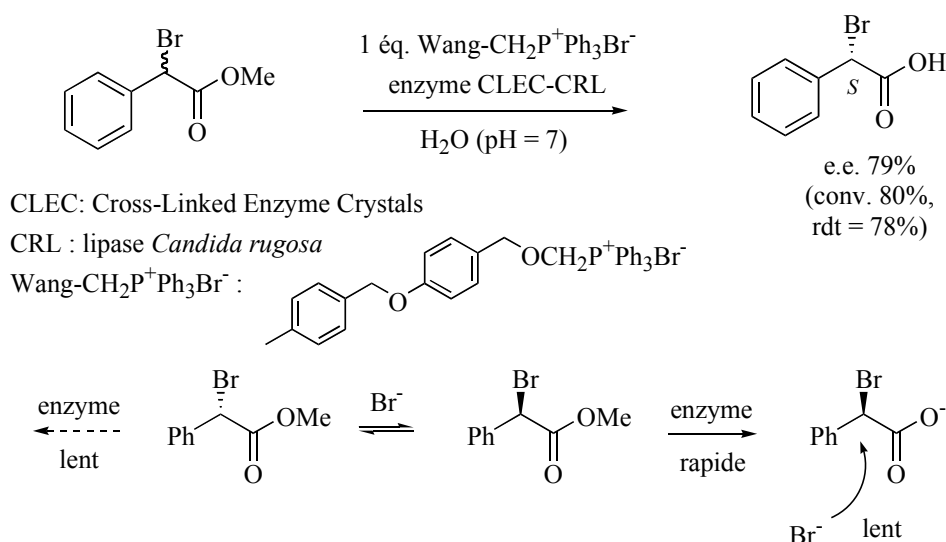


Schéma 25

Plus récemment, cette réaction a été étendue à des α -chloro-esters³⁶ et l'équipe de N.M. Kostic³⁷ a décrit pour la première fois, l'utilisation d'une enzyme encapsulée dans un gel de silice supporté pour réaliser, selon le même principe, l'aminolyse du 2-chloropropionate d'éthyle avec de bonnes sélectivités et des rendements plus satisfaisants que ceux obtenus avec les enzymes libres (Schéma 26).

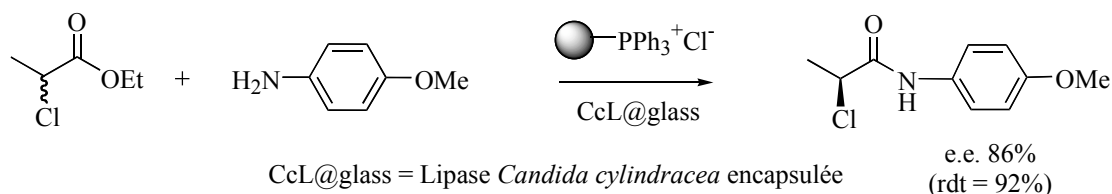


Schéma 26

II.2.3. Réactions originales de DCD enzymatique.

R.A. Sheldon *et al.* ont utilisé lors du dédoublément cinétique dynamique de l'ester méthylique de la phénylglycine une méthode de racémisation biomimétique, basée sur la formation de la base de Schiff, à l'aide de pyridoxal ou de salicylaldéhyde (Schéma 27).³⁸ La *D*-phénylglycinamide est obtenue avec un excès énantiomérique de 88% avec un rendement de 85%.

³⁶ L. Haughton, J.M.J. Williams *Synthesis* **2001**, 943-946.

³⁷ J.D. Badjic, E.N. Kadnikova, N.M. Kostic *Org. Lett.* **2001**, 3, 2025-2028.

³⁸ M.A. Wegmans, M.A.P.J. Hacking, J. Rops, P. Pereira, F. Van Rantwijk, R.A. Sheldon *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1739-1750.

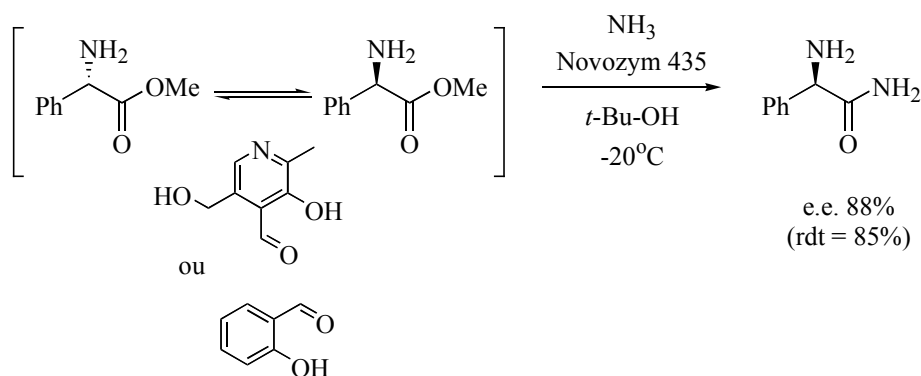


Schéma 27

En 2002, l'équipe de R. Furstoss a décrit le premier exemple de dédoublément cinétique dynamique chimioenzymatique lors d'une réaction d'oxydation de Bayer-Villiger (Schéma 28).³⁹ En effectuant ces réactions à des pH suffisamment élevés (pH 9) afin de se placer dans des conditions réactionnelles optimales (avec un processus de racémisation plus rapide que la consommation de produit) et en utilisant une *Escherichia Coli* recombinée qui surexprime la cyclohexanone-monooxygénase, la (*R*)-6-(benzyloxyméthyl)cyclopentanone est obtenue avec une excellente énantiosélectivité et un rendement de 85%. Cependant, cette réaction n'a pas été étendue à d'autres cétones.

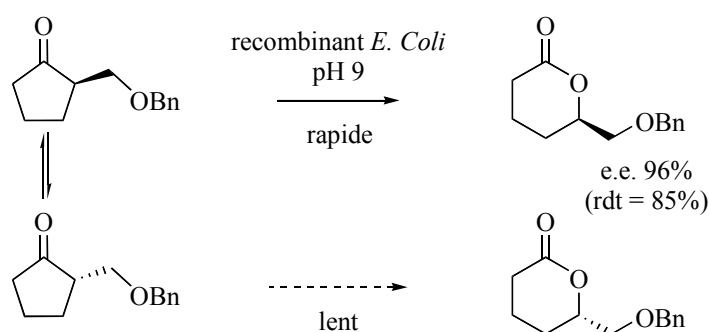


Schéma 28

Ces dix dernières années, un concept très élégant est apparu en catalyse asymétrique : il allie la combinaison dans un même réacteur, d'un biocatalyseur enzymatique et d'un catalyseur chimique conduisant à une déracémisation efficace par dédoublément cinétique dynamique.⁴⁰

II.3. Réactions tandem : enzymes associées à des métaux de transition.

Dès 1996, l'équipe de J. Williams a démontré la compatibilité des deux systèmes : enzymes et complexes de métaux de transition en décrivant le premier exemple de DCD chimioenzymatique d'acétates allyliques par hydrolyse. Cette réaction faisait appel à une

³⁹ N. Berezina, V. Alphand, R. Furstoss *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1953-1955.

⁴⁰ Revues récentes: a) O. Pamies, J.E. Bäckvall *TRENDS in Biotechnology* **2004**, 22, 130-135. b) O. Pamies, J.E. Bäckvall *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3247-3261. c) F.F. Huerta, A.B.E. Minidis, J.E. Bäckvall *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 321-331.

lipase comme biocatalyseur et un complexe de palladium (II) comme catalyseur induisant la racémisation *via* un complexe π -allyle (Schéma 29).⁴¹

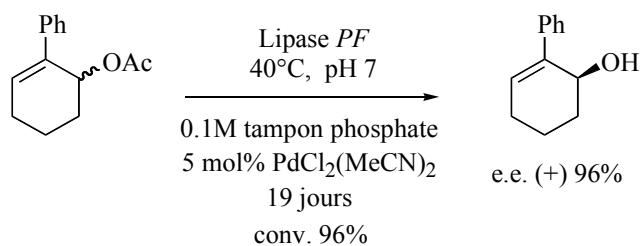


Schéma 29

Cependant, ce système très élégant avait deux limitations majeures : une efficacité sur un nombre restreint de substrats et des temps de réaction extrêmement longs du fait d'un processus de racémisation lent.

A ce jour, seulement deux méthodes de racémisation faisant appel à des métaux de transition ont été appliquées en combinaison avec un dédoublément cinétique enzymatique :

- une racémisation *via* un complexe π -allyle, le métal le plus communément utilisé étant le palladium (Schéma 30 (a), racémisation de substrats allyliques (le plus généralement, des esters allyliques)),
- une racémisation *via* un transfert d'hydrure, essentiellement catalysée par le ruthénium ou le palladium (Schéma 30 (b), racémisation d'alcools ou d'amines).

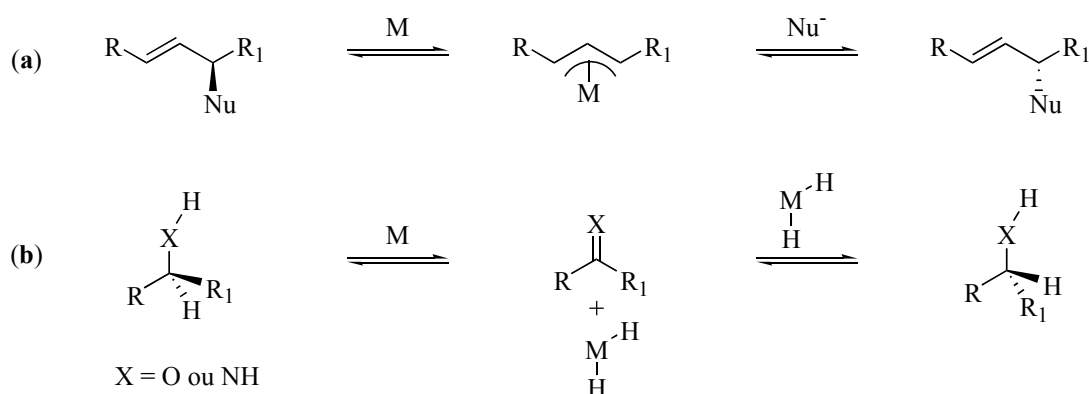


Schéma 30

Le premier exemple de DCD chimioenzymatique *via* un transfert d'hydrure a également été décrit par J. Williams. Il a combiné la racémisation du 2-phényléthanol à l'aide de différents complexes métalliques (Al, Ir, Rh, Ru) avec la transestérification de celui-ci en présence de lipase et d'acétate de vinyle.⁴² Une quantité stœchiométrique de cétone correspondante (médiator d'hydrogène) et de base semblait nécessaire à l'obtention d'une racémisation efficace. Même si les résultats étaient modérés en terme de rendement (e.e. 98%, rdt 60%), ils étaient encourageants et démontraient la faisabilité de ce concept particulièrement élégant. *A priori* la combinaison, dans un même réacteur, d'enzymes et de catalyseurs chimiques représentait un certain défi.

⁴¹ J.V. Allen, J.M.J. Williams *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1859-1862.

⁴² P.M. Dinh, J.A. Howarth, A.R. Hudnott, J.M.J. Williams *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7623-7626.

II.3.1. Conditions requises pour un dédoublément cinétique dynamique chimioenzymatique efficace.^{40b}

Le choix de la méthode de racémisation est crucial. Le catalyseur ne doit pas influencer la sélectivité ou l'activité de l'enzyme sélectionnée. De plus, la plupart des enzymes utilisées fonctionnent dans des conditions relativement douces (température, pression...) ; donc pour être compatibles, les procédés de racémisation doivent se dérouler en une étape, dans les conditions du milieu enzymatique. En particulier, la racémisation est souvent plus rapide à haute température mais avec le risque de dénaturation des enzymes. Par immobilisation de ces dernières, leur résistance à des températures plus élevées peut être accrue ; la limite de température se situant autour de 60-80°C.^{40b}

D'autres paramètres sont également à prendre en compte, en particulier le solvant ou la nature du donneur d'acyle. Par exemple, l'activité des lipases est accrue dans les solvants non protiques tels que l'hexane ou les éthers aliphatiques ; cependant du fait de la faible solubilité des catalyseurs dans ces milieux, la racémisation est très lente.⁴³ Par ailleurs, l'emploi d'acétates d'alcényles (couramment utilisés dans le dédoublément enzymatique) qui possèdent un proton en α de l'atome d'oxygène est plus difficile du fait de réactions secondaires entre les catalyseurs métalliques et les produits issus de ces acétates après l'étape d'estérification.⁴⁴ Un médiateur d'hydrogène (ex : la benzophénone) est alors nécessaire. L'équipe de J.E. Bäckvall, qui a largement contribué au développement de cette méthodologie,⁴⁴ a retenu l'acétate *p*-chlorophényle (4-Cl-C₆H₄-OAc) comme donneur d'acyle et développé un catalyseur binucléaire de ruthénium extrêmement efficace (Schéma 30), compatible avec un milieu enzymatique.^{45,46} L'originalité de ce système repose sur le fait qu'un des oxygènes du catalyseur joue le rôle de base permettant la racémisation des substrats.

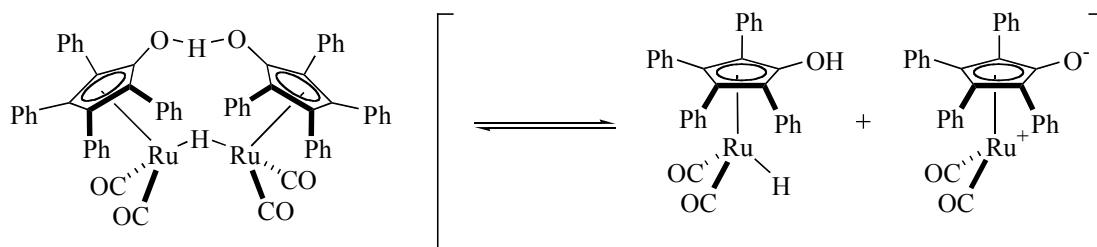


Schéma 31

II.3.2. Différents exemples de réactions tandem.

Le système mis au point par J.E. Bäckvall *et al.* a permis la déracémisation de toute une gamme d'alcools racémiques fonctionnalisés, précurseurs clés de synthons chiraux à haute valeur ajoutée pour la synthèse asymétrique (Schéma 32). Un dédoublément cinétique dynamique efficace de dérivés d'acides β -, γ -⁴⁷ ou δ -hydroxylés,⁴⁶ de β -azido-⁴³ ou β -halo-

⁴³ O. Pamies, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4022-4025.

⁴⁴ a) A.L.E. Larsson, B.A. Parsson, J.E. Bäckvall *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1211-1212. b) B.A. Parsson, A.L.E. Larsson, M. Le Ray, J.E. Bäckvall *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1645-1650.

⁴⁵ a) F.F. Huerta, J.E. Bäckvall *Org. Lett.* **2001**, 3, 1209-1212. b) O. Pamies, J.E. Bäckvall *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 947-952.

⁴⁶ O. Pamies, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1261-1265.

⁴⁷ A.B.L. Runmo, O. Pamies, K. Faber, J.E. Bäckvall *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2983-2986.

alcools,⁴⁸ de phosphonates α - ou β -hydroxylés⁴⁹ a été réalisé avec généralement de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités.

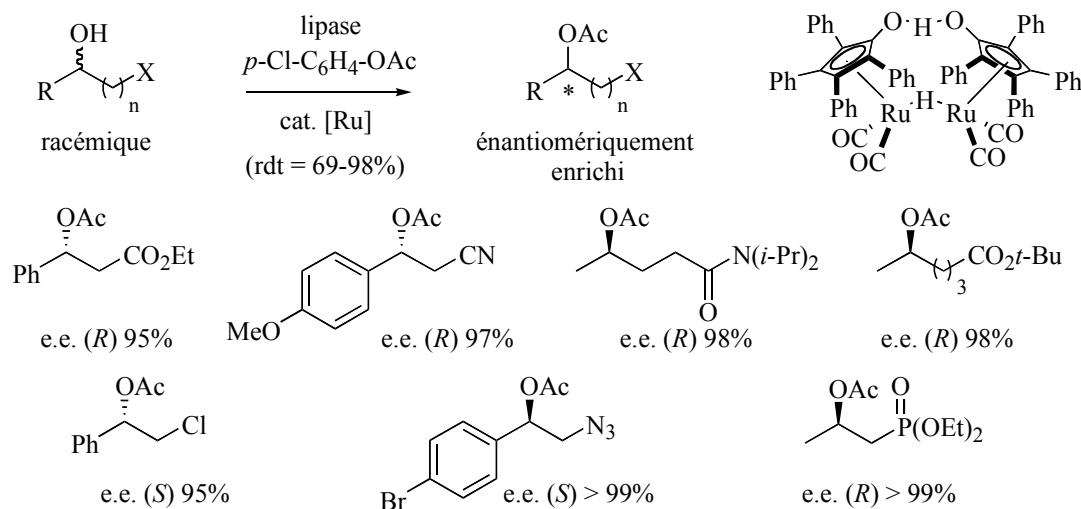


Schéma 32

La même stratégie a également été testée sur des diols symétriques sous forme d'un mélange *meso/dl* (Schéma 33).⁵⁰ Les produits (*R,R*)-diacétates énantiomériquement enrichis (e.e. *meso* > 96%) ont été obtenus avec des rendements corrects (50-78%).

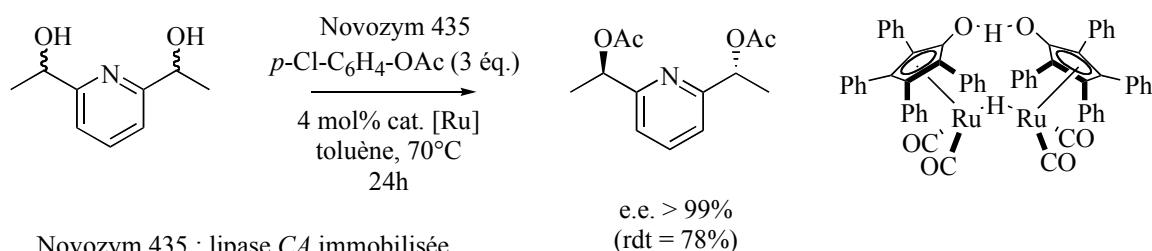


Schéma 33

L'équipe de M.J. Kim et J. Park a développé un catalyseur mononucléaire de ruthénium pour ces réactions tandem, qui permet de conduire les réactions à température ambiante - à la différence du système décrit par J.E. Bäckvall (Schéma 34).⁵¹ Ce système catalytique est de plus compatible avec l'acétate d'isopropényle, qui est plus réactif et qui permet l'utilisation de moindres quantités d'enzymes. La base ou l'addition de tamis moléculaire s'avère indispensable à la réaction mais aucune rationalisation de ce phénomène n'a été avancée par les auteurs.

⁴⁸ O. Pamies, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9006-9010.

⁴⁹ O. Pamies, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4825-4818.

⁵⁰ a) B.A. Persson, F.F. Huerta, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5237-5240. b) M. Edin, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2216-2222.

⁵¹ J.H. Choi, Y.H. Kim, S.H. Nam, S.T. Shin, M.J. Kim, J. Park *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2373-2376.

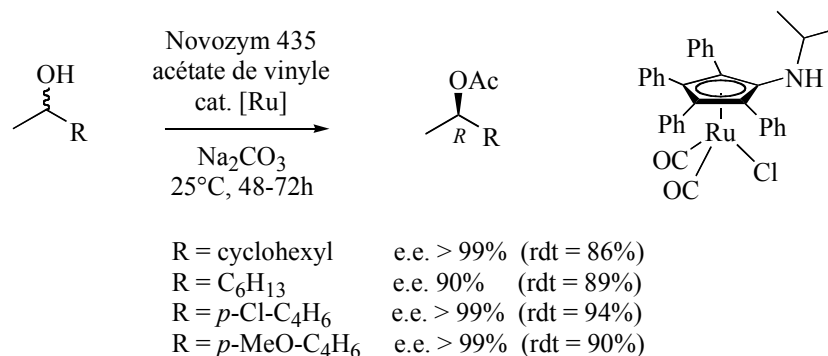


Schéma 34

Toutes les études de déracémisation d'alcools secondaires ont été menées avec des lipases qui conduisent à l'obtention des dérivés énantiopurs de configuration (*R*). M.J. Kim et J. Park ont récemment combiné leur catalyseur de ruthénium avec des subtilisins (protéases) qui sont sélectives de l'énantiomère (*S*).⁵² Ces enzymes ont été peu employées du fait de leurs plus faibles activités et sélectivités (par rapport aux lipases) dans les systèmes non-aqueux. Ils ont remarqué que l'activité dans le THF de ces enzymes pouvait être accrue (4000 fois environ) par traitement avec un surfactant non ionique.⁵² Ainsi les produits de configuration (*S*) ont pu être obtenus avec d'excellentes énantiosélectivités en utilisant le TFEB (butanoate de trifluoroéthyle) comme agent acylant (Schéma 35).

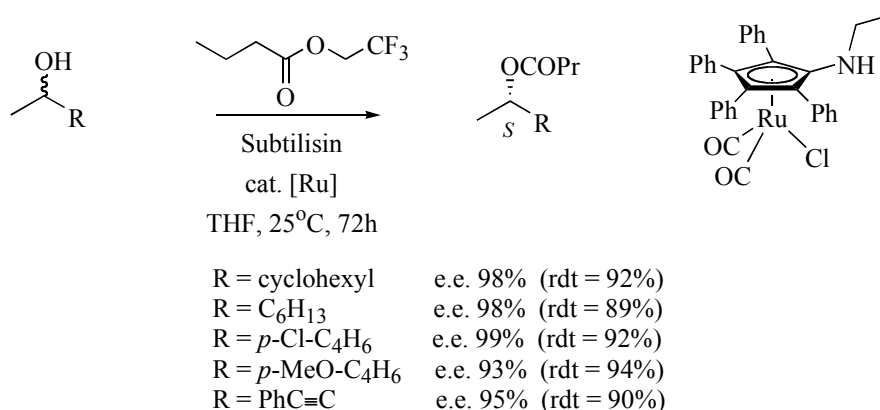


Schéma 35

Donc, par simple choix de l'enzyme, il est possible d'accéder sélectivement par ce système aux dérivés acétylés de configuration (*R*) ou (*S*).

Il est également possible de transformer *via* un processus de dédoublement cinétique dynamique chimioenzymatique des oximes en amines optiquement actives en combinant une lipase *CA* immobilisée (Novozym 435) et du palladium sur charbon sous pression atmosphérique d'hydrogène (Schéma 36).⁵³ La présence d'une amine tertiaire accélère fortement la racémisation et évite de plus l'élimination réductrice de l'amine.

⁵² M.J. Kim, Y.I. Chung, Y.K. Choi, H.K. Lee, D. Kim, J. Park *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11494-11495.

⁵³ Y.K. Choi, M.J. Kim, Y. Ahn, M.J. Kim *Org. Lett.* **2001**, 3, 4099-4101.

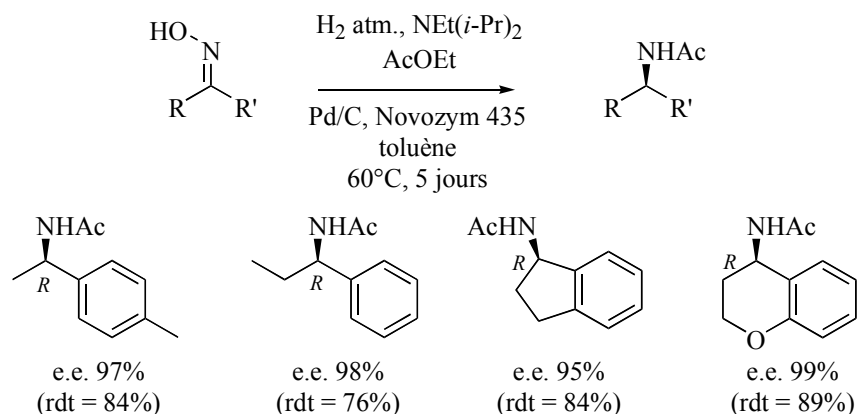


Schéma 36

M.J. Kim *et al.* ont également amélioré le système développé par J. Williams pour le DCD d'acétates allyliques à l'aide de palladium.⁵⁴ Il utilise un complexe de palladium (0) : $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-dppf}$ (Schéma 37). Trois équivalents de dppf sont ajoutés par complexe de palladium afin de limiter les réactions secondaires d'élimination et de substitution. Une série d'acétates allyliques linéaires a été déracémisée avec d'excellentes énantiosélectivités (e.e. 95-99%).

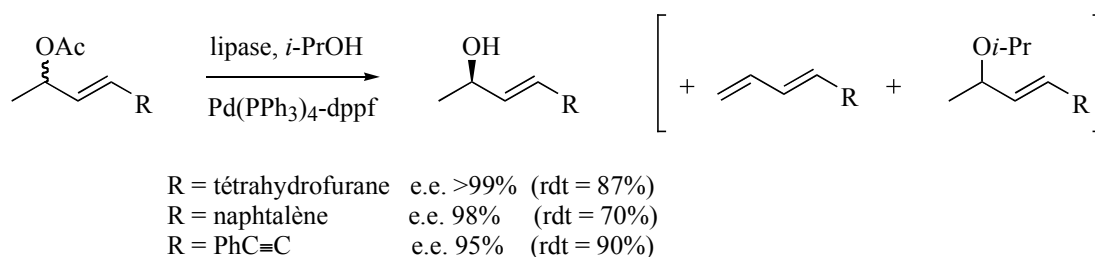


Schéma 37

Le dédoublément cinétique dynamique impliquant des réactions tandem se révèle une méthode très élégante et efficace mais qui reste encore réservée à une catégorie relativement restreinte de substrats.

II.4. Catalyseurs métalliques chiraux : quelques avancées récentes.

En plus des réactions générales décrites ci-dessus, un certain nombre d'exemples plus spécifiques de dédoubléments ou de transformations asymétriques cinétiques dynamiques faisant appel à des catalyseurs métalliques ont été décrits.

S.L. Buchwald a envisagé le DCD de 3,5-dialkylcyclopenténones racémiques en utilisant un système catalytique au cuivre (*(S)*-*p*-tol-BINAP/CuCl/NaOt-Bu) et un réducteur en quantité stœchiométrique (PMHS = poly(méthyl)hydroxysilane) (Schéma 38).⁵⁵ Il s'agit du seul exemple de contrôle en une étape de deux centres stéréogènes non-adjacents dans une

⁵⁴ Y.K. Choi, J.H. Suh, D. Lee, I.T. Lim, J.Y. Jung, M.J. Kim *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8423-8424.

⁵⁵ V. Jurkauskas, S.L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2892-2893.

dialkylcyclopenténone. Des degrés élevés de sélectivité sont obtenus (e.d. 82-93%, e.e. 91-94%).

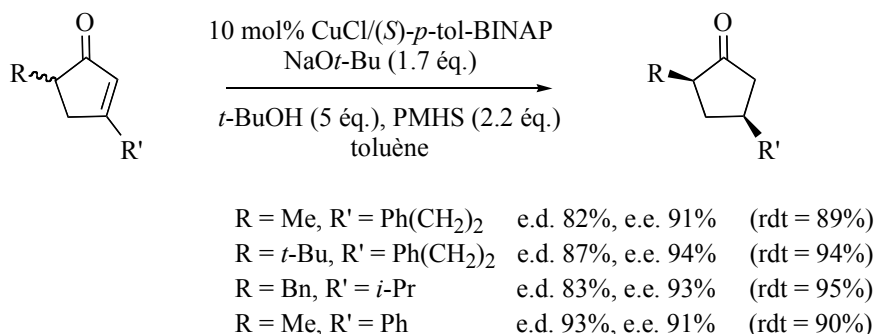


Schéma 38

K. Mikami a synthétisé des esters alléniques énantiomériquement enrichis par réduction au iodure de samarium de phosphates ou éthers propargyliques *via* dédoublément cinétique dynamique en présence d'une source chirale de protons (alcools ou diols chiraux) (Schéma 39).⁵⁶

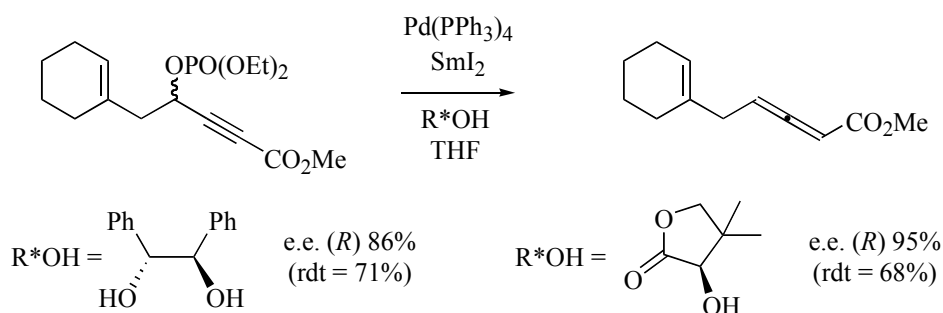


Schéma 39

Le mécanisme invoqué par les auteurs pour expliquer la stéréosélectivité observée est le suivant : addition oxydante du Pd(0) sur les phosphates propargyliques racémiques conduisant à des allényl-palladium (II) qui sont ensuite réduits par le Sm(II) permettant de régénérer le Pd(0). Les espèces carbanioniques du Sm(III) formées racémisent *in situ* (Schéma 40) ; elles sont de plus fortement oxophiles et acides de Lewis. Les diols chiraux, source de protons, alors introduits dans le milieu se chélatent extrêmement facilement à ces espèces Sm(III) et créent un environnement chiral favorable à une induction asymétrique.

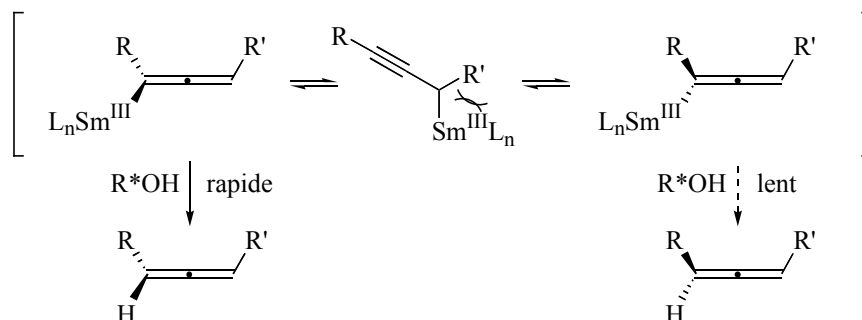


Schéma 40

⁵⁶ K. Mikami, A. Yoshida *Tetrahedron* **2001**, 57, 889-898.

Des diamines vicinales ont été synthétisées stéréosélectivement par le groupe de G.R. Cook par substitution allylique catalysée par le palladium de 5-vinyloxazolidinones chirales (Schéma 41).⁵⁷

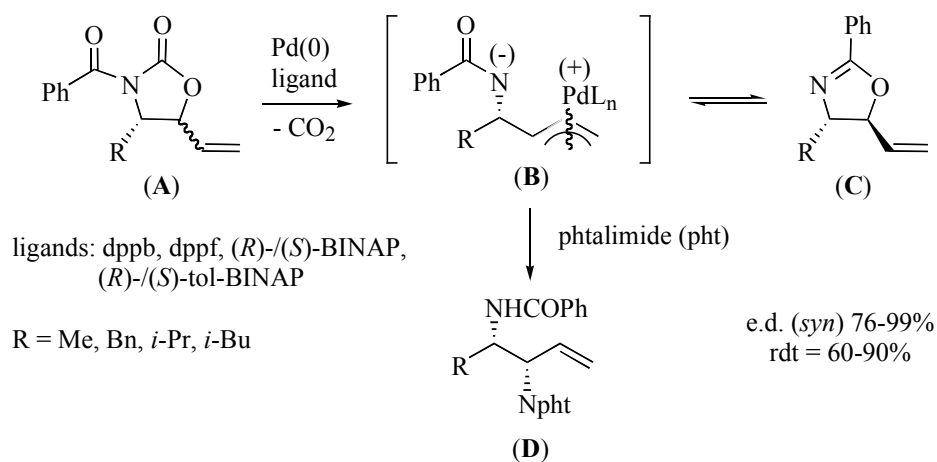


Schéma 41

Les intermédiaires "dynamiques" η^3 -allyl-palladium (B) ont été piégés, sous contrôle cinétique, avec un nucléophile aminé externe ; la formation des oxazolines (C) étant quant à elle sous contrôle thermodynamique.⁵⁸ Une bonne régiosélectivité 1,2 est observée et les amines vicinales *syn* (D) sont obtenues avec une très bonne diastéréosélectivité, quel que soit le ligand utilisé (chiral ou achiral).

B.M. Trost a également exploité cet équilibre des complexes η^3 -allyl-palladium dans des systèmes très différents. Dans le cadre de la synthèse de molécules bioactives (le vinylglycinol⁵⁹ ou des aminocyclohexitols⁶⁰ constitutifs entre autre de la streptomycine), cette équipe a décrit des transformations cinétiques dynamiques basées sur une alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium.

En faisant réagir le monoépoxyde du butadiène avec du phthalimide en présence d'un catalyseur de palladium formé *in situ* à partir du dimère $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ et d'un ligand chiral, l'alcool correspondant est obtenu avec d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 42).

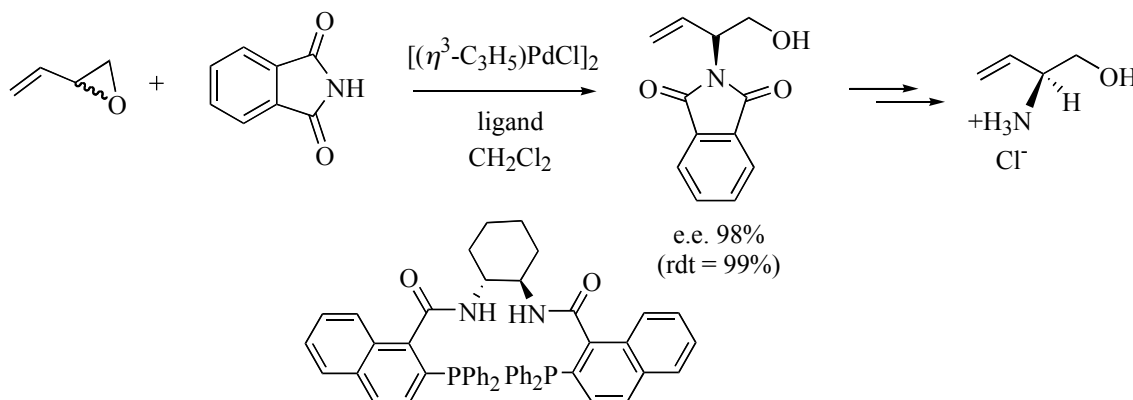


Schéma 42

⁵⁷ G.R. Cook, P.S. Shanker, K. Pararajasingham *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 110-112.

⁵⁸ G.R. Cook, P.S. Shanker *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3405-7626.

⁵⁹ B.M. Trost, R.C. Bunt, R.C. Lemoine, T.L. Calkins *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5968-5976.

⁶⁰ B.M. Trost, J. Dudash Jr, E.J. Hembre *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1619-1629.

En utilisant la même stratégie avec un nucléophile carboxylate (benzoate), des condutirols (cyclohexène-tétraols) racémiques protégés sous forme de tétra(trichloroéthyl)carbonates ont été déracémisés avec succès (Schéma 43). Cette stratégie a permis d'accéder à un synthon clé de l'Hygromycine A, un antibiotique à large spectre.

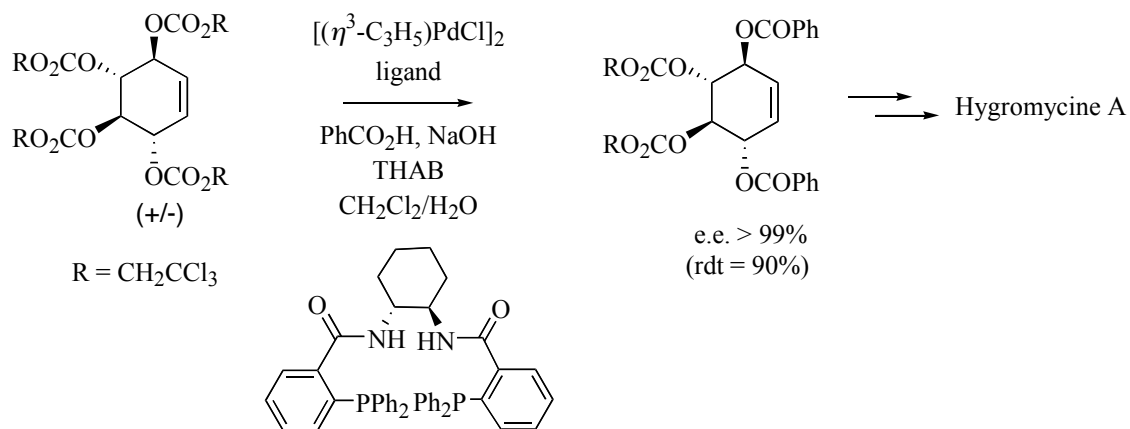


Schéma 43

Au-delà des exemples présentés précédemment, basés sur diverses réactions clés de synthèse organique, de multiples applications du principe de dédoublement cinétique dynamique ont été décrites reposant sur la réduction de fonctions carbonyles à l'aide de catalyseurs métalliques, de réducteurs chimiques plus classiques ou de microorganismes. Après une brève présentation de l'hydrogénation catalysée à l'aide des métaux de transition, une partie bibliographique dédiée au DCD *via* la réduction de liaisons $\text{C}=\text{O}$ et ses applications sera présentée.

III. Réduction de fonctions cétones

L'hydrogénation asymétrique d'oléfines ou de cétones prochirales s'est révélée une méthode de choix pour créer des centres stéréogènes tertiaires ; de nombreuses revues sont dédiées à cette technologie.^{4a,61} Avant de présenter ses applications en dédoublément cinétique dynamique, nous rappelons ci-après quelques données bibliographiques concernant l'hydrogénation asymétrique, consacrée en 2001 par l'attribution du prix Nobel, entre autres personnes, à R. Noyori et W.S. Knowles pour leurs travaux dans ce domaine.^{5a,b}

III.1. Hydrogénation asymétrique.

III.1.1. Rappels bibliographiques.

Les premières études d'hydrogénation asymétrique en phase homogène ont été simultanément initiées, dans le cadre de la réduction d'alcènes prochiraux, par L. Horner⁶² et W.S. Knowles.⁶³ Ils ont modifié le catalyseur achiral de Osborn-Wilkinson en remplaçant la triphénylphosphine par une monophosphine chirale portant la chiralité sur le phosphore et ont ainsi obtenu des activités optiques certes modestes mais qui montraient l'accessibilité des catalyseurs chiraux du rhodium (I). Une innovation notable a été apportée par H.B. Kagan⁶⁴ qui a démontré qu'un ligand bidentate portant la chiralité sur la chaîne carbonée pouvait être utilisé avec succès dans l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de rhodium. Ses études menées avec le complexe Rh(I)-DIOP pour l'hydrogénation de déhydroaminoacides ont marqué un tournant dans le domaine de la catalyse énantiosélective.

Cette technologie a ensuite connu un essor considérable, y compris à l'échelle industrielle. La société Monsanto a développé un procédé de synthèse du *L*-DOPA[®],⁶⁵ un antiparkinsonien, basé sur l'hydrogénation à l'aide du complexe rhodium-*(R,R)*-DIPAMP⁶⁶ d'un déhydroaminoacide correctement fonctionnalisé, leur permettant d'être les leaders sur le marché pour ce produit (Schéma 44).

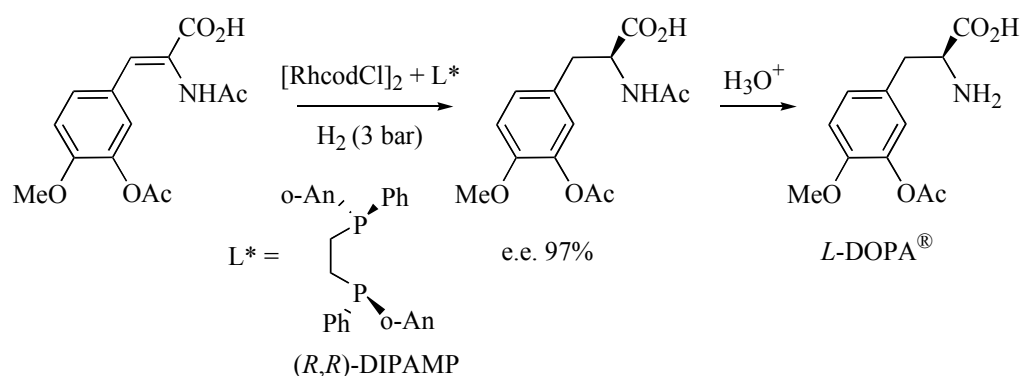


Schéma 44

⁶¹ a) R. Noyori, T. Ohkuma *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40-73. b) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed., Wiley: New York, **2000**, 1. c) T. Ohkuma, R. Noyori *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: New York, **1999**, 1999. d) J.P. Genet *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 908-918.

⁶² L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.

⁶³ W.S. Knowles, M.J. Sabacky *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.

⁶⁴ a) T.P. Dang, H.B. Kagan *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481. b) H.B. Kagan, T.P. Dang *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429-6433.

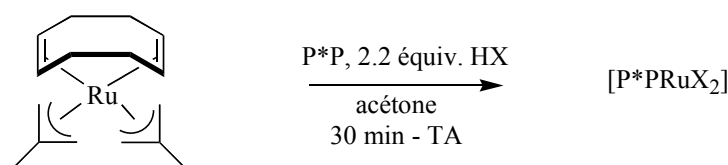
⁶⁵ W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard Brevet Américain US 4005127, **1977**.

⁶⁶ W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard, D.J. Weinkauff *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567-2568.

L'hydrogénation à l'aide de complexes de rhodium reste cependant limitée à une classe restreinte de substrats. Le développement de catalyseurs chiraux de ruthénium a permis d'étendre cette réaction à une plus large gamme de substrats : oléfines et cétones fonctionnalisées.

Le premier catalyseur chiral de ruthénium (II) ($\text{Ru}_2(\text{DIOP})_3\text{Cl}_4$) a été découvert par R.R. James *et al.* en 1975.⁶⁷ Dix ans plus tard, en 1985, le premier complexe de ruthénium portant un ligand de type diphosphine atropoisomère (le BINAP) a été décrit et efficacement utilisé en hydrogénation asymétrique par T. Ikariya.⁶⁸ La structure de ce complexe binucléaire $\text{Ru}_2\text{Cl}_5(\text{BINAP})(\text{NEt}_3)$ a été élucidée par K. Mashima plus tardivement avec le ligand (*R*)-*p*-MeO-BINAP : il s'agit d'un complexe anionique du ruthénium de formule $[\text{NH}_2\text{Et}_2]^+[(\text{Ru}(\text{diphosphine})\text{Cl})_2(\mu\text{-Cl})_3]^-$.⁶⁹ R. Noyori a décrit en 1986, le premier catalyseur mononucléaire de ruthénium $\text{Ru}((R)\text{-BINAP})(\eta^3\text{-OAc})_2$, préparé à partir du catalyseur d'Ikariya dans des conditions relativement dures.⁷⁰ Des optimisations du protocole de préparation ont été apportées par la suite.⁷¹

Simultanément aux travaux des équipes de B. Heiser⁷² et J.M. Brown,⁷³ le laboratoire a mis au point en 1991, un procédé général de synthèse de catalyseurs chiraux du ruthénium (II), à partir du complexe commercial $\text{Ru}(\text{cyclooctadiène})(\eta^3\text{-(CH}_2)_2\text{CHCH}_3)_2$.⁷⁴ Ce procédé est compatible avec une large gamme de diphosphines chirales, y compris celles portant la chiralité sur la chaîne carbonée ou sur l'atome de phosphore. En 1994, une procédure simplifiée de synthèse *in situ* de dihalogénures de ruthénium de formule empirique $[\text{Ru}(\text{diphosphine})\text{X}_2]$, à partir du même précurseur et à température ambiante, a été rapportée (Schéma 45).⁷⁵



X = Br, Cl, I

P*P = chiralité sur la chaîne carbonée : DIOP, CHIRAPHOS, Me-DuPHOS...
 chiralité sur le phosphore : DIPAMP, BIPNOR...
 chiralité par atropoisomérisation : BINAP, BIPHEMP...

Schéma 45

⁶⁷ R.R. James, D. Wang, R.F. Voigt *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 574-575.

⁶⁸ T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, S. Akatugawa *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922-924.

⁶⁹ T. Ohta, Y. Tonomura, K. Nazaki, H. Takaya, K. Mashima *Organometallics* **1996**, *19*, 1521-1523.

⁷⁰ R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, H. Takaya *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117-7119.

⁷¹ M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053-4054.

⁷² B. Heiser, E.A. Broger, Y. Cramer *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51-62.

⁷³ N.W. Alcock, J.M. Brown, M. Rose, A. Wienand *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 47-50.

⁷⁴ J.P. Genet, S. Mallart, C. Pinel, S. Jugé, J.A. Laffitte *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 43-46.

⁷⁵ J.P. Genet, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M.C. Cano de Andrade, J.A. Laffitte *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665-674.

D'autres précurseurs de ruthénium ont été utilisés par la suite pour synthétiser des catalyseurs de type Ru-diphosphine : $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$,⁷⁶ RuCl_3 ,⁷⁷ *trans*- $\text{Ru}(\text{NBD})\text{Cl}_2\text{Py}_2$.⁷⁸

Ces catalyseurs $[\text{Ru}(\text{diphosphine})\text{X}_2]$ ont été employés avec succès dans des réactions d'hydrogénation d'oléfines et de cétones fonctionnalisées à l'échelle universitaire et industrielle.^{5,61} Par exemple, la société PPG-Sipsy a réduit avec un excellent contrôle de l'énantiosélectivité, une oléfine trisubstituée, intermédiaire du Candoxatril (molécule développée par Pfizer pour traiter les insuffisances cardiaques) à l'aide du complexe $[\text{Ru}(\text{R})\text{-MeO-BIPHEPBr}_2]$ (Schéma 46).⁷⁹

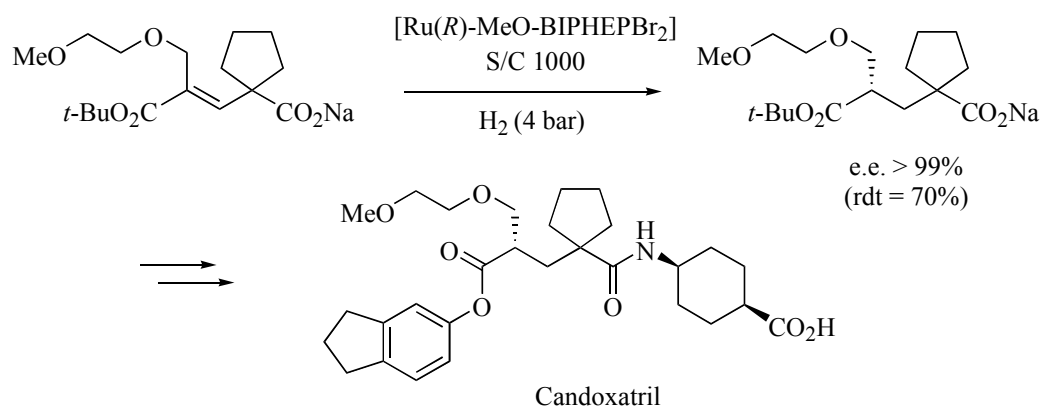


Schéma 46

L'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de ruthénium s'est révélée un outil performant pour réduire sélectivement une grande variété de substrats. Cependant, la catalyse au ruthénium présente quelques limites. En particulier, la réduction d'imines en présence de catalyseurs à l'iridium donne lieu à de bien meilleures sélectivités et réactivités. Ciba-Geigy Syngenta a développé un procédé à large échelle pour produire le (*S*)-Metolachlor® (un herbicide) par hydrogénation à l'aide du catalyseur Ir-XYLIPHOS (Schéma 47).⁸⁰

⁷⁶ P. Guerreiro, M.C. Cano de Andrade, J.C. Henry, J.P. Tranchier, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, T. Homri, R. Touati, B. Ben Hassine *C. R. Acad. Sci. Paris* **1999**, 2, 175-179.

⁷⁷ J. Madec, X. Pfister, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Tetrahedron* **2001**, 57, 2563-2568.

⁷⁸ O.M. Akotsi, K. Metera, R.D. Reid, R. McDonald, S.H. Bergens *Chirality* **2000**, 12, 514-522 et références citées.

⁷⁹ M. Bulliard, B. Laboue, J. Lastennet, S. Roussiasse *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, 5, 438-441.

⁸⁰ a) H.U. Blaser, H.P. Buser, K. Coers, R. Hanreich, H.P. Jalett, E. Jelsh, B. Pugin, H.D. Schneider, F. Spindler, A. Wegmann *Chimia* **1999**, 53, 275-280. b) A. Togni *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1475-1477.

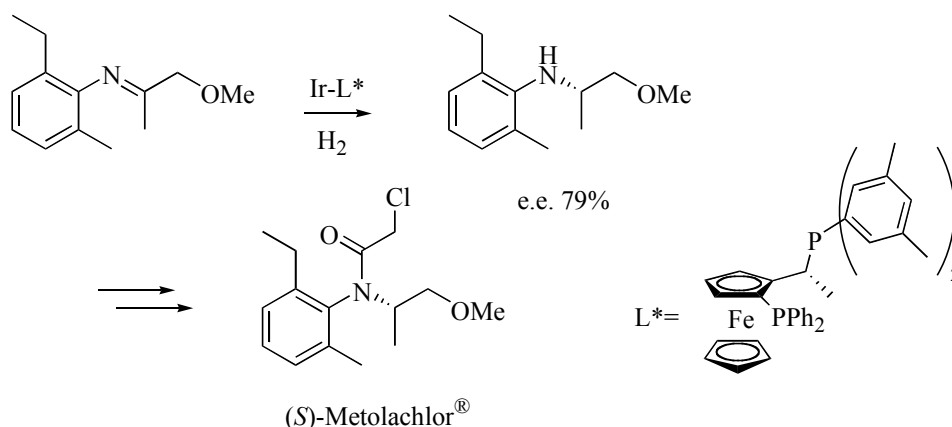


Schéma 47

L'hydrogénation asymétrique a connu un essor considérable ces trente dernières années, permettant la synthèse avec de hauts degrés de sélectivité de molécules à forte valeur ajoutée aussi bien pour l'industrie pharmaceutique, agrochimique que la parfumerie. En effet, la Paradisone (ou (+)-*cis*-méthyldihydrojasmonate) qui entre dans la composition de différents parfums, est synthétisée par la société Firmenich avec une très bonne sélectivité (e.e. 90%) par hydrogénation d'une cyclopenténone tétrasubstituée, à l'aide d'un catalyseur cationique du ruthénium, selon une procédure mise au point au laboratoire (Schéma 48).⁸¹

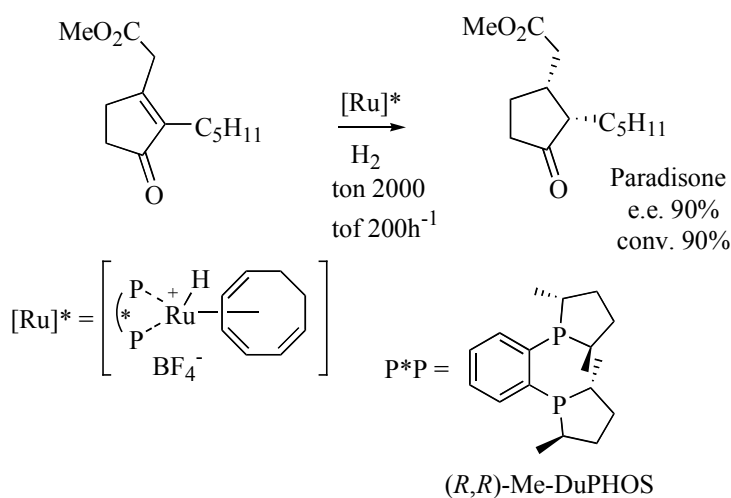


Schéma 48

L'hydrogénation asymétrique s'est imposée également comme une méthode de choix pour réaliser efficacement le dédoublément cinétique dynamique de β -céto-esters, β -céto-phosphonates ou de 1,3-dicétones α -substitués : substrats particulièrement appropriés pour un DCD du fait de leur centre stéréogène labile en position α .

⁸¹ D.A. Dobbs, K.P.M. Vanhessche, E. Brazzi, V. Rautenstrauch, J.Y. Lenoir, J.P. Genet, J. Wiles, S.H. Bergens *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1992-1995.

III.1.2. DCD de dérivés carbonylés *via* une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par le ruthénium.

En 1989, les équipes de R. Noyori⁸² et J.P. Genêt⁸³ ont décrit simultanément, dans le cadre de la synthèse de la thréonine, le premier exemple de dédoublément cinétique dynamique d'un α -acétamido- β -céto-ester par hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux du ruthénium (II), respectivement [Ru(*R*)-BINAPBr₂] et [Ru(*S,S*)-CHIRAPHOSBr₂] (Schéma 49).

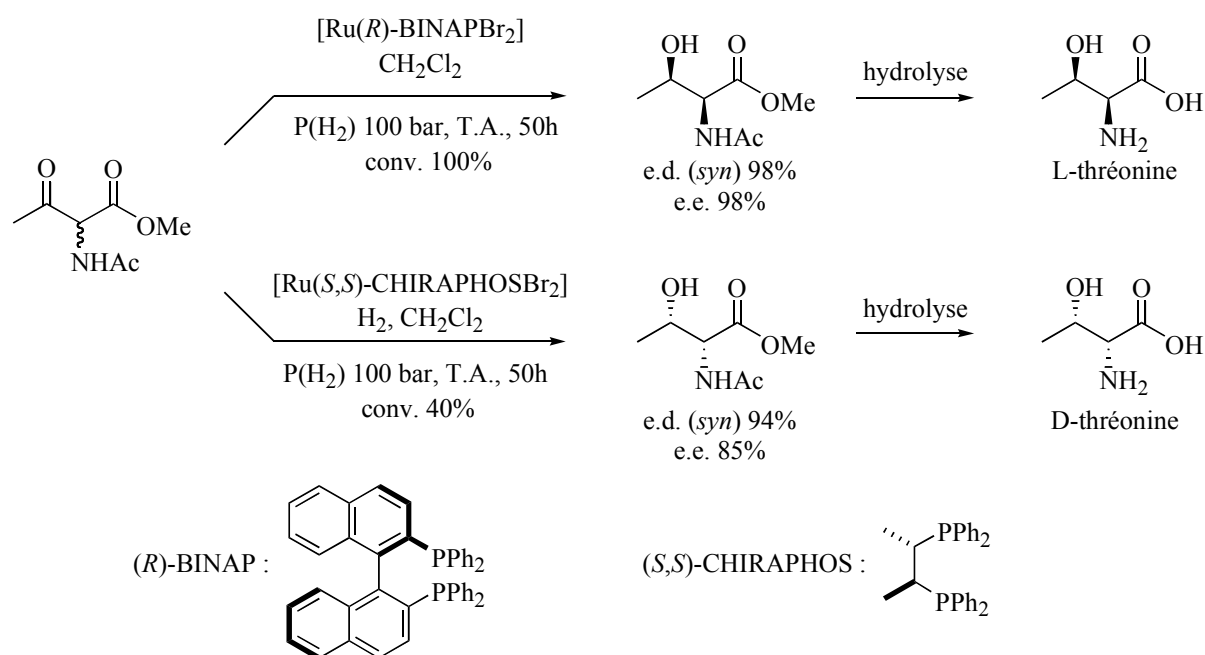


Schéma 49

Les β -hydroxy-esters de configuration *syn* ont été obtenus majoritairement (e.d. 94 et 98%) avec des excès énantiomériques élevés (e.e. 85 et 98%), le système Ru(II)-BINAP donnant lieu aux meilleures sélectivités.

Cette réaction d'hydrogénation asymétrique associée à un processus de dédoublément cinétique dynamique est particulièrement élégante puisqu'elle permet la création en une étape, de façon stéréocontrôlée, de deux centres stéréogènes contigus.

A priori, l'hydrogénation asymétrique d'un β -céto-ester α -substitué, possédant un centre stéréogène labile X en position α , peut conduire à l'obtention d'un mélange de 4 diastéréoisomères (Schéma 50). Pour obtenir un dédoublément cinétique dynamique efficace et donc très majoritairement un seul isomère, il est nécessaire de réunir simultanément plusieurs conditions :

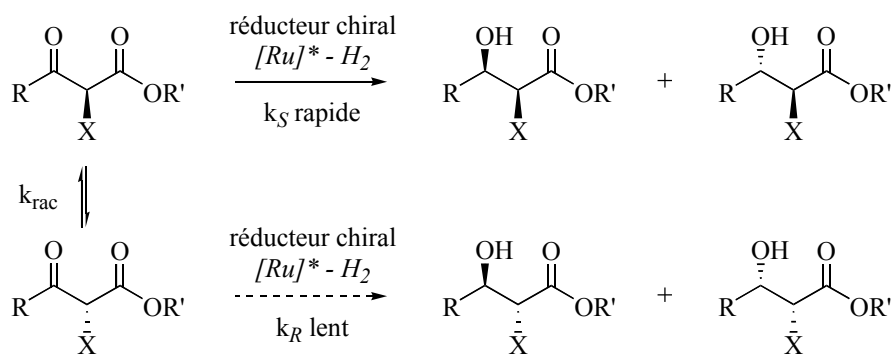
* une racémisation plus rapide que la réaction de réduction (ex : hydrogénation) : $k_{\text{rac}} > k_S, k_R$.

⁸² R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135.

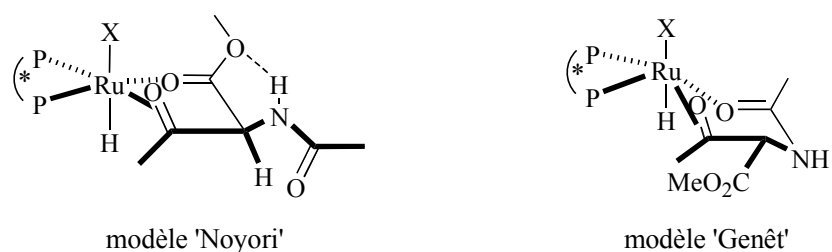
⁸³ a) J.P. Genêt, S. Mallart, S. Jugé Brevet Français 8911159, **1989**. b) J.P. Genêt, C. Pinel, S. Mallart, S. Jugé, S. Thorimbert, J.A. Laffitte *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555-567.

* une large préférence du réducteur chiral (catalyseur chiral de ruthénium) pour l'un des deux épimères (αS) ou (αR) du racémique de départ : $k_S \gg k_R$, afin de contrôler la stéréochimie du centre X en position α .

* une haute reconnaissance énantiofaciale du réducteur chiral par rapport au substrat pour contrôler la stéréochimie du centre nouvellement créé en β .



Pour expliquer la diastéréosélectivité *syn* observée lors de cette réaction, les deux groupes ont émis des hypothèses différentes (Schéma 51). R. Noyori a envisagé un état de transition de "type Felkin-Anh" avec chélation sur le métal de la cétone et de la fonction carbonyle de l'ester, avec une approche de l'hydrure en *anti* du substituant en position α ;⁸² une liaison hydrogène entre l'amine et l'ester pouvant éventuellement stabiliser cet état de transition. L'autre tentative de rationalisation^{83b} repose sur un intermédiaire de "type chaise" dans lequel le ruthénium est complexé par la cétone et le groupe carbonyle de la fonction amide.



Dans les deux modèles, une espèce monohydrure de ruthénium (II) est postulée. R. Noyori *et al.* ont été les premiers à présenter un mécanisme pour l'hydrogénation asymétrique de tels composés à l'aide de catalyseurs du type $[Ru(\text{diphosphine})X_2]$, les deux atomes d'hydrogène étant délivrés séquentiellement (Schéma 52).^{4a,61a}

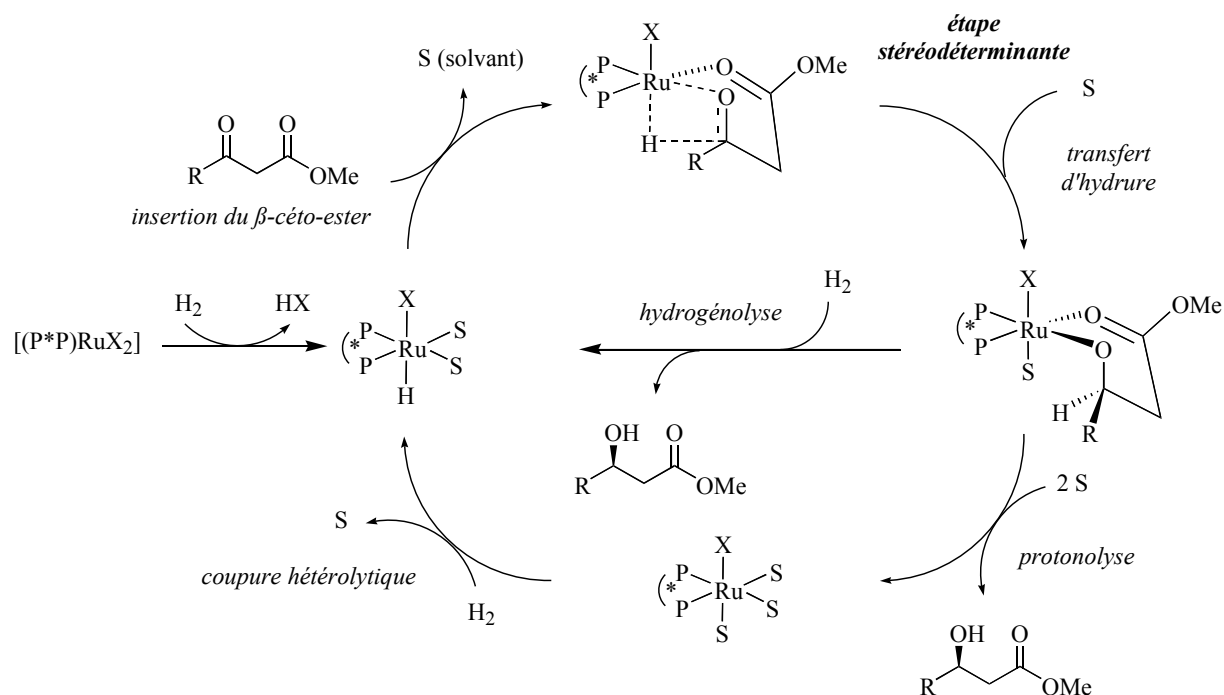


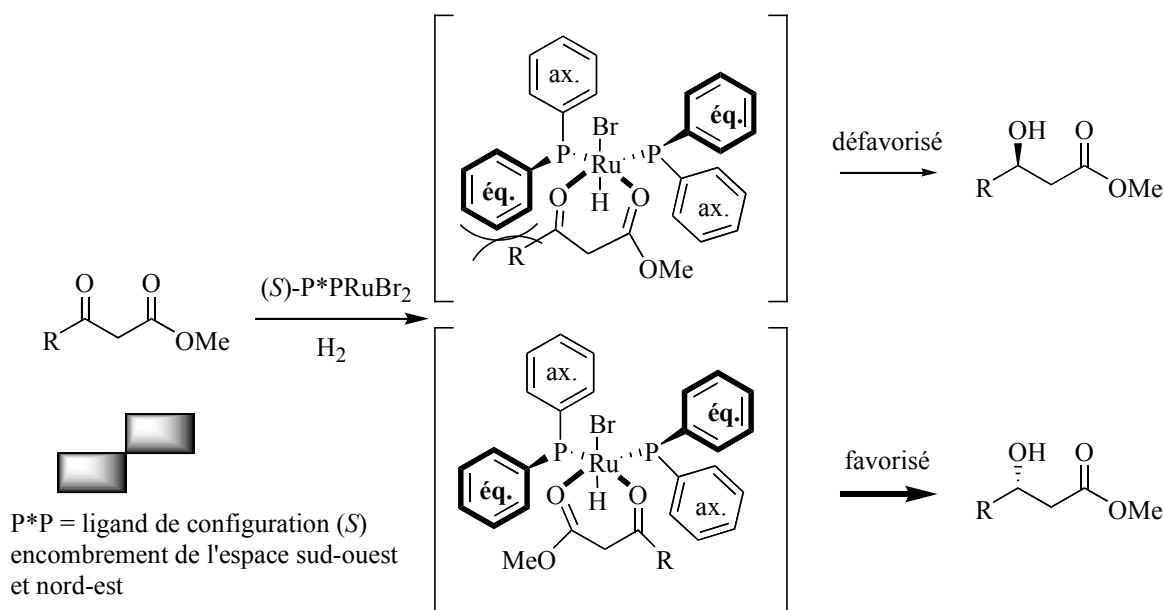
Schéma 52

Ce mécanisme fait intervenir un intermédiaire monohydruro de ruthénium dans lequel le β -céto-ester est complexé par l'oxygène de la cétone et la fonction carbonyle de l'ester. La liaison carbonyle de la cétone s'insère alors dans la liaison ruthénium-hydruro *via* un état de transition à 4 chaînons pour conduire à un intermédiaire alkoxy-ruthénium. Cette étape est stéréodéterminante. Récemment, S.H. Bergens a démontré par des expériences de RMN sur un substrat modèle, l'existence de ces espèces alkoxy-ruthénium.⁸⁴ Le β -hydroxy-ester obtenu est ensuite libéré soit par hydrogénolyse soit par protonolyse, régénérant ainsi l'espèce catalytique active.

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".⁸⁵ Les groupements phényles équatoriaux portés par les atomes de phosphore du ligand créent un agencement spatial particulier autour du métal. Si l'on considère le métal de face, les aromatiques encombrant - selon la configuration du ligand - soit les quadrants sud-ouest et nord-est autour du ruthénium (configuration *S*) soit les quadrants sud-est et nord-ouest (configuration *R*). Pour une configuration donnée du ligand atropoisomère, le complexe ruthénium-substrat est sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères possibles, de stabilité différente (Schéma 53). L'isomère privilégié est celui qui minimise les interactions entre la chaîne latérale R du β -céto-ester et le groupement phényle en position équatoriale ; ce diastéréoisomère correspond à l'état de transition favorisé et donc au produit final majoritaire.

⁸⁴ C.J.A. Daley, S.H. Bergens *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3680-3691.

⁸⁵ T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori *Inorg. Chem.* **1988**, 566-569.



Cette règle s'applique également à d'autres diphosphines portant la chiralité sur l'atome de phosphore (DuPHOS, CnrPHOS...) ou sur la chaîne carbonée (DIOP, SKEWPHOS...); l'encombrement de l'espace selon des quadrants est généré par le squelette du catalyseur intégrant ces diphosphines.^{61d}

Tous les résultats bibliographiques et personnels d'hydrogénation asymétrique, catalysée par des complexes de type Ru(II)-(diphosphine), présentés dans la suite de ce manuscrit, suivent cette règle des quadrants. Aucun contre-exemple n'est connu à ce jour.

Cette stratégie d'accès stéréosélectif à des α -amido- β -hydroxy-esters *syn* par dédoublement cinétique dynamique des β -céto-esters racémiques correspondants, a été largement exploitée, depuis 1989, par différents groupes universitaires pour des étapes cruciales de synthèses totales. Des précurseurs clés de composés pharmacologiquement actifs ont été synthétisés par cette méthode. Les principaux exemples pouvant être cités sont les suivants : la *L*-DOPS,⁸² agent antiparkinsonien ; des synthons de la biphénomycine A,⁸⁶ agent antibactérien, et de la vancomycine,⁸⁷ antibiotique glycopeptidique ; le (-)-balanol,⁸⁸ inhibiteur de la protéine kinase C ou encore l'hydroxyleucine, motif présent dans de nombreux alcaloïdes cyclopeptidiques.⁸⁹

⁸⁶ U. Schmidt, V. Leitenberger, H. Griesser, J. Schmidt, R. Meyer *Synthesis* **1992**, 1248-1254.

⁸⁷ A. Girard, C. Greck, D. Ferroud, J.P. Genet *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7967-7970.

⁸⁸ a) E. Coulon, C. Cano de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6467-6470. b) P. Phansavath, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903-3907.

⁸⁹ K. Makino, N. Okamoto, O. Hara, Y. Hamada *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1757-1762.

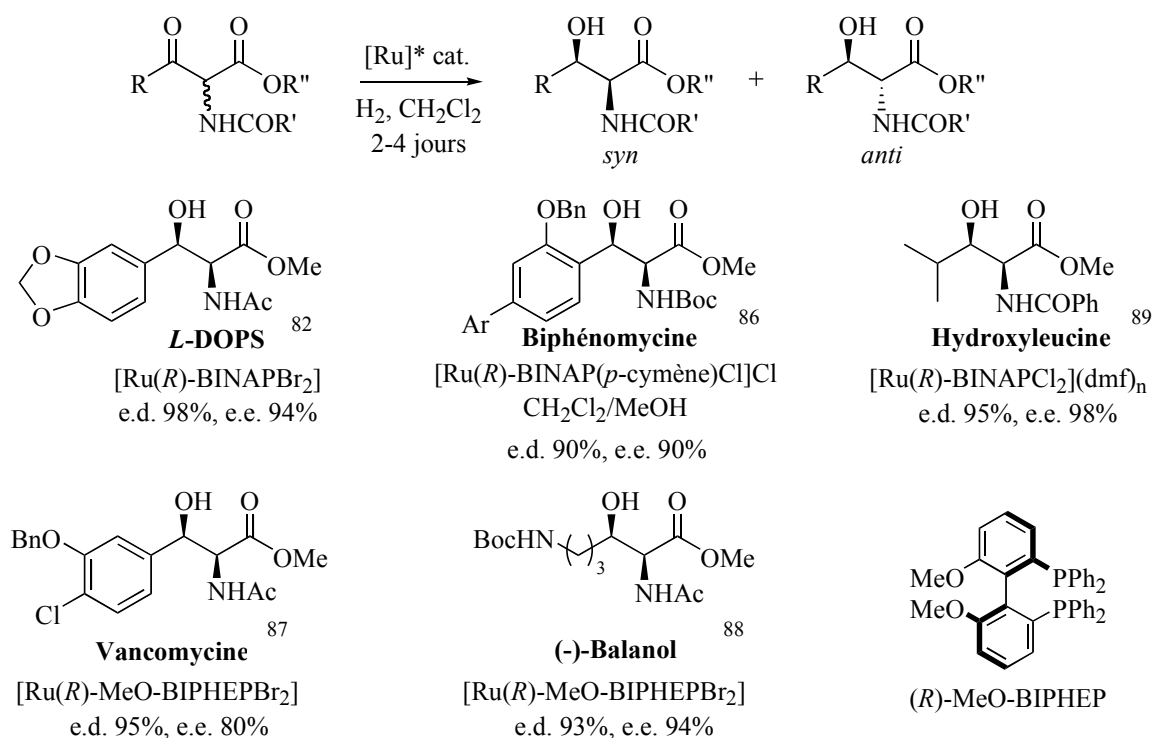


Schéma 54

Dans tous les cas, d'excellentes diastéréosélectivités (> 90%) sont observées. Il faut cependant noter que ces réactions sont conduites sous des pressions d'hydrogène relativement élevées (50-140 bar).

Un procédé industriel élégant utilisant le DCD d'un α -benzamidométhyl- β -céto-ester par hydrogénation à l'aide du catalyseur d'Ikariya-Mashima, a été développé par la société Takasago pour la synthèse d'une acétoxyazétidinone chirale (intermédiaire commun dans la synthèse d'antibiotiques de la famille des carbapénèmes) à l'échelle de 120t/an (Schéma 55).^{82,90} Le diastéréoisomère *syn* (2*S*,3*R*) attendu est obtenu avec une excellente énantiosélectivité (e.e. 98%) dans un rapport *erythro:threo* 94:6.

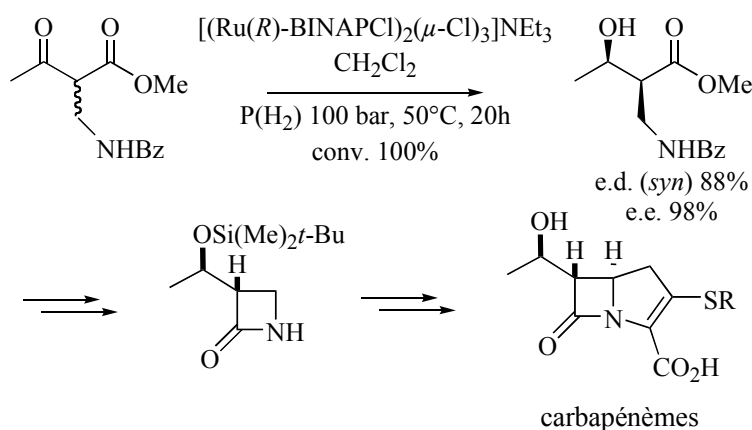


Schéma 55

⁹⁰ K. Mashima, Y. Matsumara, K. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 609-610.

Des α -acétamido- β -céto-phosphonates ont également été engagés avec succès dans des processus de dédoublément cinétique dynamique par hydrogénation asymétrique (Schéma 56).⁹¹ Une sélectivité *syn* est également obtenue, dans des conditions d'hydrogénation plus douces que pour les β -céto-esters.

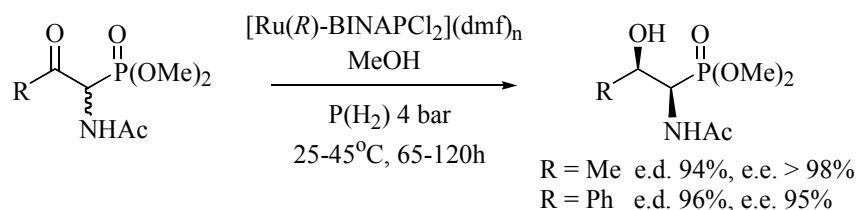


Schéma 56

En 2004, l'équipe de X. Zhang a décrit le premier et unique exemple de dédoublément cinétique dynamique conduisant à la formation majoritaire de l'isomère *anti* par hydrogénation de l'acétoacétate de méthyle α -substitué par un phthalimide en présence du catalyseur $\{[\text{Ru}((R)\text{-C}_3\text{-Tunaphos})\text{Cl}]_2(\mu\text{-Cl})_3\}\{\text{NMe}_2\text{H}_2\}$ sous 100 bar d'hydrogène (Schéma 57).⁹² Le précurseur de l'*allo*-thréonine est alors facilement accessible avec d'excellentes sélectivités (e.d. 94%, e.e. 99%).

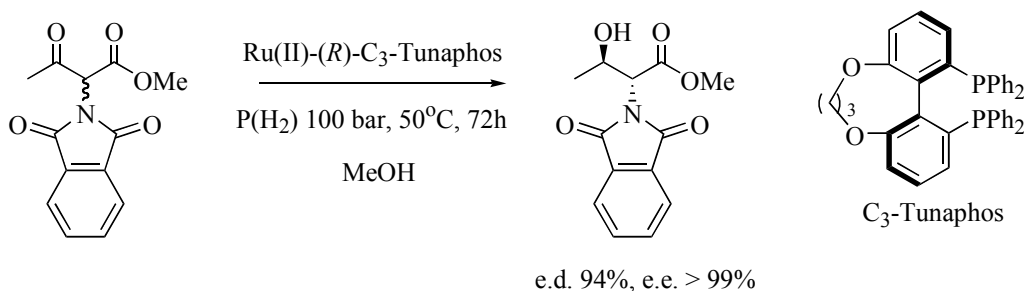


Schéma 57

Parallèlement à ces applications synthétiques, des travaux plus théoriques ont été réalisés. En particulier, un traitement mathématique du dédoublément cinétique dynamique par hydrogénation a été décrit par R. Noyori *et al.* en 1993.⁹³ Différentes études de méthodologie ont également été menées soulignant le rôle joué par le solvant d'hydrogénation et surtout l'influence considérable de la nature du substituant en position α (amide, halogène, alkyle) sur la diastéréosélectivité de la réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par le ruthénium.

Cette réaction a été également étendue à d'autres β -céto-esters α -fonctionnalisés. Dans le cadre de la synthèse de la cyclohexylnorstatine, la société Takasago a développé l'hydrogénation du 2-chloro-4-cyclohexyl-3-oxo-butanoate de méthyle à l'aide du catalyseur d'Ikariya-Mashima (Schéma 58). Une sélectivité très moyenne (65:35) en faveur de l'isomère *syn* a été observée.⁹⁴

⁹¹ M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Pham, W.D. Lubell, R. Noyori *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5769-5772.

⁹² A. Lei, S. Wu, M. He, X. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1626-1627.

⁹³ M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 144-152.

⁹⁴ N. Sayo, N. Sano, H. Kumobayachi Brevet européen 0519763 A2, **1992**.

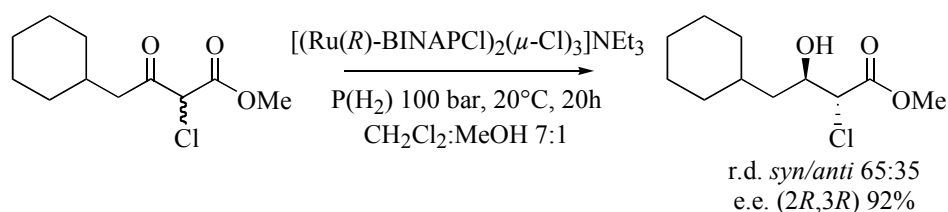


Schéma 58

Des α -chloro- β -hydroxy-esters ont également été synthétisés, au sein de notre équipe, avec des sélectivités moyennes à excellentes, par hydrogénation asymétrique des β -céto- α -chloro-esters correspondants à l'aide du système catalytique généré *in situ* simplement en mélangeant le précurseur de ruthénium $[Ru(cod)(\eta^3-(CH_2)_2CHCH_3)_2]$ et un ligand (BINAP ou MeO-BIPHEP) (Schéma 59).^{95,8e} Le choix du solvant s'avère crucial pour la réduction asymétrique de ces β -céto-esters (Schéma 59). En effet, si la réaction est conduite dans le méthanol, une sélectivité *syn* est observée avec une énantiosélectivité très médiocre (e.e. 15%). En revanche, dans le dichlorométhane, les produits *anti* sont majoritairement formés avec une excellente énantiosélectivité (e.e. > 90%).

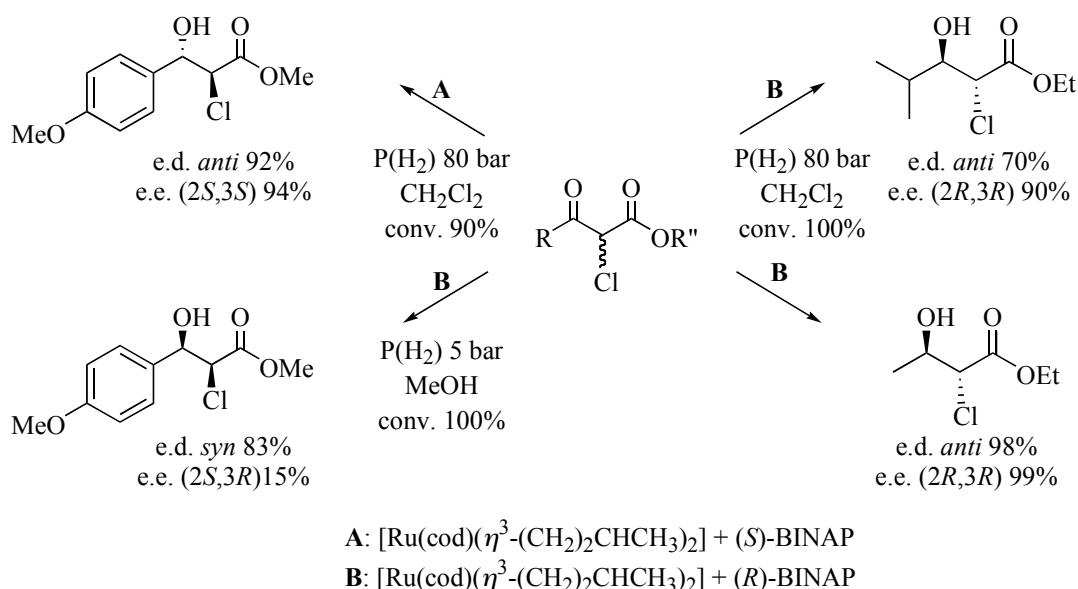


Schéma 59

Le groupe de R. Noyori a montré que l'hydrogénation asymétrique dans le méthanol d' α -bromo- β -céto-phosphonates conduit aux α -bromo- β -hydroxy-phosphonates *syn* correspondants. Cette méthode permet une synthèse rapide et efficace de la fosfomycine, un antibiotique communément utilisé en milieu hospitalier (Schéma 60).⁹⁶

⁹⁵ J.P. Genet, C. Cano de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2063-2067.

⁹⁶ M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2931-2932.

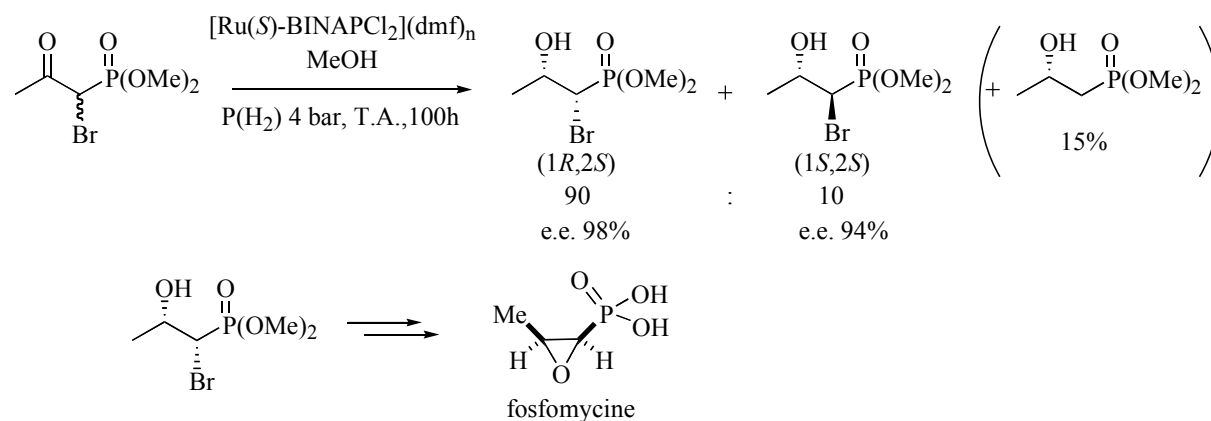


Schéma 60

Le (1*R*,2*S*)-α-bromo-β-hydroxy-phosphonate *syn* attendu est isolé avec une excellente énantiosélectivité (98%) dans un rapport 90:10 avec l'isomère *anti* (1*S*,2*S*) et avec 15% de β-hydroxy-phosphonate de configuration (2*S*) débromé. Il faut noter que la discrimination énantiofaciale du catalyseur pour ce substrat est très efficace puisque les produits de configuration (2*S*) sont obtenus très majoritairement.

Peu d'exemples de dédoublage cinétique dynamique *via* une réaction d'hydrogénation asymétrique, d'α-alkyl-β-céto-esters ont été rapportés dans la littérature. Les résultats décrits ne permettent pas de définir une tendance générale en terme de diastéréosélectivité de la réaction.

En effet, R. Noyori a obtenu pour le 2-méthyl-3-oxobutanoate d'éthyle, dans le dichlorométhane, un mélange 2:1 en faveur du β-hydroxy-ester de configuration *anti*. Aucune sélectivité n'a été observée dans l'éthanol (Schéma 61).⁹⁷

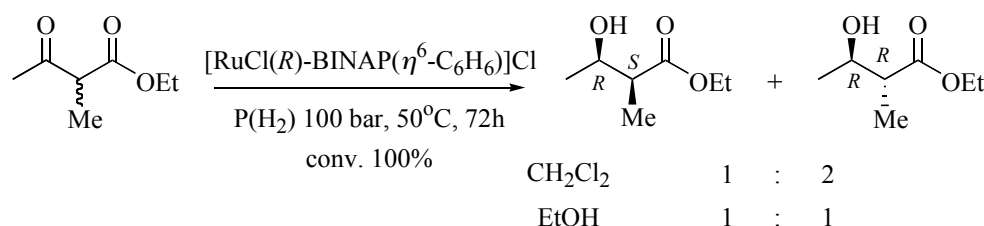
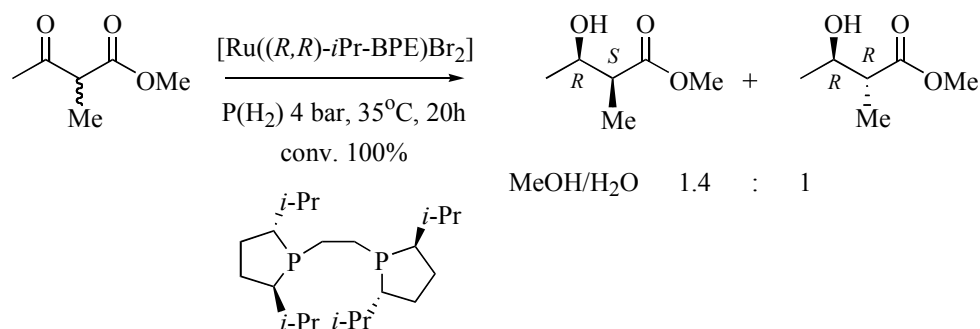


Schéma 61

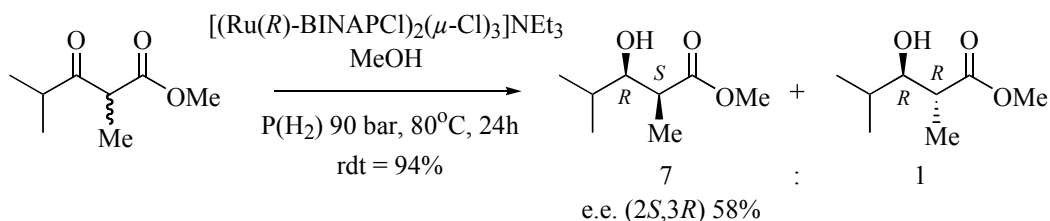
Une faible diastéréosélectivité (e.d. 16%) en faveur du produit *syn* a été décrite par M.J. Burk dans des conditions douces d'hydrogénation utilisant une combinaison de solvants (MeOH/H₂O) et un complexe de ruthénium associé à un ligand de type 1,2-bis(*trans*-2,5-dialkylphospholano)éthane (BPE) (Schéma 62).⁹⁸

⁹⁷ a) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5859. b) M. Kitamura, T. Ohkuma, M. Tokunaga, R. Noyori *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1-4.

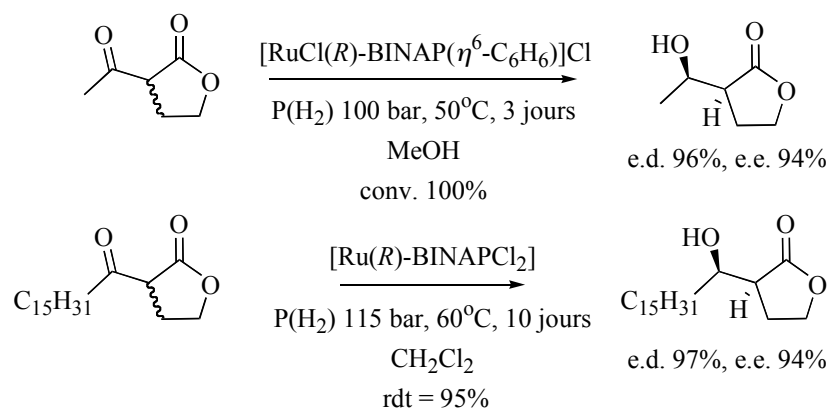
⁹⁸ M.J. Burk, T.G.P. Harper, C.S. Kalberg *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4423-4424.



Dans le cadre de la synthèse de la (-)-Roxaticine, un antibiotique de type macrolide polyénique, S.D. Rychnovsky a également fait appel à cette stratégie.⁹⁹ L'hydrogénation dans le méthanol du 2,4-diméthyl-3-oxo-pentanoate de méthyle a fourni un mélange 7:1 en faveur du diastéréoisomère de configuration *syn*, avec une énantiosélectivité modeste (e.e. 58%) (Schéma 63). Cette meilleure diastéréosélectivité résulte *a priori* de l'encombrement plus important créé par l'isopropyle en position γ .



A ce jour, les α -alkyl- β -céto-esters n'ont pas conduit à des DCD efficaces par catalyse avec des complexes Ru(II)-diphosphine. Par contre, leurs analogues cycliques ont été hydrogénés avec succès à l'aide de complexes de ruthénium (II). Le degré de sélectivité de la réaction reste dépendant de la nature du substrat. La réduction de γ -lactones substituées en position 2 par un acétyle^{97b} ou une chaîne longue alkyle carbonylée¹⁰⁰ donne lieu majoritairement à la formation des composés *syn* (Schéma 64).



⁹⁹ S.D. Rychnovsky, R.C. Hoye *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753-1765.

¹⁰⁰ M. Nishizawa, D.M. Garcia, R. Minagawa, Y. Noguchi, H. Imagawa, H. Yamada, R. Watanabe, Y.C. Yoo, I. Azuma *Synlett* **1996**, 452-454.

Contrairement aux γ -lactones, les 2-(alkoxycarbonyl)-cycloalcanones conduisent aux produits *trans* (Schéma 65).^{97b,101,102} L'effet du solvant sur la diastéréosélectivité de la réaction est considérable : les solvants alcooliques entraînent sur certains exemples, une perte totale de sélectivité (cycle à 6 ou 7 chaînons).

Cette réaction a également été réalisée au laboratoire sur des tétralones avec une excellente discrimination énantiio- et diastéreo-faciale (e.d. 97% et e.e. 95%) (Schéma 65).¹⁰¹

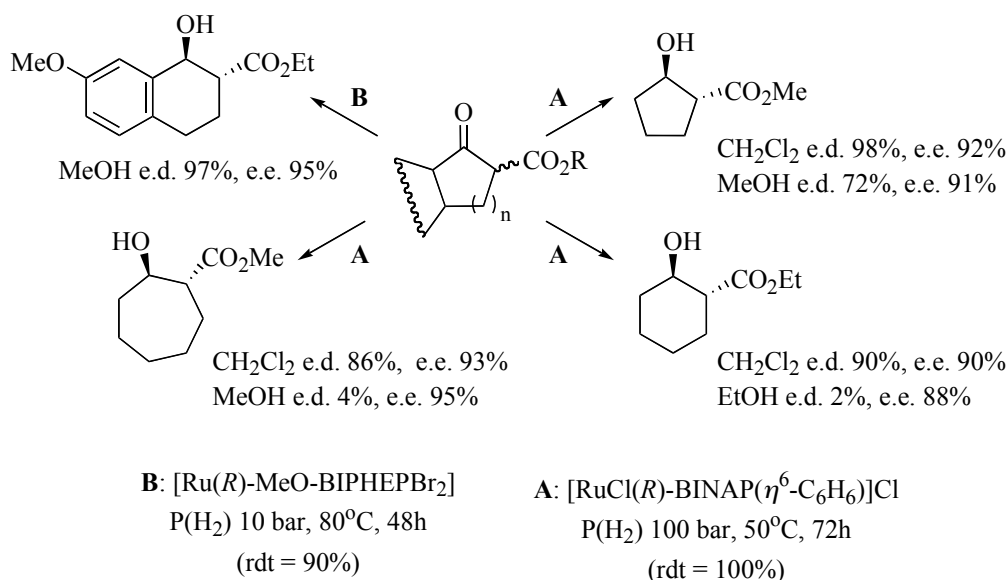


Schéma 65

Dans le cadre de la synthèse totale d'une β -lactone naturelle (le 1233A), possédant des propriétés antibiotiques et inhibitrices vis-à-vis de la HMG-CoA synthase, un dicéto-ester cyclique a été hydrogéné à l'aide du catalyseur [RuCl(S)-BINAP(η^6 -C₆H₆)]Cl pour conduire exclusivement à l'alcool *trans* correspondant avec un rendement de 81% et un excès énantiomérique de 97% (Schéma 66).¹⁰³

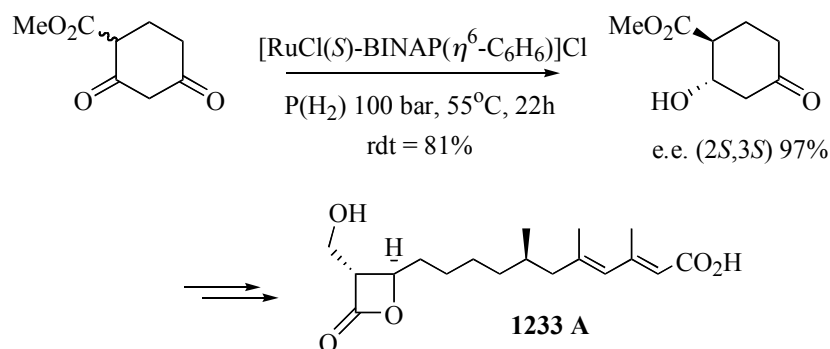


Schéma 66

¹⁰¹ J.P. Genet, X. Pfister, V. Ratovelomanana-Vidal, C. Pinel, J.A. Laffitte *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4559-4562.

¹⁰² K. Inoguchi, K. Achiwa *Synlett* **1991**, 49-51.

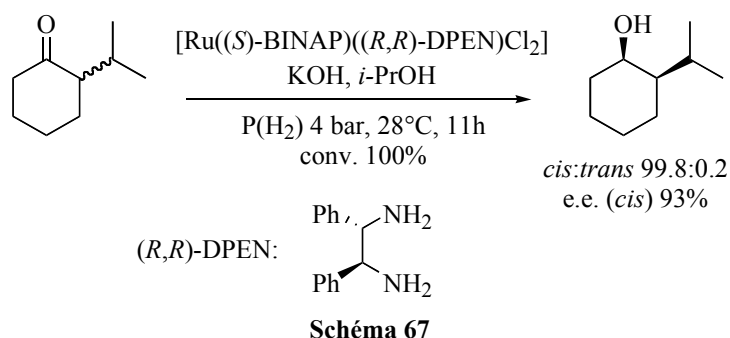
¹⁰³ P.M. Wovkulich, K. Shankaran, J. Kiegel, M.R. Uskokovic *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 832-839.

D'autres catalyseurs au ruthénium utilisant des réducteurs autres que l'hydrogène moléculaire ont été développés et utilisés avec succès dans des réactions de réduction de fonctions cétones. Ces systèmes catalytiques se sont avérés également efficaces pour le dédoublément cinétique dynamique et sont traités dans le paragraphe suivant.

III.2. Réduction de fonctions carbonyles par transfert d'hydrure.

Les systèmes catalytiques précédemment décrits de type Ru(II)-diphosphine ne présentent qu'une faible réactivité et efficacité dans les réactions de réduction de cétones simples ; ces dernières étant peu réactives, entre autre, à cause de l'absence de groupe coordinant à proximité de la fonction carbonyle.¹⁰⁴ La réduction par transfert d'hydrure s'est révélée une méthode de choix pour transformer catalytiquement une cétone en alcool secondaire chiral, en s'affranchissant de plus de pressions élevées de dihydrogène.¹⁰⁴

Le premier exemple de dédoublément cinétique dynamique par transfert d'hydrure de cétones simples possédant un centre stéréogène en position α , telles que des cyclohexanones substituées a été décrit par R. Noyori en 1996.¹⁰⁵ Le système catalytique employé est un catalyseur de ruthénium (II) associé à une diphosphine et une diamine-1,2.¹⁰⁶ Ce système, généré *in situ* à partir du complexe $[\text{Ru}(\text{diphosphine})\text{Cl}_2](\text{dmf})_n$, de la diamine-1,2 chirale et de KOH dans l'isopropanol sous faible pression d'hydrogène (1-8 bar), permet d'hydrogéner efficacement diverses cétones avec de faibles taux catalytiques. La 2-isopropylcyclohexanone a été réduite avec une excellente sélectivité en présence du système combiné $[\text{Ru}(\text{S})\text{-BINAPCl}_2](\text{dmf})_n$: (R,R)-DPEN (Schéma 67).



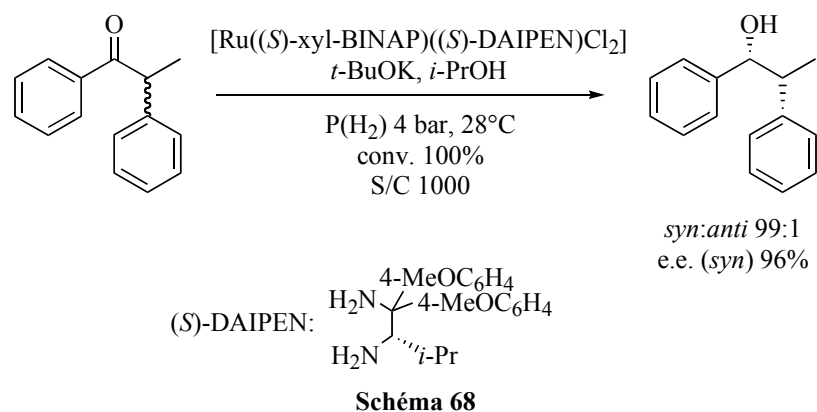
Par modification structurale des ligands diphosphine et diamine, les propriétés stériques et surtout électroniques du catalyseur sont aisément modulables, ce qui permet une optimisation maximale de la réaction.

Avec le catalyseur combiné (S)-xyl-BINAP/(S,S)-DAIPEN, le (1R,2R)-1,2-diphényl-propan-1-ol de configuration *syn* a été synthétisé avec une excellente énantiosélectivité (Schéma 68).^{61a}

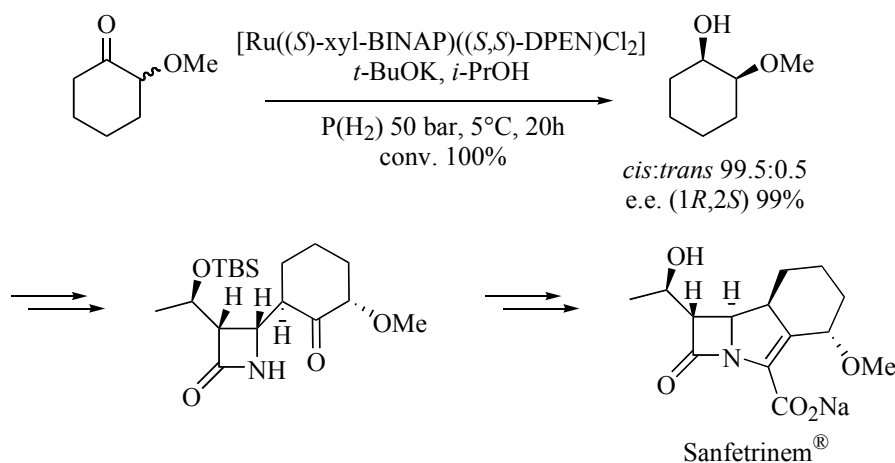
¹⁰⁴ R. Noyori *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15-32 et références citées.

¹⁰⁵ T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4872-4873.

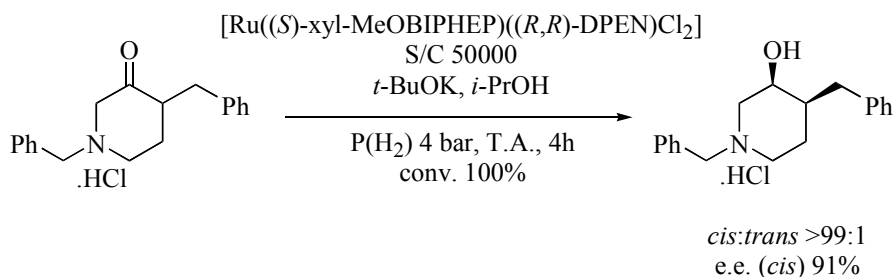
¹⁰⁶ T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675-2676.



Cette méthodologie a été appliquée avec succès dans la synthèse du Sanfetrinem[®], un antibiotique de type β -lactame tricyclique développé par Glaxo-Wellcome (Schéma 69). L'étape clé est la réaction d'hydrogénation par transfert d'hydru de la méthoxycyclohexan-2-one qui induit une excellente stéréosélectivité *cis*.¹⁰⁷



La société Hoffmann-La Roche a récemment développé une voie d'accès à des composés de type pipéridine pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, basée sur le dédoublement cinétique dynamique avec ce système catalytique ruthénium-diphosphine-1,2-diamine/base/isopropanol d'une pipéridin-3-one substituée en position 4 (Schéma 70).¹⁰⁸



¹⁰⁷ T. Matsumoto, T. Murayama, S. Mitsuhashi, T. Miura *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5043-5046.

¹⁰⁸ M. Scalone, P. Waldmeier, U. Widmer brevet européen EP 1136475A1, **2001**.

La même réaction conduite avec le ligand MeO-BIPHEP donne des sélectivités plus faibles, en particulier l'énantiosélectivité (*cis:trans* 98:2, e.e. 76%).

Peu d'exemples de dédoublément cinétique dynamique par transfert d'hydruure ont été publiés dans la littérature. Un autre système catalytique a été exploité par R. Noyori et T. Ikariya pour réaliser la réduction asymétrique efficace de dicétones-1,2 en diols chiraux, avec pour objectif de limiter la formation de l'isomère *meso*, produit majoritairement isolé par hydrogénation classique à l'aide de catalyseurs du type Ru(II)-diphosphine.¹⁰⁹ La source d'hydrogène est cette fois le mélange acide formique:triéthylamine et le catalyseur un complexe de ruthénium (II) : [Ru(TsDPEN)(η^6 -arène)Cl] (Schéma 71).

Cela a permis de synthétiser des hydrobenzoïnes énantiomériquement pures (Schéma 71). Le succès de la réaction repose sur la nature de l'intermédiaire réactionnel : la benzoïne, qui possède un centre stéréogène labile permettant donc une racémisation *in situ* rapide dans les conditions réactionnelles, et sur la discrimination énantiofaciale du catalyseur.

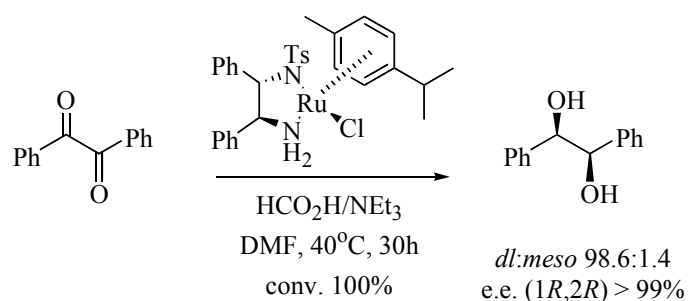


Schéma 71

L'équipe de M. Wills a exploité cette stratégie afin d'accéder à divers 1-aryl-tétran-2-ols et 1-aryl-indan-2-ols à partir des cétones correspondantes (Schéma 72).¹¹⁰ Le dédoublément cinétique dynamique conduit à une diastéroselectivité totale en faveur des isomères *cis*. Cette méthode semble bien adaptée aux cétones à 6 chaînons pour lesquelles d'excellents rendements et excès énantiomériques (e.e. 94-99%) sont observés contrairement à leurs homologues à 5 chaînons (e.e. 29%).

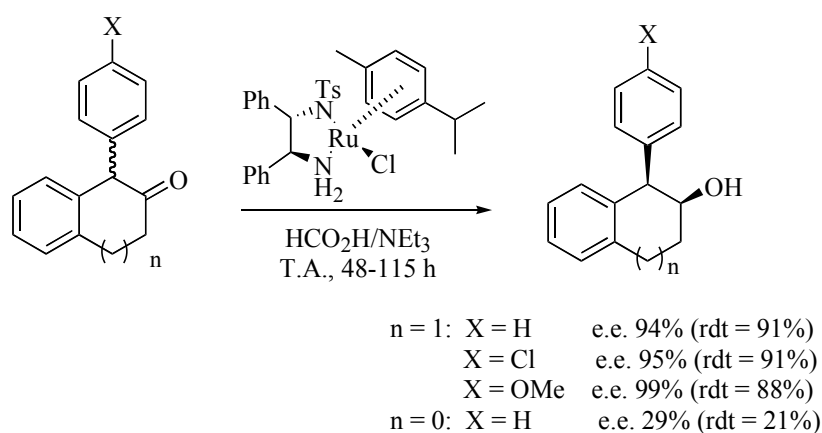


Schéma 72

¹⁰⁹ K. Murata, K. Okano, M. Miyagi, H. Iwane, R. Noyori, T. Ikariya *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1119-1121.

¹¹⁰ N.J. Alcock, I. Mann, P. Peach, M. Wills *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2485-2490.

Les mêmes conditions ont été appliquées par le groupe de J. Cossy à diverses dicétones-1,3 méthylées en position 2 (Schéma 73).¹¹¹ Les 2-méthyl-3-hydroxy-cétones *syn* correspondantes ont été majoritairement isolées avec des excès diastéréoisomériques qui varient selon la nature des substituants.

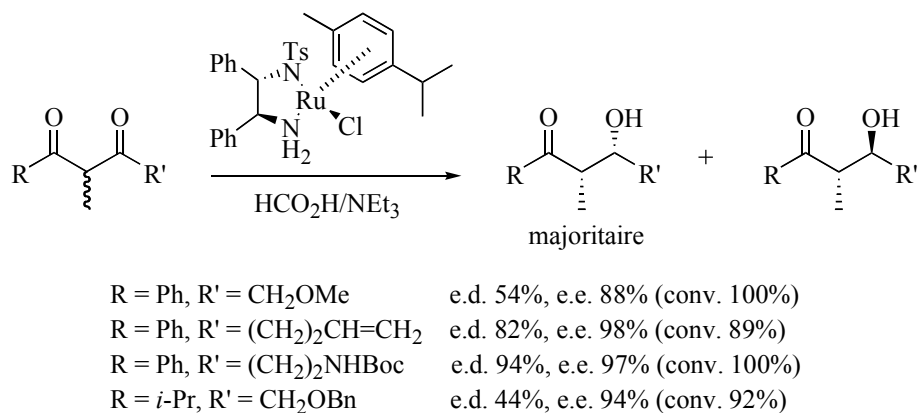


Schéma 73

La réaction conduite avec une dicétone-1,3 substituée en position 3 par un groupement isopropyle conduit à une faible diastéréosélectivité (e.d. 44%) ; les meilleurs excès sont obtenus avec des dicétones-1,3 substituées en 3 par un phényle (e.d. 54-94%, e.e. > 88%). Cette réaction se présente comme une alternative à l'aldolisation ; des optimisations demeurent cependant nécessaires. Elle a été appliquée dans le cadre de la synthèse de la bafilomycine A₁, un antibiotique de type macrolide.¹¹²

Un unique exemple de dédoublage cinétique dynamique par transfert d'hydrure d'un β -céto-ester a été publié. C. Mioskowski a en effet étudié l'influence du pK_a de la diamine chirale complexée au ruthénium sur la sélectivité de la réduction d'un α -amino- β -céto-ester conduisant à un dérivé de la phénylsérine (Schéma 74).¹¹³ La diamine-1,2 qui s'est avérée la plus efficace est dérivée de la *N*-tosyl-1,2-diphényléthylène-diamine développée par R. Noyori ; la fonction tosylate a été remplacée par un groupe plus électroattracteur du type nonaflate.

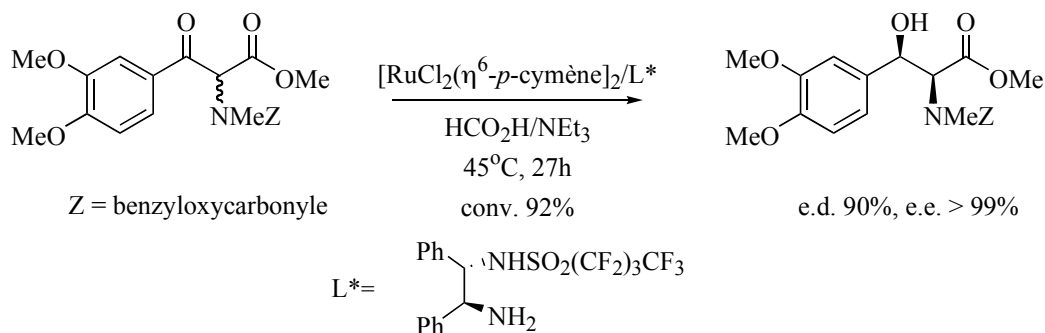


Schéma 74

¹¹¹ a) F. Eustache, P.I. Dalko, J. Cossy *Org. Lett.* **2002**, 4, 1263-1265. b) J. Cossy, F. Eustache, P.I. Dalko *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5005-5007.

¹¹² F. Eustache, P.I. Dalko, J. Cossy *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8823-8826.

¹¹³ M. Mohar, A. Valleix, J.R. Desmurs, M. Felemez, A. Wagner, C. Mioskowski *Chem. Commun.* **2001**, 2572-2573.

La catalyse au ruthénium est un outil de choix pour réduire, avec un excellent contrôle de la sélectivité, des fonctions carbonyles α -substituées - simples ou fonctionnalisées - via un processus de dédoublément cinétique dynamique.

Au-delà de la catalyse au ruthénium, quelques autres exemples de dédoublément cinétique dynamique faisant intervenir la réduction de fonctions carbonyles ont été décrits.

III.3. Autres systèmes réducteurs.

D'autres systèmes réducteurs que le ruthénium ont été employés ; en particulier, l'équipe de T. Yamada s'est intéressée à des réductions énantiosélectives de cétones à l'aide de borohydrures en présence de complexes chiraux du cobalt (II).¹¹⁴ Cette réaction est catalytique par rapport aux dérivés du cobalt mais stœchiométrique en hydrure. Des tétralones ont ainsi été réduites avec succès par ce système mixte : complexe de cobalt/borohydrure de sodium modifié (Schéma 75).

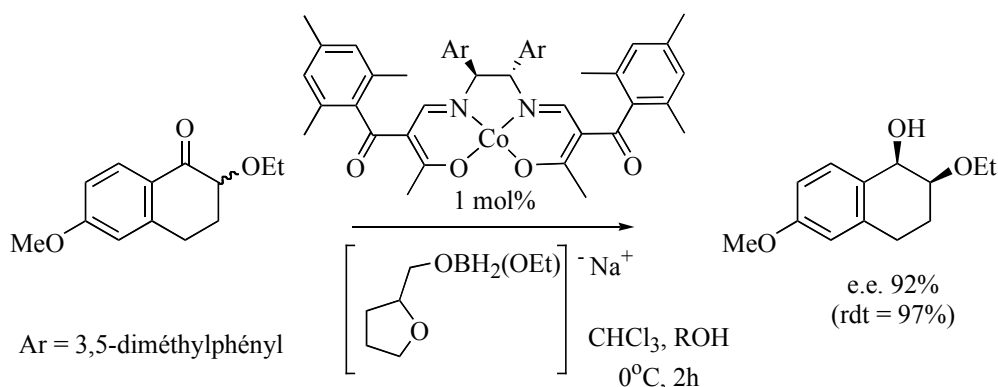


Schéma 75

Seuls les produits de configuration *cis* ont été isolés avec une énantiosélectivité satisfaisante (e.e. 92%).

La même méthodologie a été appliquée à des dicétones-1,3 symétriques substituées en position 2 par une chaîne alkyle. Une excellente diastéréosélectivité *anti* est observée (e.d. > 98%) avec des excès énantiomériques supérieurs à 90% (Schéma 76). Ces résultats sont complémentaires de ceux observés par l'équipe de J. Cossy en transfert d'hydrure sur des substrats similaires (diastéréosélectivité *syn*, Schéma 73).¹¹⁵ La très bonne sélectivité est expliquée par les auteurs, par un modèle de type Felkin-Anh.

¹¹⁴ K.D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama *Chem. Lett.* **1996**, 1081-1082.

¹¹⁵ K. Ohtsuka, K. Koyasu, T. Ikeno, T. Yamada *Org. Lett.* **2001**, 3, 2543-2546.

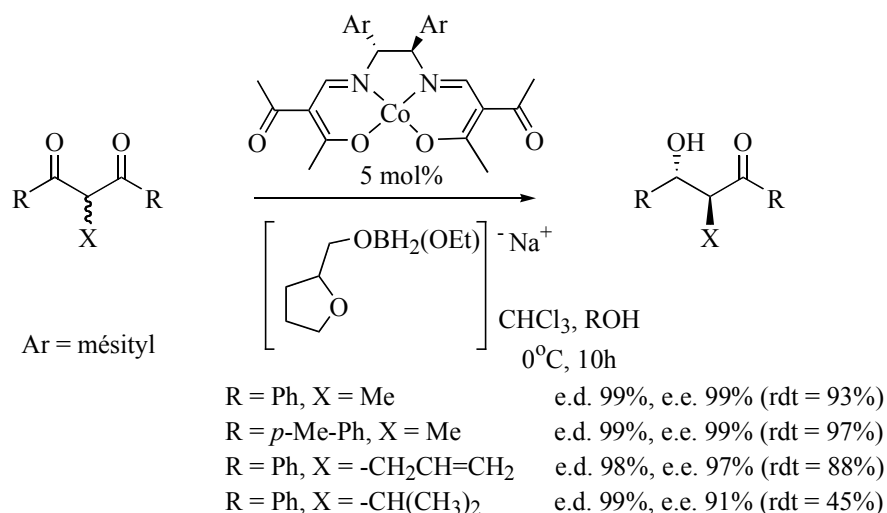


Schéma 76

Le borohydrure de sodium a également été utilisé en absence de métal mais couplé à un amino-acide chiral, pour réduire un dérivé 1,5-benzothiazépine prochiral, intermédiaire clé du Diltiazem[®], médicament antihypertenseur dont nous présenterons la synthèse totale dans la partie C-I. La combinaison NaBH₄/(*S*)-*tert*-leucine/acide acétique s'est révélée la plus efficace pour ce substrat avec une diastéréosélectivité cependant moyenne (76%) (Schéma 77). Les autres amino-acides envisagés ((*S*)-valine ou (*S*)-isoleucine) induisent de moindres sélectivités.¹¹⁶

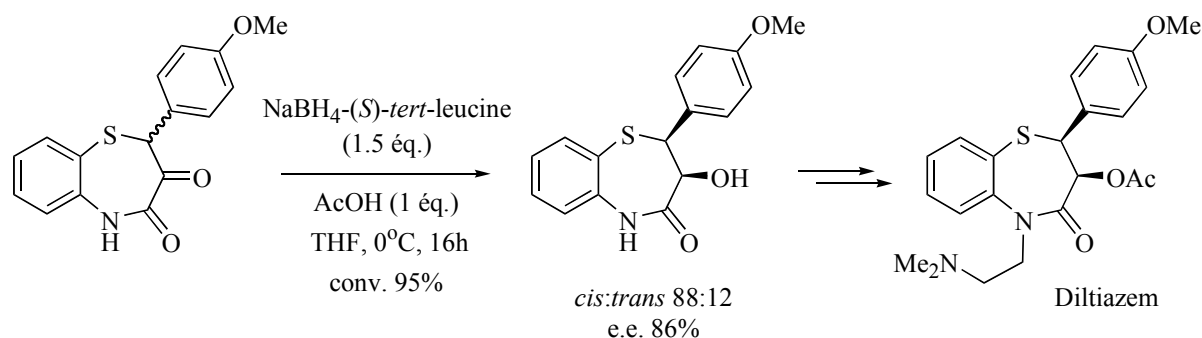


Schéma 77

Récemment, une nouvelle voie d'accès à des hydrazinoalcools *syn* énantiomériquement enrichis a été décrite par M. Moreno-Manas par dédoublément cinétique dynamique des dérivés β-céto-α-hydrazino-acides correspondants *via* une réduction à l'aide de complexes de titane (Schéma 78).¹¹⁷ L'auxiliaire chiral donnant les meilleurs excès est celui décrit par Oppolzer.

¹¹⁶ S.Y. Yamada, Y. Mori, K. Morimatsu, Y. Ishizu, Y. Ozaki, R. Yoshioka, T. Nakatani, H. Seko *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8586-8590.

¹¹⁷ C. Marchi, E. Trepât, M. Moreno-Manas, A. Vallribera, E. Molins *Tetrahedron* **2002**, 58, 5699-5708.

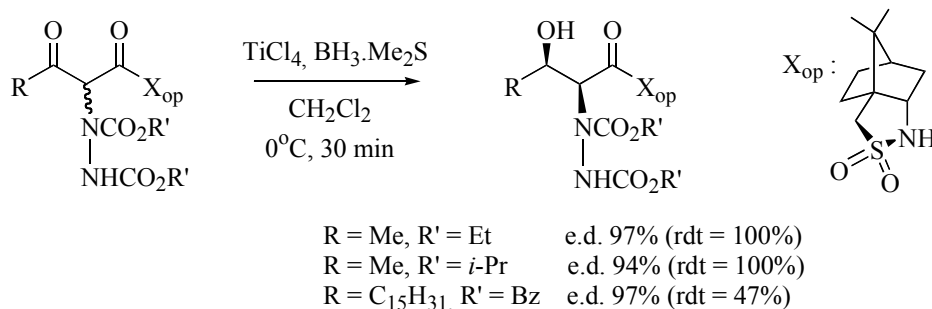


Schéma 78

L'emploi de ces différents systèmes réducteurs a connu cependant, à l'heure actuelle, un développement synthétique limité.

III.4. Réduction par voie microbiologique.

Enfin, il faut citer une méthode utilisée depuis le milieu des années 1970 : la réduction par les microorganismes d' α - et β -céto-esters, qui peut également donner lieu à un dédoublage cinétique dynamique.^{8d} Originellement, les réductions ont été conduites en présence de levure de boulanger, qui demeure un des micro-organismes les plus utilisés, de par sa disponibilité et sa facilité d'utilisation. Nous nous limiterons à quelques exemples recensés dans la littérature (Schéma 79).¹¹⁸

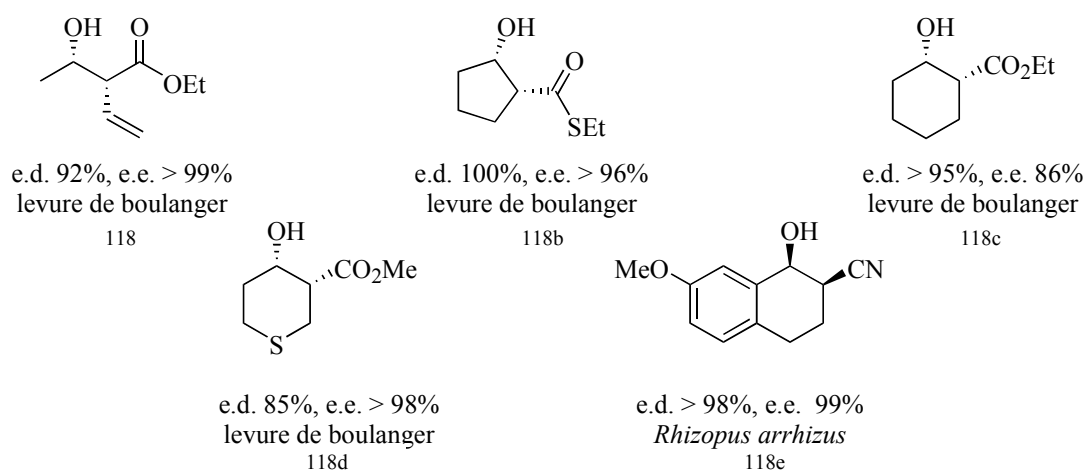


Schéma 79

Les micro-organismes sont complémentaires des méthodes classiques d'hydrogénation précédemment décrites ; en particulier, la carbéthoxycycloheptan-2-one a été engagée dans une réaction de bioréduction à l'aide de *Kloekera magna* avec succès (Schéma 80). Une sélectivité *syn* totale et un rendement satisfaisant ont été observés.¹¹⁹ En revanche, avec un

¹¹⁸ Cf revue 8d et a) K. Nakamura, Y. Kawai, A. Ohno *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2927-2928. b) T. Sto, H. Maeno, T. Noro, T. Fujisawa *Chem Lett.* **1988**, 1739. c) G. Frater *Helv. Chem. Acta* **1979**, 62, 2825. d) R.W. Hoffmann, W. Helbig, W. Ladner *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3479-3482. e) D. Buisson, R. Azerad, C. Sanner, M. Larcheveque *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3091-3094.

¹¹⁹ S. Danchet, C. Bigot, D. Buisson, R. Azerad *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1735-1739.

système réducteur au ruthénium, les composés de configuration *anti* sont obtenus (cf Schéma 49).

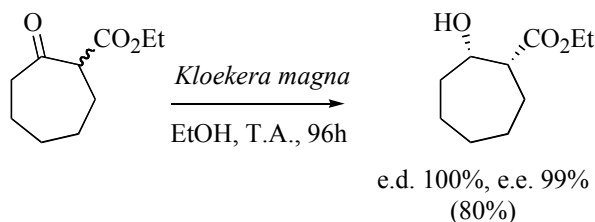


Schéma 80

Des cétones cycliques à 5 ou 6 chaînons fonctionnalisées en position α par des nitriles ou des groupes sulfonyles ont été réduites efficacement avec une excellente sélectivité *syn* (Schéma 81).¹²⁰ Les exemples de dédoublage cinétique dynamique de β -céto-nitriles sont rares dans la littérature ; l'avantage indéniable de ce système enzymatique est sa tolérance vis-à-vis d'un grand nombre de fonctionnalités du fait de conditions réactionnelles douces.

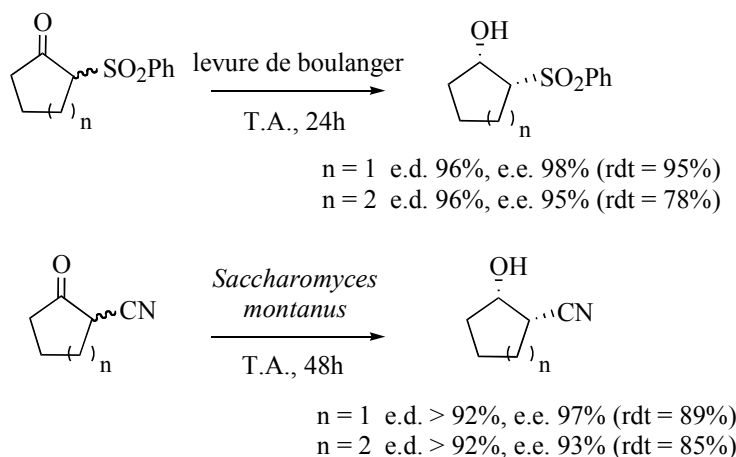


Schéma 81

Enfin, une approche originale a été envisagée par M. Müller pour réduire stéréosélectivement une dicétone-1,3 dissymétrique substituée en position 2 (Schéma 82).¹²¹

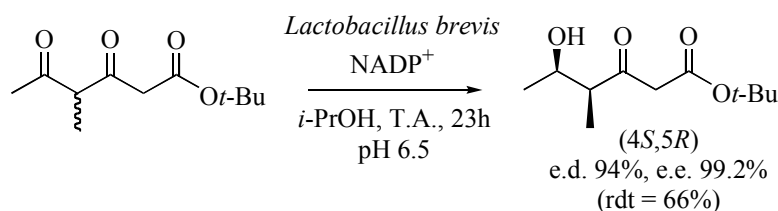


Schéma 82

Aucun produit résultant de la réduction de la fonction carbonyle en position β de l'ester n'a été isolé. Donc un seul des 16 produits susceptibles d'être formés a été synthétisé.

¹²⁰ a) A.R. Maguire, N. O'Riordan *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9285-9288. b) J.R. Dehli, V. Gotor *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6816-6819.

¹²¹ A. Ji, M. Wolberg, W. Hummel, C. Wandrey, M. Müller *Chem. Commun.* **2001**, 57-58.

Il s'agit du premier exemple de réduction enzymatique régio- et énantio-sélective. Cette stratégie ouvre une nouvelle voie d'accès intéressante aux polypropionates.

Cependant, ces systèmes microbiologiques ne conduisent pas au dédoublément cinétique dynamique efficace de tous les substrats de type cétones fonctionnalisées possédant un centre labile en position α . Par exemple, si l'on considère des β -céto- α -chloro-esters¹²² ou des α -acétamido- β -céto-esters, les excès diastéréoisomériques observés sont faibles (e.d. 20%, Schéma 83).¹²³ Ces substrats sont par contre efficacement réduits, avec d'excellentes diastéréosélectivités, par voie chimique à l'aide de catalyseurs chiraux du ruthénium (cf Schéma 54, Schéma 59).

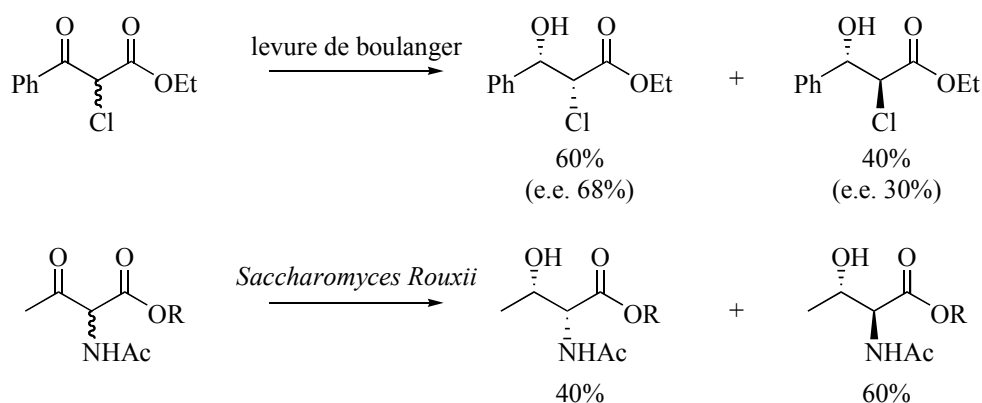


Schéma 83

Le dédoublément cinétique dynamique d'une cétone α -substituée par l'intermédiaire d'une réaction de réduction s'avère une méthode élégante de création en une étape de deux centres stéréogènes contigus avec un excellent contrôle de la sélectivité. La réduction de tels composés fait essentiellement appel à des catalyseurs du ruthénium.

Les principaux résultats, connus à ce jour, de DCD de dérivés carbonylés fonctionnalisés (acycliques) faisant intervenir une réaction de réduction catalytique chimique sont les suivants (Schéma 84) :

¹²² O. Cabon, M. Larchevêque, D. Buisson, R. Azerad *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7337-7340.

¹²³ M. Soukup, B. Wipf, E. Hochuli, H.G.W. Leuenberger *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 232.

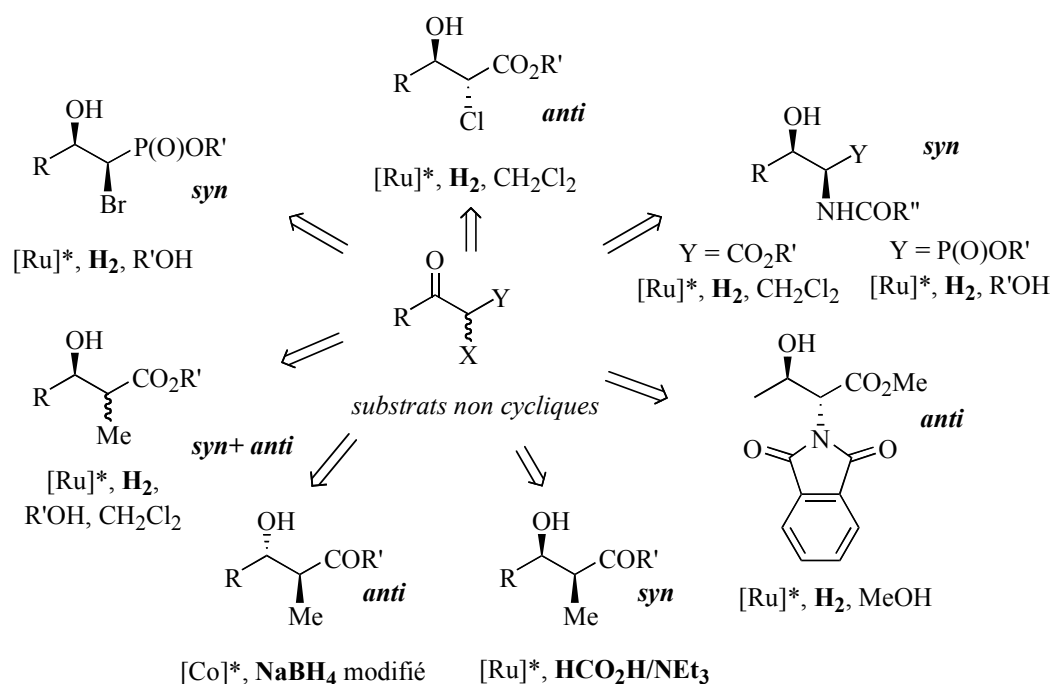


Schéma 84

La nature du groupe X en position α , mais également la nature du groupe fonctionnel Y (CO_2R' , $P(O)OR'$, COR' ...) en β de la fonction carbonyle, le solvant, le système réducteur ($[Ru]^*$, $[Co]^*$) sont autant de facteurs influençant le sens de la diastéréosélectivité de la réaction de réduction associée au DCD.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au dédoublement cinétique dynamique de β -céto-esters acycliques différemment substitués en position α , via une réaction d'hydrogénation asymétrique - catalysée par des complexes chiraux du ruthénium (II) - afin de synthétiser des intermédiaires clés, énantiomériquement enrichis, de composés d'intérêt thérapeutique.

Les parties suivantes de ce manuscrit seront donc consacrées à l'exposé des résultats de différentes réactions d'hydrogénations asymétriques catalysées par le ruthénium et leurs optimisations en vue d'un DCD efficace, dans le cadre de la synthèse totale de molécules bioactives.

Dans un premier temps, nous nous attacherons à présenter le développement d'une nouvelle voie d'accès, directe, à des dérivés d' α -amino- β -hydroxy-acides de configuration anti par dédoublement cinétique dynamique du β -céto-ester correspondant, judicieusement fonctionnalisé.

PARTIE B

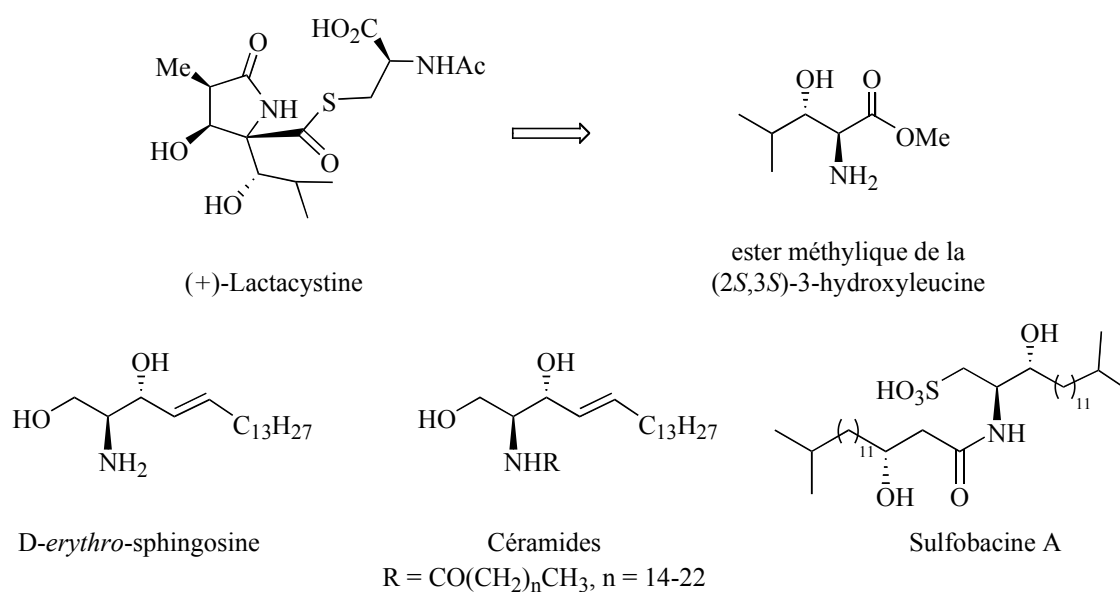
—

DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE

D' α -AMINO- β -CETO-ESTERS

PARTIE B - DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE D' α -AMINO- β -CETO-ESTERS**I. Dérivés d' α -amino- β -hydroxy-acides*****I.1. Quelques exemples.***

Les amino-alcools¹²⁴ et les amino-acides^{1,125} chiraux sont des composés clés de nombreuses molécules bioactives naturelles et des intermédiaires à haute valeur ajoutée de composés synthétiques destinés à la pharmacie ou l'agrochimie. Comme exemples représentatifs ciblés, nous pouvons citer les dérivés d'acides α -amino- β -hydroxylés qui constituent un motif structural récurrent de cyclodepsipeptides isolés d'organismes marins,¹²⁶ de polyoxypeptides d'origine microbienne,¹²⁷ de glycopeptides,¹²⁸ de céramides... A titre d'exemples, la 3-hydroxyleucine naturelle de configuration *anti* est très fréquemment incorporée dans le squelette d'antibiotiques peptidiques, telle que la (+)-Lactacystine, un agent neurotrophique,¹²⁹ alors que la D-*erythro*-sphingosine, inhibiteur de la protéine kinase C, et ses dérivés (céramides) interviennent dans de nombreux processus biologiques cruciaux telles que la différenciation cellulaire et la transduction de signaux (Schéma 85). Un analogue original des sphingosines : la sulfobacine A est un antagoniste du récepteur du vWF (von Willebrand factor) et un inhibiteur de la polymérase α de l'ADN.¹³⁰

**Schéma 85**

¹²⁴ a) S.C. Bergmeier *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-2576. b) D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875.

¹²⁵ a) R. Williams in *Synthesis of optically active amino acids*, Pergamon Press: N.Y., **1989**, 7. b) G. Cardillo, C. Tomasini *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 117-128.

¹²⁶ a) N. Okamoto, O. Hara, K. Makino, Y. Hamada *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9210-9213. b) P.W. Ford, K.R. Gustafson, T.C. McKee, N. Shigematsu, L.K. Maurizi, L.K. Pannell, D.E. Williams, E.D. de Silva, P. Lassota, T.M. Allen, R.V. Soest, R.J. Anderson, M.R. Boyd *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5899-5909.

¹²⁷ K. Umezawa, K. Nakazawa, Y. Ikeda, H. Naganawa, S. Kondo *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3034-3038.

¹²⁸ K.C. Nicolaou, C.N.C. Boddy, S. Bräse, N. Wissinger *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2097-2152.

¹²⁹ a) J.C. Panek, C.E. Masse *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1093-1095. b) T. Nagamitsu, T. Sunakuza, H. Tanaka, S. Omura, P.A. Sprengeler, A.B. Smith III *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3584-3590.

¹³⁰ O. Labeeuw, P. Phansavath, J.P. Genet *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1899-1908 et références citées.

Des efforts considérables ont été réalisés de la part des chimistes organiciens pour accéder sélectivement à ces structures complexes. Cependant, la synthèse stéréocontrôlée - selon les besoins des biologistes et médecins - d'un isomère spécifique de ces molécules présentant le motif " α -amino- β -hydroxy" demeure encore à ce jour, un défi.

L'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux du ruthénium (II) s'est donc révélée une méthode de choix, élégante et efficace, de synthèse des α -amino- β -hydroxy-esters de configuration *syn*. Comme nous l'avons présenté dans les rappels bibliographiques (Schéma 53, A-III.1.2), de nombreuses molécules d'intérêt thérapeutique ont été synthétisées selon cette stratégie, basée sur un processus de dédoublément cinétique dynamique lors de la réaction d'hydrogénation. Cependant, la totalité de ces substrats présente une stéréochimie relative *syn* entre la fonction hydroxyle et le groupe amino, excepté le β -hydroxy- α -phtalimido-ester *anti* décrit en 2004 par X. Zhang.⁹² Il existe de multiples approches efficaces aux composés *anti*, telles que la séquence "hydrogénation asymétrique/amination électrophile"¹³¹ et des méthodes plus classiques d'aldolisation diastérosélective.¹³² Cependant, une préparation générale et rapide de ce motif " α -amino- β -hydroxy" de stéréochimie *anti* reste d'actualité.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons cherché à développer une voie catalytique originale, directe et efficace de synthèse stéréosélective des isomères syn et anti d'un α -amino- β -hydroxy-ester, à partir d'un intermédiaire commun.

I.2. Objectifs de cette étude.

La diastérosélectivité du dédoublément cinétique dynamique couplé à une réaction d'hydrogénation en présence de catalyseurs de ruthénium est fonction entre autre de la nature du substituant en position α et du solvant (*cf* rappels bibliographiques A-III.1.2). Alors qu'un groupe "amido" (NHCOR) induit une sélectivité *syn*, une diastérosélectivité *anti* est observée lors de l'hydrogénation dans le dichlorométhane d'un β -céto- α -chloro-ester (Schéma 86).

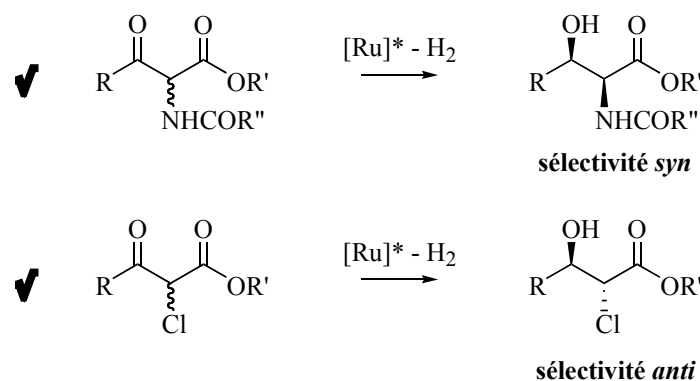


Schéma 86

¹³¹ a) C. Greck, B. Drouillat, C. Thomassigny *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1377-1385. b) J.P. Genet, C. Greck, D. Lavergne *Modern Amination Methods*, A. Ricci, Wiley VCH: Weinheim, **2000**, chap. 3, 66.

¹³² a) J. Kobayashi, M. Nakamura, Y. Mori, Y. Yamashita, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9192-9193 et références citées. b) R. Thayumanavan, F. Tanaka, C.F. Barbas III *Org. Lett.* **2004**, 6, 3541-3544 et références citées.

Il semble donc que dans le dichlorométhane, un groupe chélatant NHCOR en position α favorise la formation des composés *syn* (cf le modèle développé au laboratoire pour les α -amido- β -céto-esters, Schéma 51) alors qu'un atome de chlore, moins chélatant que le groupe amido, conduit aux isomères *anti*.

En nous basant sur ces considérations, nous avons pensé pouvoir accéder aux α -amino- β -hydroxy-esters de configuration *anti* par DCD des β -céto-esters correspondants *N*-fonctionnalisés en position α par un groupe qui ne possède pas de propriétés intrinsèques de chélation par rapport à un métal de transition (Schéma 87). Nous avons alors engagé dans la réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par le Ru(II), les sels d'ammonium de différents β -céto-esters.

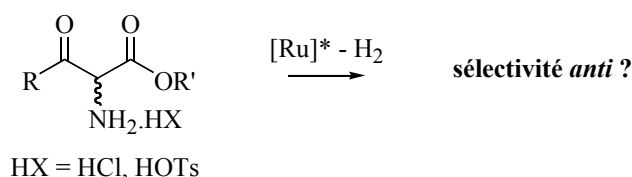


Schéma 87

II. Etude de la réaction d'hydrogénation d' α -amino- β -céto-esters sous forme de sels d'ammonium : résultats personnels

L'idée initiale de ce projet consistait à synthétiser, par hydrogénation dans des conditions adaptées, les diastéréoisomères *syn* et *anti* d'un α -amino- β -hydroxy-ester, à partir du même intermédiaire, tel que le 2-hydroxyimino- β -céto-ester, précurseur de l'amine protégée ou de son chlorhydrate (Schéma 88). Si l'hypothèse initiale est validée, les quatre isomères *syn* et *anti* seront directement accessibles par hydrogénation au ruthénium, par simple modification de la nature du groupe protecteur de l'azote, respectivement NHCOR'' (Schéma 88, équation (a)) et NH₂.HX (Schéma 88, équation (b)).

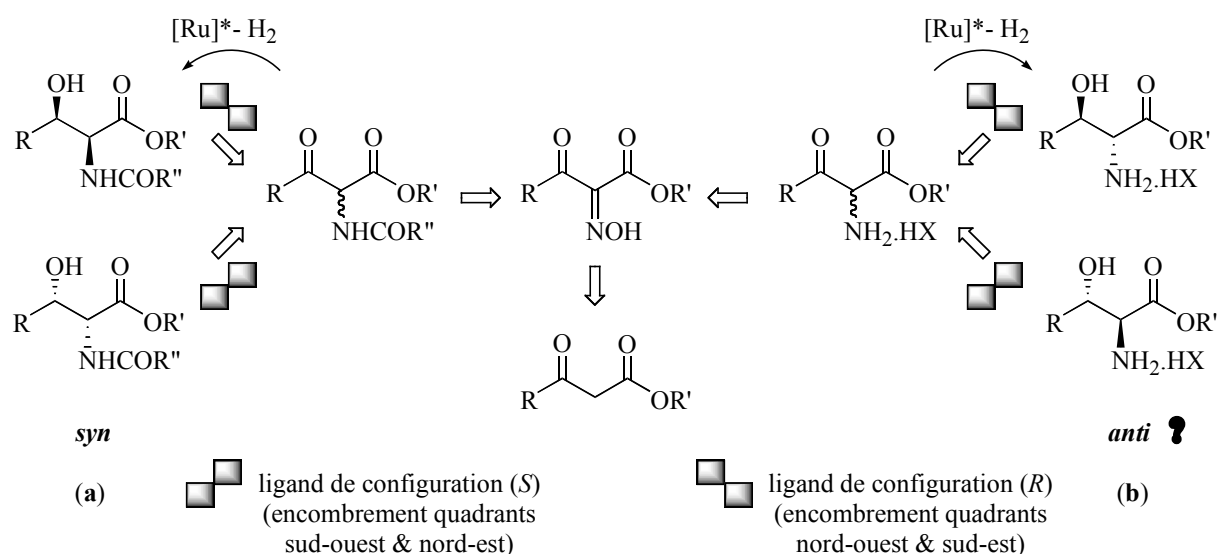


Schéma 88

L'objectif plus spécifique de cette étude est donc d'étudier le comportement des β -céto-esters α -N-substitués sous forme de chlorures d'ammonium dans la réaction d'hydrogénation asymétrique (équation (b)).

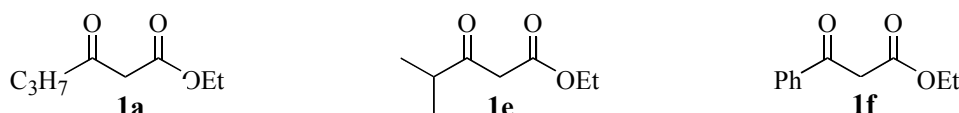
II.1. Synthèse des substrats d'hydrogénation.

Pour mener cette étude, un β -céto-ester aromatique et une série de β -céto-esters alkyles à chaîne linéaire ou ramifiée ont été sélectionnés, en particulier le précurseur des sphinganine (analogue des sphingosine avec une chaîne saturée en C₁₅) ou de la 3-hydroxyleucine (Schéma 85).

Les précurseurs de la réaction d'hydrogénation ont été synthétisés en deux étapes à partir des β -céto-esters *via* les oximes correspondants (Schéma 88).

II.1.1. Synthèse des β -céto-esters 1.

Nous avons utilisé trois β -céto-esters commerciaux pour cette étude : le 3-oxo-hexanoate d'éthyle **1a**, le 4-méthyl-3-oxo-pentanoate d'éthyle **1e** et le 3-oxo-3-phényl-propanoate d'éthyle **1f** (Schéma 89).



β -céto-esters commerciaux

Schéma 89

D'une façon générale, les β -céto-esters peuvent être préparés selon les protocoles décrits dans le Schéma 90.

Le 3-oxo-octanoate de méthyle **1c**¹³³ est obtenu selon la méthode de Wemple¹³⁴ à partir du chlorure d'acide avec un excellent rendement de 91% (Schéma 90, équation (a)). Le 7-benzyloxy-3-oxo-heptanoate de méthyle **1b** est quant à lui synthétisé, en 4 étapes avec un rendement global de 39%, à partir du propan-1,3-diol *via* un intermédiaire 3-benzyloxy iodopropane¹³⁵ (Schéma 90, équation (b)). Enfin, le 3-oxo-octadécanoate de méthyle **1d**¹³⁶ est préparé avec un rendement de 60%, à partir de l'acide palmitique et du sel de magnésium du bis(monomalonnate de méthyle) selon la méthode de Masamune¹³⁷ *via* un intermédiaire activé de type imidazolidine (Schéma 90, équation (c)).

¹³³ L. Weiler, S.N. Huckin *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1082-1087.

¹³⁴ R.J. Clay, T.A. Collom, G.L. Karrick, J. Wemple *Synthesis* **1993**, 290.

¹³⁵ N. Cohen, B.L. Banner, J.F. Blount, G. Weber, M. Tsai, G. Sanay *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1824-1833.

¹³⁶ G.I. Gregory, T.J. Malkin *J. Chem. Soc.* **1951**, 2453-2454.

¹³⁷ S. Masamune, D.W. Brooks, L.D.L. Lu *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 72.

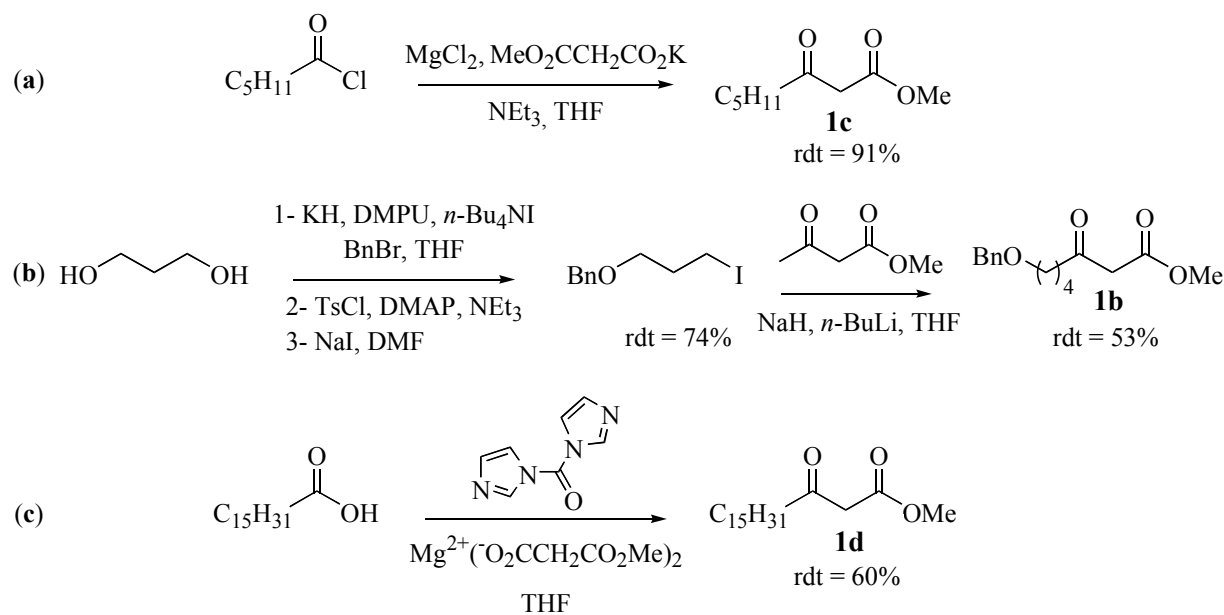
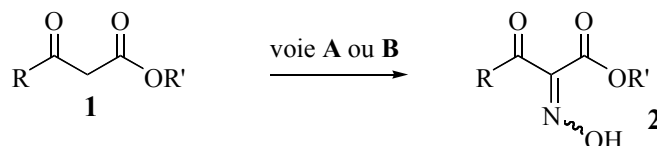


Schéma 90

II.1.2. Synthèse des 2-hydroxyimino- β -céto-esters 2

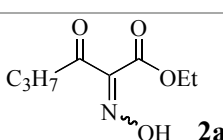
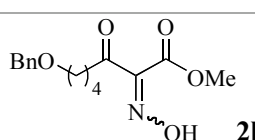
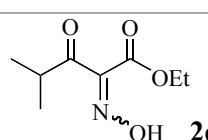
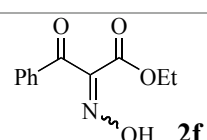
Ces différents β -céto-esters **1** ont ensuite été transformés en oximes **2** par action du nitrite de sodium dans un mélange acétique/eau (Schéma 91, voie A) ou par action du *n*-butylnitrite dans l'éther en présence d'une solution étherée d'acide chlorhydrique (Schéma 91, voie B pour les longues chaînes alkyles). Ces réactions ont été effectuées avec d'excellents rendements (84-100%, Tableau 1).



voie A: NaNO₂, AcOH/H₂O, 0°C puis T.A.

voie B: *n*-BuNO₂, HCl (Et₂O), Et₂O, 0°C puis T.A.

Schéma 91

			
voie A	voie A	voie A	voie A
quant.	rdt = 84%	rdt = 90%	rdt = 85%

$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C}_5\text{H}_{11}-\text{C}-\text{C}-\text{OMe} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{OH} \end{array}$ 2c voie B rdt = 91%	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C}_{15}\text{H}_{31}-\text{C}-\text{C}-\text{OMe} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{OH} \end{array}$ 2d voie B quant.
---	---

Tableau 1

II.1.3. Synthèse des α -benzamido- β -céto-esters **3**.

Les oximes **2** précédemment synthétisés ont été réduits par le zinc dans l'acide acétique puis *N*-acylés *in situ* en présence d'anhydride benzoïque (Schéma 92), pour former en une étape, les α -benzamido- β -céto-esters racémiques **3**.¹³⁸

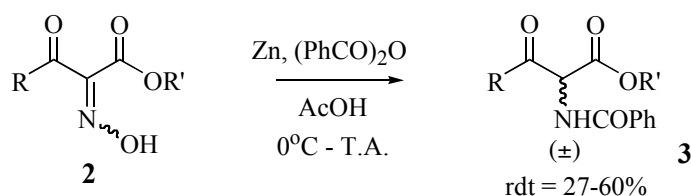


Schéma 92

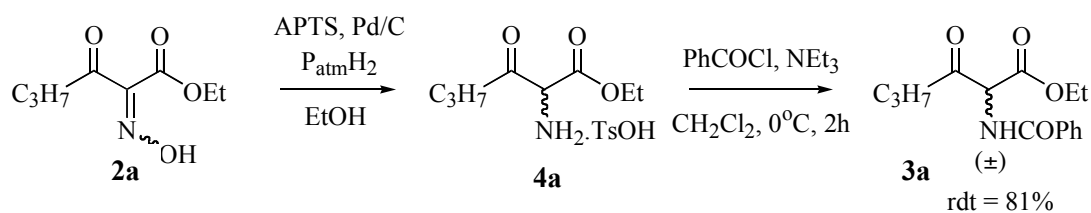
Les α -benzamido- β -céto-esters **3** ont été isolés avec des rendements non optimisés compris entre 27 et 60% (Tableau 2). Un produit secondaire observé au cours de cette réaction est le β -céto-ester *N*-acétylé.

$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{BnO}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{C}-\text{OMe} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NHCOPh} \end{array}$ ($\pm$) 3b rdt = 54%	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C}_5\text{H}_{11}-\text{C}-\text{C}-\text{OMe} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NHCOPh} \end{array}$ ($\pm$) 3c rdt = 27%	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C}_{15}\text{H}_{31}-\text{C}-\text{C}-\text{OMe} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NHCOPh} \end{array}$ ($\pm$) 3d rdt = 50%	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}-\text{C}-\text{OEt} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NHCOPh} \end{array}$ ($\pm$) 3e rdt = 60%	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{C}-\text{OEt} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NHCOPh} \end{array}$ ($\pm$) 3f rdt = 54%
---	--	---	--	--

Tableau 2

Compte tenu des rendements modérés obtenus avec la méthode précédente, une alternative de synthèse a été envisagée pour le β -céto-ester **3a** à chaîne latérale linéaire en C₃, le dernier synthétisé pour cette étude. Le 2-benzoylamino-3-oxo-hexanoate d'éthyle **3a** a donc été synthétisé en 2 étapes avec un rendement de 81% *via* le tosylate du 2-ammonium-3-oxo-hexanoate d'éthyle **4a** (Schéma 93). Ce sel est obtenu dans un premier temps, par réduction de l'oxime **2a** à l'aide de palladium sur charbon en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, sous pression atmosphérique d'hydrogène. Il est ensuite *N*-acylé pour conduire au β -céto-ester désiré **3a** par action du chlorure de benzoyle et de triéthylamine.

¹³⁸ R.E. Bowman, M.D. Closier, P.J. Islip *J. Chem. Soc.* **1965**, 470-473.



II.1.4. Synthèse des chlorures d'ammonium **5**.

Les oximes **2** préparés précédemment ont été également engagés dans une réaction de réduction à l'aide de palladium sur charbon en présence d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique, sous pression atmosphérique d'hydrogène (Schéma 94). Les β -céto-esters résultants α -*N*-protégés sous forme de chlorures d'ammonium **5**, sont alors isolés avec des rendements quantitatifs (Tableau 3).

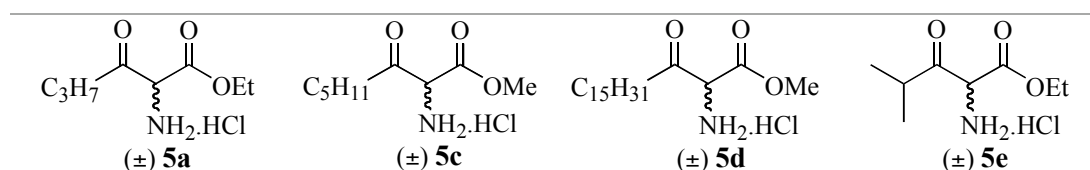
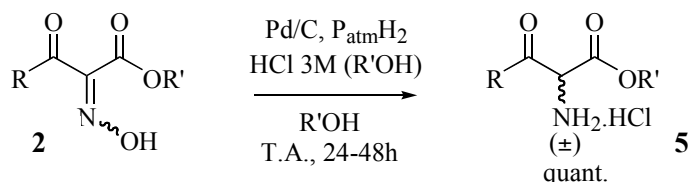
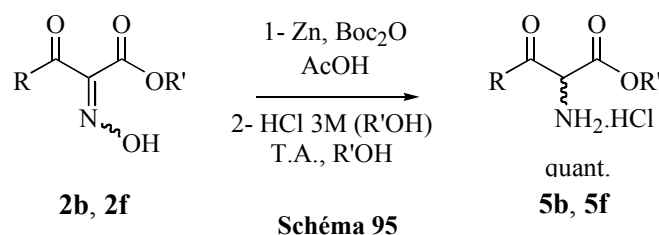


Tableau 3

Cependant, cette voie d'accès aux chlorures **5** ne peut pas être généralisée à tous nos substrats. En effet, le dérivé benzyloxy **2b** est hydrogénolysé dans ces conditions. Le dérivé aromatique **2f** (2-hydroxyimino-3-oxo-3-phényl-propanoate d'éthyle) engagé dans ces mêmes conditions réactionnelles, subit quant à lui une double réduction de la fonction oxime et de la fonction carbonyle, qui est partiellement ou totalement réduite, donnant lieu à un mélange non séparable de produits.

Les chlorures d'ammonium **5b** et **5f** de ces deux substrats ont alors été synthétisés par un processus en 2 étapes (Schéma 95). La réduction de l'oxime a été réalisée dans des conditions plus douces à l'aide de zinc dans l'acide acétique en présence d'anhydride *tert*-butoxycarbonique ; l' α -NHBoc- β -céto-ester intermédiaire est, après purification par chromatographie sur gel de silice, simplement déprotégé par action d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique.



Les deux chlorhydrates désirés ont ainsi été préparés avec des rendements de 70 et 87% (Tableau 4).

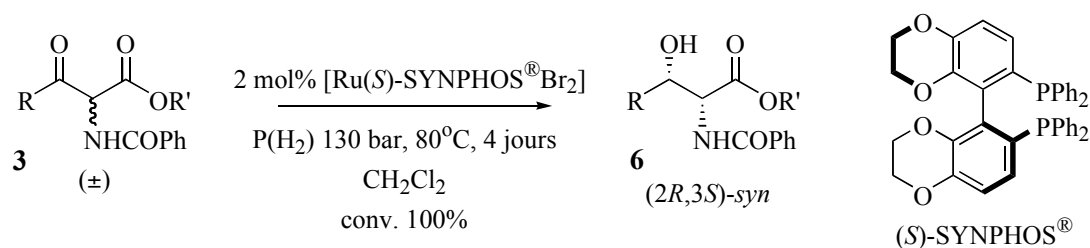
(±) 5f	(±) 5b
rdt = 70% sur 2 étapes	rdt = 87% sur 2 étapes

Tableau 4

II.2. Hydrogénation des α -benzamido- β -céto-esters 3.

Les α -benzamido- β -céto-esters **3** ont été engagés dans la réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par le ruthénium (II). Tous les essais catalytiques ont été menés avec un catalyseur chiral de type $[\text{Ru}(\text{diphosphine})\text{Br}_2]$, préparé *in situ* à partir du précurseur $[\text{Ru}(\text{cod})(\eta^3-(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_3)_2]$ selon le protocole mis au point au laboratoire (*cf* Schéma 45).⁷⁵ Au cours de cette étude, seule la diphosphine atropoisomère SYNPHOS[®], récemment synthétisée au laboratoire, a été utilisée.¹³⁹

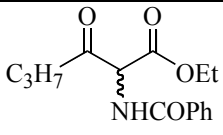
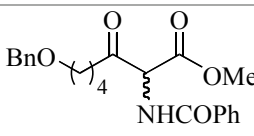
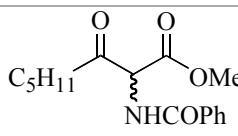
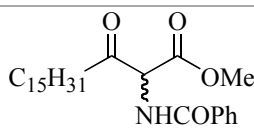
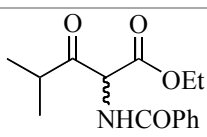
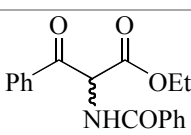
Les conditions d'hydrogénation - non optimisées - appliquées au cours de cette étude, sont les suivantes : 2 mol% de catalyseur Ru(II)-SYNPHOS[®] dans le dichlorométhane, sous 130 bar d'hydrogène, à 80°C pendant 4 jours (Schéma 96). Ces conditions permettent l'obtention de conversions totales.



¹³⁹ a) S. Duprat de Paule, N. Champion, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, P. Dellis Brevet Français 2830254, **2001**, Extension mondiale WO 03029259, **2003**. b) S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, N. Champion, P. Dellis *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 823-826. c) S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, N. Champion, P. Dellis *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931-1941.

La règle des quadrants (Schéma 53) permet ici de rationaliser le sens de l'énantiosélectivité observée : le β -hydroxy-ester de configuration (3*S*) est majoritairement formé lorsque le catalyseur Ru(II)-[(*S*)-SYNPHOS[®]] est employé.

Les résultats obtenus pour les deux configurations (*S*) et (*R*) du ligand sont regroupés dans le Tableau 5 ci-après.

Entrée	Substrat	Ligand SYNPHOS [®]	Rdt ^a [%]	e.d. syn ^b [%]	e.e. ^b [%]
1	 3a	(<i>S</i>)	81	71	75 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
		(<i>R</i>)	88	86	86 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>) ^c
2	 3b	(<i>S</i>)	53	93	> 99 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
		(<i>R</i>)	70	92	> 99 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	 3c	(<i>S</i>)	77	98	99 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
		(<i>R</i>)	83	95	99 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
4	 3d	(<i>S</i>)	82	98	97 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
		(<i>R</i>)	92	98	97 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
5	 3e	(<i>S</i>)	92	99	97 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
		(<i>R</i>)	94	> 99	98 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
6	 3f	(<i>S</i>)	85	> 99	94 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
		(<i>R</i>)	81	> 99	88 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>) ^c

a- conversion totale déterminée par RMN ¹H (300 MHz); rendement déterminé après purification sur gel de silice. b- e.d. et e.e. déterminés par HPLC chirale. c- différence de e.e. non rationalisée.

Tableau 5

Les excès diastéréoisomériques et énantiomériques ont été déterminés par analyse par HPLC chirale ; les conditions de dosage ayant été mises au point à partir d'un échantillon racémique synthétisé par action du borohydrure de sodium sur l' α -benzamido- β -céto-ester racémique de départ **3**. Il est connu que les β -hydroxy-esters alors majoritairement formés sont les isomères *anti* ;¹⁴⁰ un modèle de Cram cyclique avec chélation de la fonction amide sur le sodium, justifie cette sélectivité (Schéma 97).

¹⁴⁰ S.H. Pines, S. Karady, M. Sletzing J. Org. Chem. **1968**, 33, 1758-1761.

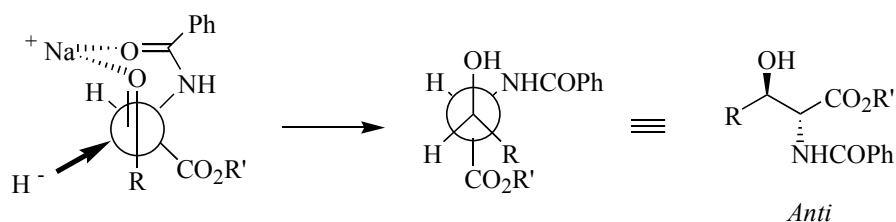


Schéma 97

Dans ces conditions d'hydrogénation, les α -benzamido- β -hydroxy-esters **6** de configuration *syn* ont été isolés avec des rendements compris entre 52 et 94% et une excellente diastéréosélectivité (e.d. > 92%, entrées **2-6**). Une exception cependant concerne le substrat **3a** à chaîne linéaire en C₃ pour lequel les diastéréosélectivités observées sont moyennes (entrée **1**, e.d. 71 et 86%). Exceptés pour les substrats **3a** et **3f** (entrées **1** et **6**), les excès énantiomériques sont toujours excellents, supérieurs à 97%.

II.3. Etude de l'hydrogénation des β -céto-esters α -N-substitués sous forme de chlorures d'ammonium **5**.

La méthode générale adoptée pour conduire cette étude sur l'hydrogénation des β -céto-esters α -N-substitués sous forme de chlorures d'ammonium **5**, est résumée dans le Schéma 98. Dans un premier temps, la réaction d'hydrogénation est réalisée en présence de catalyseurs du type [Ru(diphosphine)Br₂]. L'analyse du brut réactionnel est ensuite effectuée par RMN ¹H (MeOD ou D₂O) et permet de déterminer la conversion de la réaction. Lorsque celle-ci est totale, les bruts d'hydrogénation sont directement reprotégés sous forme d' α -benzamido- β -hydroxy-esters, afin de pouvoir déterminer par HPLC chirale les sélectivités obtenues. Ce groupe protecteur a été choisi pour des facilités d'analyse et les bons rendements observés lors de cette étape de reprotéction.

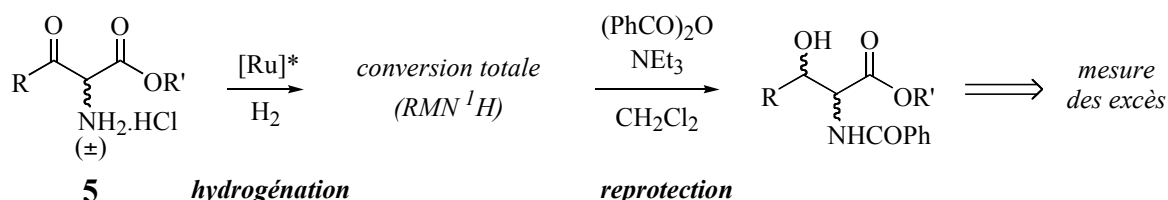


Schéma 98

II.3.1. Essais conduits dans un solvant protique (R'OH).

Les premiers essais d'hydrogénation ont été menés avec les deux substrats **5e** et **5d**, précurseurs de la 3-hydroxyleucine et des sphinganine (Schéma 99) :

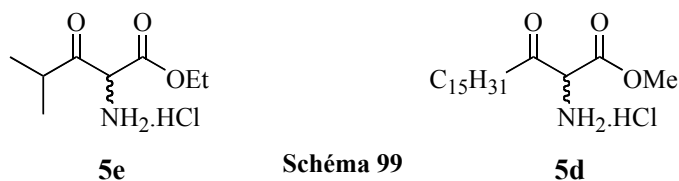


Schéma 99

La première série de résultats concerne le chlorure du 2-ammonium-4-méthyl-3-oxo-pentanoate d'éthyle **5e**. Il a été, dans un premier temps, hydrogéné dans l'éthanol, à l'aide de 1 mol% de catalyseur *in situ* [Ru(*S*)-MeO-BIPHEPBr₂] sous 100 bar d'hydrogène, à 50°C pendant 24h (Schéma 100).

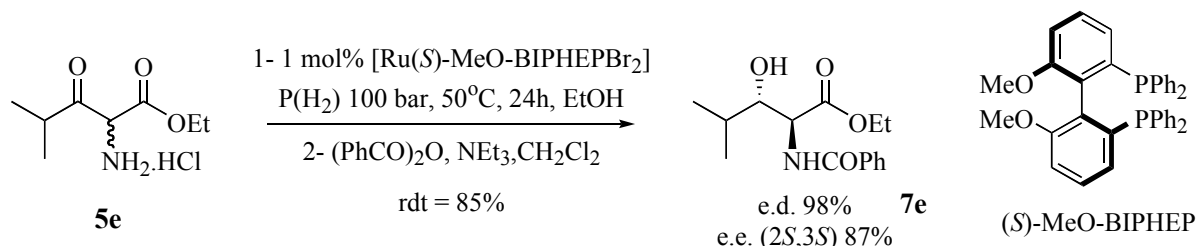
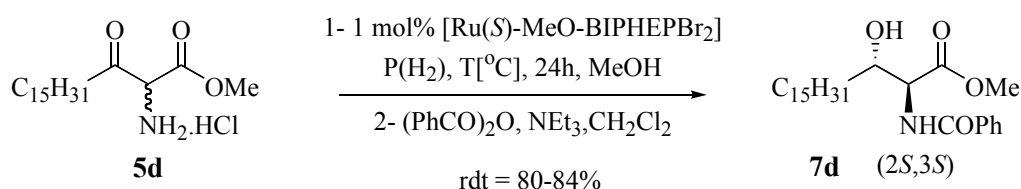


Schéma 100

Dans ces conditions réactionnelles, une conversion totale est observée. Notre hypothèse de départ semble validée puisque le diastéréoisomère **7e**-(2*S*,3*S*) de configuration *anti* est majoritairement obtenu avec une excellente diastéréosélectivité (e.d. 98%) et un excès énantiomérique correct de 87%.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la pression sur les sélectivités. Sous 50 et 12 bar d'hydrogène, les excès diastéréoisomériques et énantiomériques restent inchangés. La pression n'est pas un facteur déterminant pour ce substrat ; des conditions douces d'hydrogénation semblent suffisantes à l'obtention de sélectivités satisfaisantes.

Le chlorure du 2-ammonium-3-oxo-octadécanoate de méthyle **5d** est alors engagé dans cette même réaction d'hydrogénation, conduite dans le méthanol. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 6 ci-après :



Entrée ^a	<i>P</i> (H ₂) [bar]	<i>T</i> [°C]	<i>e.d. anti</i> [%]	<i>e.e. (2<i>S</i>,3<i>S</i>)</i> [%]
1	12	50	93	39
2	50	50	90	36
3	12	100	93	52

a- Conversion totale, déterminée par RMN ¹H, pour tous les essais.

Tableau 6

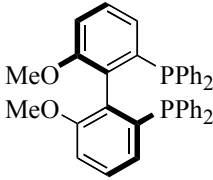
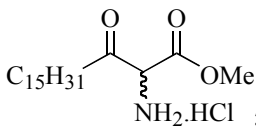
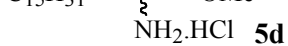
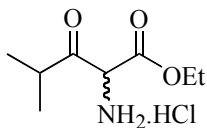
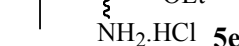
Dans les conditions précédentes (12 bar, 50°C, 24h, entrée **1**), le produit hydrogéné **7d** est isolé avec un haut degré de sélectivité *anti* (e.d. 93%) mais malheureusement avec une énantiosélectivité modeste de 39%. La pression (50 bar, entrée **2**) n'a pas d'influence sur l'excès énantiomérique et une légère hausse de ce dernier (e.e. 52%, entrée **3**) est observée lorsque la réaction est conduite à 100°C.

Au vu de ces différentes tentatives d'optimisation, les solvants protiques ne semblent pas appropriés pour cette réaction ; les excès énantiomériques plafonnant à 52% pour le substrat à longue chaîne.

Une basse pression d'hydrogène et une température modérée (50°C) ont donc été retenues pour la suite de cette étude. Cependant, afin d'améliorer l'énantiosélectivité, la réaction doit être ralentie pour favoriser *a priori* la racémisation par rapport à la réduction et une meilleure reconnaissance du catalyseur pour un isomère du mélange de départ. Les essais suivants ont donc été conduits dans le dichlorométhane, solvant dans lequel il est bien établi que l'hydrogénation procède plus lentement.⁹³

II.3.2. Optimisation de la réaction d'hydrogénation.

Dans le dichlorométhane pur, les chlorures d'ammonium **5** considérés, en particulier **5d** à longue chaîne alkyle en C₁₅, ne sont que partiellement solubles. Afin de maintenir l'homogénéité du système, un mélange dichlorométhane/solvant alcoolique (R'OH) 10:1 a été utilisé. Dans ces conditions, 2 mol% de catalyseur sont indispensables à l'obtention d'une conversion totale ; les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 7.

$ \begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}(\text{NH}_2\cdot\text{HCl}) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{OR}' \\ \mathbf{5} \end{array} & \xrightarrow[\begin{array}{c} \text{2- (PhCO)}_2\text{O, NEt}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2 \end{array}]{\begin{array}{c} \text{1- [Ru(S)-MeO-BIPHEPBr}_2\text{]} \\ \text{P(H}_2\text{) 12 bar, 50}^\circ\text{C, 24h} \\ \text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{R'OH} \end{array}} & \begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{CH}(\text{OH}) \text{---} \text{CH}(\text{NHCOPh}) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{OR}' \\ \mathbf{7} \end{array} \end{array} $					
 (S)-MeO-BIPHEP					
Entrée	Substrat	Ligand MeO-BIPHEP	rdt ^a [%]	e.d. anti [%]	e.e. [%]
1		(S)	80	93	93 (2S,3S)
2	 5d	(R)	82	95	93 (2R,3R)
3		(S)	94	98	96 (2S,3S)
4	 5e	(R)	93	99	96 (2R,3R)

a- Rendement sur deux étapes après purification par chromatographie.

Tableau 7

Cette combinaison de solvants s'est révélée particulièrement adaptée. Pour les deux substrats considérés (Tableau 7), les β -hydroxy-esters **7d** et **7e** ont été synthétisés avec une excellente diastéréosélectivité *anti* (e.d. > 93%), quelle que soit la configuration du ligand complexé au ruthénium et surtout avec de très bonnes énantiosélectivités, en particulier, pour le substrat en C₁₅ **5d** (e.e. 93%, entrées **1** et **2**).

Dans ces conditions réactionnelles qui semblent optimales, un autre système catalytique cationique a été testé, préparé par mélange à partir de la diphosphine chirale (S)-MeO-BIPHEP et du précurseur achiral de ruthénium : le dimère [Ru(*p*-cymène)Cl₂]₂. Les sélectivités sont tout à fait comparables ; en revanche, ce système est moins compétitif car des rendements moyens sont obtenus (60-70%).

Un unique exemple de dédoublément cinétique dynamique par transfert d'hydrure sur ce type de substrats β -céto-esters a été décrit dans la littérature¹¹³ (cf C. Mioskowski *et al.*, partie bibliographique, A-III.2), la présence de base n'étant pas forcément compatible avec les fonctions esters. Récemment, R. Noyori *et al.* ont décrit un catalyseur de transfert d'hydrure efficace sans ajout de base ; il s'agit d'un dihydrure de ruthénium de type *trans*-[RuH(η -BH₄)(diphosphine)(diamine-1,2)].¹⁴¹ Il s'est révélé performant pour le dédoublément cinétique dynamique de cyclohexanones α -substituées dans l'isopropanol. L'absence de base rend ce système catalytique compatible avec les chlorures étudiés **5**.

L'hydrogénation du chlorure du 2-ammonium-4-méthyl-3-oxo-pentanoate de méthyle **5e** a été réalisée à l'aide du catalyseur *trans*-[RuH(η -BH₄)((*R*)-MeO-BIPHEP)(1,2-DPEN)] en milieu neutre et dans des conditions douces, similaires à celles rapportées par R. Noyori (Schéma 101).

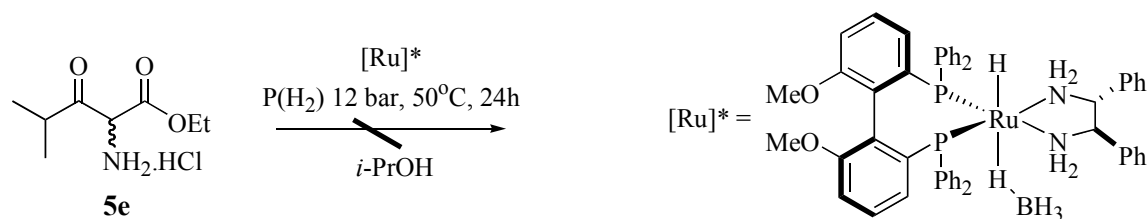


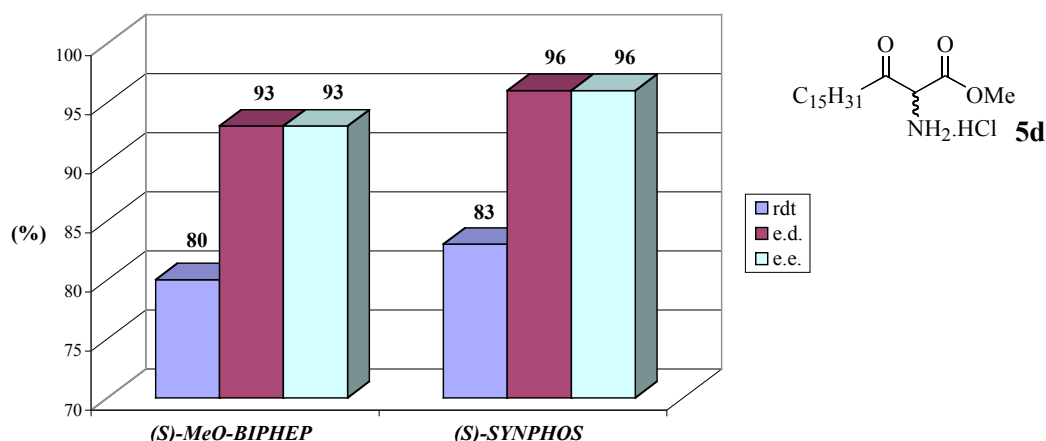
Schéma 101

Ce système s'est malheureusement révélé inactif pour la réduction de ce type de composés, le produit de départ ayant été récupéré.

Le système le plus performant sélectionné pour la suite de cette étude est donc le suivant : 2 mol% [Ru(diphosphine)Br₂] dans un mélange CH₂Cl₂:R'OH (10:1), sous 12 bar d'hydrogène à 50°C pendant 24h.

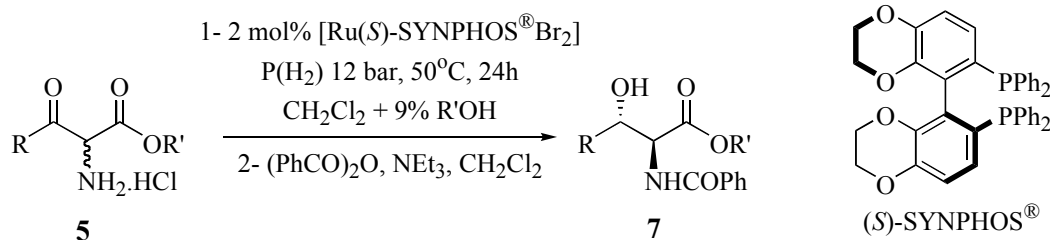
Le ligand SYNPHOS[®], développé au laboratoire, a été comparé au MeO-BIPHEP dans cette réaction. Le SYNPHOS[®] a permis d'obtenir dans les mêmes conditions réactionnelles, des sélectivités légèrement supérieures, en particulier pour le substrat en C₁₅ **5d** (Graphique 1).

¹⁴¹ T. Ohkuma, M. Koizumi, K. Muniz, G. Hilt, C. Kabuto, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6508-6509.

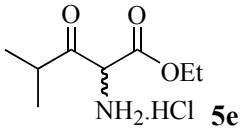
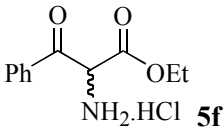


Graphique 1 - Comparaison des systèmes Ru(II)-[(S)-MeO-BIPHEP] et Ru(II)-[(S)-SYNPHOS[®]] lors de l'hydrogénation du substrat **5d** (R = C₁₅H₃₁) dans les conditions optimisées.

Les différents α -NH₂.HCl- β -céto-esters **5** ont donc été engagés dans la réaction d'hydrogénation en présence de 2 mol% de catalyseur Ru(II)-SYNPHOS[®] (Tableau 8).



Entrée	Substrat	SYNPHOS [®]	rdt [%]	e.d. anti [%]	e.e. [%]
1	$ \begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2.\text{HCl})-\text{C}(=\text{O})\text{OEt} \\ \mathbf{5a} \end{array} $	(S)	90	86	92 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
		(R)	90	86	93 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
2	$ \begin{array}{c} \text{BnO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2.\text{HCl})-\text{C}(=\text{O})\text{OMe} \\ \mathbf{5b} \end{array} $	(S)	94	92	92 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
		(R)	93	93	93 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
3	$ \begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{11}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2.\text{HCl})-\text{C}(=\text{O})\text{OMe} \\ \mathbf{5c} \end{array} $	(S)	85	93	91 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
		(R)	90	93	91 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
4	$ \begin{array}{c} \text{C}_{15}\text{H}_{31}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2.\text{HCl})-\text{C}(=\text{O})\text{OMe} \\ \mathbf{5d} \end{array} $	(S)	83	96	96 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
		(R)	85	98	96 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

5		(S)	90	99	97 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
		(R)	96	97	96 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
6		(S)-MeO-BIPHEP	89	73 ^a	25 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
		(R)-MeO-BIPHEP	85	72 ^{a,b}	31 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)

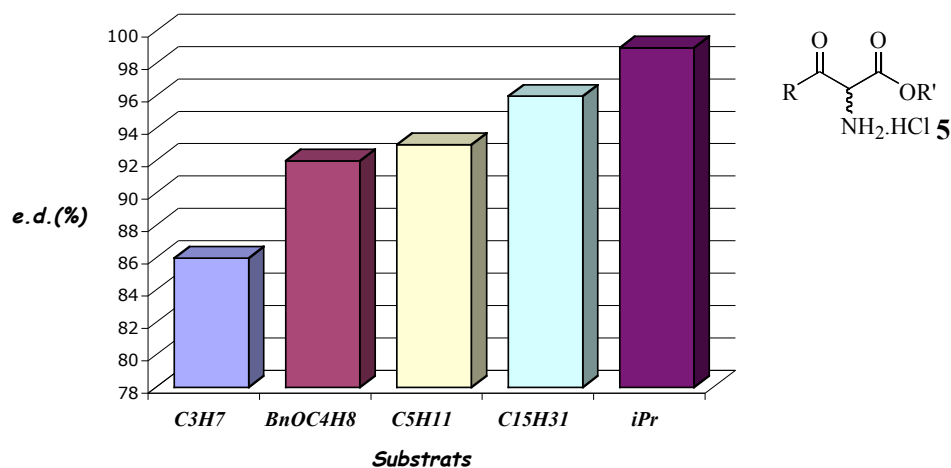
a- e.d. déterminé par analyse RMN ^1H (MeOD) du brut d'hydrogénation. b- Réaction conduite avec 1 mol% de catalyseur.

Tableau 8

Excepté pour le substrat aromatique **5f** (entrée **6**), les α -benzamido- β -hydroxy-esters de configuration *anti* **7** ont été synthétisés avec des rendements satisfaisants et d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités, respectivement comprises entre 86 et 99% et 91 et 97%, quelle que soit la nature de la chaîne alkyle latérale. Ces résultats ont été vérifiés pour les deux configurations du ligand.

En revanche, un dédoublement cinétique dynamique efficace du chlorhydrate du β -céto-ester aromatique **5f** (entrée **6**) s'avère plus difficile à mettre en œuvre. Les modifications des différents paramètres réactionnels (catalyseur, taux catalytique, pression, température) n'ont pas permis d'améliorer les sélectivités observées pour ce substrat.

On constate que les excès diastéréoisomériques observés (entrées **1** à **5**) sont directement reliés à l'encombrement stérique généré par la chaîne latérale (alkyle, **5a-e**) ; les meilleures diastéréosélectivités ayant été obtenues pour les substrats **5d** et **5e** (Graphique 2).



Graphique 2 - Influence de la chaîne latérale R sur la diastéréosélectivité

de la réaction d'hydrogénation (réaction conduite avec le catalyseur Ru(II)-[(*S*)-SYNPHOS[®]]

Cet effet peut s'expliquer facilement si l'on considère les états de transition de la réaction modèle d'hydrogénation d'un β -céto-ester, associés à la règle des quadrants (Schéma 53). La discrimination énantiofaciale catalyseur/substrat est amplifiée avec la gêne stérique. L'approche défavorisée due aux interactions entre les phényles équatoriaux du ligand et la

chaîne latérale R du substrat, le sera d'autant plus que la chaîne latérale est encombrante (Schéma 102).

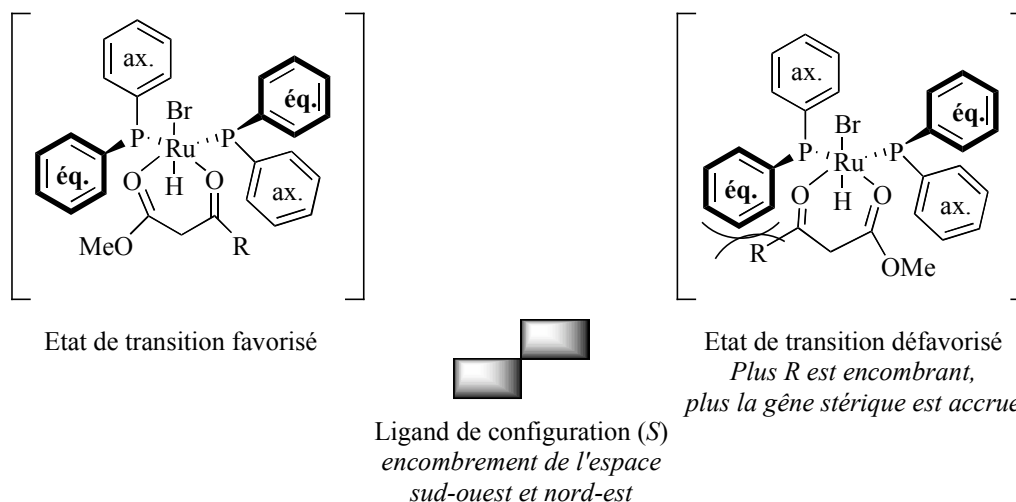


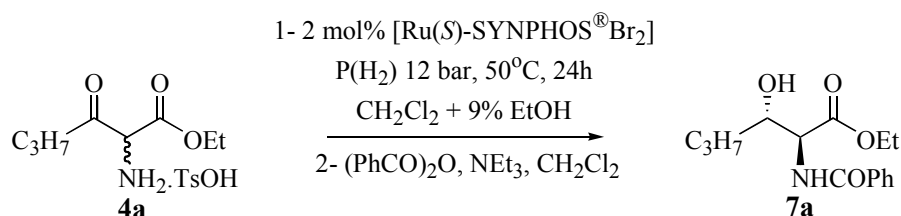
Schéma 102

L'hypothèse initiale de cette étude a donc pu être validée sur toute une gamme de substrats. L'hydrogénation catalysée au ruthénium (II) de β -cétoesters α -N-substitués sous forme de chlorures d'ammonium conduit dans des conditions douces aux β -hydroxy-esters de stéréochimie anti avec des diastéréosélectivités bonnes voire excellentes et des excès énantiomériques très bons.

II.3.3. Influence du contre-ion sur la sélectivité.

Nous avons cherché à évaluer l'importance du contre-ion sur les résultats observés lors de la réaction d'hydrogénation. Le chlorure du 2-ammonium-3-oxo-hexanoate d'éthyle **5a** donnant lieu aux moins bonnes sélectivités, a été sélectionné pour cette étude, la marge d'évolution étant plus grande.

Le tosylate du 2-ammonium-3-oxo-hexanoate d'éthyle **4a**, synthétisé intermédiairement (Schéma 93), a été engagé dans la réaction d'hydrogénation (Tableau 9).



Entrée	Substrat	SYNPHOS [®]	Rdt [%]	e.d. anti [%]	e.e. [%]
1		(S)	90	79	86 (2S,3S)
2		(R)	88	80	89 (2R,3R)

3		(<i>S</i>)	90	86	92 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
4		(<i>R</i>)	90	86	93 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

Tableau 9

La réaction est également totale avec ce contre-ion tosylate ; cependant, il ne permet pas d'améliorer les sélectivités pour ce substrat. Une chute de la diastéréosélectivité est constatée (e.d. 80%, entrée **2** *versus* e.d. 86% pour le chlorhydrate **5a**, entrée **4**) et une énantiosélectivité maximum de 89% est obtenue avec le ligand de configuration (*R*) (entrée **2**).

En revanche, il ne nous a pas été possible de synthétiser le tétrafluoroborate et le fluorure du 2-ammonium-3-oxo-hexanoate d'éthyle, substrats qu'il aurait été intéressant de tester dans cette réaction d'hydrogénation (Schéma 103).

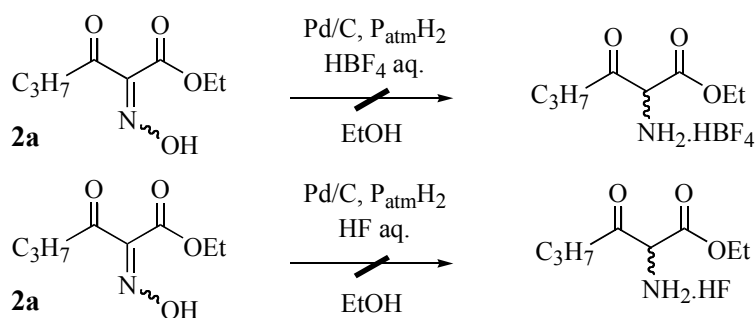


Schéma 103

II.3.4. Tentative de rationalisation.

Pour expliquer la diastéréosélectivité *anti* observée lors de l'hydrogénation de ces β -céto-esters α -*N*-substitués sous forme de sels d'ammonium **5**, une hypothèse raisonnable sur les états de transition de la réaction peut être postulée.

En effet, le modèle développé au laboratoire pour les α -acétamido- β -céto-esters expliquant la sélectivité *syn* obtenue, reposait sur un intermédiaire de "type chaise" avec chélation sur le ruthénium de la cétone et du groupe carbonyle de la fonction amide (Schéma 51).^{83b} Pour les chlorhydrates **5** considérés au cours de cette étude, seules la cétone et la liaison C=O de l'ester peuvent être complexées au ruthénium ; l'état de transition de "type chaise" suivant peut alors être envisagé (Schéma 104) :

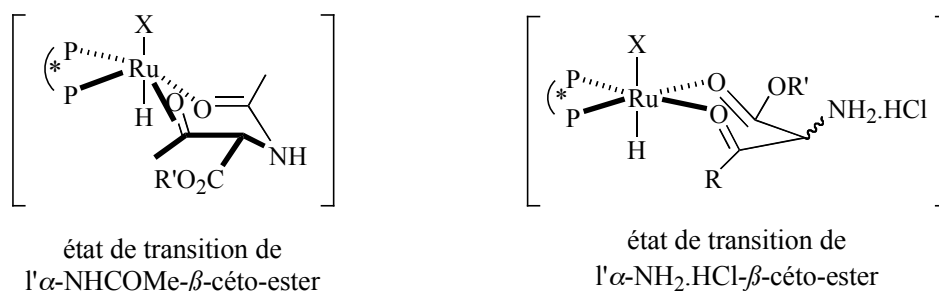
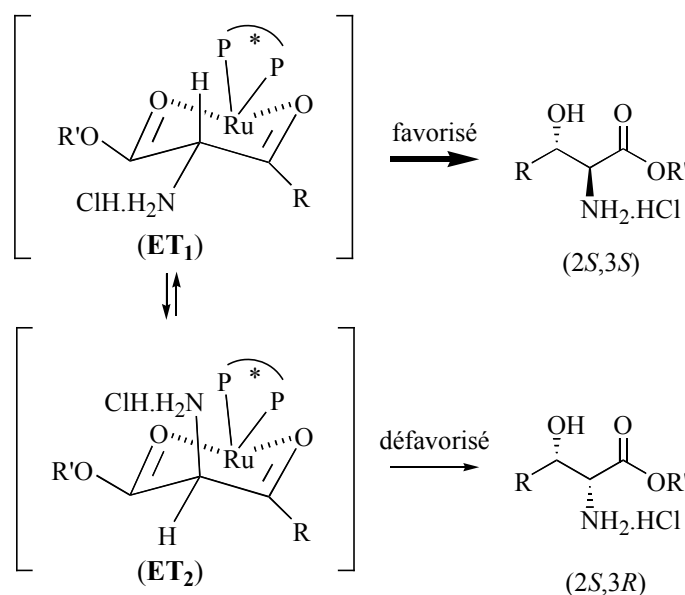


Schéma 104

En se basant sur ce modèle, deux états de transition diastéréoisomères **ET₁** et **ET₂** de stabilité différente, sont alors possibles (Schéma 105) si l'on considère l'approche favorisée du substrat par rapport au catalyseur métallique (l'approche favorisée correspondant au diastéréoisomère qui minimise les interactions entre la chaîne latérale R du β -céto-ester et les phényles équatoriaux du ligand, cf rappels bibliographiques, Schéma 53). **ET₁** et **ET₂** diffèrent par la position équatoriale ou axiale du groupe NH₂.HCl.

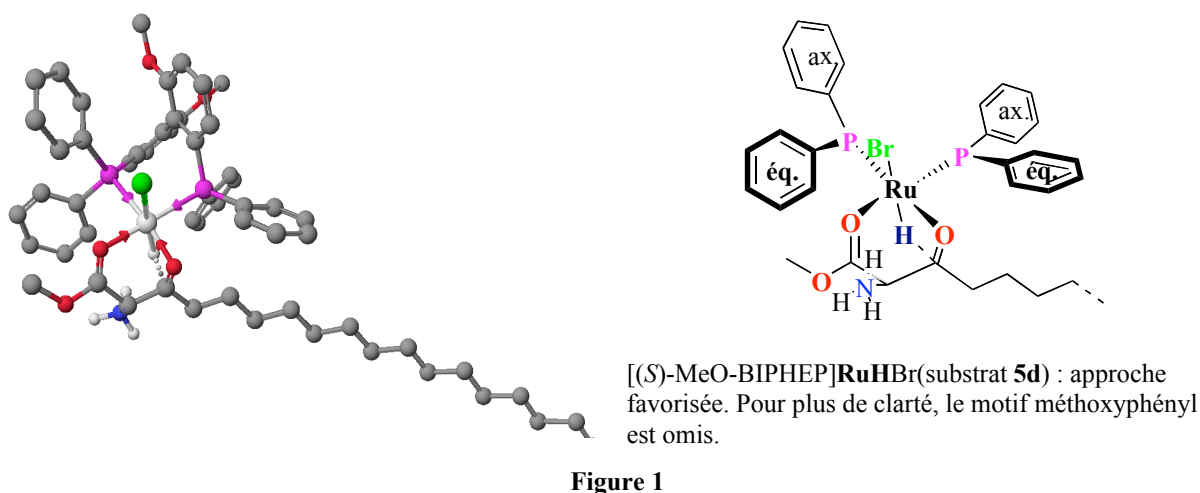


P*P = diphosphine de configuration (S)

Schéma 105

L'état de transition avec le groupe ammonium en position axiale (**ET₂**, Schéma 105) est *a priori* défavorisé par rapport à **ET₁** pour lequel le groupe NH₂.HCl adopte une position équatoriale, justifiant ainsi la formation préférentielle de l'isomère *anti*.

Des calculs de modélisation moléculaire de ces deux états de transition pour les substrats **5d** "R = C₁₅" et **5e** "R = *i*-Pr" ont été réalisés à l'aide du logiciel CAChe MM2. La mécanique moléculaire permet de déterminer la géométrie qui minimise l'énergie de la structure considérée. L'état de transition de la réaction d'hydrogénation a donc été modélisé sous forme d'un monohydrure de ruthénium [(S)-MeO-BIPHEP]RuHBr(substrat) avec chélation du substrat par l'intermédiaire des deux fonctions carbonyles. Une liaison faible a été modélisée entre l'hydruure du complexe et le carbone de la fonction carbonyle du substrat (Figure 1).



Pour les deux substrats considérés, seuls les résultats correspondant à l'approche favorisée du substrat par rapport au catalyseur seront présentés. La différence d'énergie $\Delta E(\text{ET}_2\text{-ET}_1)$ entre les deux états de transition ET_1 et ET_2 conduisant respectivement aux isomères *anti* et *syn*, a donc été calculée après minimisation de l'énergie de chacune des structures (Tableau 10).



Tableau 10

L'état de transition ET_2 conduisant à l'isomère de configuration *syn* possède toujours une énergie supérieure à celle de l'état de transition ET_1 . La différence d'énergie est de l'ordre de 4 à 5 kcal.mol⁻¹. Des valeurs similaires sont obtenues pour les autres chlorures d'ammonium de type alkyle engagés dans cette étude. Ces résultats valident l'hypothèse d'état favorisé ET_1 et défavorisé ET_2 . Pour le substrat **5f** aromatique, aucune différence significative d'énergie entre ET_1 et ET_2 n'est observée. Cependant, ces calculs ne prennent en compte que les facteurs stériques et pas les facteurs électroniques ; ce modèle reste une hypothèse raisonnable mais non démontrée *in extenso*.

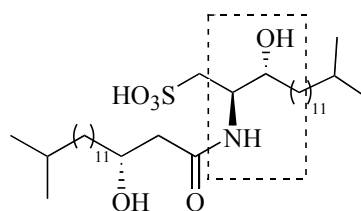
Une voie de synthèse originale et efficace de précurseurs d' α -amino- β -hydroxy-acides de configuration anti a été développée, en exploitant la réactivité des sels d'ammonium des α -amino- β -céto-esters.¹⁴² L'hydrogénation asymétrique associée à un processus de dédoublement cinétique dynamique se révèle donc un outil de choix pour accéder au motif α -

¹⁴² a) C. Mordant, P. Dünkemann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Chem. Commun.* **2004**, 1296-1297. b) C. Mordant, P. Dünkemann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017-3026.

amino- β -hydroxy-acide syn ou anti à partir respectivement d' α -amido- β -céto-esters ou de β -céto-esters α -N-substitués sous forme de chlorures d'ammonium.

Simultanément à ce travail, l'équipe de Y. Hamada a décrit des résultats similaires d'hydrogénation de β -céto-esters α -substitués par un groupe $\text{NH}_2\cdot\text{HX}$, réalisées dans des conditions plus dures : sous 100 bar d'hydrogène avec 3.8-4.6 mol% de catalyseur $[\text{RuBINAPCl}_2](\text{dmf})_n$.¹⁴³

Cette méthodologie a été appliquée efficacement au laboratoire dans le cadre de la synthèse totale de la sulfobacine A (Schéma 106) qui présente un motif " α -amino- β -hydroxy" de configuration anti dans son squelette.¹³⁰



Sulfobacine A

Schéma 106

¹⁴³ K. Makino, T. Goto, Y. Hiroli, Y. Hamada *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 882-884.

PARTIE C

—

DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE

DE β -CETO- α -CHLORO-ESTERS

SYNTHESES DU DILTIAZEM ET

DE LA CHAINE LATERALE DU TAXOTERE[®]

PARTIE C - DEDOUBLEMENT CINETIQUE DYNAMIQUE DE β -CETO- α -CHLORO-ESTERS

I. Le Diltiazem

I.1. Présentation générale.

Le Diltiazem **8**, médicament de la famille des benzothiazépines, est un anticalcique classiquement prescrit pour le traitement de l'hypertension et des angines de poitrine.¹⁴⁴ Il permet en particulier d'augmenter la résistance cardiaque à l'effort grâce à son activité vasodilatatrice des coronaires. Seul l'isomère de configuration (+)-(2*S*,3*S*) est actif (Schéma 107) ; cette molécule est donc commercialisée sous sa forme énantiopure par de nombreuses sociétés sous divers noms : Cardizem[®], Tildiem[®], Tiazac[®].

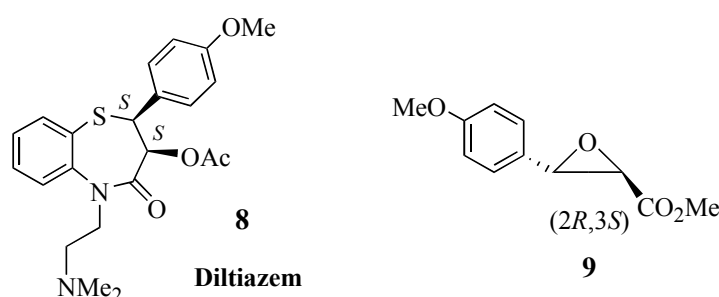


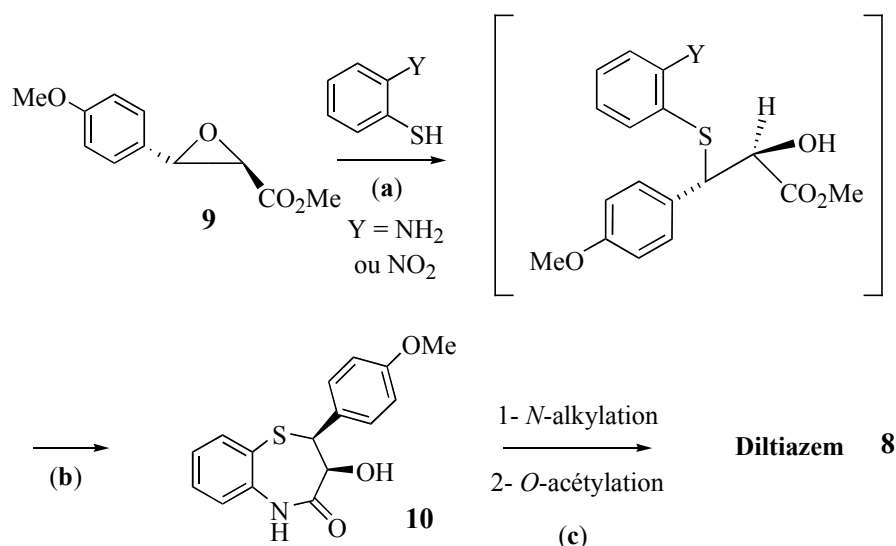
Schéma 107

Un grand nombre d'équipes s'est intéressé à la synthèse formelle ou totale du Diltiazem faisant appel à des stratégies très diverses pour contrôler la stéréochimie des deux centres stéréogènes adjacents. La majorité d'entre elles s'appuient sur la synthèse du même intermédiaire synthétique : le (2*R*,3*S*)-3-(4-méthoxyphényl)glycidate de configuration *trans* **9** (Schéma 107).

A partir de ce *trans* glycidate **9**, les trois dernières étapes sont alors similaires pour tous les groupes suivant le protocole décrit en 1992 par l'équipe de A. Schwartz (Schéma 108).¹⁴⁵ Le squelette benzothiazépine de la molécule est construit par ouverture du *trans* (2*R*,3*S*)-glycidate **9** à l'aide du 2-aminothiophénol, parfois remplacé par le 2-nitrothiophénol, dans des conditions réactionnelles induisant une rétention de configuration ; ouverture suivie d'une cyclisation (le plus souvent acido-catalysée et réalisée *in situ*). La synthèse du Diltiazem est finalement achevée en deux étapes après une réaction de *N*-alkylation puis de *O*-acétylation.

¹⁴⁴ (a) T. Nagao, M. Sato, H. Nakajima, A. Kiyomoto *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 92-97. (b) H. Yasue, S. Omote, A. Takizawa, T. Nagao *Circ. Res. Suppl. 1* **1983**, 52.

¹⁴⁵ A. Schwartz, P.B. Madan, E. Mohacsi, J.P. O'Brien, L.J. Todaro, D.L. Coffen *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 851-856.



Synthèse suivie par A. Schwartz :

- (a) 2-aminothiophénol, toluène (reflux), rdt = 53%
- (b) *p*-TsOH, xylène (reflux), rdt = 73%
- (c) 1- ClCH₂CH₂NMe₂.HCl, K₂CO₃, H₂O, AcOEt (reflux), rdt = 70%
- 2- Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, rdt = 92%

Schéma 108

I.2. Rappels bibliographiques.

A l'échelle industrielle, la synthèse du Diltiazem optiquement pur repose sur une étape clé de dédoublement enzymatique du glycidate racémique *via* une hydrolyse énantiosélective catalysée par des lipases. Cette réaction bioenzymatique a été largement étudiée par différents groupes.¹⁴⁶ L'inconvénient majeur de cette approche reste la limitation du rendement à 50% maximum et la mise au point de méthode de recyclage. Des méthodes de cristallisation préférentielle ont également été développées.¹⁴⁷

La majorité des groupes qui a opté pour un contrôle direct de la stéréochimie des deux centres stéréogènes (en faisant appel à des réactions énantiosélectives), a synthétisé le *trans* (2*R*,3*S*)-époxy-ester **9** par époxydation asymétrique à partir, le plus généralement, du *p*-

¹⁴⁶ a) A. Gentile, C. Giordano *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6635-6637. b) L.T. Kanerva, O. Sundholm *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1993**, 1385-1389. c) H. Matsumae, H. Douno, S. Yamada, T. Nishida, Y. Ozaki, T. Shibatani, T. Tosa *J. Ferment. Bioeng.* **1995**, 79, 28-32. d) S.B. Desai, N.P. Argade, K.N. Ganesh *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6730-6732.

¹⁴⁷ a) G. Rossey, A. Tixidre, A. Wick, L. Zard Brevet Japonais 4-217969 (Synthelabo), **1992**. b) S. Yamada, K. Morimatsu, R. Yoshioka, Y. Ozaki, H. Seko *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1713-1721.

méthoxycinnamate de méthyle de configuration (*E*),¹⁴⁸ plus rarement de configuration (*Z*)¹⁴⁹ ou encore à partir d'une cétone α,β -insaturée.¹⁵⁰

Les équipes de A. Solladié^{148b,c} et M. Seki^{148d,e} ont indépendamment développé une voie générale de synthèse de glycidates *trans* à partir d'oléfines (*E*) en faisant appel à des dioxiranes chiraux (Schéma 109). Ces derniers sont générés *in situ* à partir d'oxone (monopersulfate de potassium) et de cétones chirales, respectivement des cyclohexanones tétrasubstituées en 2,2',5,5', avec un fluor en position 2-axiale (système (A)) et des cétones binaphtyles à symétrie C₂ (système (B)).

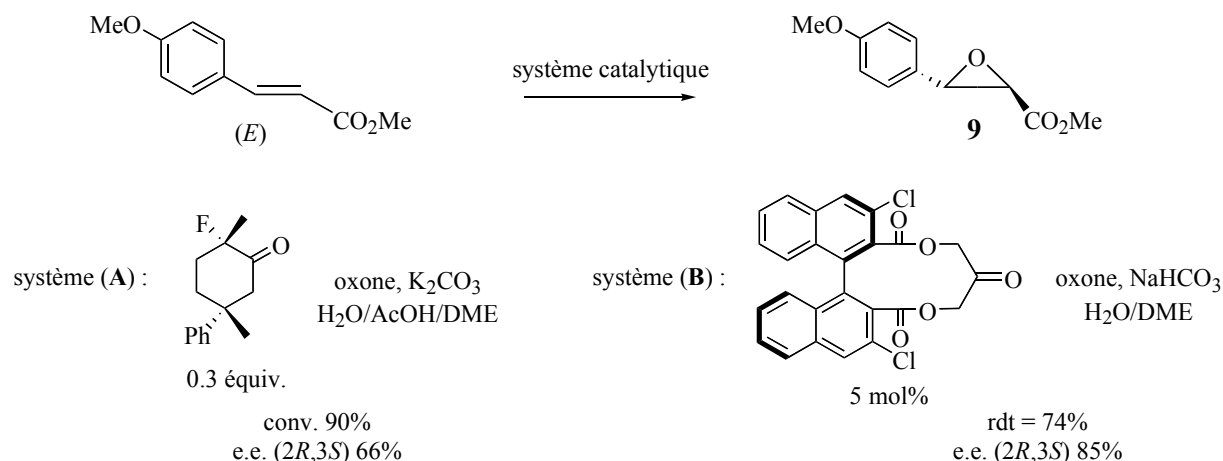


Schéma 109

Cette stratégie conduit exclusivement aux époxydes *trans* ; cependant les énantiosélectivités demeurent moyennes (66-85%). De plus, il est nécessaire de séparer le produit formé de la cétone chirale, qui peut être recyclée après purification.

E.N. Jacobsen a développé et largement utilisé des complexes chiraux (salen)-Mn pour réaliser l'époxydation asymétrique d'oléfines di- ou tri-substituées de configuration (*Z*). Ce système catalytique s'est révélé très efficace et sélectif pour des oléfines (*Z*), plus difficiles d'accès que leurs homologues (*E*) qui donnent lieu, en revanche, à des sélectivités moyennes.¹⁴⁹

Une synthèse formelle du Diltiazem a été décrite basée sur un glycidate *cis* intermédiaire, synthétisé par époxydation du 4-méthoxycinnamate d'isopropyle (*Z*) à l'aide d'un complexe (salen)-Mn (Schéma 110).¹⁵¹ Des sélectivités satisfaisantes (*cis/trans* 10:1, e.e. (2*R*,3*R*) 96%) ont été obtenues. Cependant, pour construire le squelette du Diltiazem **10** avec la bonne stéréochimie à partir de cet époxyde *cis*, il est nécessaire de réaliser la réaction d'ouverture stéréospécifique avec inversion de configuration du centre C2. Lors de l'ouverture réalisée en

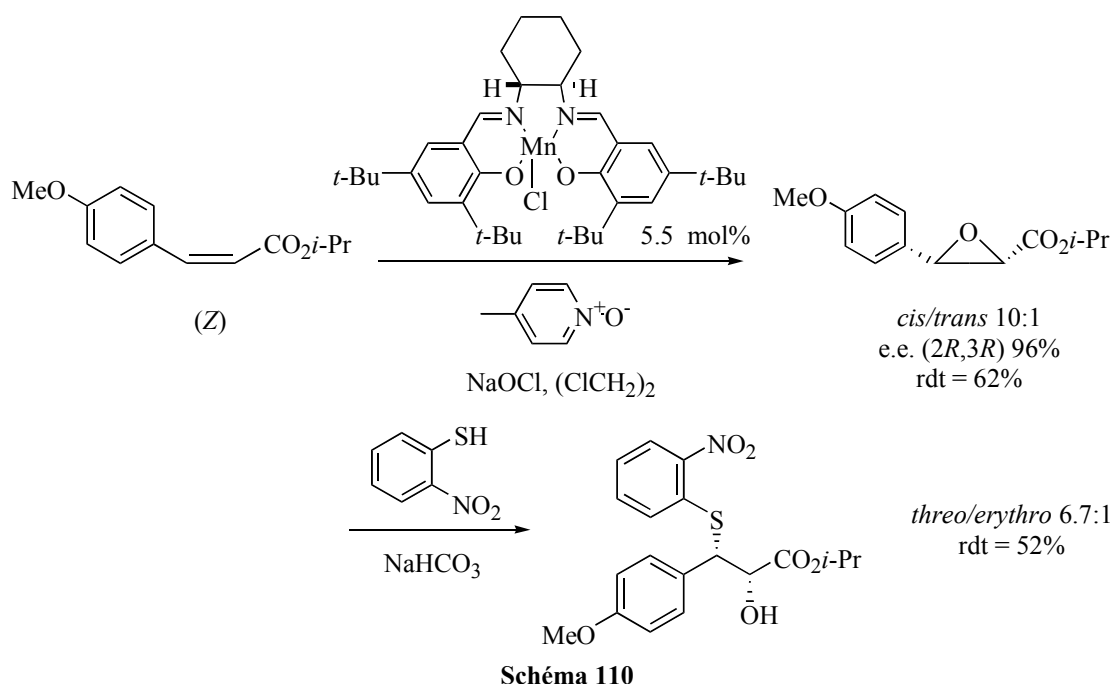
¹⁴⁸ a) A. Bousquet, J.R. Dormoy, A. Heymes Brevet Européen EP 040912 (Sanofi), **1991**. b) A. Solladié-Cavallo, L. Bouérat *Org. Lett.* **2000**, 2, 3531-3534. c) A. Solladié-Cavallo, L. Bouérat, L. Jerry *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4557-4560. d) M. Seki, T. Furutani, R. Imashiro, T. Kuroda, T. Yamanaka, N. Harada, H. Arakawa, M. Kusama, T. Hashiyama *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8201-8205. e) T. Furutani, R. Imashiro, M. Hatsuda, M. Seki *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4599-4601.

¹⁴⁹ S. Chang, J.M. Galvin, E.N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6937-6938.

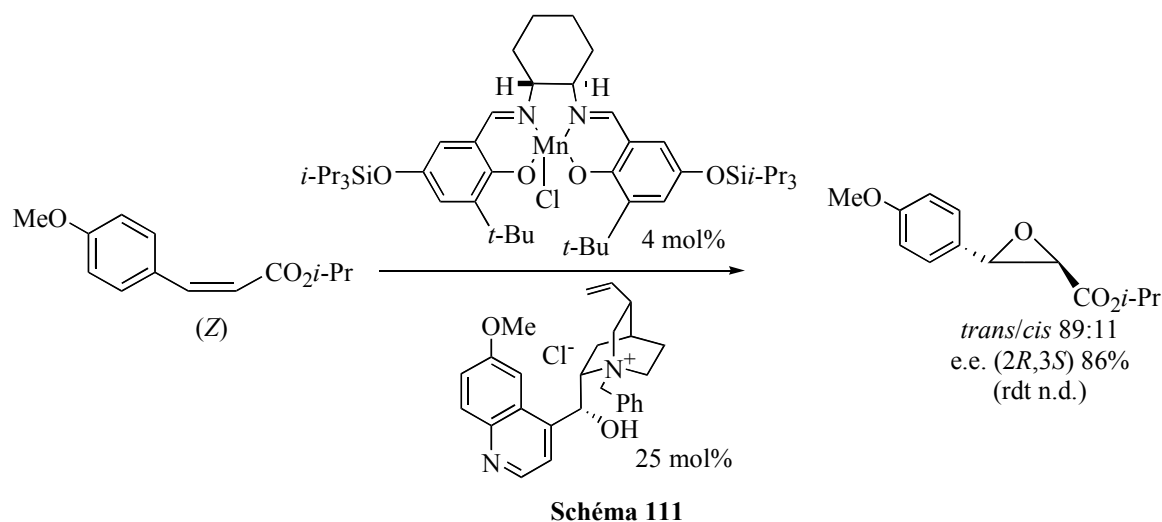
¹⁵⁰ B.M. Adger, J.V. Barkley, S. Bergeron, M.W. Cappi, B.E. Flowerdew, M.P. Jackson, R. McCague, T.C. Nugent, S.M. Roberts *J. Chem. Soc., Perkins Trans 1* **1997**, 3501-3507.

¹⁵¹ E.N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa, L.E. Martinez *Tetrahedron* **1994**, 50, 4323-4334.

milieu basique à l'aide de 2-nitrothiophénol, une chute de la diastéréosélectivité (*threo/erythro* 6.7:1) a été observée.



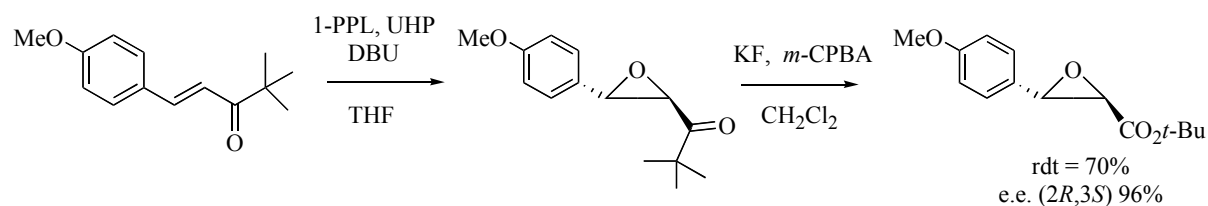
Ce système catalytique (*salen*)-Mn a également été utilisé en association avec des chlorures d'ammonium quaternaires chiraux qui induisent une surprenante inversion de diastéréosélectivité et permettent d'accéder aux glycidates *trans* (Schéma 111).¹⁴⁹ Les dérivés alcaloïdes du Cinchona conduisent aux meilleures sélectivités (*trans/cis* 89:11, e.e. 86%), toutefois inférieures à celles observées pour les glycidates *cis*.



En terme d'économie d'atomes, cette réaction est peu favorable ; elle nécessite en effet la présence du catalyseur chiral (4 mol%) et d'un co-catalyseur (25 mol%).

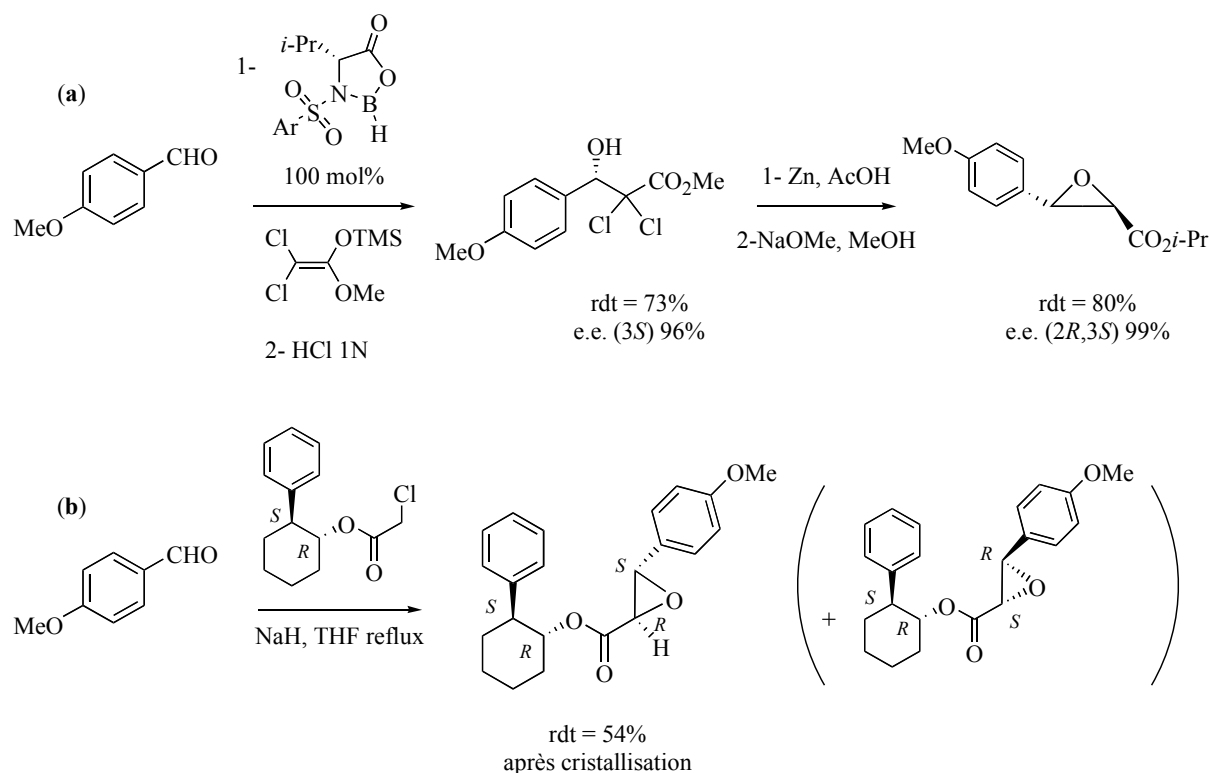
Le groupe de S.M. Roberts¹⁵⁰ a synthétisé l'époxy-ester *trans* par époxydation asymétrique de Julia-Colonna d'une énone à l'aide d'un polymère insoluble en quantités

catalytiques : la poly-*L*-leucine immobilisée (1-PPL), d'un oxydant classique (complexe peroxyde d'hydrogène/urée : UHP) et de DBU (Schéma 112).



La (1*S*,2*R*)-époxy-cétone *trans* a été exclusivement synthétisée et l'ester *tert*-butylique correspondant a été obtenu avec une excellente énantiosélectivité (e.e. 96%) et un rendement de 70%. La synthèse du Diltiazem a alors été achevée en 3 étapes avec un rendement global de 30% à partir du *p*-anisaldéhyde.

D'autres réactions classiques ont été exploitées pour synthétiser cet intermédiaire glycidate ; par exemple, une aldolisation de Mukaiyama du *p*-anisaldéhyde avec un dichlorocétène en présence d'une oxazaborolidonone (Schéma 113 (a))¹⁵² ou encore une condensation asymétrique de Darzens soit entre un aldéhyde aromatique et le chloroacétate de *tert*-butyle à l'aide d'amides chiraux de lithium,¹⁵³ soit entre le *p*-anisaldéhyde et le (-)-(1*R*,2*S*)-2-phénylcyclohexanol *trans* protégé (Schéma 113 (b)).¹⁴⁵



¹⁵² (a) R. Imashiro, T. Kuroda *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 974-979. (b) R. Imashiro, T. Kuroda *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1313-1315.

¹⁵³ T. Takahashi, M. Muraoka, M. Capo, K. Koga *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1821-1823.

La réaction d'aldolisation permet d'accéder au produit désiré avec d'excellentes sélectivités ; cependant, elle requiert des quantités stœchiométriques d'agent chiral. La condensation de Darzens doit, quant à elle, être précédée d'un dédoublément enzymatique du phénylcyclohexanol racémique pour accéder à l'auxiliaire chiral sous forme énantiopure et une cristallisation est indispensable pour séparer l'isomère (2*R*,3*S*) de son énantiomère (2*S*,3*R*).

Un amide glycidique chiral a été envisagé comme intermédiaire clé de la synthèse du Diltiazem par le groupe de M. Seki.¹⁵⁴ Cet amide est synthétisé à partir de l'aldéhyde *ad hoc* et d'un ylure soufré chiral en présence d'une quantité catalytique de cuivre (Schéma 114). Cet ylure est généré *in situ* à partir du diazoacétamide en présence de binaphtylsulfide chiral (20 mol%) et de Cu(acac)₂ (10 mol%). Cette voie d'accès est cependant peu sélective pour le *p*-anisaldéhyde ; les sélectivités demeurent modestes (e.e. 60%) et les rendements faibles (18%).

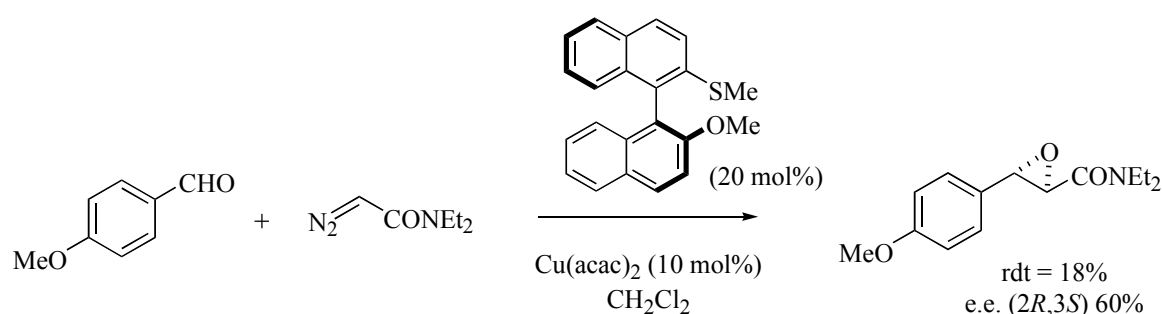


Schéma 114

K. Matsuki a envisagé d'accéder à l'époxy-ester *trans* **9** à partir d'un α -chloro- β -hydroxy-ester énantiopur de configuration *anti* obtenu par action d'un réducteur chiral (dérivé du (*S*)-prolinate) sur le β -céto- α -chloro-ester correspondant (Schéma 115).¹⁵⁵ Cependant, le système optimisé a fourni au mieux un mélange des 4 isomères dans un rapport 1:1 *anti/syn* avec un excès énantiomérique moyen en faveur de l'alcool de configuration (2*S*,3*S*) (e.e. 78%). Après isolement des énantiomères *anti*, ces derniers sont cyclisés à l'aide de méthanolate de sodium pour conduire à l'époxy-ester *trans* avec un excès énantiomérique de 82%.

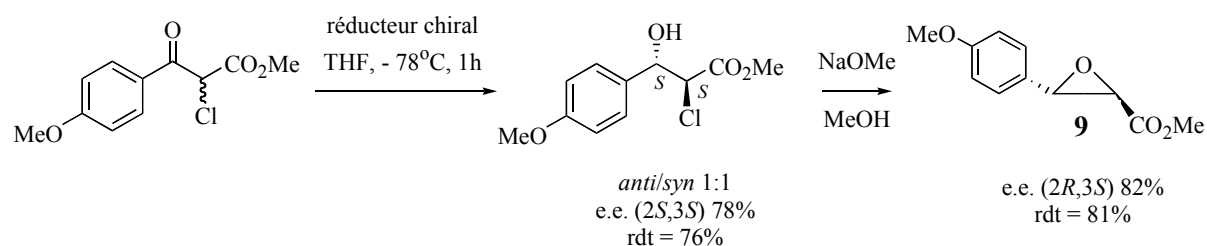


Schéma 115

Un diol chiral de configuration *syn* a également été utilisé comme intermédiaire synthétique clé du Diltiazem, la configuration des deux centres stéréogènes présents dans la molécule finale étant fixée. Une dihydroxylation asymétrique du *p*-cinnamate de méthyle (*E*) catalysée par le tétraoxyde d'osmium, en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine et d'un

¹⁵⁴ R. Imashiro, T. Yamanaka, M. Seki *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2845-2851.

¹⁵⁵ K. Matsuki, M. Sobukawa, A. Kawai, H. Inoue, M. Takeda *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 643-648.

ligand de type dihydroquinine (développé par Sharpless) a permis d'isoler le diol (2*R*,3*S*) *syn* avec un bon rendement et des énantiosélectivités correctes de 88%, excellentes après recristallisation (e.e. 97%).¹⁵⁶

Très récemment, l'équipe de N.S. Choudary a développé une stratégie efficace "en un seul pot" d'accès à ces diols *via* une séquence : réaction de Heck/*N*-oxydation/dihydroxylation asymétrique de Sharpless faisant appel à trois catalyseurs actifs (PdCl₄, OsO₄, WO₄) encapsulés dans une matrice (LDH-PdOsW) (Schéma 116).¹⁵⁷ L'oxyde de *N*-méthylmorpholine lors du cycle catalytique de l'hydroxylation est régénéré *in situ* par action de peroxyde d'hydrogène.

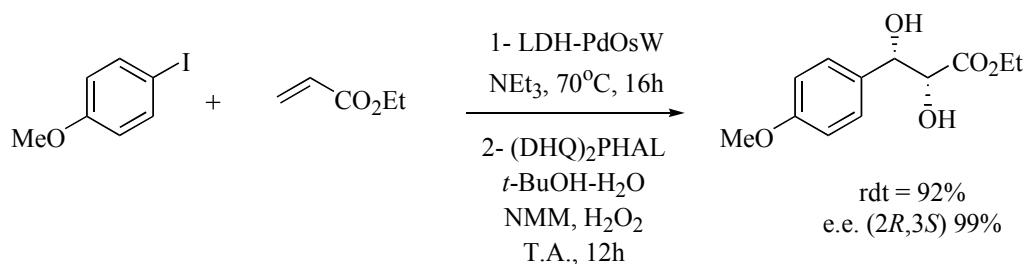


Schéma 116

Cette stratégie est élégante et très efficace pour synthétiser des diols *syn* avec une haute sélectivité et aucune contamination du diol à l'osmium, ce dernier étant piégé dans la matrice. Le squelette du Diltiazem **10** est ensuite construit par action du 2-aminothiophénol sur un sulfite intermédiaire résultant de l'action du chlorure de thionyle sur le diol chiral précédemment synthétisé.

*Peu de méthodes catalytiques pour accéder au (2*R*,3*S*)-3-(4-méthoxyphényl)glycidate trans **9** avec un haut degré de sélectivité ont été décrites. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale du Diltiazem avec pour étape clé, une réaction d'hydrogénation asymétrique (catalysée par des complexes de ruthénium (II)) couplée à un dédoublement cinétique dynamique afin de contrôler en une étape la stéréochimie des 2 centres stéréogènes présents dans la molécule et d'accéder au trans époxy-ester avec un excellent contrôle de la sélectivité.*

I.3. Résultats personnels.

I.3.1. Schéma rétrosynthétique.

La stratégie que nous avons adoptée repose également sur la synthèse du (2*R*,3*S*)-3-(4-méthoxyphényl)glycidate *trans* **9** comme intermédiaire synthétique clé. La rétrosynthèse envisagée est la suivante :

¹⁵⁶ K.G. Watson, Y.M. Fung, M. Gredley, G.J. Bird, W.R. Jackson, H. Gountzos, B.R. Matthews *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1018-1019.

¹⁵⁷ B.M. Choudary, N.S. Choudary, S. Madhi, M.L. Kantam *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1736-1746.

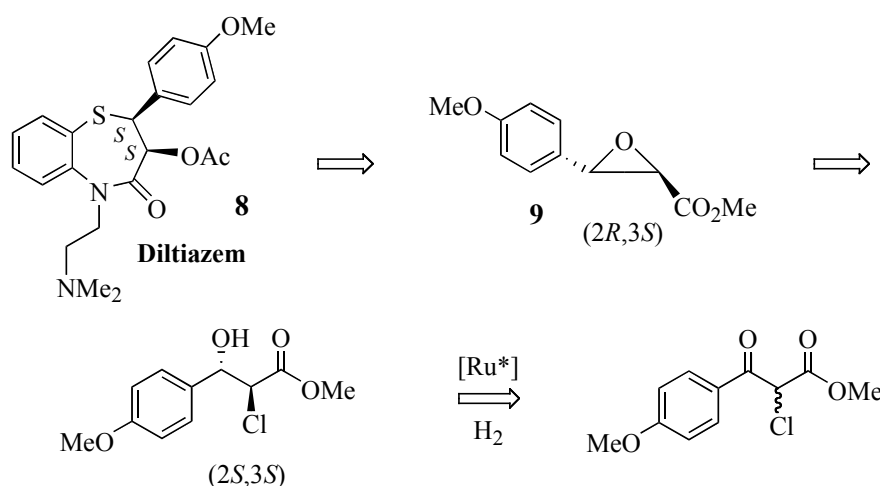


Schéma 117

L'époxy-ester énantiopur **9** résulterait de la cyclisation du $(2S,3S)$ -2-chloro-3-hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)propanoate de méthyle de configuration *anti*. Cette chlorhydrine *anti* serait synthétisée par dédoublément cinétique dynamique du β -céto- α -chloro-ester correspondant lors d'une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux du ruthénium (II).

En effet, les premières études de DCD effectuées au laboratoire sur ce type de composés (β -céto- α -chloro-esters) ont montré que les β -hydroxy-esters de configuration *anti* étaient majoritairement formés lorsque la réaction d'hydrogénation était conduite dans le dichlorométhane.⁹⁵

I.3.2. Synthèse du 2-chloro-3-(4-méthoxyphényl)-3-oxopropanoate de méthyle **12**.

Le précurseur de la réaction d'hydrogénation est facilement synthétisé en deux étapes à partir de la 4-méthoxyacétophénone (Schéma 118).

Dans un premier temps, le β -céto-ester **11** a été préparé à l'aide d'hydrure de sodium et de diméthylcarbonate au reflux du toluène avec un très bon rendement de 90%. Après purification par chromatographie sur gel de silice, le 3-(4-méthoxyphényl)-3-oxopropanoate de méthyle **11** est placé dans des conditions de chloration électrophile en présence de chlorure de sulfuryle au reflux du dichlorométhane. Le temps de réaction doit être contrôlé afin d'éviter la formation du produit de dichloration. Le β -céto- α -chloro-ester attendu **12** est alors isolé avec un rendement de 81% sur deux étapes.

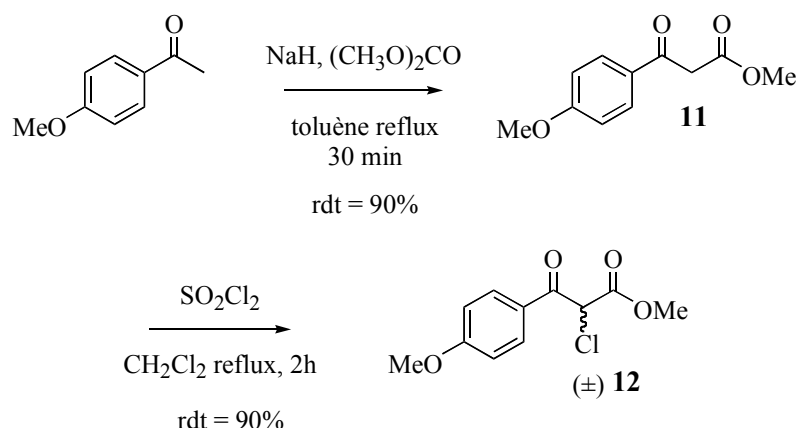


Schéma 118

I.3.3. Optimisation de l'étape clé d'hydrogénation asymétrique.

Les études préliminaires menées au laboratoire ont montré que les catalyseurs de type $[\text{Ru}(\text{diphosphine})\text{Br}_2]$ n'étaient pas adaptés pour l'hydrogénation de ce type de substrats, induisant la formation de produits secondaires en quantité conséquente.⁹⁵ Le système généré *in situ* simplement à partir du précurseur $\text{Ru}(\text{cod})[\eta^3\text{-(CH}_2)_2\text{CHCH}_3]_2$ et d'une diphosphine, a donné lieu à de meilleures sélectivités et surtout à moins de produits de dégradation. La diphosphine MeO-BIPHEP de configuration (*S*) a été utilisée pour cette étude (Schéma 119).

Les premiers essais ont été réalisés en présence de 1 mol% de catalyseur dans le dichlorométhane, sous 80 bar d'hydrogène à 80°C pendant 16h (Schéma 119). Ces conditions dures sont nécessaires à l'obtention de bonnes conversions.

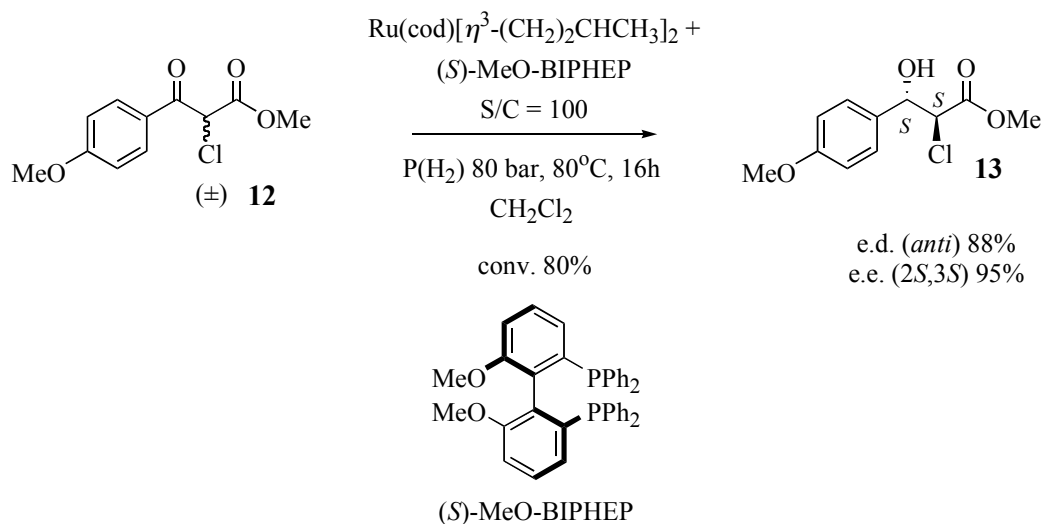


Schéma 119

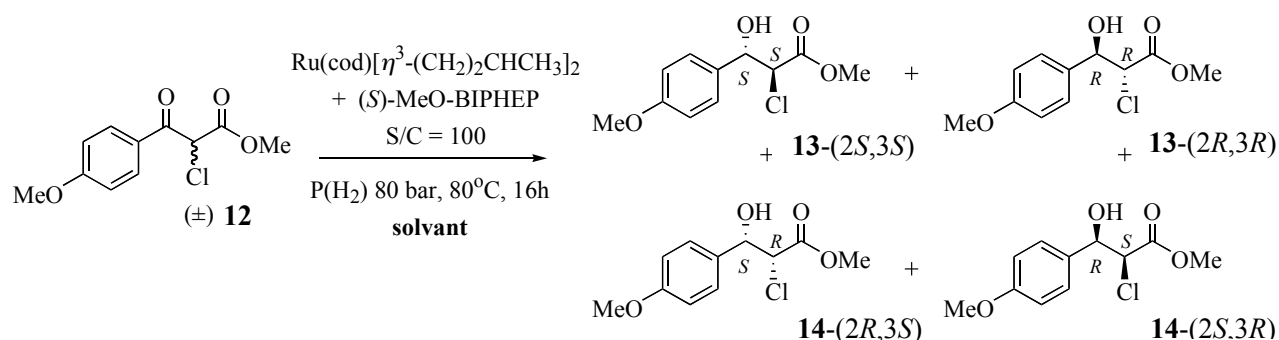
Dans ces conditions réactionnelles, la conversion (déterminée par RMN ^1H) n'est pas totale (conv. 80%) ; 20% de produit de départ **12** sont recyclés après purification du brut réactionnel. Une bonne diastéréosélectivité en faveur des β -hydroxy-esters de configuration *anti* **13** est observée (e.d. 88%) et un excellent degré d'énantiosélectivité est atteint (e.e. 95%). Les excès diastéréoisomériques et énantiomériques ont été déterminés par analyse HPLC, les

conditions de dosage ayant été mises au point à partir d'un échantillon "racémique" résultant de la réduction du β -céto- α -chloro-ester **12** avec le borohydrure de sodium.

A la suite de ces résultats préliminaires, nous avons évalué l'influence du solvant sur le taux de conversion et la sélectivité de la réaction.

** Influence du solvant.*

Dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment, différents solvants ont été testés. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 11.



Entrée	Solvant	Conversion ^a [%]	e.d. ^b [%]	e.e. ^b anti [%] 13 -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	e.e. ^b syn [%] 14 -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
1	CH ₂ Cl ₂	80	88 <i>anti</i>	95	38
2^c	THF	95	85 <i>anti</i>	65	98
3	MeOH	80	88 <i>syn</i>	96	9
4	toluène	60	73 <i>syn</i>	74	98
5	<i>t</i> -Bu-OMe	40	42 <i>syn</i>	71	99
6	AcOEt	45	40 <i>syn</i>	79	99

a- Conversion = pourcentage de produit de départ ayant réagi. b- e.d. et e.e. dosés par HPLC : colonne Chiralcel OJ, hexane/*i*-PrOH 70:30, 1 mL/min, $\lambda = 254 \text{ nm}$. c- Temps de réaction : 60h.

Tableau 11

Pour la majorité des solvants étudiés (entrées **3-6**), une diastéréosélectivité *syn* est observée, cependant les conversions sont modérées (40-80%). Lorsque l'hydrogénation est conduite dans le méthanol, solvant polaire protique, la diastéréosélectivité est satisfaisante (e.d. 88%, entrée **3**) ; par contre, l'énantiosélectivité est très faible (e.e. 9%). Dans un solvant totalement apolaire tel que le toluène (entrée **4**), l'excès diastéréoisomérique en faveur du produit *syn* est moyen (e.d. 73%,) mais un excellent degré d'énantiosélectivité est observé (e.e. 98%). Des solvants comme *t*-Bu-OMe et AcOEt (entrées **5** et **6**) conduisent à des diastéréosélectivités *syn* médiocres (e.d. 40%) mais avec des excès énantiomériques excellents (e.e. 99%).

En revanche, une diastéréosélectivité *anti* (e.d. 85%) est observée dans le THF (entrée **2**) avec une énantiosélectivité modérée (e.e. 65%).

Compte tenu de ces résultats, il semble que les différences de sélectivité observées ne soient pas directement liées à un effet de solvant ((a)polaire et/ou (a)protique) mais probablement au rôle du solvant dans le mécanisme de cette réaction.

Le dichlorométhane se révèle donc le solvant le plus approprié pour accéder à l' α -chloro- β -hydroxy-ester *anti* **13** de configuration (2*S*,3*S*) requise pour la synthèse du Diltiazem. Nous avons donc cherché à optimiser les résultats d'hydrogénation dans ce solvant.

**Rôle de la concentration du milieu réactionnel.*

L'objectif de cette étude était d'améliorer les sélectivités obtenues en conservant des conversions satisfaisantes et en limitant au maximum la formation de produits secondaires. En effet, avec ces conditions réactionnelles relativement dures, nous avons constaté la formation de produits de déchloration **15**, de déchloration-élimination **16** et de déchloration-élimination-réduction **17** parfois dans des proportions non négligeables (Schéma 120).

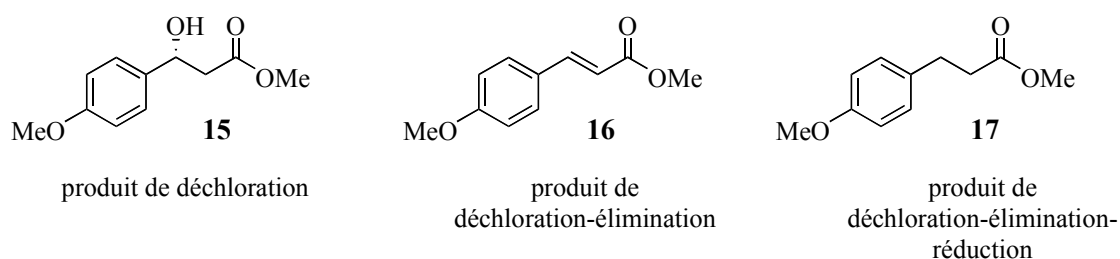


Schéma 120

La concentration du milieu réactionnel s'est révélée être un paramètre important de cette réaction. Elle a en effet une influence considérable sur la proportion de produits de dégradation et la diastéréosélectivité (Tableau 12).

<i>Entrée*</i>	<i>c</i> [mol.L ⁻¹]	<i>Conversion</i> [%]	<i>e.d. anti</i> [%]	<i>e.e. 13-(2<i>S</i>,3<i>S</i>)</i> [%]
1	0.6	75	88	95
2	1.7	90	67	95

* Conditions réactionnelles : P(H₂) 80 bar, 80°C, 16h, S/C = 100, CH₂Cl₂.

Tableau 12

Un milieu relativement concentré (*c* 1.7 mol.L⁻¹, entrée **2**) permet d'améliorer la conversion (90%) par rapport à un système plus dilué (*c* 0.6 mol.L⁻¹, conv. 75%, entrée **1**) mais au détriment de l'excès diastéréoisomérique qui chute à 67%. En revanche, l'énantiosélectivité n'est pas affectée et reste inchangée (e.e. 95%) quelle que soit la concentration du milieu réactionnel. Cet effet de la concentration est toutefois difficile à expliquer.

Une hypothèse peut être avancée pour expliquer cette chute de la diastéréosélectivité. Avec l'avancement de la réaction est présent dans le milieu réactionnel, en concentration relative plus importante, le β -hydroxy-ester (un alcool) qui peut jouer un rôle analogue à celui du

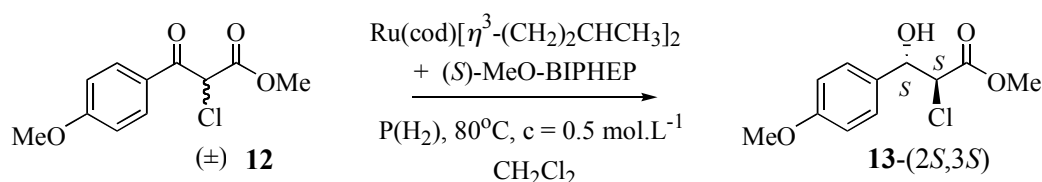
méthanol (MeOH induit une sélectivité *syn*) et entraîner une chute de l'excès diastéréoisomérique.

La RMN ^1H du brut réactionnel indique également qu'une concentration plus élevée favorise l'apparition des produits secondaires (principalement les produits de déchloration-élimination **16** et de déchloration-élimination-réduction **17**).

Les essais d'optimisation ont donc été conduits en milieu relativement dilué avec une concentration de 0.5 mol.L^{-1} .

**Optimisation de la réaction d'hydrogénation dans le dichlorométhane ($P(\text{H}_2)$, durée, S/C).*

Un essai préliminaire a été conduit à une température plus douce de 50°C en présence de 2 mol% de catalyseur ; une conversion moindre (65%) et une perte de sélectivité (e.d 78%) ont été observées. Une température de 80°C semble plus adaptée à cette réaction et le Tableau 13 rapporte les différents essais réalisés avec c 0.5 mol.L^{-1} à 80°C .



Entrée ^a	S/C	$P(\text{H}_2)$ [%]	Durée [h]	Conv. ^a [%] (rdt isolé [%])	e.d. ^b anti [%]	e.e. ^b (2S,3S) [%]
1	100	80	16	75 (55)	88	95
2	100	80	25	90 (63)	71	93
3	100	60	21	75 (43)	94	95
4	100	60	40	100 (nd)	62 ^d	nd
5	200	60	21	55 (51)	92	95
6	200	60	26	68 (55)	92	95

a- Réactions conduites sur une échelle de 1-5 g avec c 0.5 mol.L^{-1} et $T = 80^\circ\text{C}$. b- Conversion déterminée par RMN ^1H . c- e.d. et e.e. déterminés par analyse HPLC. d- e.d. déterminé par RMN ^1H (200 MHz).

Tableau 13

Par rapport aux résultats de référence (entrée **1**), un essai a été mené à 80 bar mais avec un temps de réaction plus long : 25h (entrée **2**). La conversion observée est meilleure (90% *versus* 75%) mais la diastéréosélectivité chute à 71% (au lieu de 88%) et des produits secondaires en quantités non négligeables (27%, avec majoritairement le produit de déchloration-élimination-réduction **17**) se sont formés.

Pour améliorer la diastéréosélectivité, la pression d'hydrogène a été abaissée à 60 bar afin de ralentir la réaction (entrée **3**). La pression a une influence cruciale sur les sélectivités puisque dans ces conditions, la diastéréosélectivité atteint 94% avec une excellente énantiosélectivité (e.e. 95%). Malheureusement la conversion n'est que de 75% avec un rendement isolé de

43%, la proportion de produits secondaires (principalement le produit de déchloration-élimination **16**) s'étant accrue.

Compte tenu de ces résultats, une pression de 60 bar a donc été choisie pour poursuivre cette étude (entrée **4**), la température d'hydrogénation étant maintenue à 80°C pendant 40h afin d'augmenter la conversion. De nouveau, les conséquences sur la diastéréosélectivité sont notables : l'excès diastéréoisomérique chute à 62% (déterminé par RMN ^1H). Des temps de réaction trop longs sont donc néfastes et favorisent là encore, l'apparition de produits secondaires (exclusivement le produit de déchloration-élimination-réduction **17**).

Pour limiter la dégradation observée, le taux catalytique a été abaissé à 0.5 mol% de catalyseur (entrée **5**). De bonnes sélectivités sont conservées (e.d. 92%, e.e. 95%) ; par contre, la conversion est moyenne : 55%. En revanche, la formation de produits de dégradation reste très limitée (4% seulement de produit de déchloration-élimination-réduction **17**).

A la suite de cette étude, les paramètres suivants ont été retenus : 60 bar d'hydrogène à 80°C pendant 26h (Tableau 13, entrée **6**, Schéma 121). Ces conditions réactionnelles correspondent *a priori* au meilleur compromis entre conversion/sélectivité/dégradation.

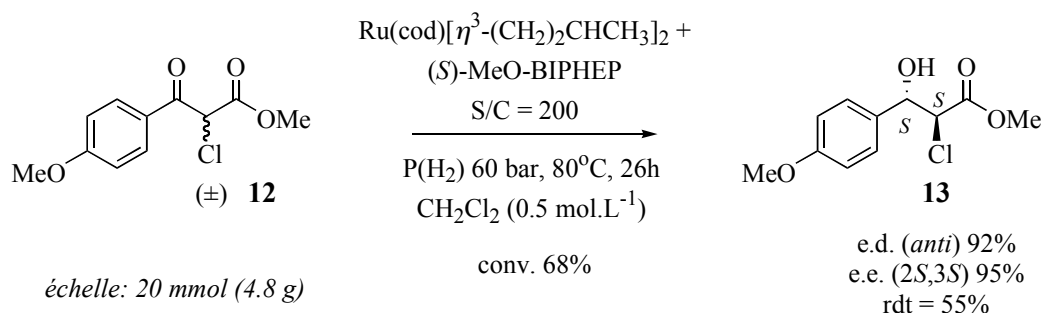


Schéma 121

Cette réaction a été réalisée à l'échelle de plusieurs grammes tout en conservant les mêmes degrés de sélectivité. Dans ces conditions, 32% de β -céto- α -chloro-ester **12** ont été récupérés et recyclés dans une réaction d'hydrogénation ultérieure. Par ailleurs, la chlorhydrine *anti* **13**-(*2S,3S*) obtenue peut être enrichie dans un rapport 99:1 *anti/syn*, par purification par MPLC.

D'autres complexes de ruthénium, précurseurs de catalyseurs cationiques du ruthénium, ont été testés en association avec le ligand MeO-BIPHEP : les dimères $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ et $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{I}_2]_2$, ce dernier ayant conduit à de meilleures sélectivités en dédoublément cinétique dynamique que son analogue chloré.⁹⁰

Le dérivé iodé favorise fortement la déchloration du β -céto-ester de départ **12** et aucune conversion en faveur du β -hydroxy-ester n'est observée. Avec le complexe chloré, des sélectivités analogues à celles précédemment décrites sont observées (e.d. 92% et e.e. 94%) mais la conversion plafonne à 50% ; le compromis conversion/sélectivité est donc moins satisfaisant.

I.3.4. Synthèse de l'intermédiaire clé : le (2*R*,3*S*)-3-(4-méthoxyphényl) glycidate **9**.

L' α -chloro- β -hydroxy-ester *anti* **13** est ensuite cyclisé en présence de DBU (Schéma 122). L'époxy-ester *trans* **9** est alors obtenu avec un excellent rendement.

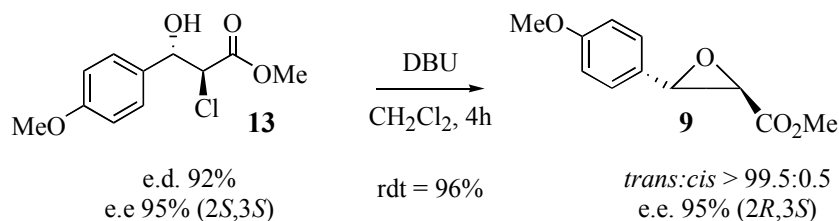


Schéma 122

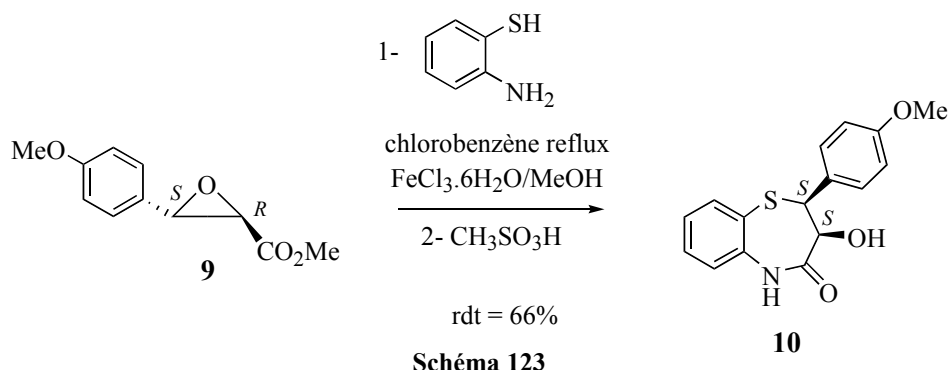
Par analyse RMN ^1H et HPLC, aucune trace de l'époxyde *cis* n'est décelable ; le glycidate *cis* de référence ayant été synthétisé par action de K_2CO_3 dans un mélange méthanol/eau sur une chlorhydrine *syn* **14** (résultant d'une réaction d'hydrogénation dans le méthanol). L'excès énantiomérique a été déterminé par analyse HPLC (e.e. 95%).

L'intermédiaire synthétique **9** du Diltiazem a donc été synthétisé en 4 étapes avec un rendement de 43% à partir de la 4-méthoxyacétophénone et un excellent contrôle de la sélectivité. Seul l'époxy-ester *trans* est isolé avec une énantiosélectivité de 95%. Les deux centres stéréogènes adjacents ont été efficacement créés par hydrogénation asymétrique catalytique couplée à un processus de DCD.

I.3.5. Synthèse du Diltiazem.

Les dernières étapes ont été réalisées selon un protocole décrit dans la littérature.^{145,147b}

Le squelette benzothiazépine **10** de la molécule résulte de l'ouverture du glycidate **9** par le 2-aminothiophénol en présence d'une quantité catalytique de trichlorure de fer hydraté au reflux du chlorobenzène, suivie d'une cyclisation *in situ* catalysée par l'acide méthanesulfonique (Schéma 123).^{147b}



La stéréochimie de cette réaction d'ouverture est totalement contrôlée. La rétention de configuration peut s'expliquer comme suit : le thiol se comporte comme un acide faible

protonant l'époxyde ; l'ouverture est alors facilitée par la formation d'un carbocation stabilisé par résonance par le groupe *p*-anisyle (Schéma 124). La migration de l'anion - dans l'espace inférieur - est plus difficile et plus lente que la formation de la liaison covalente entre les deux entités ioniques. Cette réaction se déroule selon un mécanisme concerté, justifiant cette rétention de configuration.

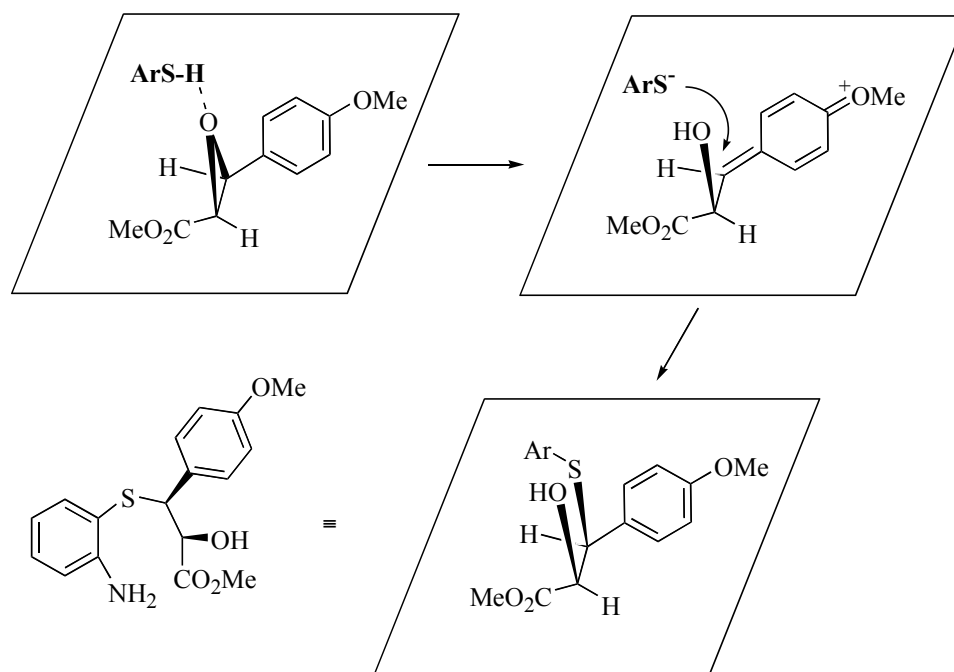
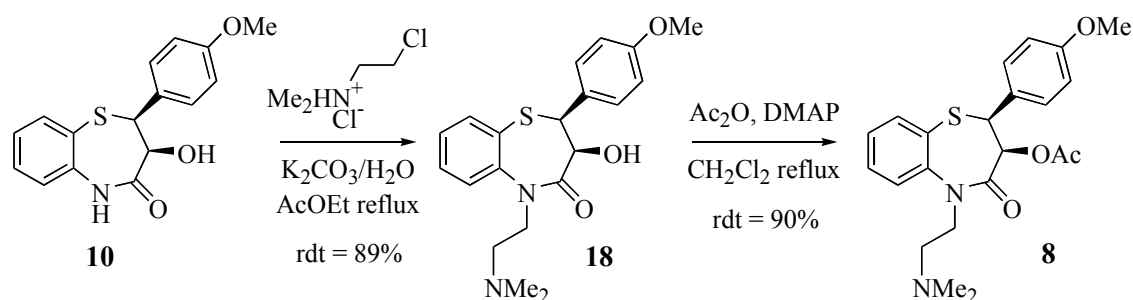


Schéma 124

La (+)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one *cis* **10** est isolée après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 66%.

L'étape suivante consiste en une réaction de *N*-alkylation à l'aide du chlorure de 1-(diméthylammonium)-2-chloro-éthane et de K_2CO_3 au reflux de l'acétate d'éthyle (Schéma 125). La *N*-alkyl-benzothiazépinone **18** est obtenue avec un très bon rendement (89%) et est ensuite engagée dans une réaction d'acétylation en présence d'anhydride acétique et de DMAP. Le Diltiazem **8** est alors isolé sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 90% et des données spectroscopiques identiques à celles décrites dans la littérature ($[\alpha]^D$ mesuré = + 100 (*c* 0.5, DMF), $[\alpha]^D$ (litt) = + 109 (*c* 0.5, DMF)).^{147b}



$[\alpha]_D^{25}$ mesuré = + 100 (c 0.5, DMF)

$[\alpha]_D^{25}$ (litt) = + 109 (c 0.5, DMF)

Schéma 125

La synthèse totale du Diltiazem **8** a donc été réalisée en 7 étapes avec un rendement global de 25% à partir de la 4-méthoxyacétophénone commerciale.¹⁵⁸

La haute discrimination énantiofaciale du catalyseur de ruthénium (II) vis-à-vis du β -céto- α -chloro-ester **12** a permis de contrôler en une étape, avec d'excellentes diastéréo- et énantio-sélectivités, la stéréochimie des deux centres stéréogènes contigus de la molécule. Le dédoublement cinétique dynamique s'est révélé une méthode de choix, applicable à large échelle, pour accéder au Diltiazem.

¹⁵⁸ C. Mordant, C. Cano de Andrade, R. Touati, V. Ratovelomanana-Vidal, B. Ben Hassine, J.P. Genet *Synthesis* **2003**, 2405-2409.

II. Synthèse de la chaîne latérale du Taxotère®

L'hydrogénation de β -céto- α -chloro-esters a été étendue à d'autres substrats et dans ce contexte, nous nous sommes intéressés également au Taxotère® **19** et plus spécifiquement à sa chaîne latérale : la (2*R*,3*S*)-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-3-phénylisosérine **20** (Schéma 126). En effet, une stratégie analogue à celle du Diltiazem **8** peut être envisagée pour créer de façon stéréocontrôlée, les deux centres asymétriques adjacents présents dans cette sous-unité **20**, couplée au niveau du carbone 13 à la 10-désacétylbaccatine III **21**.

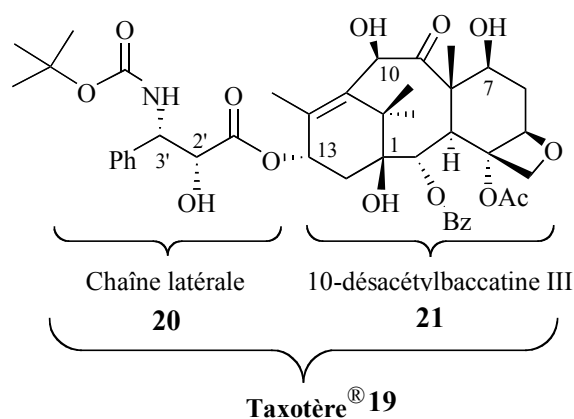


Schéma 126

Le Taxotère® (marque déposée par Rhône-Poulenc Rorer en 1993) ou Docetaxel (International Nonproprietary Name (INN)) est un agent anticancéreux semisynthétique dérivé de la baccatine III. La sous-unité principale **21**, la 10-désacétylbaccatine III, est en effet présente en quantités non-négligeables dans les feuilles de l'if européen *Taxus baccata*, avec donc cet avantage considérable (par rapport au Taxol) d'être isolée d'une source rapidement renouvelable (*cf* des feuilles).¹⁵⁹ Le Taxotère® (RP 56976) découvert en 1986 à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) en collaboration avec Rhône-Poulenc Santé S.A.,¹⁶⁰ s'est révélé deux fois plus actif et moins toxique que le Taxol,¹⁶¹ isolé de l'écorce de *Taxus brevifolia* en 1969 et caractérisé en 1971 par Wani.¹⁶²

II.1. Rappels bibliographiques.

Nous nous limiterons dans ce chapitre aux approches stéréosélectives récentes de la chaîne latérale du Taxotère® : la (2*R*,3*S*)-*N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-3-phénylisosérine **20** qui possède un motif original β -amino- α -hydroxy-acide de configuration *syn*. Les différentes méthodes envisagées recoupent celles également développées pour la chaîne latérale du Taxol

¹⁵⁹ J.N. Denis, A. Greene, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917-5919 et références citées.

¹⁶⁰ a) M. Colin, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier Brevet Européen EP 253,738, **1988**, *ibid* Brevet Français 8614400, **1986**. b) D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160-167.

¹⁶¹ a) F. Guéritte-Voegelein, D. Guénard, F. Lavelle, M.T. Le Goff, L. Mangatal, P. Potier *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 992-998. b) I. Ringel, S.B. Horwitz *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 288-291. c) M.C. Bissery, D. Guénard, P. Potier *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4845-4852.

¹⁶² M.C. Wani, H.L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggon, A.T. McPhail *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.

qui ne diffère que par la nature du groupe protecteur de l'amine en position 3' (benzamido pour le Taxol et *t*-butyloxycarbonate pour le Taxotère®).

Des stratégies d'accès très diverses ont été explorées (Schéma 127) : ouverture de β -lactames énantiopurs fonctionnalisés obtenus par réaction de cyclocondensation (A),¹⁶³ addition sur des imines d'énolates de bore chiraux dérivés de thioesters (B),¹⁶⁴ addition nucléophile de Grignards sur une nitroène chirale (dérivée du *D*-glycéraldéhyde) (C),¹⁶⁵ nitroaldolisation asymétrique faisant intervenir un auxiliaire chiral¹⁶⁶ ou catalysée par un complexe de lanthane (D),¹⁶⁷ réaction d'aminohydroxylation de Sharpless (F).¹⁶⁸ Des voies synthétiques faisant appel à des intermédiaires chiraux ont été décrites tels que : des diols résultant d'une dihydroxylation de Sharpless (E),^{157,169} des époxydes (G),^{150,170} des β -chloro- α -hydroxy-esters résultant d'une réaction de Darzens,¹⁷¹ des β -amino-acides énantiopurs,¹⁷² des α -chloro- β -hydroxy-esters.¹⁷³

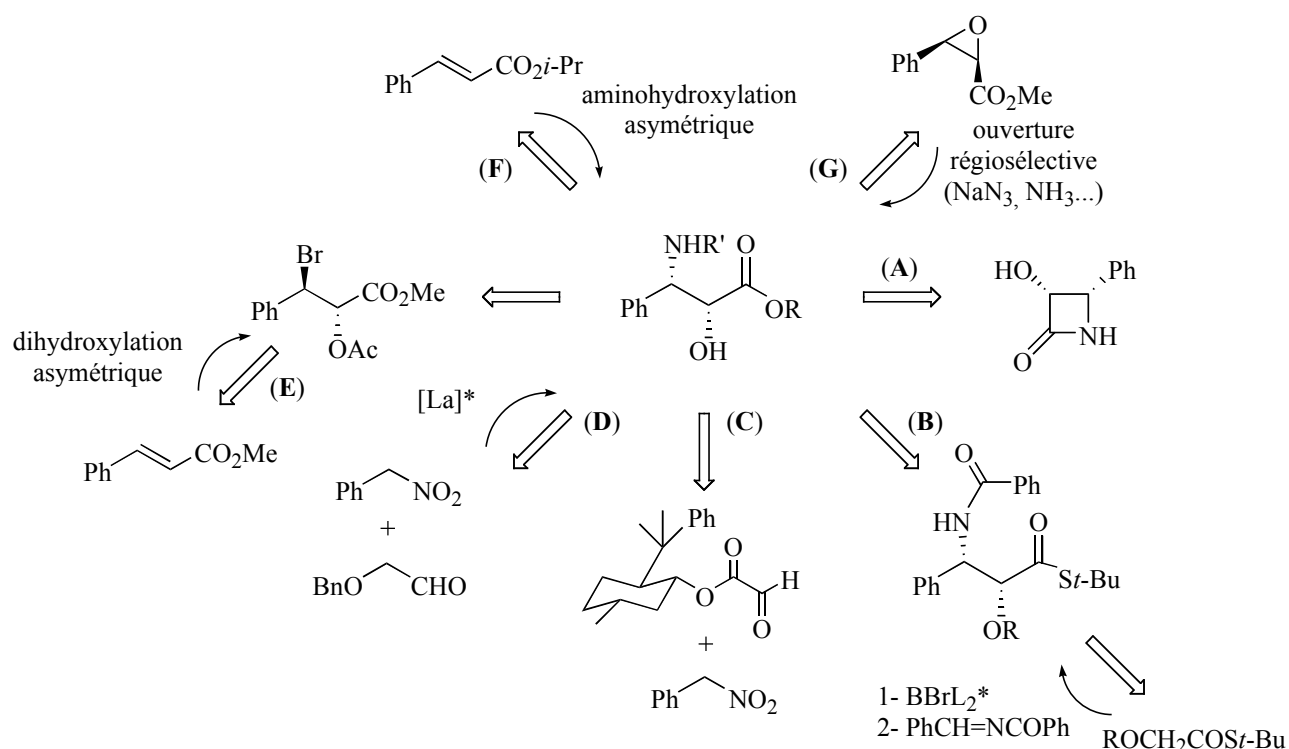


Schéma 127

¹⁶³ I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y.H. Park, C.M. Sun, T. Brigaud *Tetrahedron* **1992**, 48, 6985-7012 et références citées.

¹⁶⁴ C. Gennari, M. Carcano, M. Donghi, N. Mongelli, E. Vanotti, A. Vulpetti *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4746-4755.

¹⁶⁵ P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F.L. Merchán, T. Tejero *Tetrahedron* **1998**, 54, 12301-12322.

¹⁶⁶ I. Kudyba, J. Raczko, J. Jurczak *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2844-2850.

¹⁶⁷ J.C. Borah, S. Gogoi, J. Boruwa, B. Kalita, N.C. Barua *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3689-3691.

¹⁶⁸ S.H. Lee, J. Yoon, S.H. Chung, Y.S. Lee *Tetrahedron* **2001**, 57, 2139-2145.

¹⁶⁹ Z.M. Wang, H.C. Kolb, K.B. Sharpless *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5104-5105.

¹⁷⁰ a) M. Pasto, A. moyano, A. pericas, A. Riera *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 243-262. b) A. Commerçon, J.D. Bourzat, D. Bézard *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1028-7626.

¹⁷¹ H. Hamamoto, V.A. Mamedov, M. Kitamoto, N. Hayashi, S. Tsuboi *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4485-4497.

¹⁷² a) G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2351-2353. b) S. Hanessian, J.Y. Sancéau *Can. J. Chem.* **1996**, 74, 621-624.

¹⁷³ O. Cabon, D. Buisson, M. Larcheveque, R. Azerad *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2211-2218.

Quelques exemples de synthèse de ce motif β -amino- α -hydroxy-acide sont détaillés ci-après.

L'équipe de N.C. Barua¹⁶⁷ a utilisé le complexe chiral décrit par Shibasaki dérivé de lanthanide : La-[(*R*)-binaphtol] (10 mol%) dans une réaction de Henry asymétrique entre le phénylnitrométhane et le 2-benzyloxyéthanal (Schéma 128). Le 2-nitroalcool de configuration (*2R,3S*) est alors isolé avec un excès énantiomérique de 90% et un rendement de 80%. Les chaînes latérales du Taxol et Taxotère[®] sont alors facilement accessibles après des aménagements fonctionnels adaptés.

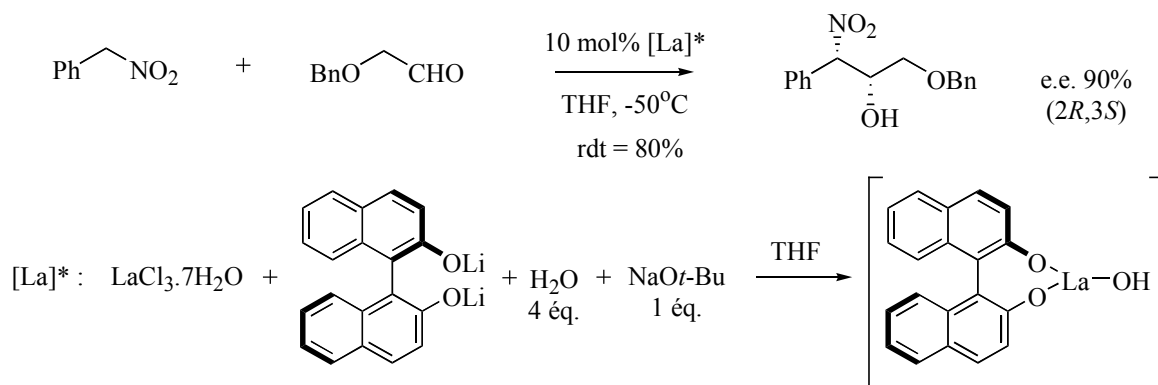


Schéma 128

Le groupe de B.M. Choudary a également exploité son système supporté à trois catalyseurs (LDH-PdOsW) pour synthétiser le squelette de la chaîne latérale du Taxol *via* la séquence "réaction de Heck/*N*-oxydation/dihydroxylation asymétrique" (Schéma 129).¹⁵⁷ Le diol est obtenu directement avec une excellente énantiosélectivité (e.e. 99%). K.B. Sharpless avait précédemment décrit une voie de synthèse analogue basée sur la dihydroxylation asymétrique du cinnamate de méthyle mais une recrystallisation était indispensable à l'obtention de sélectivités comparables.¹⁷⁴ Le diol subit ensuite une double inversion de configuration au niveau du centre C3 (par succession de substitutions nucléophiles) pour accéder au (*2R,3S*)- β -azido- α -hydroxy-ester qui, après fonctionnalisation, conduit à la sous-unité latérale.

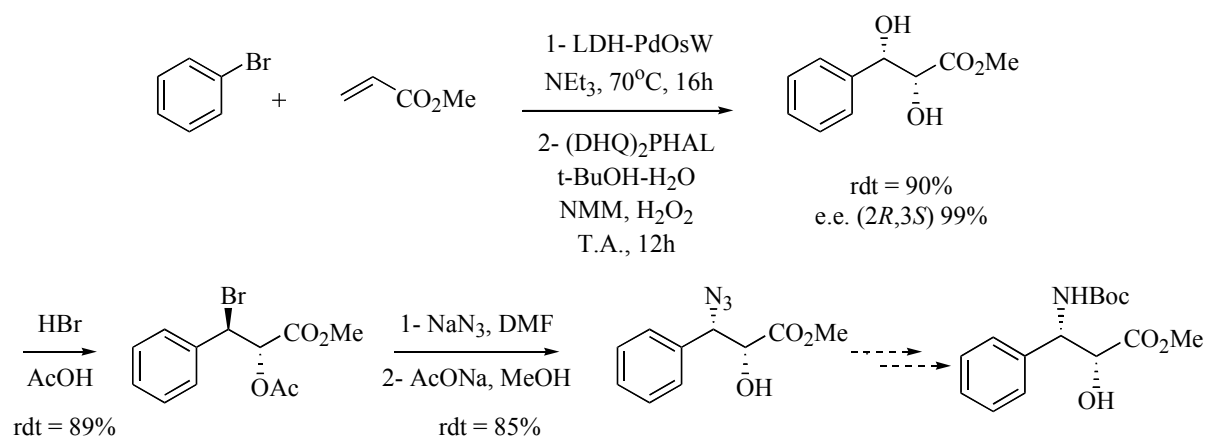


Schéma 129

¹⁷⁴ Z.M. Wang, H.C. Kolb, K.B. Sharpless *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104-5106 et références citées.

Une synthèse courte et efficace de la chaîne latérale du Taxotère® a été décrite par aminohydroxylation asymétrique de Sharpless à partir du cinnamate d'isopropyle avec un rendement satisfaisant (70%) et une excellente énantiosélectivité après recristallisation (e.e. 99%) (Schéma 130).^{168,175} L'inconvénient de cette stratégie est la formation de sels toxiques d'osmium, difficiles à éliminer totalement.

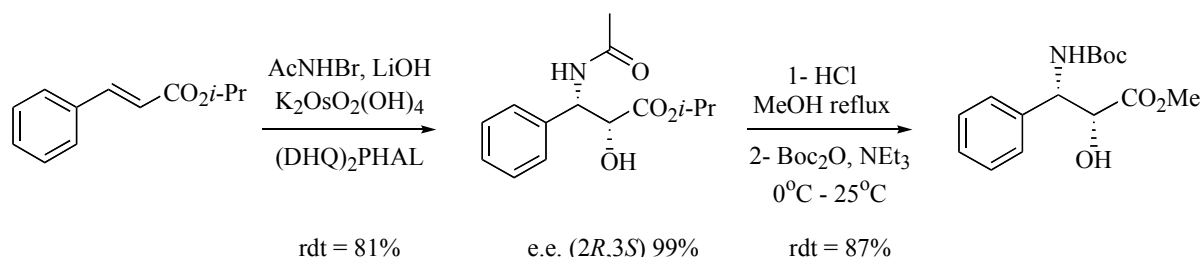


Schéma 130

Si la dihydroxylation est réalisée en présence de BocNCINa pour directement fonctionnaliser l'amine sous forme de carbamate, la régiosélectivité n'est plus totale et le degré d'énantiosélectivité plus faible.¹⁷⁶

Des stratégies multiples et efficaces ont donc été développées pour accéder à ce type de synthons dérivés d'acides β -amino- α -hydroxylés. Ces synthèses sont majoritairement des approches académiques de la chaîne latérale du Taxotère® ou du Taxol.

Dans ce contexte, notre objectif était de valoriser le système catalytique développé dans le cadre de la synthèse du Diltiazem et de l'appliquer à une synthèse originale de la chaîne latérale du Taxotère®.

II.2. Synthèse de la chaîne latérale du Taxotère® : résultats personnels.

II.2.1. Stratégie envisagée.

A.E. Greene, membre de l'équipe à l'origine de la deuxième hémisynthèse du Taxotère® en 1988,¹⁷⁷ a constaté en 1994¹⁷⁸ que lors de la réaction d'estérification permettant le couplage de la chaîne latérale à la 10-désacétylbaccatine III **21**, un phénomène d'épimérisation partielle du carbone C2 de la sous-unité phénylisosérine **20** avait lieu, conduisant à l'obtention d'un isomère du Taxotère® présentant une relation *anti* au niveau de la chaîne latérale. En revanche, si l'isomère *anti* (2*S*,3*S*) de la phénylisosérine protégée sous forme cyclique avec un *p*-méthoxybenzylidène **22**, est engagé dans cette réaction d'estérification, il subit une épimérisation totale au niveau du carbone C2, permettant d'accéder très sélectivement au produit de couplage avec une relation *syn* au niveau de la chaîne latérale (plus stable) et donc au Taxotère® **19**.

¹⁷⁵ P. O'Brien *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 38, 326-329 et références citées.

¹⁷⁶ K.L. Reddy, K.B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1207-1217.

¹⁷⁷ J.N. Denis, A.E. Greene, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5917-5919.

¹⁷⁸ J.N. Denis, A.M. Kanazawa, A.E. Greene *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 105-108.

Pour réaliser la synthèse de cette molécule, nous nous sommes basés sur ces observations et avons envisagé le couplage entre la sous-unité principale (la 10-désacétylbaccatine III **21**) et la chaîne latérale phénylisosérine de configuration *anti* (2*S*,3*S*) **22** (Schéma 131).

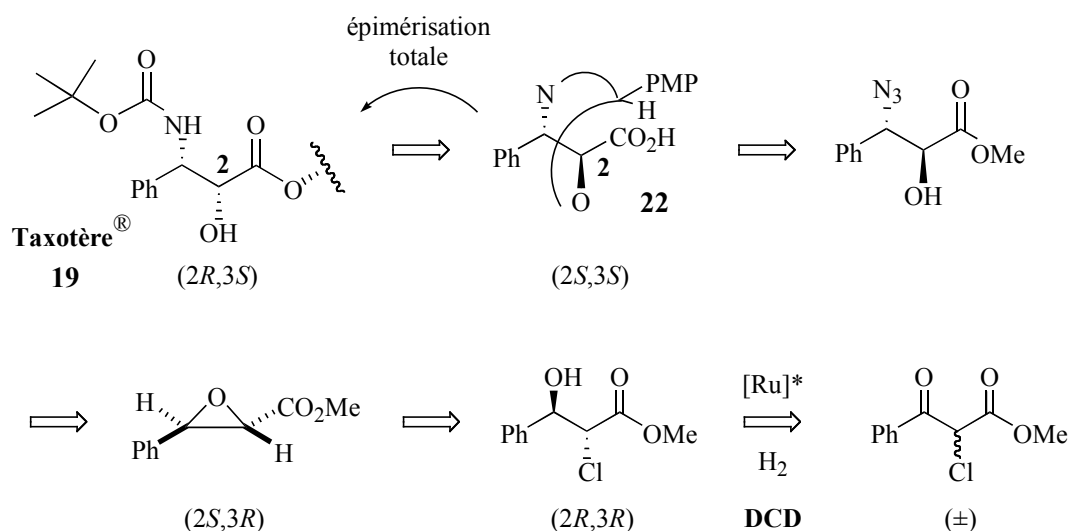


Schéma 131

Comme précédemment, un époxy-ester *trans* énantiopur (le (2*S*,3*R*)-3-phénylglycidate) peut être considéré comme intermédiaire clé de cette hémisynthèse. Le motif β -amino- α -hydroxy-ester serait alors obtenu par ouverture régio- et énantio-sélective de cet époxyde à l'aide d'azoture de sodium.

Nous disposons *a priori* d'une méthode efficace et sélective pour accéder à ce glycidate optiquement actif, par dédoublement cinétique dynamique du 2-chloro-3-oxo-3-phénylpropanoate de méthyle lors d'une réaction d'hydrogénation asymétrique.

II.2.2. Synthèse du β -céto- α -chloro-ester **23**.

Le substrat d'hydrogénation le 2-chloro-3-oxo-3-phénylpropanoate de méthyle **23** sous forme racémique, est synthétisé en deux étapes, avec un rendement global de 80% à partir de l'acétophénone (Schéma 132).

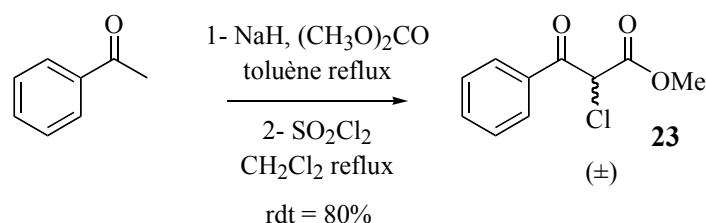


Schéma 132

Ce β -céto-ester **23** est ensuite engagé dans la réaction d'hydrogénation catalysée par des complexes chiraux de ruthénium (II).

II.2.3. Hydrogénation asymétrique.

Les conditions optimisées pour le substrat 4-méthoxy-phényle **12** (précurseur du Diltiazem) ont alors été testées sur ce β -cétos- α -chloro-ester **23** non substitué au niveau du noyau aromatique (Schéma 133).

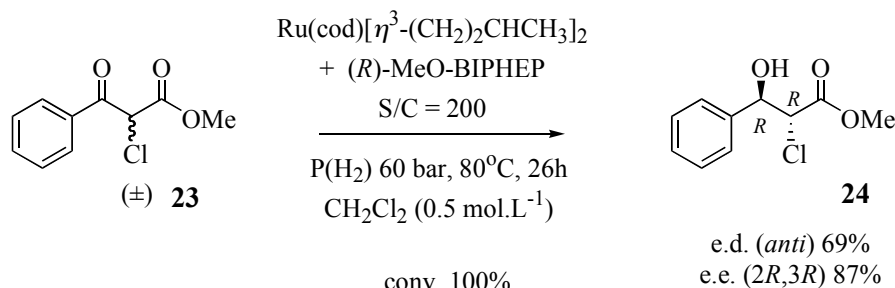


Schéma 133

Ces conditions réactionnelles ne semblent pas être les meilleures conditions pour ce substrat **23**. Une conversion totale est observée mais avec des sélectivités plus faibles que pour le Diltiazem. L'excès diastéréoisomérique a chuté notablement (e.d. 69% *versus* 92%) et une diminution de l'énantiosélectivité (e.e. 87% *versus* 95%) est également observée. L'hydrogénation est plus rapide et moins stéréodiscriminante pour ce substrat aromatique non substitué **23** que pour son homologue substitué **12**. Le groupe donneur méthoxy en position *para* semble influencer de façon notoire l'issue de cette réaction.

Par ailleurs, nous avons noté une différence de réactivité : très peu de produits de dégradation sont formés lors de l'hydrogénation. Le rendement isolé en produit hydrogéné attendu **24** est proche de la conversion obtenue.

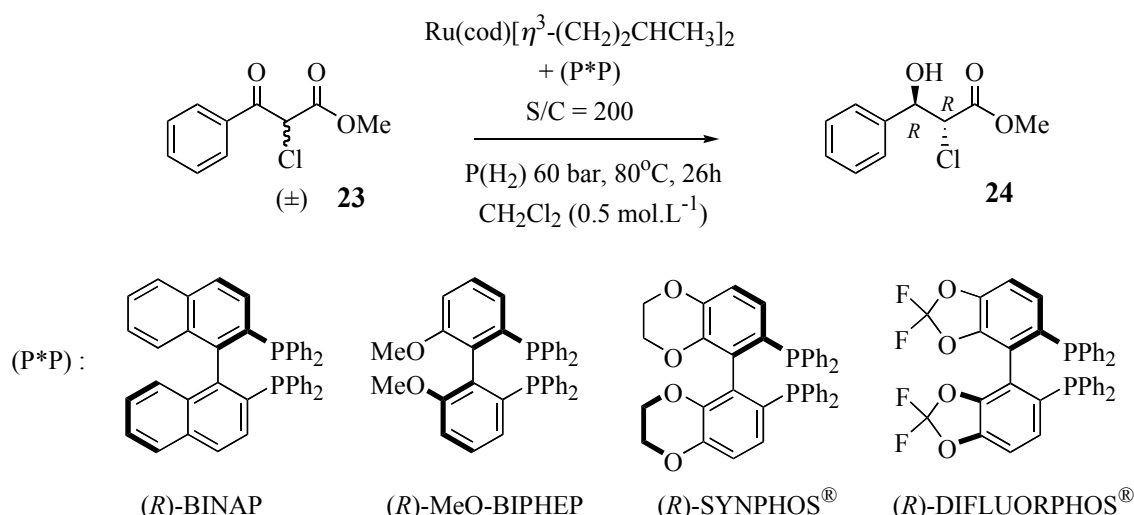
II.2.4. Optimisation du système catalytique et des conditions réactionnelles.

Compte tenu de ce résultat préliminaire, une étude d'optimisation du système catalytique mis en jeu et des différents paramètres réactionnels a été envisagée.

**Ligand mis en jeu.*

Dans un premier temps, nous avons évalué l'influence du ligand atropoisomère complexé au ruthénium sur la sélectivité de la réaction. En conservant les différents paramètres réactionnels inchangés, les ligands atropoisomères SYNPHOS^{®139} et DIFLUORPHOS^{®179}, récemment synthétisés au laboratoire ont été comparés au MeO-BIPHEP et BINAP (Tableau 14).

¹⁷⁹ S. Jeulin, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, N. Champion, P. Dellis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 320-325.



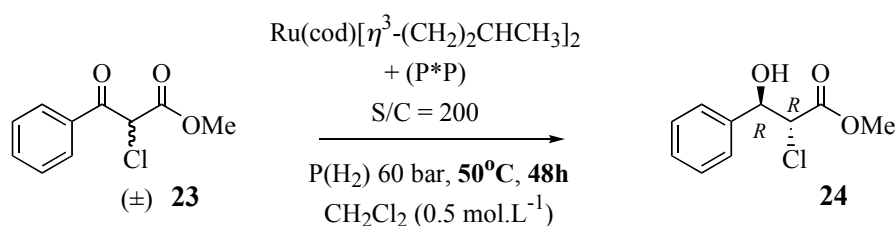
Entrée	Ligand (P*P)	Conversion ^a [%]	e.d. ^b (anti) [%]	e.e. ^b 24-(2R,3R) [%]
1	(R)-MeO-BIPHEP	100	69	87
2	(R)-SYNPHOS [®]	100	75	90
3	(R)-BINAP	100	82	76
4	(R)-DIFLUORPHOS [®]	80	87	82
5 ^c	(R)-DIFLUORPHOS [®]	100	61	82

a- Conversion déterminée par RMN ¹H. b- e.d. et e.e. dosés par HPLC : colonne Chiralcel OJ, hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, λ = 215 nm. c- Temps de réaction : 36h.

Tableau 14

Ces différents essais (entrées 1 à 4) montrent que le ligand MeO-BIPHEP (entrée 1) est celui qui conduit aux moins bons e.d. alors que le DIFLUORPHOS[®] induit la meilleure sélectivité *anti* (e.d. 87%) mais avec une conversion plus faible de 80%. Afin d'atteindre une conversion totale avec ce ligand fluoré, un essai avec un temps de réaction plus long (36h, entrée 5) a été réalisé. Cependant, cela a entraîné une forte chute de la diastéréosélectivité (e.d. 61% *versus* 87%), ce phénomène ayant déjà été observé dans l'étude précédente sur le Diltiazem. Il est donc à nouveau nécessaire de trouver un compromis entre conversion et sélectivité. La meilleure énantiosélectivité a été obtenue avec le ligand SYNPHOS[®] (entrée 2).

Ce substrat 23 étant visiblement plus facile à réduire, des conditions plus adaptées ont été utilisées ; en particulier, la température du système a été abaissée à 50°C (Tableau 15).



Entrée	Ligand (P*P)	Conversion [%]	e.d. (anti) [%]	e.e. (2R,3R) [%]
1	(R)-DIFLUORPHOS [®]	58	95	91
2	(R)-BINAP	88	67	73
3	(R)-MeO-BIPHEP	89	57 ^a	nd
4	(R)-SYNPHOS [®]	90	26	90

a- e.d. déterminé par RMN ¹H (300 MHz).

Tableau 15

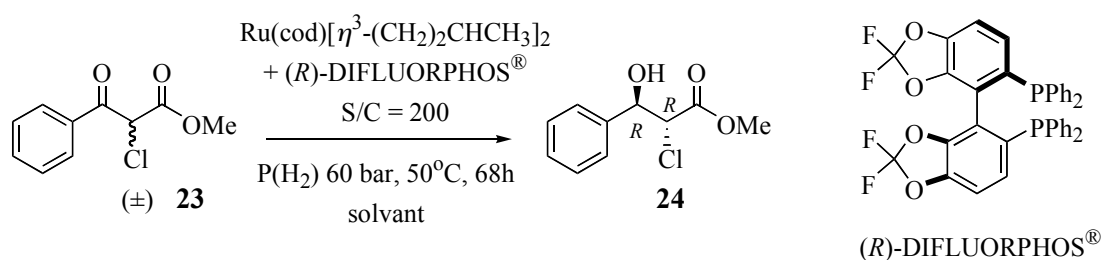
A 50°C, la conversion n'est plus totale, quel que soit le ligand utilisé et même après 48h de réaction (entrées 1-4).

D'excellents excès diastéréoisomériques et énantiomériques sont obtenus avec le ligand DIFLUORPHOS[®] (e.d. 95%, e.e. 91%, entrée 1) ; la discrimination énantiofaciale catalyseur/substrat est donc accrue à cette température. Pour les trois autres ligands étudiés (entrées 2-4), la diastéréosélectivité chute considérablement par rapport à celle obtenue avec une température d'hydrogénation de 80°C (Tableau 14). Le SYNPHOS[®] fournit la moins bonne diastéréosélectivité *anti* (e.d. 26%, entrée 4) et la meilleure conversion (90%).

Nous avons donc cherché à optimiser la réaction d'hydrogénation à 50°C, à l'aide du DIFLUORPHOS[®], ligand le plus prometteur en terme de sélectivité.

**Solvants, conversion et sélectivité.*

Différents solvants d'hydrogénation ont été testés, en particulier pour étudier leur influence sur le taux de conversion ; la conversion étant moyenne dans le dichlorométhane (conv. 58%) (Tableau 16).



Entrée ^a	Solvant	Conv. [%]	e.d. (anti) [%]	e.e. (2R,3R) [%]	Remarque
1	Toluène	21	83	76	21% isolé
2	THF	25	50	86	24% isolé
3	Et ₂ O	73	22	85	57% isolé + dégradation (produit de déchloration)
4	Hexane	75	10	85	55% isolé + dégradation (produit de déchloration)
5 ^a	Dioxane	< 5	-	-	-

6^a	CHCl ₃	< 5	-	-	-
7^a	ClCH ₂ CH ₂ Cl	36	94	93	27% isolé

a- Temps de réaction : 46h.

Tableau 16

Parmi les solvants testés, le dioxane et le chloroforme ne sont pas adaptés : la réaction est totalement bloquée (entrées **5** et **6**). Le toluène, le THF, l'éther et l'hexane ont conduit majoritairement à la formation du β -hydroxy-ester de configuration *anti* **24** avec des conversions s'échelonnant de 21% (toluène, entrée **1**) à 75% (hexane, entrée **4**) et des e.d. inversement proportionnels : e.d. compris entre 83% (toluène, entrée **1**) et 10% (hexane, entrée **4**). L'éther et l'hexane donnent lieu à de faibles diastéréosélectivités mais induisent également la formation de produits de dégradation. Ces résultats sont difficilement rationalisables au vu des propriétés physiques classiques (polarité/proticité) des solvants. Le 1,2-dichloroéthane (entrée **7**) donne des résultats tout à fait analogues à ceux observés dans le dichlorométhane mais une conversion plus faible. Le dichlorométhane semble le solvant le plus adéquat pour accéder à la chlorhydrine *anti* **24** avec un compromis conversion/sélectivité satisfaisant.

L'influence de la pression a également été évaluée ; mais que le système soit placé sous 80, 100 ou 120 bar d'hydrogène, la conversion plafonne autour de 45%. Aucune différence notable entre 60 et 120 bar n'a été observée et les sélectivités restent de l'ordre de 95% et 92% respectivement pour la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité. L'utilisation d'un taux catalytique plus élevé (1 mol%) entraîne la chute de l'e.d. à 92% (*versus* 95%) mais aucune amélioration du taux de conversion.

Les conditions optimisées avec le ligand DIFLUORPHOS[®] pour ce substrat aromatique non substitué **23**, sont donc différentes de celles mises au point dans le cadre de la synthèse du Diltiazem.

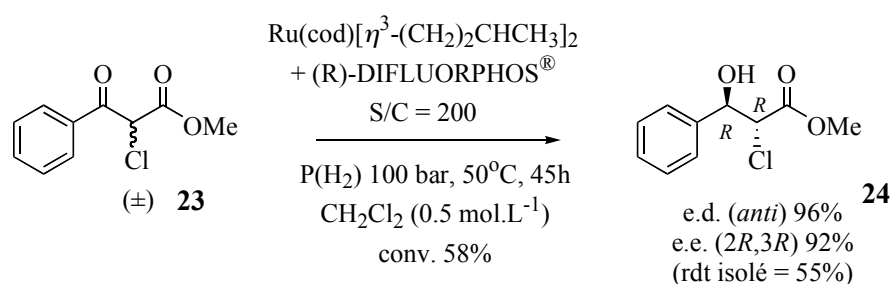


Schéma 134

Le 2-chloro-3-phényl-3-oxo-propanoate de méthyle **23**, précurseur de la chaîne latérale du Taxotère[®], a été hydrogéné à l'échelle de 20 mmol (4.2 g) dans des conditions de dédoublément cinétique dynamique efficace (Schéma 134), pour conduire au β -hydroxy-ester *anti* **24** correspondant avec une excellente sélectivité (e.d. 96%, e.e. 92%), une conversion de 58% et un rendement isolé de 55%.

**Conditions optimisées : DCD ou dédoublément cinétique ?*

A ce stade, compte tenu des conversions obtenues à l'aide du ligand DIFLUORPHOS[®], majoritairement inférieures à 50%, il est possible de remettre en cause la réelle mise en oeuvre d'un dédoublément cinétique dynamique. Dans ce cas précis, il pourrait s'agir uniquement d'un dédoublément cinétique.

Afin de vérifier que nous n'étions pas en présence d'un simple dédoublément cinétique, il était nécessaire de mesurer l'excès énantiomérique du β -céto-ester de départ non consommé au cours de la réaction d'hydrogénation et ainsi confirmer qu'il s'agissait toujours d'un mélange racémique et non d'un mélange enrichi en l'isomère (2*S*).

Les deux isomères de configuration (2*S*) et (2*R*) du β -céto- α -chloro-ester **23** n'ont pas pu être séparés par HPLC chirale. Le pouvoir rotatoire de ce β -céto-ester avant et après hydrogénation reste nul ; mais cela ne constitue pas une preuve suffisante ; la valeur absolue du pouvoir rotatoire de chaque isomère pouvant être faible.

Nous avons alors eu recours à la spectroscopie RMN en milieu cristal liquide chiral faiblement orienté, qui constitue une méthode d'analyse énantiomérique originale et efficace. Ces expériences ont été réalisées par P. Lesot au Laboratoire de Chimie Structurale Organique à Orsay dirigé par J. Courtieu.

Les cristaux liquides chiraux sont des milieux anisotropes fluides. En milieu orienté - contrairement aux solvants isotropes "classiques" - un soluté peut être piégé par les molécules orientées du cristal liquide et acquérir un certain ordre orientationnel. Dans ce système de solvants, les interactions énantiosélectives soluté-solvant peuvent conduire les deux énantiomères à s'orienter différemment au sein de la phase. Cette orientation différentielle permet de séparer les signaux des deux énantiomères considérés (*a priori* non différenciables en RMN classique). Lorsque les séparations spectrales sont suffisantes, la détermination de la composition énantiomérique du mélange par simple intégration des signaux RMN est rendue possible.¹⁸⁰

Le cristal liquide chiral utilisé pour cette expérience est le PBLG (poly- γ -benzyl-L-glutamate), un homopolypeptide de synthèse, en solution dans le chloroforme.¹⁸¹ Les signaux observés en RMN sont ceux du ¹³C et plus particulièrement ceux du noyau aromatique.

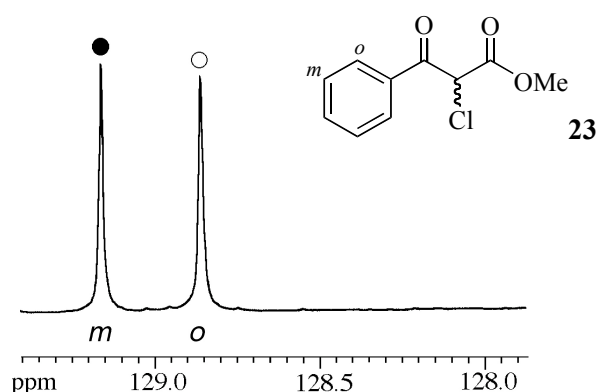


Figure 2 - Spectre ¹³C découplé du proton en phase isotrope (100 MHz, CDCl₃) du β -céto- α -chloro-ester **23** avant hydrogénation.

¹⁸⁰ M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu *Chem. Commun.* **2000**, 2069-2081.

¹⁸¹ (a) C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot *Enantiomer* **2001**, 6, 281-287. (b) P. Lesot, M. Sarfati, J. Courtieu *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1724-1745.

La Figure 2 représente la zone des déplacements chimiques des carbones *ortho* et *meta* dans des conditions classiques isotropes (RMN 100 MHz, CDCl_3 , ^{13}C découplé du proton) du β -céto- α -chloro-ester racémique **23** avant hydrogénation. Ces deux carbones ont été sélectionnés car c'est au niveau de ces signaux aromatiques que classiquement la différenciation apparaît le plus nettement lors des expériences en milieu cristaux liquides chiraux (CLC).

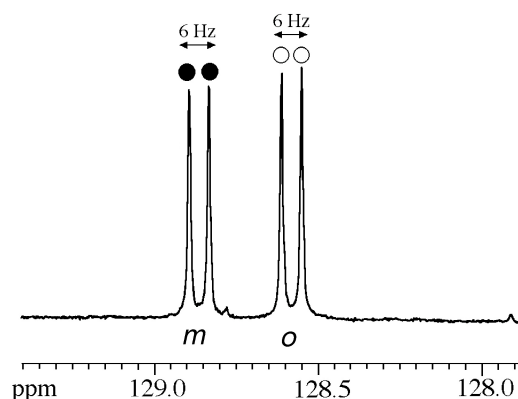


Figure 3 - Spectre ^{13}C découplé du proton en phase chirale (100 MHz, PBLG/ CHCl_3) du β -céto- α -chloro-ester **23** avant hydrogénation.

La Figure 3 correspond à la RMN en milieu anisotrope orienté (CLC) de ce même β -céto-ester **23**. Les signaux des deux carbones considérés sont effectivement dédoublés ; chaque signal correspondant au spectre d'un énantiomère. Le décalage dû aux effets de solvant et d'anisotropie est de 6 Hz pour chaque signal. Par simple intégration, on vérifie que le β -céto- α -chloro-ester engagé dans la réaction d'hydrogénation est bien racémique (e.e. 0%). Les données spectrales de ces 2 carbones *ortho* et *meta* donnent donc des informations sur la nature du mélange analysé.

La même expérience de RMN en milieu CLC est réalisée sur le β -céto- α -chloro-ester **23** non consommé lors de la réaction d'hydrogénation (Figure 4).

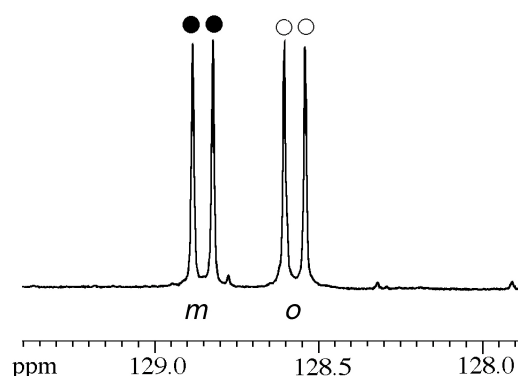


Figure 4 - Spectre ^{13}C découplé du proton en phase chirale (100 MHz, PBLG/ CHCl_3) du β -céto- α -chloro-ester **23** après hydrogénation.

Le spectre obtenu est totalement superposable au spectre de la Figure 3 correspondant à l'échantillon avant hydrogénation. Les intégrations des signaux RMN montrent que l'excès énantiomérique est toujours nul et donc que le départ récupéré est racémique.

Ces expériences nous ont donc permis de démontrer que la réaction d'hydrogénation du 2-chloro-3-phényl-3-oxo-propanoate de méthyle **23** dans les conditions précédemment décrites, fait bien appel à un processus de dédoublément cinétique dynamique.

II.2.5. Synthèse du (2*S*,3*R*)-3-phénylglycidate **25**.

Selon un protocole classique, l'époxy-ester *trans* **25** est obtenu par cyclisation de la chlorhydrine *anti* **24** de configuration (2*R*,3*R*) à l'aide de DBU.

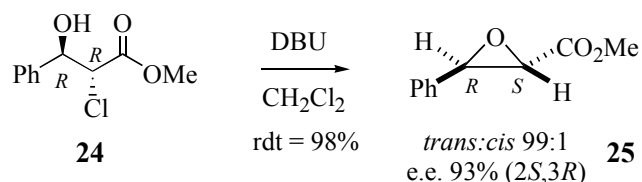


Schéma 135

Le glycidate *trans* **25** est isolé avec un excellent rendement et un excès énantiomérique satisfaisant de 93%.

II.2.6. Synthèse de la *N*-Boc-(2*S*,3*S*)-3-phénylisosérine **27**.

Disposant du glycidate *trans* **25**, intermédiaire synthétique clé, avec les deux centres stéréogènes contrôlés (2*S*,3*R*), le squelette β -amino- α -hydroxy-ester de la chaîne latérale du Taxotère[®] est alors construit à l'aide d'une réaction d'ouverture totalement régio- et stéréo-contrôlée de cet époxy-ester par l'azoture de sodium (Schéma 136).¹⁸²

NaN₃ attaque uniquement au niveau du carbone C3 avec inversion de configuration. La réaction est conduite en présence de chlorure d'ammonium afin de piéger l'anion hydroxyle formé, à l'origine de réactions secondaires lorsqu'il évolue sous forme libre.¹⁸³ En effet, sans additif, la réaction donne lieu à un mélange complexe de produits. L'azoture **26** est isolé avec un rendement de 80%.

Ce (2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-3-phénylpropanoate de méthyle **26** est alors soumis à des conditions classiques de réduction (Pd/C sous pression atmosphérique d'hydrogène) et l'amine résultant est directement protégée *in situ* à l'aide de Boc₂O (Schéma 136).¹⁸⁴ La *N*-Boc-(2*S*,3*S*)-3-phénylisosérine **27** est alors isolée avec un rendement de 66% en deux étapes.

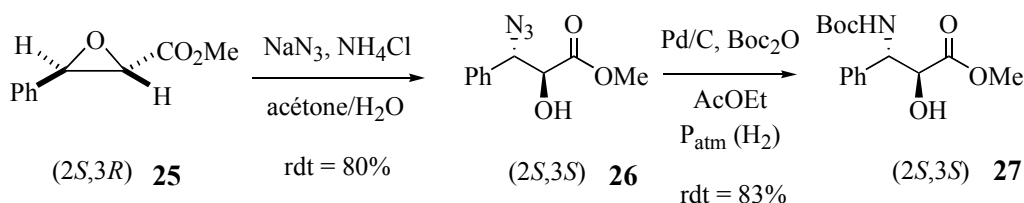


Schéma 136

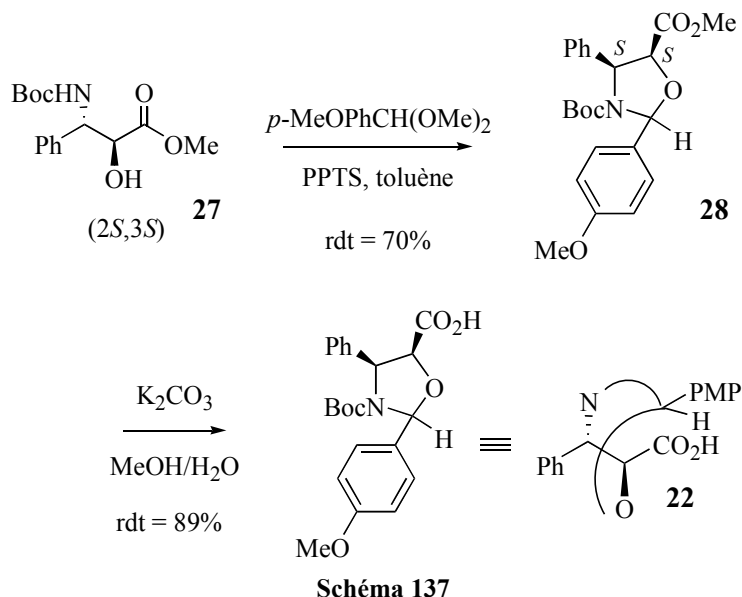
¹⁸² D.M. Gou, Y.C. Liu, C.S. Chen *J. Org. Chem.* **1993**, 57, 1287-1289.

¹⁸³ R.D. Guthrie, D. Murphy *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1963**, 5288.

¹⁸⁴ J.N. Denis, A. Correa, A.E. Greene *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1957-1959.

II.2.7. Synthèse de la phénylisosérine *N,O*-protégée **22**.

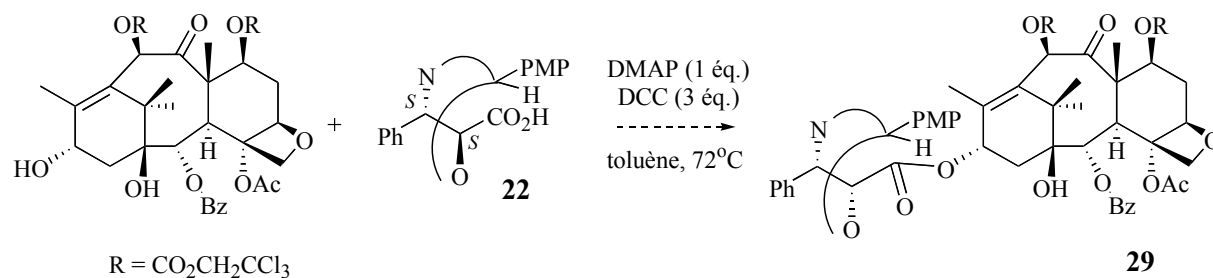
La chaîne latérale phénylisosérine *N,O*-protégée sous forme cyclique **22** est synthétisée avec 80% de rendement à partir de la *N*-Boc-3-phénylisosérine **27** par addition de (*p*-méthoxyphényl)diméthoxyméthane et d'une quantité catalytique de PPTS (*p*-toluènesulfonate de pyridinium) (Schéma 137). L'ester méthylique obtenu **28** est ensuite saponifié pour conduire à l'acide correspondant avec un très bon rendement de 89%.



La chaîne latérale du Taxotère[®] protégée sous forme cyclique **22** a donc été synthétisée en 8 étapes avec un rendement global de 18% et avec un excellent contrôle des centres *C4* et *C5* de l'oxazolidine.

II.2.8. Synthèse du Taxotère[®] protégé.

Afin d'accéder au Taxotère[®] protégé, l'oxazolidine asymétrique de configuration (4*S*,5*S*) **22** est engagée dans la réaction d'estérification - dans des conditions basiques - avec la 10-désacétylbaccatine III protégée (DMAP, DCC) (Schéma 138) selon un protocole décrit par l'équipe de A.E. Greene.¹⁷⁸ Cette réaction est en cours au laboratoire.



La déprotection des groupements Troc à l'aide d'un mélange Zn/Cu dans AcOH/MeOH suivie de la déprotection de la chaîne latérale en milieu acide devrait conduire au Taxotère® **19** (Schéma 139).

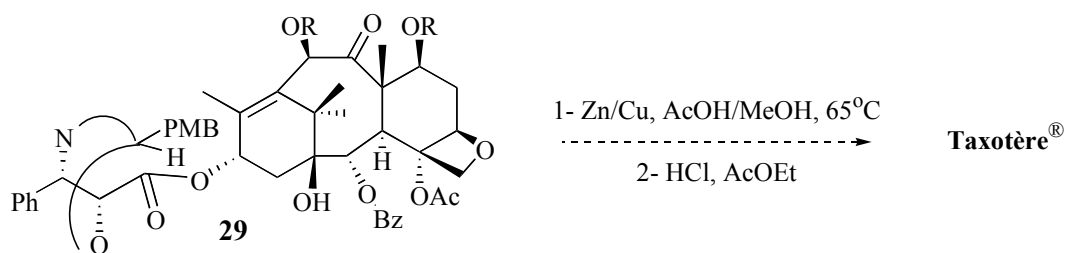


Schéma 139

Cette approche synthétique originale de la chaîne latérale du Taxotère® fait intervenir une réaction d'hydrogénation asymétrique comme réaction clé pour contrôler les deux centres stéréogènes de cette sous-unité. L'hydrogénation du β -céto- α -chloro-ester **23** catalysée par un complexe Ru(II)-DIFLUORPHOS® a permis d'atteindre des degrés élevés de diastéréosélectivité (e.d. anti 96%) et d'énantiosélectivité (e.e. 92%). Des expériences de RMN en milieu cristal liquide chiral nous ont permis de démontrer que cette réaction d'hydrogénation faisait appel à un processus de dédoublement cinétique dynamique, même si le rendement de la réaction demeurait modeste (55%). Cette étape clé est adaptable à large échelle ; aucun produit de dégradation ne se forme au cours de la réaction et le β -céto- α -chloro-ester non consommé peut être recyclé.

PARTIE D

—

DOLASTATINE 10

SYNTHESE SELECTIVE

DES SOUS-UNITES DAP ET DIL

PARTIE D - LA DOLASTATINE 10 - SYNTHÈSE SÉLECTIVE DES SOUS-UNITÉS DAP & DIL

I. Rappels bibliographiques

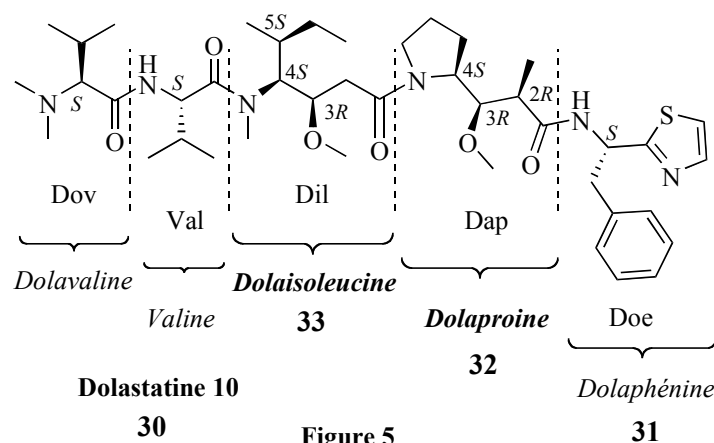
I.1. Introduction.

La Dolastatine 10 **30** a été isolée, en 1987,¹⁸⁵ d'extraits d'un mollusque marin de l'océan indien *Dolabella Auricularia*, par l'équipe de G.R. Pettit. Bien qu'originellement extraite de ce lièvre de mer, la Dolastatine 10 - et de façon plus générale, les Dolastatines - semble être d'origine cyanobactérienne et présente dans *D. Auricularia* comme résidu alimentaire. D'ailleurs, certaines Dolastatines sont maintenant directement isolées de cyanobactéries.¹⁸⁶

Les Dolastatines constituent une famille de composés peptidiques cytotoxiques isolés du même organisme ; la Dolastatine 10 en est le représentant le plus actif.

Isolée en infime quantité d'une solution alcoolique d'extraits de mollusque (à partir de 1000 kg de mollusque, 28.7 mg de produit pur ont été recueillis¹⁸⁷), la Dolastatine 10 a montré lors de tests *in vitro* et *in vivo* une activité cytotoxique et antinéoplasique remarquable sur une souche de leucémie du lymphome murin (test P388 du National Cancer Institute, ED₅₀ 4,6.10⁵ µg.mL⁻¹) et sur un mélanome (B16).

Sa structure et la stéréochimie de tous ses centres stéréogènes ont été déterminées lors de la première synthèse totale effectuée en 1989.¹⁸⁸



Dolabella Auricularia

Il s'agit d'un pseudo-pentapeptide linéaire composé de 5 sous-unités et présentant un motif thiazole original au niveau de la sous-unité C-terminal **31**. Cette molécule compte 9

¹⁸⁵ G.R. Pettit, Y. Kamano, C.L. Herald, A.A. Tuinman, F.E. Boettner, H. Kizu, J.M. Schmidt, L. Baczynskyj, K.B. Tomer, R.J. Bontems *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6883-6885.

¹⁸⁶ a) H. Luesch, R.E. Moore, V.J. Paul, S.L. Mooberry, T.H. Corbett *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 907-910. b) L.M. Nogle, W.H. Gerwick *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 21-24.

¹⁸⁷ G.R. Pettit, Y. Kamano, C.L. Herald, Y. Fujii, H. Kizu, M.R. Boyd, F.E. Boettner, D.L. Doubek, J.M. Schmidt, J.C. Chapuis, C. Michel *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9151-9170.

¹⁸⁸ G.R. Pettit, S.B. Singh, F. Hogan, P. Lloyd-Williams, C.L. Herald, D.D. Burkett, P.J. Clewlow *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5463-5465.

centres stéréogènes dont 6 regroupés dans les 2 sous-unités (3*R*,4*S*,5*S*)-Dolaisoleucine **33** (Dil) et (2*R*,3*R*,4*S*)-Dolaproine **32** (Dap). Ces 2 sous-unités ainsi que la (*S*)-Dolaphénine **30** (Doe) possèdent une structure unique dérivée d'acides α -aminés.

Des études portant sur son mécanisme d'action ont montré que la Dolastatine 10 interagissait avec la tubuline et en particulier, qu'elle possédait un site de fixation proche du domaine *vinca* où d'autres agents peptidiques se lient, pouvant ainsi inhiber le processus de polymérisation de la tubuline et son assemblage en microtubules.¹⁸⁹

Au début des années 1990, la Dolastatine 10 a fait l'objet de tests cliniques en phase I sous la responsabilité du National Cancer Institute en tant que candidat anticancéreux. Elle a ensuite progressé en phase II clinique¹⁹⁰ pour effectuer des tests sur des patients atteints de cancer de la prostate, de cancer du colon, de mélanome métastatique... Cependant en 2004, plusieurs tests ont été interrompus du fait de l'absence d'activité antitumorale notable lors de l'administration à des patients de doses *a priori* suffisantes pour bloquer la croissance cellulaire.¹⁹¹

Au vu des propriétés thérapeutiques prometteuses de la Dolastatine 10 et afin de pouvoir mener tous les tests jusqu'au stade clinique, il était indispensable de mettre en place un système d'approvisionnement substantiel en produit pur. Les faibles quantités isolées par extraction ne pouvaient répondre à ces besoins urgents. De nombreuses équipes se sont donc intéressées depuis 1990 à la synthèse totale de la Dolastatine 10 et à la mise au point de méthodes de préparation efficaces.

Différents groupes ont également développé des stratégies originales d'accès aux 2 sous-unités les plus complexes : la Dolaisoleucine **33** et la Dolaproine **32** qui présente un motif " β -méthoxy- α -méthyl-acide" de configuration *syn*.

I.2. Synthèses totales.

Toutes les voies de synthèse reposent sur une succession de couplages peptidiques selon une approche linéaire ou semi-convergente des différentes sous-unités préparées indépendamment.

Des études analytiques (réalisées pour évaluer la pureté des produits synthétisés) ont montré que la Dolastatine 10 existe à température ambiante sous deux formes conformères correspondant à une isomérisation *cis/trans* de la liaison amide entre la Dil **33** et la Dap **32**.¹⁹²

Quatre laboratoires ont publié une synthèse totale de la Dolastatine 10 : l'équipe américaine de G.R. Pettit en 1989,¹⁸⁸ puis deux groupes japonais en 1991 : K. Koga¹⁹³ et T. Shioiri & Y. Hamada.^{194,195} Ultérieurement, deux nouvelles synthèses totales ont été

¹⁸⁹ a) R. Bai, G.R. Pettit, E. Hamel *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 17141-17149. b) E. Hamel **2002**, 66, 142-160.

¹⁹⁰ T. Madden, H.T. Tran, D. Beck, R. Huie, R.A. Newman, L. Pustzai, J.J. Wright, J.L. Abruzzese *Clin. Cancer Res.* **2000**, 6, 1293-1301.

¹⁹¹ D.J. Newman, G.M. Cragg *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1216-1238 et références citées.

¹⁹² a) G.R. Pettit, D. Kantoci, D.L. Herald, J. Barkoczy, J.A. Slack *J. Liquid. Chromatogr.* **1994**, 17, 191-202. b) T. Alattia, F. Roux, J. Poncet, A. Cavé, P. Jouin *Tetrahedron* **1995**, 51, 2593-2604.

¹⁹³ K. Tomioka, M. Kanai, K. Koga *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2395-2398.

¹⁹⁴ Y. Hamada, K. Hayashi, T. Shioiri *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 931-934.

¹⁹⁵ T. Shioiri, K. Hayashi, Y. Hamada *Tetrahedron* **1993**, 49, 1913-1924.

proposées : en 1994, par l'équipe française de J. Poncet¹⁹⁶ et à nouveau, en 1996, par le groupe de G.R. Pettit.¹⁹⁷

La stratégie de synthèse linéaire consiste à élaborer séquentiellement le pseudo-pentapeptide depuis le résidu C-terminal (la Dolaphénine) jusqu'au résidu N-terminal (la Dolavaline) à partir des dérivés d'acides aminés *N*-protégés par déprotection puis couplage itératif.

Le principal agent de couplage utilisé est le DEPC (cyanophosphonate de diéthyle) excepté pour le couplage entre le tripeptide et la valine qui fait souvent intervenir le BOP-Cl (chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonate) ou BrOP (hexafluorophosphate de bromure de tris(diméthylamino)-phosphonyle). Les rendements des étapes de couplage varient de 59 à 99%.

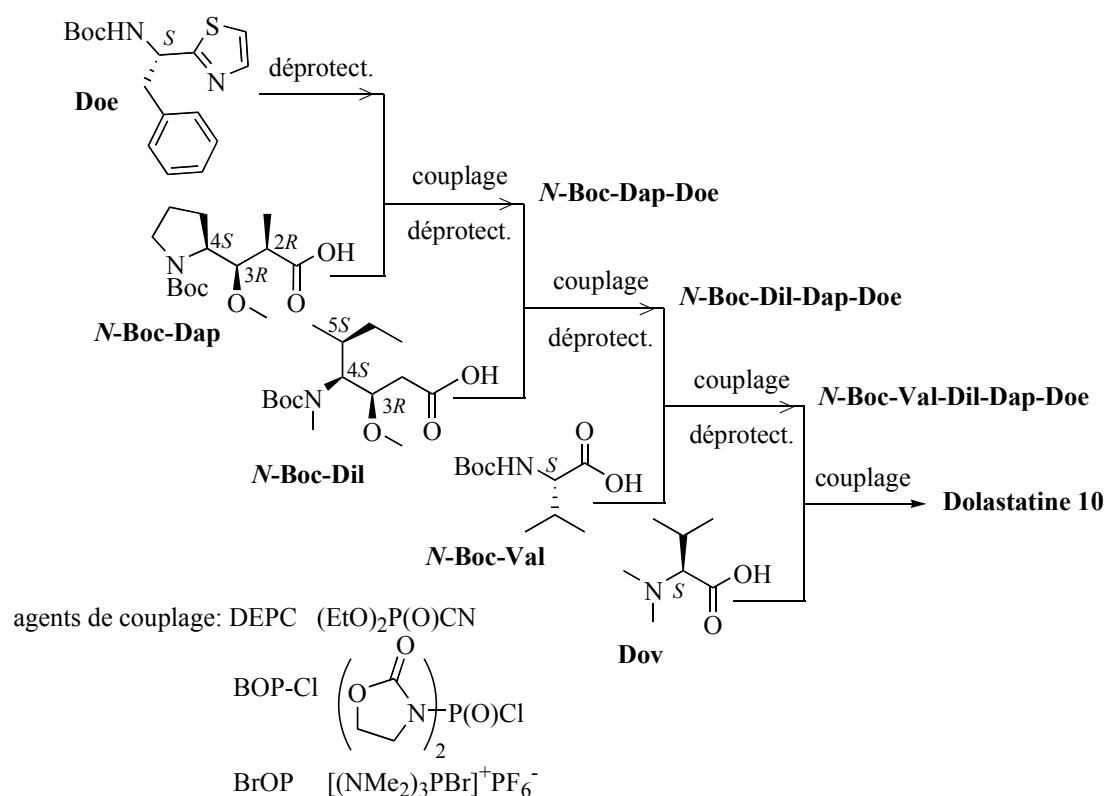


Schéma 140

La stratégie semi-convergente fait intervenir le couplage du tripeptide Dov-Val-Dil-O-*t*-Bu et du dipeptide *N*-Boc-Dap-Doe synthétisés indépendamment comme précédemment, déprotégés puis couplés pour conduire au pentapeptide. Cette stratégie a été exploitée par l'équipe de G.R. Pettit pour synthétiser plus facilement différents stéréoisomères de la Dolastatine 10 lorsque les configurations de la Dap et de la Doe étaient encore incertaines.

¹⁹⁶ F. Roux, I. Maugras, J. Poncet, G. Niel, P. Jouin *Tetrahedron* **1994**, 50, 5345-5360.

¹⁹⁷ G.R. Pettit, J.K. Srirangam, S.B. Singh, M.D. Williams, D.L. Herald, J. Barkoczy, D. Kantoci, F. Hogan *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 859-863 et références citées.

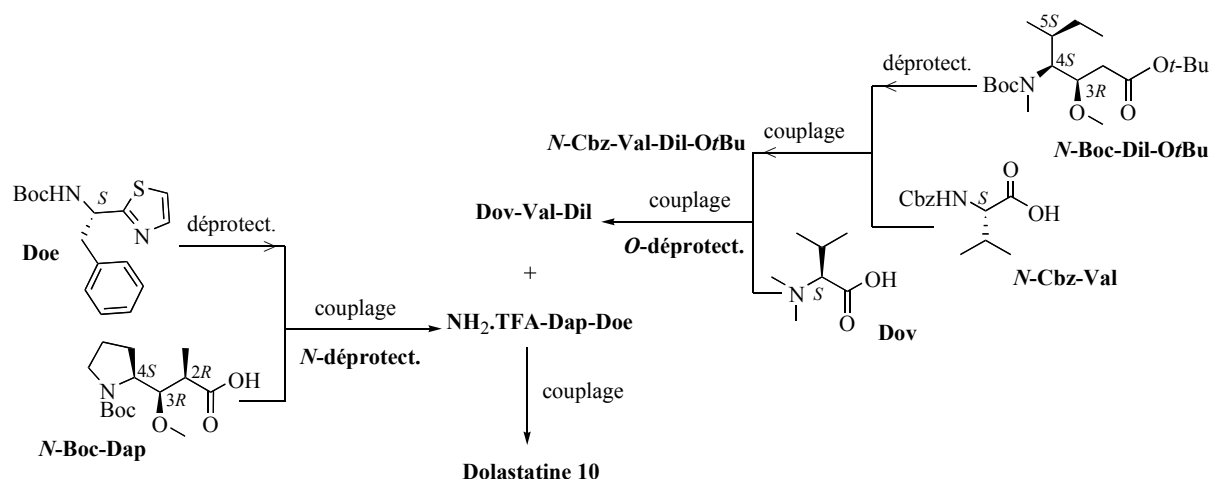
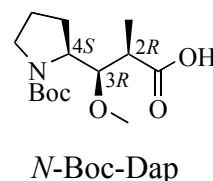


Schéma 141

Les principales approches rapportées dans la littérature des deux sous-unités Dap **32** et Dil **33** les plus complexes sont brièvement présentées ci-après. La stratégie employée - dérivée des travaux de T. Shioiri¹⁹⁸ - pour la sous-unité C-terminal Dolaphénine **31** (Doe), qui ne compte qu'un seul centre stéréogène, sera décrite ultérieurement (*cf* D-V.1).

I.3. Sous-unité Dolaproïne (Dap).

La sous-unité la plus complexe de la Dolastatine 10 est la Dolaproïne **32** (Dap) : elle possède trois centres stéréogènes contigus dont un seul - en position γ - provient de l'acide aminé apparenté (la (*S*)-proline). Les deux autres centres ont une relation relative *syn*-(2*R*,3*R*).



La Dap présente un motif original et unique d'acide γ -amino- β -méthoxy- α -méthyl carboxylique ; il s'agit *a priori* du seul exemple de structure de ce type d'origine naturelle. Elle serait biosynthétisée par condensation de type aldolisation entre un aldéhyde dérivé de la proline et l'équivalent d'un propionate.¹⁹⁹ Des réactions clés diverses ont été employées pour contrôler la stéréochimie des centres C2 et C3.

Cette sous-unité a été synthétisée par :

- aldolisation diastéréosélective du *N*-Boc-(*S*)-prolinal avec différents énoles de propionyle chiraux^{188,194,195,199,200,201,202} ou non chiraux^{193,203} (Schéma 142 A)
- condensation du *N*-Boc-(*S*)-prolinal avec un crotylboronate (*Z*)¹⁹⁶ (Schéma 142 B)
- réaction de Reformatsky entre le *N*-Boc-(*S*)-prolinal et un dérivé bromé chiral²⁰⁴ (Schéma 142 C)

¹⁹⁸ N. Irako, Y. Hamada, T. Shioiri *Tetrahedron* **1992**, 48, 7251-7264.

¹⁹⁹ G.R. Pettit, S.B. Singh, D.L. Herald, P. Lloyd-Williams, D. Kantoci, D.D. Burkett, J. Barkoczy, F. Hogan, T.R. Wardlaw *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6287-6295.

²⁰⁰ K. Hayashi, Y. Hamada, T. Shioiri *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7287-7290.

²⁰¹ T. Shioiri, Y. Hamada *Synlett* **2001**, 184-201.

²⁰² G.R. Pettit, D.D. Burkett, J. Barkoczy, G.L. Breneman, W.E. Pettit *Synthesis* **1996**, 719-725.

²⁰³ K. Miyazaki, M. Kobayashi, T. Natsume, M. Gondo, T. Mikami, K. Sakakibara, S. Tsukagoshi *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1706-1718.

²⁰⁴ G.R. Pettit, M.P. Grealish *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8640-8642.

- réaction de Baylis-Hillmann entre le *N*-Boc-(*S*)-prolinal et l'acrylate de méthyle suivie d'une hydrogénation diastéréosélective²⁰⁵ (Schéma 142 D)

- alkylation diastéréosélective d'un β -hydroxy-ester de configuration (*3R*) qui permet d'accéder au produit α -méthylé de configuration *anti* (*2S,3R*)¹⁹³ (Schéma 142 E). Une étape supplémentaire d'épimérisation du centre stéréogène en α est donc nécessaire.

La majorité des synthèses décrites s'est inspirée de la biosynthèse et fait intervenir une réaction d'aldolisation. A notre connaissance, aucune voie d'accès catalytique à cette sous-unité Dap n'a été décrite.

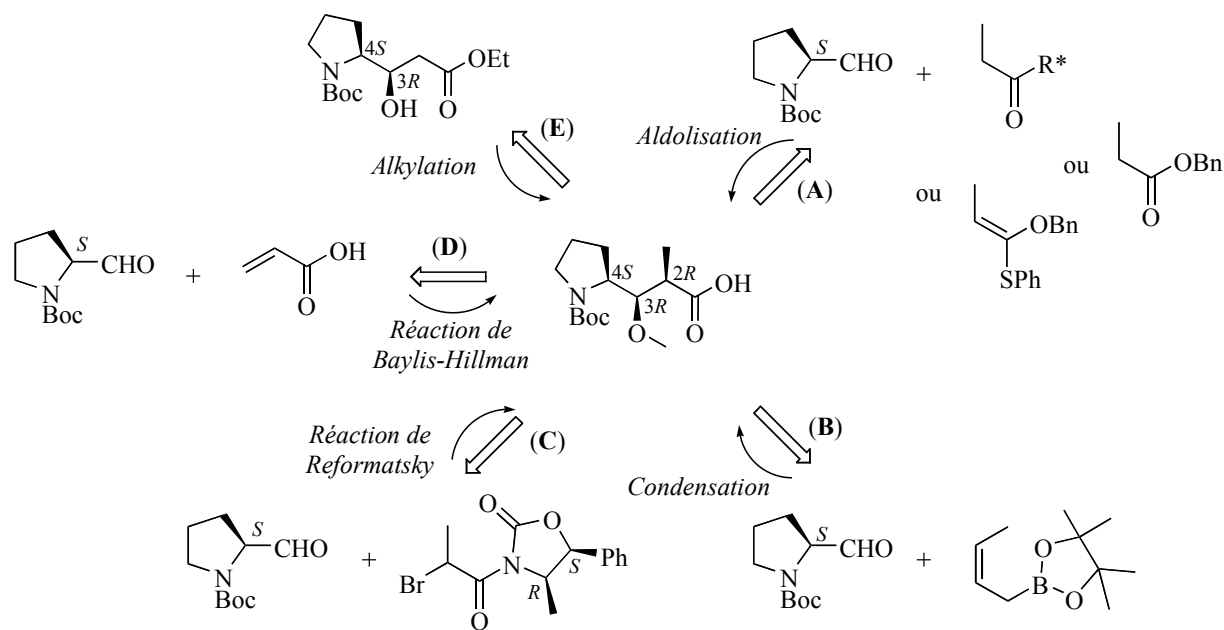


Schéma 142

Compte tenu de la diversité des méthodes employées, toutes ces stratégies ne seront pas détaillées dans cette présentation bibliographique. Nous présenterons uniquement la première synthèse développée par G.R. Pettit basée sur une réaction d'aldolisation et les intermédiaires clés - résultant d'une aldolisation - utilisés par différents groupes. Les autres voies d'accès ne seront que succinctement abordées.

I.3.1. Aldolisation du *N*-Boc-(*S*)-prolinal.

Le *N*-Boc-(*S*)-prolinal, principal produit de départ pour la plupart des synthèses, est préparé à partir de la *N*-Boc-(*S*)-proline en deux étapes décrites par G.R. Pettit.^{188,199} La fonction acide est réduite à l'aide de diborane puis l'alcool primaire obtenu est soumis à des conditions d'oxydation ménagée selon une procédure de Swern modifiée, avec des rendements de 80%. Il faut noter que le *N*-Boc-(*S*)-prolinal est un composé délicat à préparer, particulièrement à large échelle, du fait d'une racémisation facile lors de l'étape d'oxydation.

²⁰⁵ W.P. Almeida, F. Coelho *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 937-940.

La première synthèse de la Dolaproïne décrite repose sur la condensation de l'énolate de magnésium du (*S*)-2-(propionyloxy)-1,1,2-triphényléthanol sur ce *N*-Boc-(*S*)-prolinal (Schéma 143). Un mélange des quatre diastéréoisomères possibles a été obtenu avec l'isomère de configuration *anti* (2*S*,3*R*) majoritaire dans un rapport 64:6:15:15. Ce rapport diastéréoisomérique est directement dépendant de la température de la réaction. En effet, si la réaction n'est pas réalisée à -95°C mais à -78°C, la sélectivité chute et un mélange 45:15:20:20 est alors observé.

Le diastéréoisomère majoritaire a ensuite été isolé par chromatographie sur gel de silice puis engagé dans une réaction de *O*-méthylation. La combinaison Me₃OBf₄/éponge à protons s'est révélée être le système le plus efficace en terme de rendement. Après coupure de l'auxiliaire chiral par hydrogénéolyse, la (2*S*,3*R*,4*S*)-*iso*-Dolaproïne a été obtenue avec un rendement global de 24% à partir du prolinal.

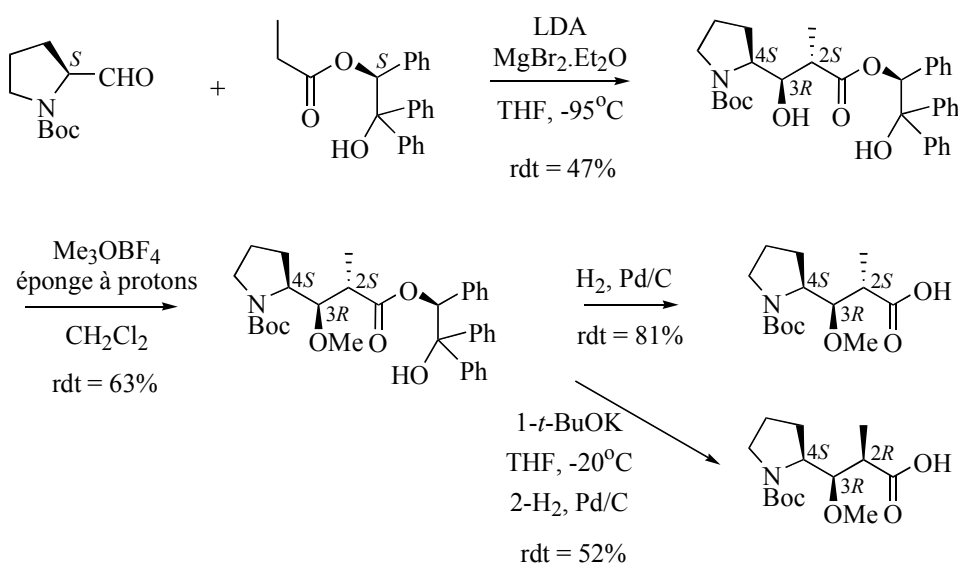
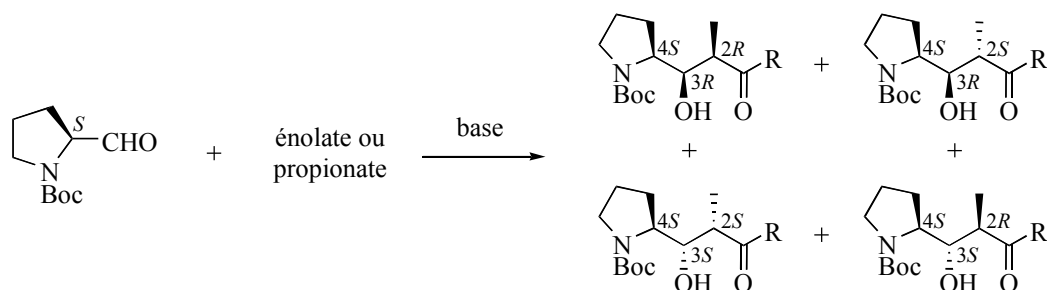
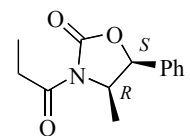
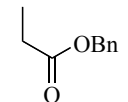
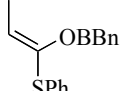


Schéma 143

La Dolaproïne de configuration (2*R*,3*R*,4*S*), présente dans la molécule naturelle, a pu être synthétisée après épimérisation de l'isomère majoritaire *anti* sous sa forme *O*-méthylée à l'aide de *tert*-butoxyde de potassium (dans des conditions contrôlées) avec un rendement de 57% (Schéma 143). La Dap a alors été obtenue en quatre étapes avec un rendement global de 15%.

A la suite de cette première synthèse, d'autres systèmes réactionnels ont été développés par différentes équipes, pour réaliser cette réaction d'aldolisation. Ils sont rappelés dans le Tableau 17 suivant :



Entrée Ref.	Réactif		<i>syn</i> (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	<i>anti</i> (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	<i>syn</i> (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	<i>anti</i> (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	Rdt ^a [%]
1 200,195, 202		Excès base	100	0	0	0	99 (60 ^b)
2 194	NEt ₃ , Bu ₂ BOTf, CH ₂ Cl ₂ , -70°C	Excès borane	5	95	0	0	78
3 203		LDA, THF -78°C	62	38	n.d.	n.d.	18
4 193		énolate (Z) Et ₂ O, -20°C	86	0	13	1	64

a- rendement isolé en isomère majoritaire. b- rendement isolé sur large échelle (23 g).

Tableau 17

Une diastéréosélectivité totale *syn* (2*R*,3*R*) est observée par T. Shioiri en utilisant une oxazolidinone dérivée de la noréphédrine comme source de chiralité (entrée **1**). Le *N*-Boc-(*S*)-prolinal réagit avec d'excellents rendements avec la *N*-propionyloxazolidinone en présence de triéthylamine et de triflate de dibutylborane. Cependant, ces rendements chutent fortement lors du passage à large échelle (rdt 60%)²⁰² et la stœchiométrie relative des réactifs est décisive. En effet, une stéréochimie totalement inversée, en faveur de l'isomère *anti* (2*S*,3*R*), est observée lorsqu'un excès de borane par rapport à la base est utilisé (entrée **2**).

Les autres réactifs envisagés : un propionate achiral (entrée **3**) et un énolate de bore de thioester (entrée **4**) donnent lieu à des sélectivités inférieures (62% et 86%) avec des rendements respectifs faibles (18%) et moyens (64%).

Quel que soit le système réactionnel, ces réactions d'aldolisation requièrent des températures réactionnelles contrôlées généralement basses et difficiles à maîtriser à l'échelle industrielle.

I.3.2. Condensation du *N*-Boc-(*S*)-prolinal et d'un crotylboronate.

Le groupe de J. Poncet¹⁹⁶ a envisagé d'accéder à la Dolaproïne à partir d'un alcool β -homoallylique résultant de la condensation sur le prolinal d'un (*Z*)-crotylboronate (Schéma 144). La réaction est conduite cette fois à température ambiante et favorise majoritairement, dans un rapport 84:9:5:2, la formation du produit de configuration *syn* (2*R*,3*R*), qui est isolé après purification avec un rendement de 72%.

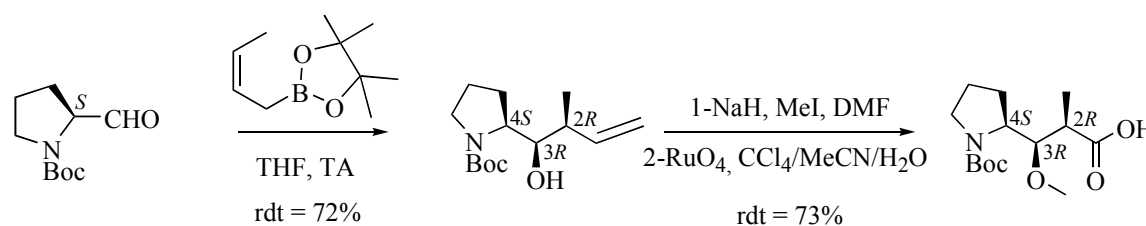


Schéma 144

La synthèse de la sous-unité Dap a alors été achevée avec un rendement global de 52%, après méthylation de l'alcool β -homoallylique à l'aide d'iodure de méthyle et d'hydrure de sodium puis oxydation en acide carboxylique dans les conditions de Sharpless.

I.3.3. Réaction de Reformatsky à l'aide d'un complexe de cobalt.

G.R. Pettit²⁰⁴ a récemment présenté une nouvelle approche de la Dolaproine basée sur une réaction de Reformatsky entre le prolinal et un dérivé α -halocarbonylé : la 3-(bromopropionyl)-4(*R*)-méthyl-5(*S*)-phényloxazolidin-2-one dérivée de la noréphédrine (Schéma 145). La réaction est réalisée à 0°C en présence d'une quantité stœchiométrique de complexe de cobalt $\text{Co}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$. Le choix du cobalt par rapport au zinc classiquement utilisé dans ce type de réaction, est dicté par de meilleurs rendements et des conditions réactionnelles plus douces. *A priori*, seul le β -hydroxy- α -méthyl-amide de configuration *syn* est obtenu avec un rendement de 70%. La synthèse a été achevée selon les procédures mises au point lors des premiers travaux menés par cette équipe (56% de rendement global en 3 étapes).

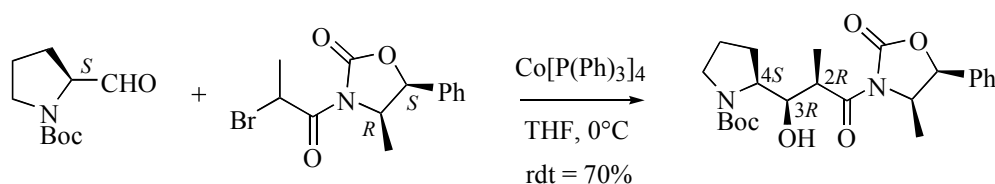


Schéma 145

Cette voie d'accès présente des avantages certains par rapport à l'aldolisation classique. En termes de rendement et de reproductibilité et d'un point de vue expérimental, cette solution est plus attrayante ; entre autre, parce qu'elle ne nécessite pas de températures réactionnelles trop basses et qu'elle est assez aisée à mettre en œuvre, ne faisant pas intervenir d'énolate de bore délicat à manipuler.

I.3.4. Réaction de Baylis-Hillman.

En 2003, une synthèse de la Dolaproine reposant sur un adduit de Baylis-Hillman comme intermédiaire clé a été décrite.²⁰⁵ Le prolinal réagit avec l'acrylate de méthyle sous ultra-sons pour conduire à l'ester attendu avec des rendements satisfaisants (75%) (Schéma 146). La double liaison de l'adduit obtenu est alors hydrogénée diastéréosélectivement donnant lieu à un brut réactionnel enrichi (83:17) en faveur du β -hydroxy- α -méthyl-ester de configuration *syn* (2*R*,3*R*).

La Dolaproine a été alors classiquement obtenue en deux étapes et isolée avec un rendement global de 27%.

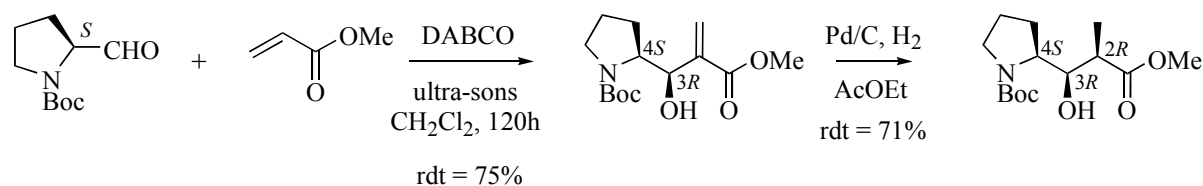
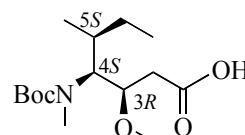


Schéma 146

I.4. Sous-unité Dolaisoleucine (Dil).

La Dolaisoleucine **33** constitue la sous-unité centrale de la Dolastatine 10. Comme la Dap, elle comporte trois centres stéréogènes contigus dont deux proviennent de l'isoleucine (acide aminé essentiel).



Sa structure d'acide γ -amino- β -hydroxy carboxylique l'apparente à la famille des isostatines.²⁰⁶ Cette même structure se retrouve également mais avec une stéréochimie inversée dans les Didemnines,^{206a,207} famille de macrocycles peptidiques d'origine marine.

Différentes réactions clés ont été envisagées pour accéder au squelette de la Dolaisoleucine avec la configuration (3*R*,4*S*,5*S*) requise :

- une aldolisation de l'isoleucinal à l'aide d'énolates chiraux²⁰⁸ ou non chiraux^{195,209} (Schéma 147 A)
- une époxydation asymétrique de Sharpless puis ouverture à l'aide d'un azoture^{206a} (Schéma 147 B)
- une allylation photo-radicalaire²¹⁰ (Schéma 147 C)
- une réaction de réduction d'une cétone allylique¹⁹⁶ ou d'un β -céto-ester^{193-195,211} dérivés de la (*S*)-isoleucine (Schéma 147 D).

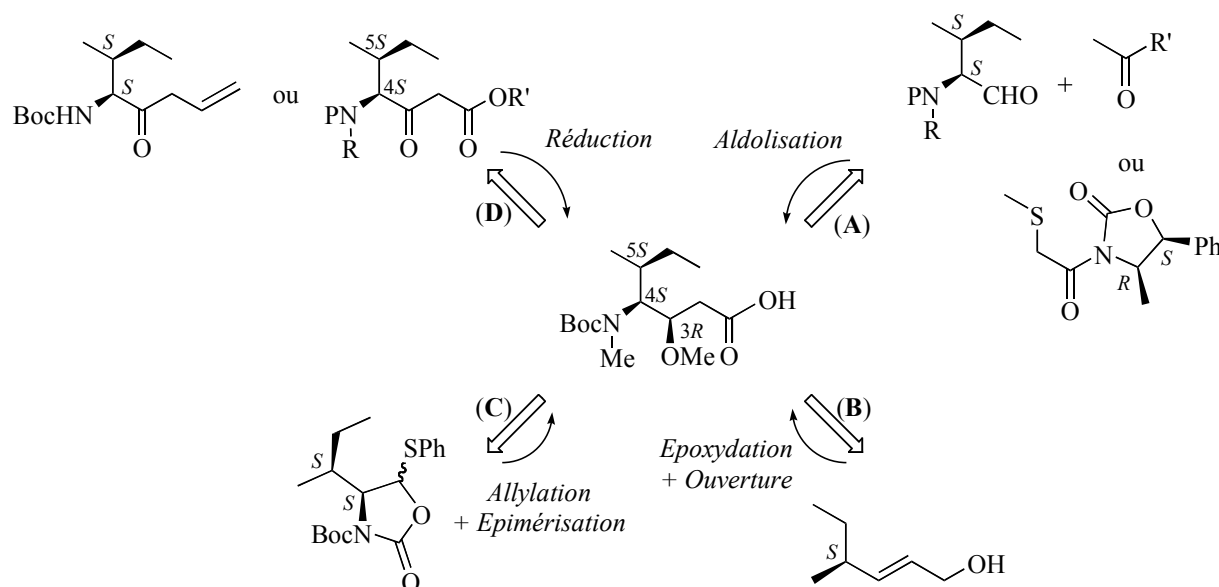


Schéma 147

Ces différentes stratégies de synthèse de la Dil seront présentées en soulignant la sélectivité obtenue et l'efficacité de la méthode en terme de rendement.

²⁰⁶ a) P. Castejon, A. Moyano, M.A. Pericas, A. Riera *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1001-1006. b) K.L. Rinehart, R. Sakai, V. Kishore, D.W. Sullins, K.M. Li *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3007-3013.

²⁰⁷ A.M. Burja, B. Banaigs, E. Abou-Mansour, J.G. Burgess, P.C. Wright *Tetrahedron* **2001**, 57, 9347-9377 et références citées.

²⁰⁸ G.R. Pettit, D.D. Burkett, M.D. Williams *J. Chem. Soc., Perkins Trans. I* **1996**, 853-858.

²⁰⁹ G.R. Pettit, S.B. Singh, J.K. Srirangam, F. Hogan-Pierson, M.D. Williams *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1796-1800.

²¹⁰ S. Kano, Y. Yuasa, S. Shibuya *Heterocycles* **1990**, 31, 1597-1600.

²¹¹ P. Jouin, J. Poncet, M.N. Dufour, I. Maugras, A. Pantaloni, B. Castro *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2661-2664.

I.4.1. Aldolisation du (*S,S*)-isoleucinal *N*-protégé.

La première synthèse de la Dil par G.R. Pettit^{188,209} repose sur une réaction d'aldolisation de l'isoleucinal *N*-méthylé et *N*-protégé par un groupe Cbz et un acétate de *tert*-butyle - plus facilement déprotégé lors du couplage peptidique pour la synthèse totale de la Dolastatine 10 - (Schéma 148). La réaction conduite en présence de LDA à -78°C donne lieu à un mélange des deux diastéréoisomères possibles dans un rapport 4:3 soit un excès diastéréoisomérique de 14%. Après séparation par chromatographie des isomères, la Dil-*Ot*-Bu a été obtenue après méthylation de la fonction hydroxyle et hydrogénéolyse dans des conditions douces, avec un rendement global de 31% à partir de la *N*-Cbz-isoleucine.

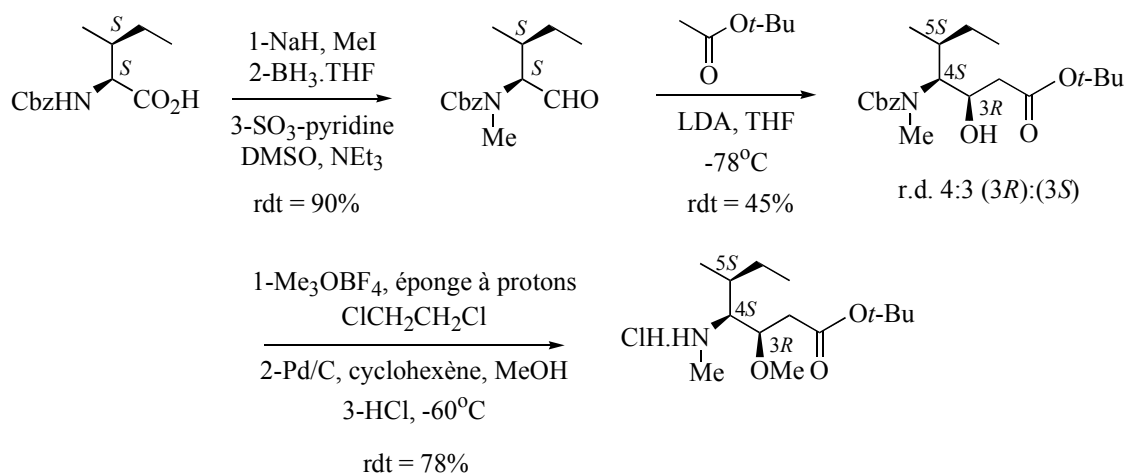


Schéma 148

T. Shioiri a fait appel à la même stratégie en partant de l'isoleucinal non méthylé protégé par un groupement Boc et de l'énolate de l'acétate d'éthyle (Schéma 149).¹⁹⁵ Cependant les sélectivités et rendements observés demeurent modestes (r.d. 68:32 en faveur de l'isomère (3*R*), rendement de 38%). Après saponification et *N,O*-diméthylation (étape limitante),¹⁹⁴ la *N*-Boc-Dil a été isolée avec un rendement global faible de 18%.

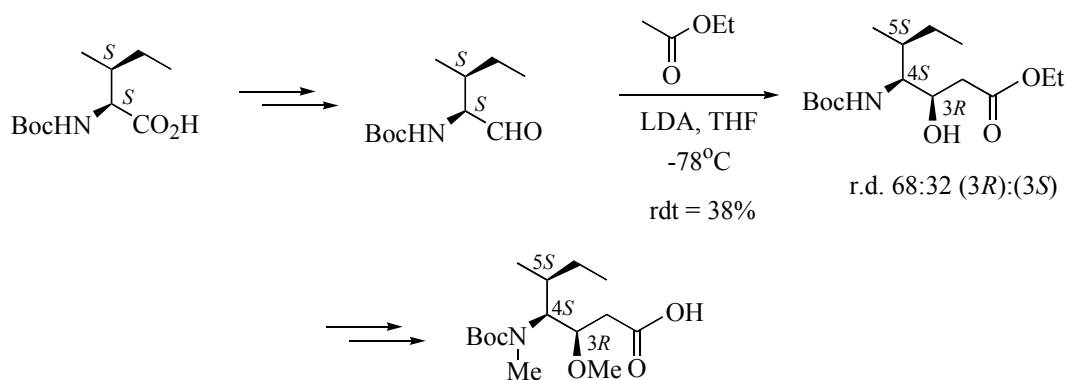


Schéma 149

En 1996, G.R. Pettit a proposé une stratégie analogue à celle développée pour la Dap faisant intervenir un borane et un énolate (*Z*) généré à partir d'une (α -méthylsulfuryl)acétyloxazolidinone (Schéma 150).²⁰⁸ L'aldolisation de l'isoleucinal est alors totalement diastérosélective et les rendements sont corrects (75%). Après désulfuration

radicalaire et fonctionnalisation, la sous-unité Dil a été obtenue en 7 étapes à partir de la *N*-Cbz-isoleucine avec un rendement global de 38%.

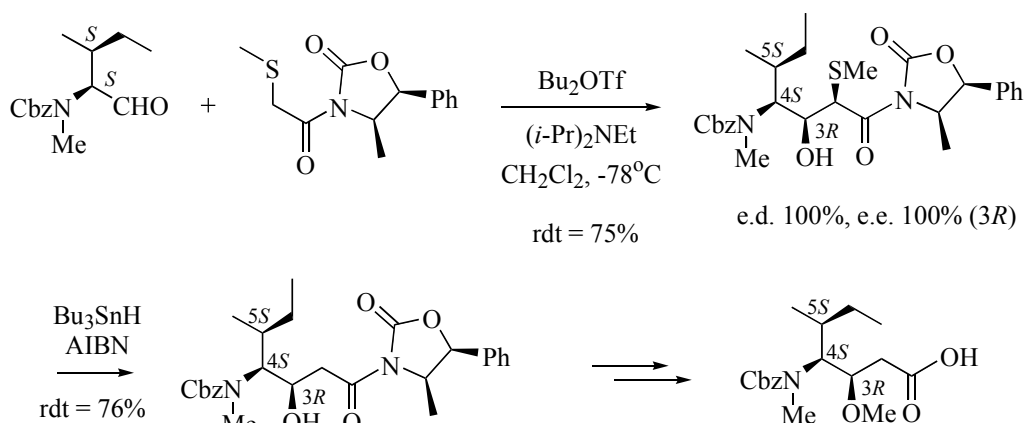


Schéma 150

I.4.2. Ouverture d'un époxyde chirale.

Dans le cadre de la synthèse de dérivés d'isostatines protégées, l'équipe de A. Moyano et M.A. Pericas a développé une méthode originale d'accès à ce type de composés,^{206a} basée sur une réaction d'époxydation de Sharpless d'un alcool allylique suivie d'une ouverture régiosélective et quantitative à l'aide d'un diazoture de titane (Schéma 151).

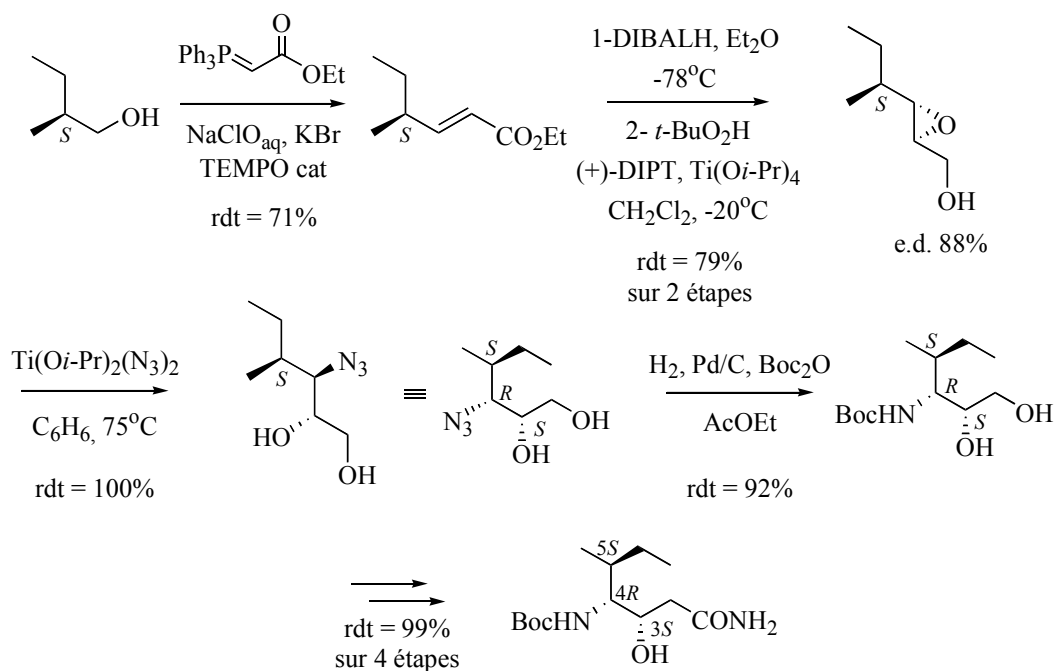


Schéma 151

Un amide diastéréoisomère de la Dolaisoleucine a ainsi été synthétisé en 9 étapes avec un rendement de 15%. En utilisant l'autre énantiomère du DIPT lors de l'époxydation asymétrique, le squelette de la Dil avec les configurations requises pourrait être obtenu par cette méthode, efficace en terme de sélectivité mais relativement longue.

I.4.3. Alkylation photo-radicalaire.

En 1990, le groupe de S. Shibuya a utilisé l'alkylation photo-radicalaire pour préparer des 4,5-*trans*-5-allyloxazolidin-2-ones énantiopures, précurseurs des γ -amino- β -hydroxy-acides.²¹⁰ Cette méthode a été appliquée à la 5-phényl-thiooxazolidin-2-one dérivée de l'isoleucine (Schéma 152). Une diastéréosélectivité totale en faveur du produit *trans* est observée. Cependant pour obtenir la configuration naturelle de la Dil, une inversion de l'alcool est nécessaire. La Dolaisoleucine a ainsi été synthétisée en 8 étapes et un rendement global de 22% à partir de l'oxazolidinone.

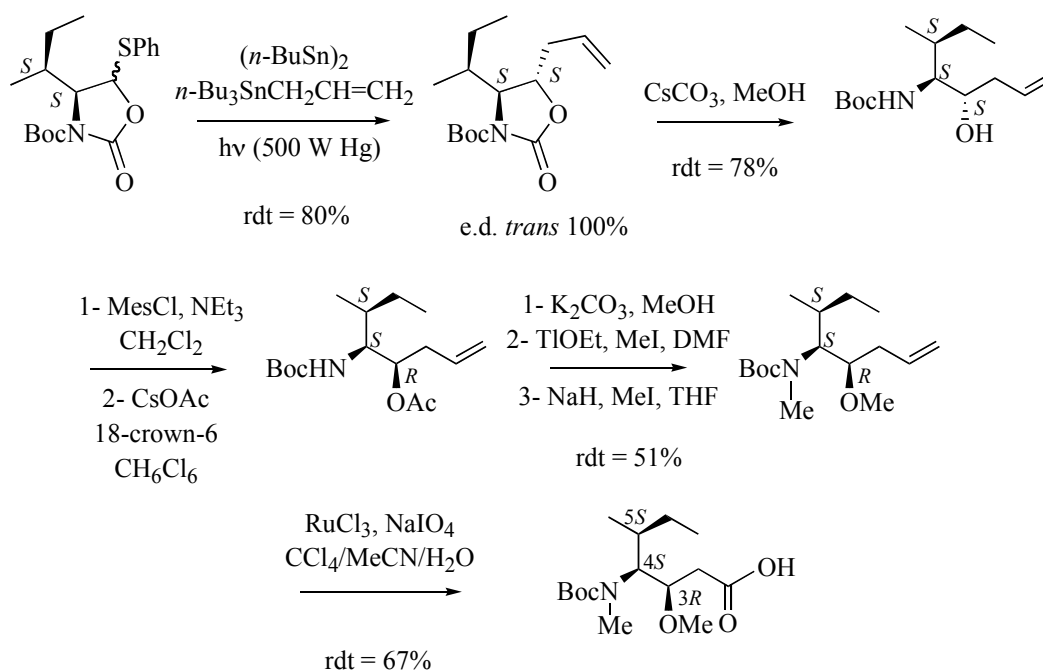
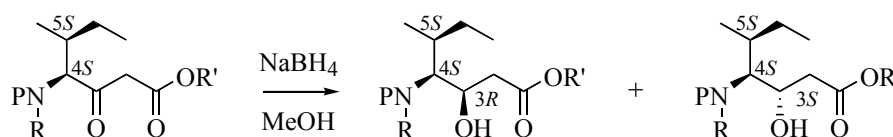


Schéma 152

I.4.4. Réduction à l'aide de borohydrure de sodium.

Parmi toutes les méthodes décrites précédemment, aucune n'est vraiment applicable à la synthèse de la Dolaisoleucine à large échelle à cause d'une trop faible sélectivité, parfois d'un trop grand nombre d'étapes mais aussi à cause de l'utilisation d'auxiliaires chiraux ou d'organométalliques en quantités stœchiométriques, qui peut également représenter un obstacle.

La stratégie la plus efficace *a priori*, décrite dans la littérature, fait appel à la réduction diastéréosélective du γ -amino- β -céto-ester dérivé de l'isoleucine par le borohydrure de sodium à basse température (Tableau 18).^{193-195,211} L'induction chirale est assurée par les deux centres stéréogènes (4*S*,5*S*) présents dans l'acide aminé naturel.



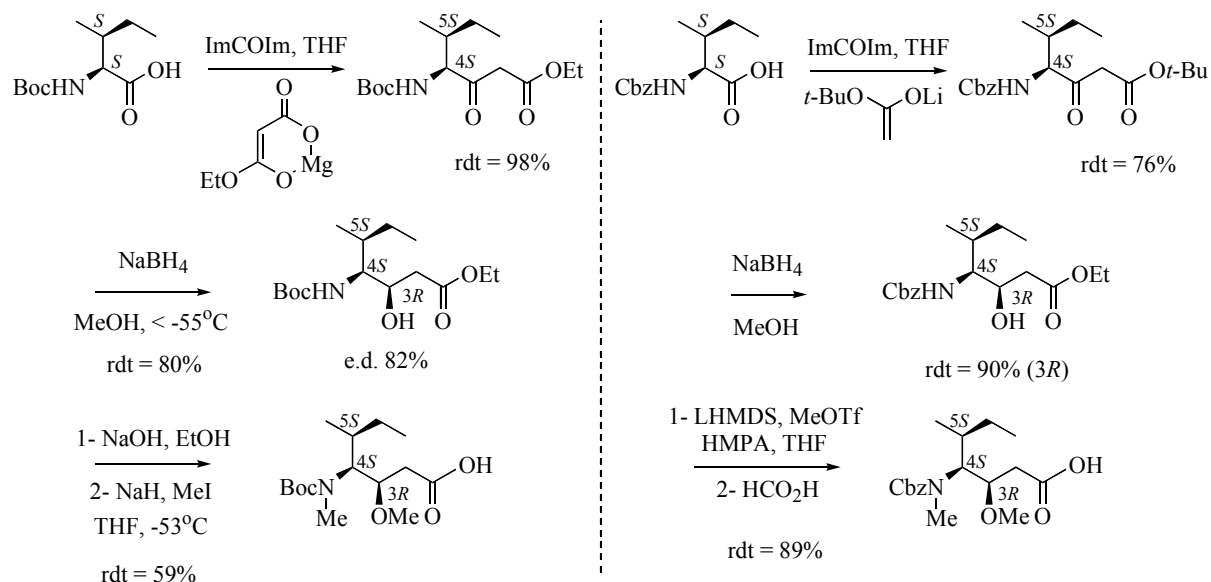
Entrée	P	R	R'	(3R):(3S)	Rdt [%]	Ref.
1*	Boc	H	Et	91:9	80 (3R)	194
2*	Boc	Me	Et	0:100	65 (3S)	195
3	Cbz	H	<i>t</i> -Bu	nd (3R majo.)	90 (3R)	193
4	Cbz	Me	<i>t</i> -Bu	nd (3S majo.)	72 (3S)	193

* Réaction conduite à T < -55°C

Tableau 18

De façon surprenante, la sélectivité de cette réaction sur les β -céto-esters semble totalement dépendante du degré de substitution de l'amine en position γ . En effet, la réduction de l'amine secondaire non-méthylée (NHP, P = Cbz ou Boc) conduit au β -hydroxy-ester de configuration souhaitée (3R) (entrées 1 et 3) alors que les amines *N*-méthylées conduisent à l'autre isomère (3S) (entrées 2 et 4).

Les synthèses de la Dil **33** proposées par les équipes de T. Shioiri^{194,195} et K. Koga¹⁹³ (Schéma 153) débutent par la préparation du β -céto-ester à partir de l'isoleucine différemment protégée (respectivement NHBoc et NHCbz). La fonction acide est activée sous forme d'imidazolidine à l'aide de *N,N'*-carbonyldiimidazole puis condensée sur l'énolate de magnésium ou lithium pour conduire au β -céto-ester attendu. Ce dernier est ensuite engagé dans la réaction de réduction diastéréosélective au borohydrure de sodium. Le β -hydroxy-ester de configuration (3R) est alors isolé avec des rendements satisfaisants et des sélectivités correctes.



Synthèse développée par T. Shioiri

Synthèse développée par K. Koga

Schéma 153

Le groupe de T. Shioiri a achevé la synthèse de la Dil en deux étapes □ saponification puis *N,O*-méthylation par action de NaH/MeI avec un rendement de 59%. La dolaisoleucine a

donc été synthétisée en quatre étapes avec un rendement global de 46% à partir de la *N*-Boc-isoleucine.

K. Koga, quant à lui, a terminé cette sous-unité par une séquence dans l'ordre inverse $\square$ *N,O*-méthylation puis saponification $\square$ la Dil a alors été isolée avec un rendement global de 61%. Cette amélioration notable du rendement global est essentiellement due à une étape de méthylation beaucoup plus efficace à l'aide de LHMDs et MeOTf (rendement de 89%).

L'équipe de J. Poncet et P. Jouin a décrit une synthèse originale de la Dolaisoleucine basée sur une réaction de réduction diastéréosélective au borohydrure de sodium d'une cétone allylique (Schéma 154).²¹¹ Cette dernière est préparée à partir de la *N*-Boc-isoleucine en deux étapes *via* un amide de Weinreb. L'alcool allylique obtenu avec une excellente diastéréosélectivité (e.d. > 98%) est ensuite méthylé puis soumis à une oxydation de periodate de sodium. La Dil a ainsi été synthétisée en 5 étapes avec un rendement global de 48%.

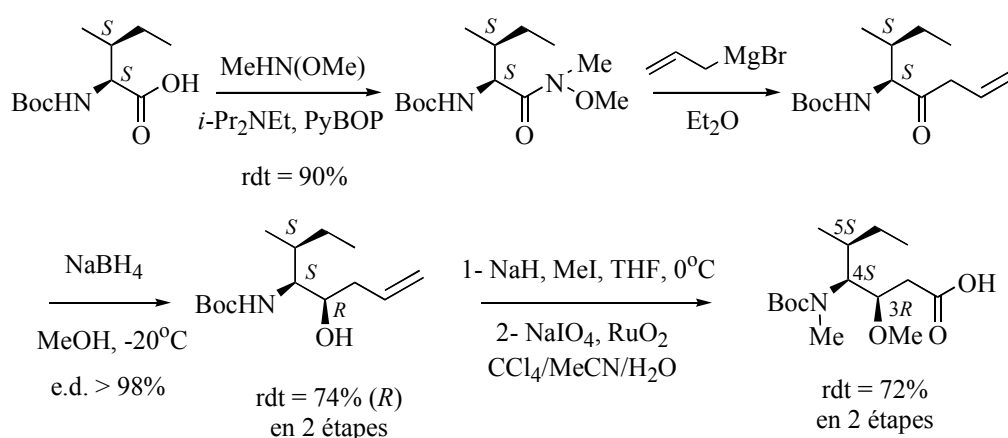


Schéma 154

1.5. Relation structure-activité.

En 1995, l'équipe de K. Miayzaki a publié des résultats concernant des études de relation structure-activité menées sur des analogues de la Dolastatine 10.²⁰³ Il a ainsi démontré que l'enchaînement des cinq sous-unités était indispensable à l'activité ; les di-, tri- ou tétra-peptides (Dap-Doe, Dov-Val-Dil, Dov-Dil-Dap-Doe) intermédiaires ne présentent aucune activité antitumorale *in vivo*. Cette équipe a ensuite préparé divers analogues des sous-unités peptidiques et synthétisé les analogues correspondants de la Dolastatine 10 pour évaluer leur activité cytotoxique. Les principaux résultats sont résumés dans le Schéma 155.

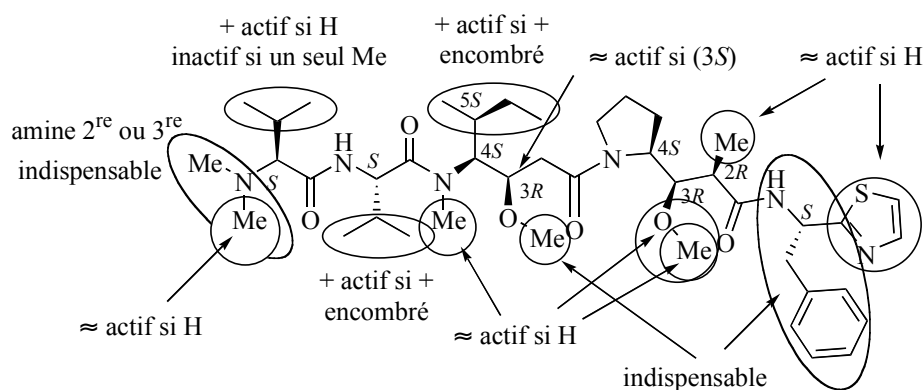


Schéma 155

En particulier, il a été montré que la chaîne β -phényléthylamide de la Doe est essentielle pour conserver l'activité ou encore que le groupe méthyle en position 2 ou le groupe méthoxy en position 3 de la Dap peuvent être omis mais pas les deux simultanément. La fonction hydroxyle de la Dil doit également être méthylée et le résidu N-terminal doit porter une amine secondaire ou tertiaire afin de ne pas modifier l'activité de ce pentapeptide.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la Dolastatine 10 et de ses analogues et plus spécifiquement à la synthèse de ses deux sous-unités les plus complexes la Dap et la Dil avec pour étape clé une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes du ruthénium. A priori, aucune stratégie de synthèse n'a été décrite à ce jour faisant appel à la catalyse pour créer les centres stéréogènes de ces deux synthons.

II. Stratégie de synthèse des sous-unités Dap & Dil

II.1. Schéma rétrosynthétique.

Les difficultés synthétiques de la Dolastatine 10 résident donc essentiellement dans les deux sous-unités Dolaproïne et Dolaisoleucine et dans une moindre mesure dans la sous-unité Dolaphénine. La Dap **32** et la Dil **33** présentent toutes deux ce motif γ -amino- β -méthoxy-acide. Nous avons envisagé leur synthèse sous forme protégée *N*-Boc, groupe protecteur facilement éliminé en milieu acide lors des étapes de couplage peptidique (Schéma 156).

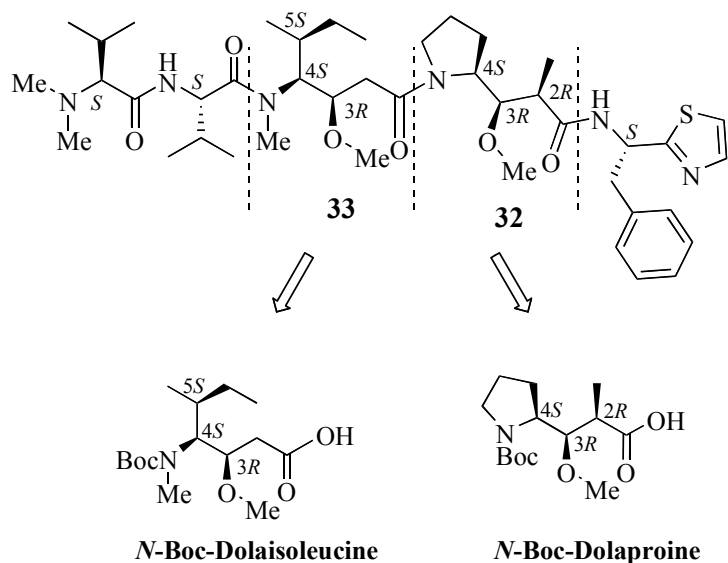


Schéma 156

Ce motif γ -amino- β -méthoxy-acide pourrait provenir d'un β -hydroxy-ester, qui serait synthétisé stéréosélectivement par hydrogénation asymétrique du β -céto-ester correspondant à l'aide de catalyseurs chiraux du ruthénium (II) (Schéma 157).

Cette réaction clé d'hydrogénation devrait nous permettre de contrôler le centre stéréogène en β de la Dil et les deux centres en α et β de la sous-unité Dap. Dans le cas de cette sous-unité Dolaproïne, la réaction ferait intervenir le dédoublement cinétique dynamique d'un β -céto- α -méthyl-ester.

Le centre stéréogène en position γ proviendrait quant à lui d'acides aminés naturels convenablement protégés : la *N*-Boc-(*S*)-proline et la *N*-Boc-(*S*)-isoleucine, plus faciles d'accès que le (*S*)-prolinal ou le (*S*)-isoleucinal.

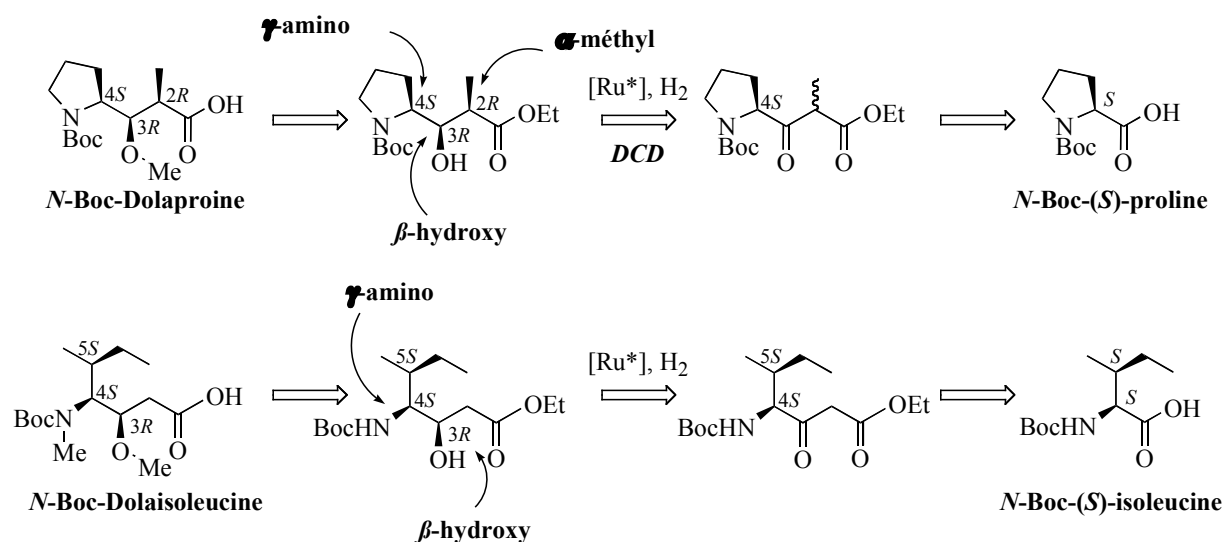


Schéma 157

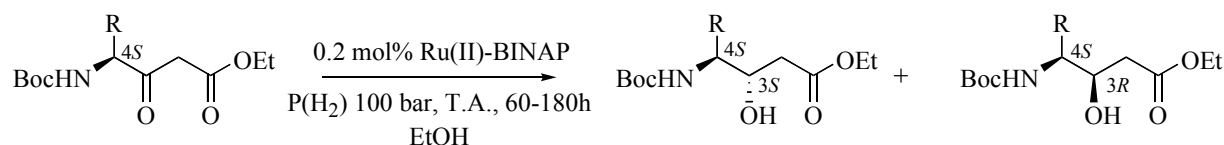
Cette stratégie permet d'envisager également la synthèse d'analogues de ces deux sous-unités. En effet, la configuration du centre nouvellement créé en position β lors de la réaction d'hydrogénation est contrôlée par la configuration du ligand associé au ruthénium (*cf* sens de l'énantiosélectivité rationalisé par la règle des quadrants). Les isomères (*3R*) et (*3S*) sont donc *a priori* l'un et l'autre, accessibles par cette méthode catalytique.

Or compte tenu des substrats d'hydrogénation, le choix de cette méthode soulève le problème de l'influence du centre stéréogène en position γ sur la sélectivité de la réaction d'hydrogénation. En effet, l'induction asymétrique peut résulter d'un contrôle du catalyseur et/ou du substrat chiral. Un phénomène de double induction asymétrique peut théoriquement se produire.²¹²

Quelques exemples d'hydrogénation de substrats possédant cette structure (γ -amino- β -céto-esters) ont été décrits dans la littérature. Ils montrent que le centre asymétrique en γ n'a pas une influence majeure sur la sélectivité de la réaction ; cependant il est possible de distinguer des paires assortie et désassortie (substrat chiral/ligand (*S*) ou (*R*)). Ces résultats sont rappelés dans le paragraphe suivant.

II.2. Rappels bibliographiques : hydrogénation de γ -amino- β -céto-esters.

En 1988, R. Noyori a décrit l'hydrogénation à l'aide de catalyseurs Ru(II)-BINAP, de γ -amino- β -céto-esters *N*-protégés énantiomériquement purs afin d'accéder aux statines (Tableau 19).²¹³



²¹² Revue : S. Masamune, W. Choy, J.S. Petersen, L.R. Sita *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1-30.

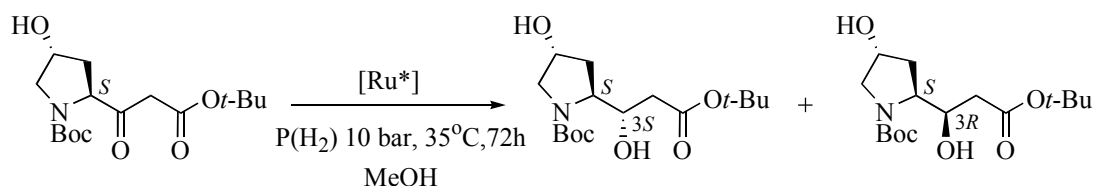
²¹³ T. Nishi, M. Kitamura, T. Ohkuma, R. Noyori *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6327-6330.

Entrée	Substrat	Ligand	Rdt [%]	r.d. (3 <i>S</i>):(3 <i>R</i>)
1	R = PhCH ₂	(<i>R</i>)-BINAP	97	> 99:1
2	R = PhCH ₂	(<i>S</i>)-BINAP	96	9:91
3	R = (CH ₃) ₂ CHCH ₂	(<i>R</i>)-BINAP	99	> 99:1
4	Cy-CH ₂	(<i>R</i>)-BINAP	92	> 99:1

Tableau 19

Avec le ligand (*R*)-BINAP, une excellente sélectivité est obtenue (e.d. > 98%, entrée 1) ; par contre, avec le ligand de configuration opposée ((*S*)-BINAP), la diastéréosélectivité chute à 82% (entrée 2). Avec ce système catalytique Ru(II)-[(*S*)-BINAP], la réaction reste sous contrôle du catalyseur puisque le produit de configuration (3*R*) est majoritairement formé mais l'excès diastéréoisomérique observé est moindre du fait d'une faible induction asymétrique antagoniste créée par le substrat.

Dans le cadre de la synthèse de la chaîne latérale du BO-2727, un antibiotique de type β -méthyl-carbapénème, l'équipe de J.D. Armstrong²¹⁴ a hydrogéné à l'aide du catalyseur d'Ikariya-Mashima,^{68,69} un β -céto-ester dérivé de la 4-hydroxy-(*S*)-proline (Tableau 20).



Entrée	Catalyseur	r.d. (3 <i>S</i>):(3 <i>R</i>)
1	[(Ru(<i>R</i>)-BINAPCl) ₂ (μ -Cl) ₃]Et ₂ NH ₂	> 99:1
2	[(Ru(<i>S</i>)-BINAPCl) ₂ (μ -Cl) ₃]Et ₂ NH ₂	12:88

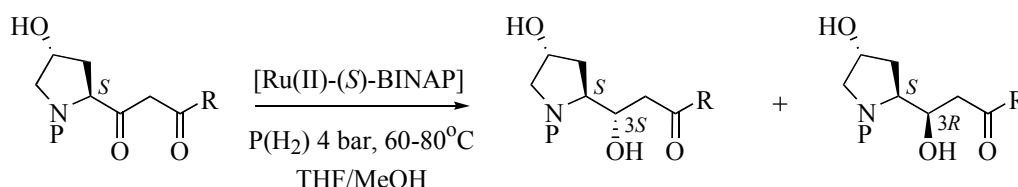
Tableau 20

De nouveau, on retrouve ce phénomène de double induction asymétrique et la même paire désassortie [substrat (*S*)/ligand (*S*)] qui induit une diastéréosélectivité moyenne (e.d. 76%, entrée 2). En comparaison, un e.d. supérieur à 98% en faveur du produit (3*S*) a été obtenu avec le ligand (*R*)-BINAP (entrée 1).

Afin d'obtenir avec une excellente diastéréosélectivité, le β -hydroxy-alcool de configuration (3*R*) requis pour la chaîne latérale de cet antibiotique, N. Ohtake a montré qu'en transformant l'amine *N*-protégée sous forme de carbamate en chlorure d'ammonium NH₄Cl, le rendement et la sélectivité de la réaction d'hydrogénation avec le catalyseur Ru(II)-[(*S*)-BINAP] étaient considérablement améliorés (Tableau 21).²¹⁵

²¹⁴ J.D. Armstrong III, J.L. Keller, J. Lynch, T. Liu, F.W. Jr Hartner, N. Ohtake, S. Okada, Y. Imai, O. Okamoto, R. Ushijima, S. Nakagawa, R.P. Volante *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3203-3206.

²¹⁵ N. Ohtake, H. Jona, S. Okada, O. Okamoto, Y. Imai, R. Ushijima, S. Nakagawa *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2939-2947.



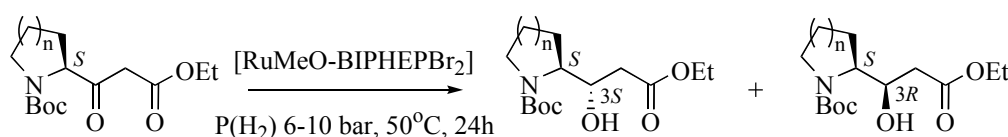
<i>Entrée</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>Durée [h]</i>	<i>Rdt [%]</i>	<i>e.d. (3R) [%]</i>
1*	Boc	OMe	48	34	43
2	H.HCl	OMe	24	45	87
3	Boc	NHMe	144	80	53
4	H.HCl	NHMe	26	92	98

* la fonction hydroxyle en position 4' du cycle pyrrolidine est protégée sous forme de OTBS.

Tableau 21

Pour les deux substrats considérés (COR = CO₂Me et CONH₂), le changement de groupe protecteur de l'amine (NH.HCl au lieu de NBoc) permet une amélioration remarquable de l'excès diastéréoisomérique : e.d. 87% *versus* 43% (entrées **1,2**) et e.d. 98% *versus* 53% (entrées **3,4**). La réactivité du substrat est également accrue.

Plus récemment, une étude menée au laboratoire pour accéder à des pyrrolizidines et des indolizidines hydroxylées a montré l'efficacité des catalyseurs générés *in situ* de type [RuMeO-BIPHEPBr₂] pour l'hydrogénation de γ -amino- β -cétio-esters optiquement purs dérivés de la (*S*)-proline et de l'acide (*S*)-pipécolique (Tableau 22).²¹⁶ L'effet "mismatched" (ou paire désassortie) avec le ligand (*S*)-MeO-BIPHEP est cette fois moins marqué (e.d. 98% *versus* 88%, entrées **1,2**).



<i>Entrée</i>	<i>n</i>	<i>Ligand</i>	<i>r.d. (3S):(3R)</i>
1	1	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	99:1
2	1	(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP	6:94
3	2	(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP	4:96

Tableau 22

L'ensemble de ces résultats sur l'hydrogénation asymétrique de γ -amino- β -cétio-esters nous ont servi de base pour notre approche des sous-unités Dap et Dil et leurs analogues.

²¹⁶ P. Guerreiro, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Chirality* **2000**, 12, 408-410.

III. Synthèse de la *N*-Boc-(2*R*,3*R*,4*S*)-Dolaproïne et de ses diastéréoisomères

A ce jour, aucun exemple d'hydrogénation asymétrique de γ -amino- β -céto- α -méthyl-esters n'a été décrit dans la littérature. Par ailleurs, peu d'exemples de dédoublement cinétique dynamique de β -céto- α -méthyl-esters conduisant à un dédoublement cinétique dynamique efficace ont été publiés (*cf* partie bibliographique A-III.1).⁹⁷⁻⁹⁹

Notre approche de la Dolaproïne **32** nécessite de synthétiser l' α -méthyl- β -céto-ester dérivé de la (*S*)-proline protégée sous sa forme *N*-Boc.

III.1. Synthèse du β -céto- α -méthyl-ester.

Le β -céto-ester α -méthylé **34** est obtenu par condensation d'un énolate de magnésium sur la *N*-Boc-(*S*)-proline activée sous forme d'imidazolide par la *N,N'*-carbonyldiimidazole selon un protocole décrit par T. Shioiri (Schéma 158).²¹⁷ Cet énolate résulte de l'action de deux équivalents de bromure d'isopropyle magnésium sur le monométhylmalonate d'éthyle, obtenu par saponification sélective d'une seule fonction ester du méthylmalonate de diéthyle. Le β -céto- α -méthyl-ester est alors isolé après purification avec un rendement de 82%, sous forme d'un mélange 1:1 des deux stéréoisomères (2*S*) et (2*R*).

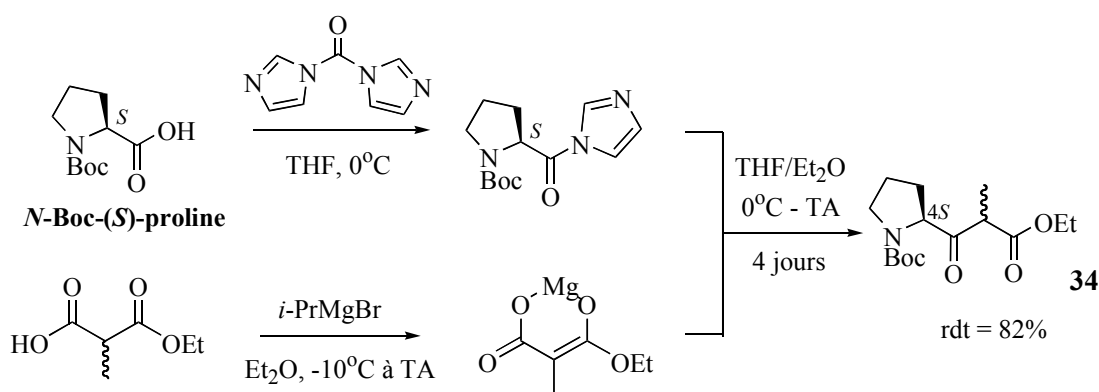


Schéma 158

Nous avons également synthétisé ce β -céto-ester protégé sous sa forme chlorure d'ammonium **35** (Schéma 159). Ce dernier a été préparé quantitativement par action de chlorure d'hydrogène gazeux sur une solution éthanolique de *N*-Boc- β -céto-ester **34**. Le chlorhydrate est obtenu sous forme d'un solide blanc recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

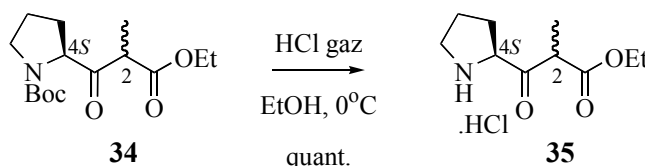


Schéma 159

²¹⁷ J. Matsubara, K. Nakao, Y. Hamada, T. Shioiri *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4187-4190.

III.2. Hydrogénation du β -céto- α -méthyl-ester dérivé de la (*S*)-proline.

La configuration naturelle (*3R*) de la Dap nécessite l'utilisation d'un ligand atropoisomère de configuration (*S*) pour l'étape d'hydrogénation. Cependant, d'après les résultats de J.D. Armstrong et N. Ohtake^{214,215} ainsi que ceux obtenus au laboratoire²¹⁶ (cf D-II.2), la paire [substrat (*S*)/ligand (*S*)] constitue *a priori* une paire désassortie pour l'hydrogénation de ce substrat.

Nous avons alors dans une première étape, engagé le β -céto-ester **35** protégé sous forme NH.HCl dans la réaction d'hydrogénation en nous inspirant de l'amélioration significative constatée par N. Ohtake, en employant un chlorure d'ammonium comme groupe protecteur d'une 4-hydroxy-proline.²¹⁵

III.2.1. Résultats d'hydrogénation du γ -NH.HCl- β -céto- α -méthyl-ester **35**.

Les premiers essais d'hydrogénation ont été réalisés en présence de 1 mol% de catalyseur généré *in situ* [Ru(*S*)-MeO-BIPHEPBr₂], sous basse pression d'hydrogène (10 bar) et dans l'éthanol afin d'éviter la transestérification (Schéma 160). Quatre diastéréoisomères **36** peuvent être obtenus lors de cette réaction d'hydrogénation. Si le dédoublement cinétique dynamique est efficace, il doit conduire à l'obtention préférentielle d'un isomère, présentant la configuration (*3R*) au niveau de la fonction hydroxyle (règle des quadrants).

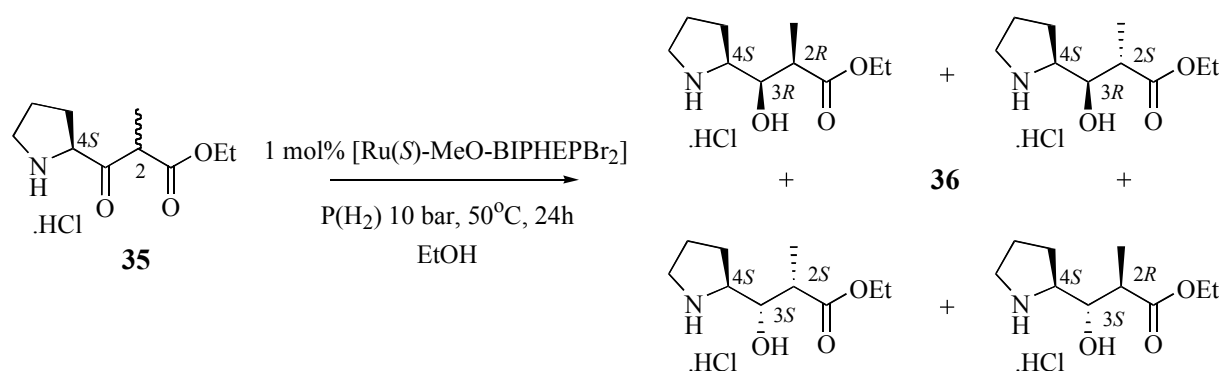


Schéma 160

Dans ces conditions réactionnelles, le chlorhydrate **35** s'est révélé très réactif puisqu'après 24h à 50°C, une conversion totale est observée par analyse spectroscopique du brut réactionnel (RMN ¹H, D₂O ou MeOD). Les analyses RMN ¹H nous permettent également d'observer la formation majoritaire d'un stéréoisomère dans un rapport 92:8.

Pour confirmer la composition du brut d'hydrogénation, ce dernier a été traité par l'anhydride *t*-butoxycarbonique (Boc₂O) en présence de triéthylamine dans l'éthanol (Schéma 161). La proportion des différents *N*-Boc- β -hydroxy- α -méthyl-esters **37** a été alors mesurée par CPG achirale (colonne HP01) confirmant la présence d'un diastéréoisomère très majoritaire (dans un rapport analogue 94:6).

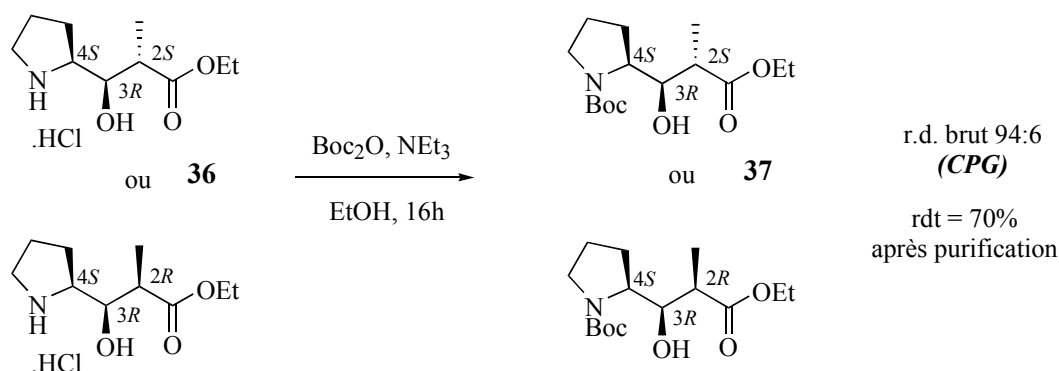


Schéma 161

Afin de déterminer la stéréochimie *syn* ou *anti* du produit **36** majoritairement formé, le brut d'hydrogénation a été traité par K_2CO_3 dans un mélange éthanol/eau pour convertir le chlorhydrate du β -hydroxy-ester en lactame bicyclique **38** (Schéma 162). Les données RMN ^1H et une étude RMN NOE ainsi que la mesure du pouvoir rotatoire du lactame **38** isolé ont permis d'attribuer la configuration du β -hydroxy- α -méthyl-ester issu de la réaction d'hydrogénation. Le diastéréoisomère *anti* **36**-(2*S*,3*R*) est très préférentiellement synthétisé. Le pouvoir rotatoire du lactame **38** obtenu est en accord avec ceux décrits dans la littérature^{195,199} pour le lactame de configuration (2*S*,3*R*).

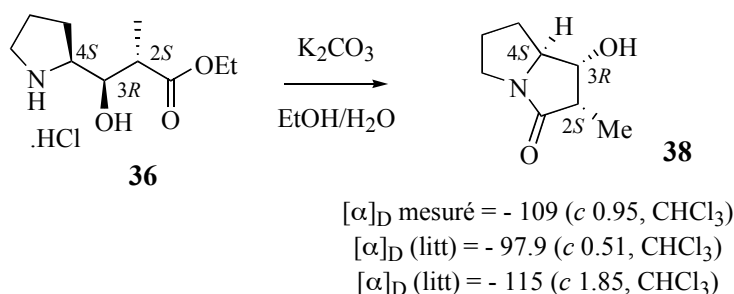


Schéma 162

Un dédoublement cinétique dynamique efficace a donc eu lieu lors de l'hydrogénation avec le catalyseur $[\text{Ru}(\text{S})\text{-MeO-BIPHEPBr}_2]$ du $\gamma\text{-NH.HCl-}\beta\text{-céto-}\alpha\text{-méthyl-ester}$ dérivé de la (*S*)-proline **35**. Une très bonne diastéréosélectivité *anti* est observée en faveur du composé **36** de configuration (2*S*,3*R*) (Schéma 163). Le ligand atropoisomère de configuration (*S*) contrôle efficacement la discrimination énantiofaciale puisque le produit majoritaire est de configuration (3*R*).

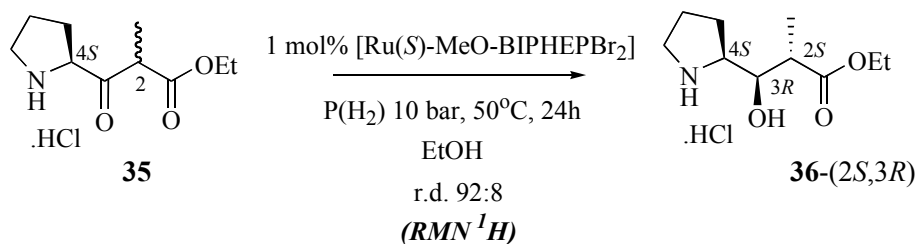


Schéma 163

Il s'agit du premier exemple de dédoublement cinétique dynamique efficace d'un α -alkyl- β -céto-ester, conduisant à une diastéréosélectivité *anti*.

Afin d'établir la configuration du β -hydroxy-ester minoritaire, la réaction d'hydrogénation a été conduite avec le γ -NH.HCl- α -méthyl- β -céto-ester **35** et le ligand de configuration opposée (*R*)-MeO-BIPHEP. *A priori* le produit majoritaire de cette réaction devrait être le β -hydroxy-ester de configuration *anti* **36**-(2*R*,3*S*).

Dans ce cas, il est nécessaire d'utiliser une quantité plus importante de catalyseur [Ru(*R*)-MeO-BIPHEPBr₂] (3 mol% *versus* 1 mol%) et de doubler le temps de réaction afin d'obtenir une conversion totale (Schéma 164). Par ailleurs, la sélectivité de la réaction est plus faible.

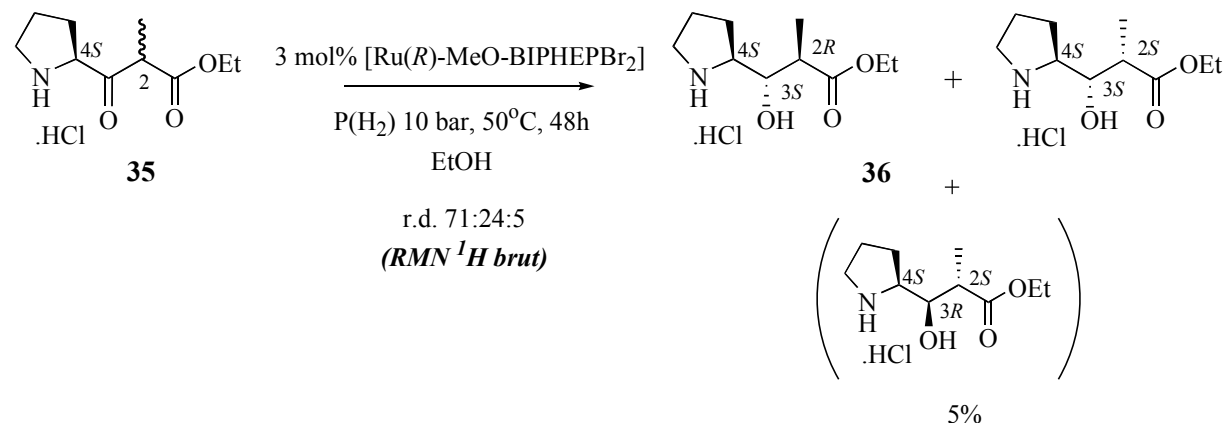


Schéma 164

En effet, l'analyse RMN ¹H (MeOD et D₂O) du brut réactionnel montre que le produit majoritaire est en mélange avec deux autres isomères dans un rapport 71:24:5 (Schéma 164).

Le diastéréoisomère présent en plus faible proportion (5%) est le β -hydroxy-ester *anti* **36**-(2*S*,3*R*) - majoritaire lors de l'hydrogénation avec le ligand (*S*)-MeO-BIPHEP.

Les deux autres isomères présentent *a priori* la configuration (3*S*) si le contrôle énantiofacial du catalyseur est efficace.

Le mélange obtenu après hydrogénation asymétrique peut être enrichi après recristallisation dans l'acétate d'éthyle dans un rapport 85:15 des deux produits majoritaires (*anti* **36**-(2*R*,3*S*) et *syn* **36**-(2*S*,3*S*)).

Après reprotection de la proline sous forme de carbamate (Schéma 165), les deux isomères **37** présentant *a priori* la configuration (3*S*) ne sont pas séparables par chromatographie sur silice. Par CPG, nous avons pu confirmer le rapport diastéréoisomérique 83:17 observé à l'issue de la recristallisation.

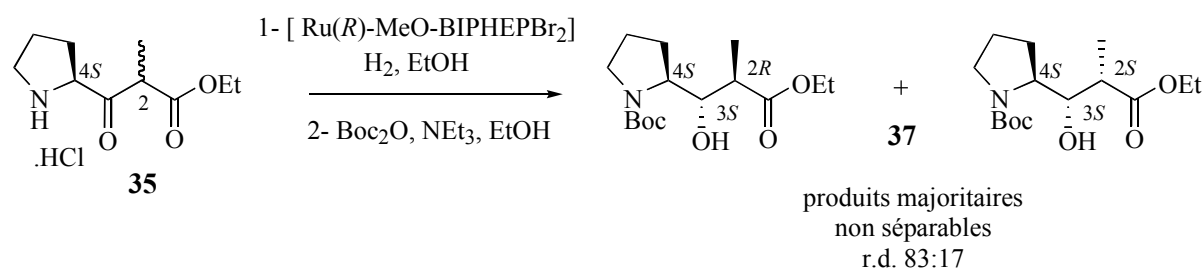


Schéma 165

La stéréochimie *anti* (2*R*,3*S*) du diastéréoisomère majoritaire **37** a été confirmée dans la suite de la synthèse par cyclisation du β -méthoxy- α -méthyl-ester **39** correspondant en lactame bicyclique **40**, décrit dans la littérature (Schéma 166).¹⁹⁹ En effet, après méthylation de la fonction hydroxyle, le diastéréoisomère majoritaire peut être séparé par chromatographie sur gel de silice.

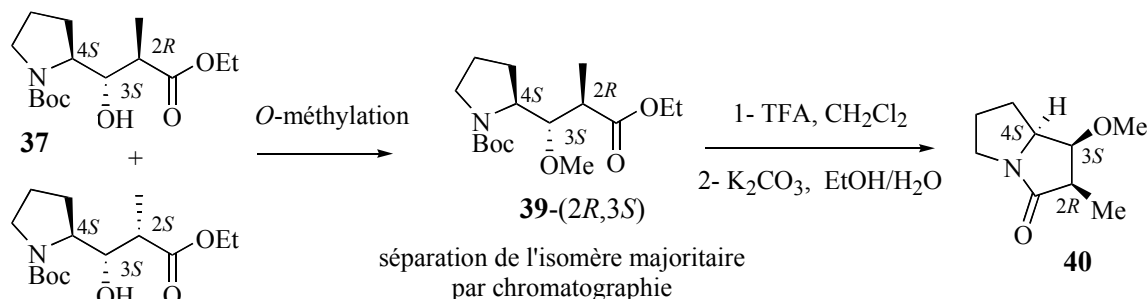


Schéma 166

Des expériences RMN NOE ont en effet permis de confirmer que les groupes méthoxy et méthyle du lactame bicyclique **40** obtenu avaient une relation *cis* entre eux et avec le cycle de la proline. Le β -hydroxy-ester préférentiellement formé lors de l'hydrogénation du γ -NH.HCl- β -céto- α -méthyl-ester **35** en présence du ligand (*R*)-MeO-BIPHEP présente donc également la stéréochimie relative *anti*.

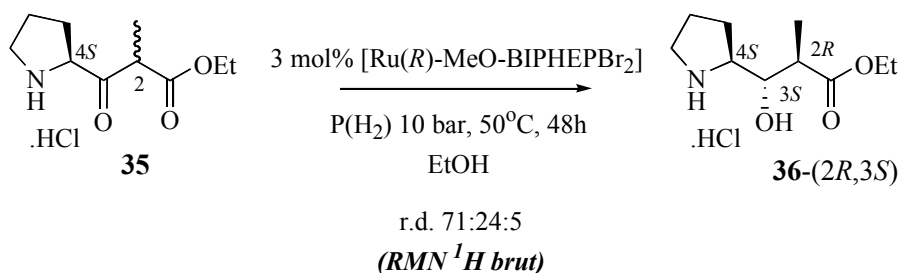


Schéma 167

L'autre isomère minoritaire (24%) issu de la réaction d'hydrogénation correspond au diastéréoisomère *syn* **36**-(2*S*,3*S*), la configuration *syn* de cet isomère ayant été confirmée par diffraction de rayons X lors de la synthèse de l'*iso*-Dolaproine (2*S*,3*S*), présentée dans la suite de ce manuscrit (*cf* D-III.3).

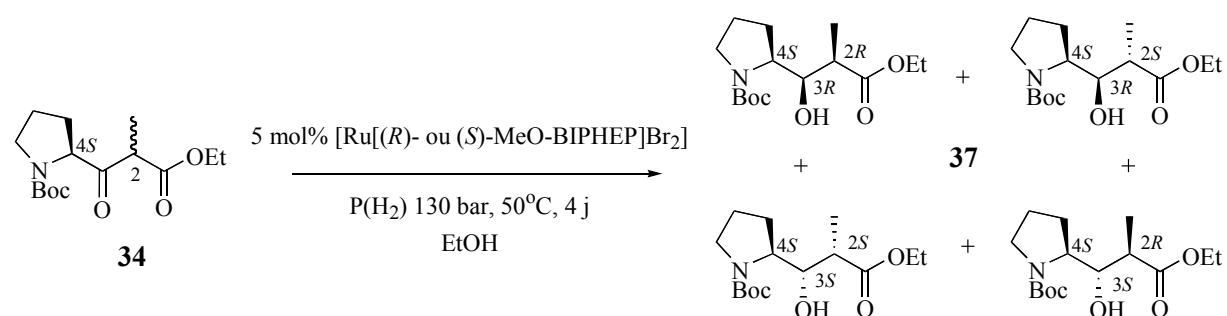
La discrimination énantiofaciale du catalyseur lors de cette réaction d'hydrogénation est excellente puisque très majoritairement les produits de configuration (3*S*) sont obtenus. *En revanche, le dédoublement cinétique dynamique est moins efficace avec ce ligand de configuration (R), qui constitue une paire désassortie [NH.HCl-(S)-substrat/ligand (R)].*

L'hydrogénation asymétrique du γ -NH.HCl- β -céto- α -méthyl-ester **35** dérivé de la (*S*)-proline nous a donc permis d'accéder aux deux β -hydroxy-esters *anti* **36**-(2*S*,3*R*) et **36**-(2*R*,3*S*) avec des sélectivités respectivement bonne et moyenne. La synthèse de ces deux analogues (2*S*,3*R*) et (2*R*,3*S*) de la Dolaproine sera détaillée ultérieurement (*cf* D-III.3).

Nous avons par la suite étudié l'influence de la nature du groupe protecteur de la proline sur la sélectivité de l'hydrogénation et avons alors engagé dans la réaction d'hydrogénation le β -céto- α -méthyl-ester protégé sous forme de *N*-carbamate **34**.

III.2.2. Résultats d'hydrogénation du γ -*N*-Boc- β -céto- α -méthyl-ester **34**.

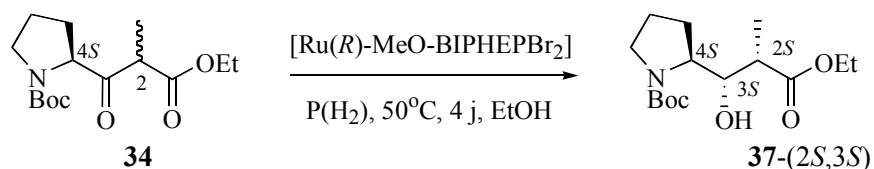
L'hydrogénation de ce substrat s'est avérée beaucoup plus difficile. Des essais préliminaires sous basse et moyenne pression d'hydrogène (10 et 50 bar) avec 1 et 2 mol% de catalyseur se sont révélés inefficaces ; le produit de départ étant très majoritairement isolé. Des conditions beaucoup plus dures ont donc été utilisées. Les premiers essais satisfaisants ont été effectués sous 130 bar d'hydrogène avec 5 mol% de catalyseur [RuMeO-BIPHEPBr₂] à 50°C pendant 4 jours (Schéma 168).



Dans ces conditions réactionnelles, le catalyseur associé au ligand de configuration (*R*) conduit à une conversion totale alors qu'avec le système Ru(II)-[(*S*)-MeO-BIPHEP], la conversion est modeste (60%).

L'analyse RMN du brut réactionnel résultant de l'hydrogénation de ce *N*-Boc- β -céto-ester **34** avec le système catalytique Ru(II)-[(*R*)-MeO-BIPHEP], montre qu'un produit est majoritairement formé (e.d. 72%) et que la diastéréosélectivité de la réaction s'est inversée par rapport à celle observée avec la proline protégée sous forme de chlorhydrate. Le produit majoritaire de la réaction est le β -hydroxy- α -méthyl-ester de configuration *syn* **37**-(2*S*,3*S*), confirmée par diffraction de rayons X dans la suite de la synthèse. Le catalyseur contrôle la configuration (3*S*) du centre nouvellement créé. La diastéréosélectivité de la réaction d'hydrogénation est donc dépendante de la nature du groupe protecteur de la proline.

Les conditions d'hydrogénation ont d'abord été optimisées pour le système Ru-[(*R*)-MeO-BIPHEP] (Tableau 23).



<i>Entrée</i>	<i>[Ru*] [mol%]</i>	<i>P(H₂) [bar]</i>	<i>Conv. [%]</i>	<i>e.d. 37-(2<i>S</i>,3<i>S</i>) [%]*</i>
1	5	130	100	72
2	3	130	100	77
3	3	100	100	87
4	1	95	66	83

* e.d. déterminé par RMN ¹H (300 MHz) sur le brut réactionnel

Tableau 23

En abaissant le taux catalytique à 3% et en conservant de très fortes pressions (130 bar, entrée **2**), la réaction est complète et la sélectivité est légèrement améliorée (e.d. 77% *versus* 72%, entrée **1**). Afin d'accroître cette diastéréosélectivité, il est nécessaire de ralentir la réaction. Avec une pression plus faible (100 bar au lieu de 130 bar, entrée **3**), l'excès diastéréoisomérique en faveur de l'isomère *syn* **37**-(2*S*,3*S*), mesuré sur le brut réactionnel, augmente à 87%.

Dans les mêmes conditions de pression, mais avec seulement 1 mol% de catalyseur, la réaction n'est plus complète et une légère chute de la diastéréosélectivité est observée (83%, entrée **4**).

Les conditions suivantes de 130 bar d'hydrogène avec 3 mol% de catalyseur à 50°C pendant 4 jours ont été conservées pour synthétiser l'analogue *syn* (2*S*,3*S*) de la Dolaproïne. Après chromatographie sur gel de silice, le β -hydroxy- α -méthyl-ester **37**-(2*S*,3*S*) est isolé avec 88% de rendement et un excellent excès diastéréoisomérique de 96%, confirmé par analyse CPG. Le diastéréoisomère minoritaire est le β -hydroxy-ester *anti* **37**-(2*R*,3*S*).

L'optimisation de la réaction d'hydrogénation avec le ligand de configuration (*S*) s'est révélée plus difficile. Cette combinaison [*N*-Boc-substrat/(*S*)-ligand] devrait nous permettre d'accéder au β -hydroxy- α -méthyl-ester **37** avec la configuration *syn* (2*R*,3*R*) requise pour la Dolastatine 10.

Avec le système [Ru(*S*)-MeO-BIPHEPBr₂] dans les conditions décrites précédemment (4 jours à 50°C, sous 130 bar d'hydrogène et en présence de 5 mol% de catalyseur), la conversion n'est pas totale et un mélange des quatre diastéréoisomères **37** est obtenu ; la paire [*N*-Boc-substrat/ligand (*S*)] constitue une paire désassortie. Après purification par chromatographie sur silice, un mélange *syn:anti* **37**-(2*R*,3*R*):**37**-(2*S*,3*R*) est isolé avec 38% de rendement ; ces deux isomères n'étant pas séparables.

Le système catalytique qui s'est révélé le plus efficace, permettant d'atteindre une conversion de 72%, est simplement généré *in situ* à partir du complexe de ruthénium [Ru(*p*-cymène)Cl₂]₂ et de la diphosphine (*S*)-SYNPHOS®. Un mélange 59:33:4:4 des différents isomères **37** est obtenu (Schéma 169).

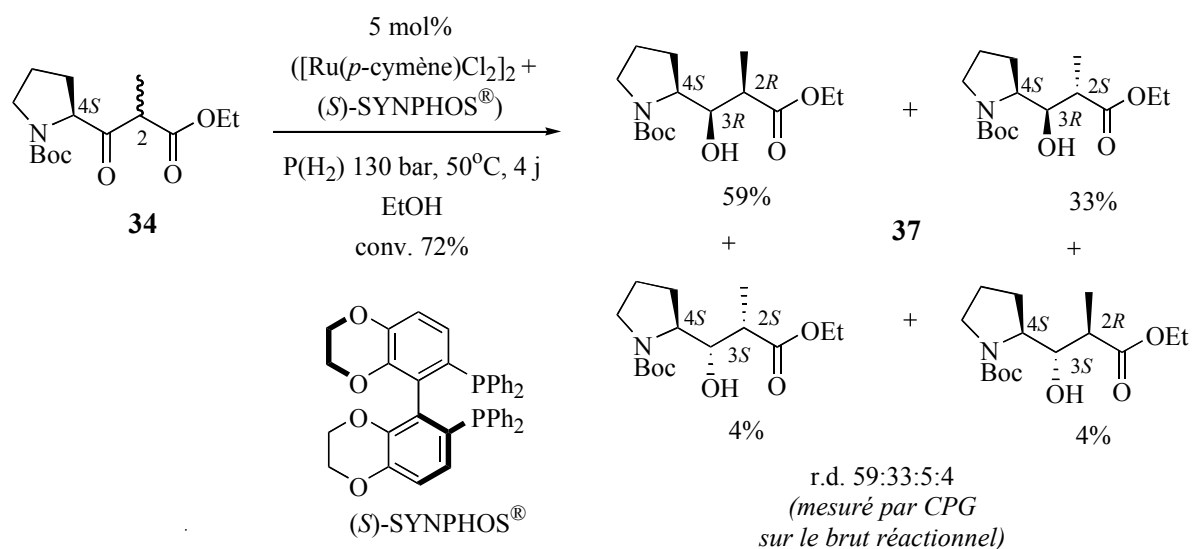


Schéma 169

Après purification par chromatographie sur gel de silice, les isomères minoritaires de configuration (3*S*) sont séparés. En revanche, les deux isomères de configuration (3*R*) ne sont pas séparables et on les retrouve dans un rapport identique (2:1 en faveur du *syn* **37**-(2*R*,3*R*)) à celui observé au niveau du brut réactionnel par CPG (Schéma 170). Ces deux diastéréoisomères seront facilement séparés après *O*-méthylation de la fonction hydroxyle.

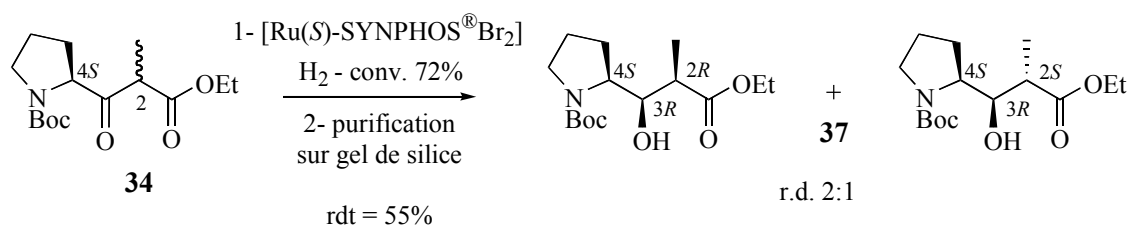
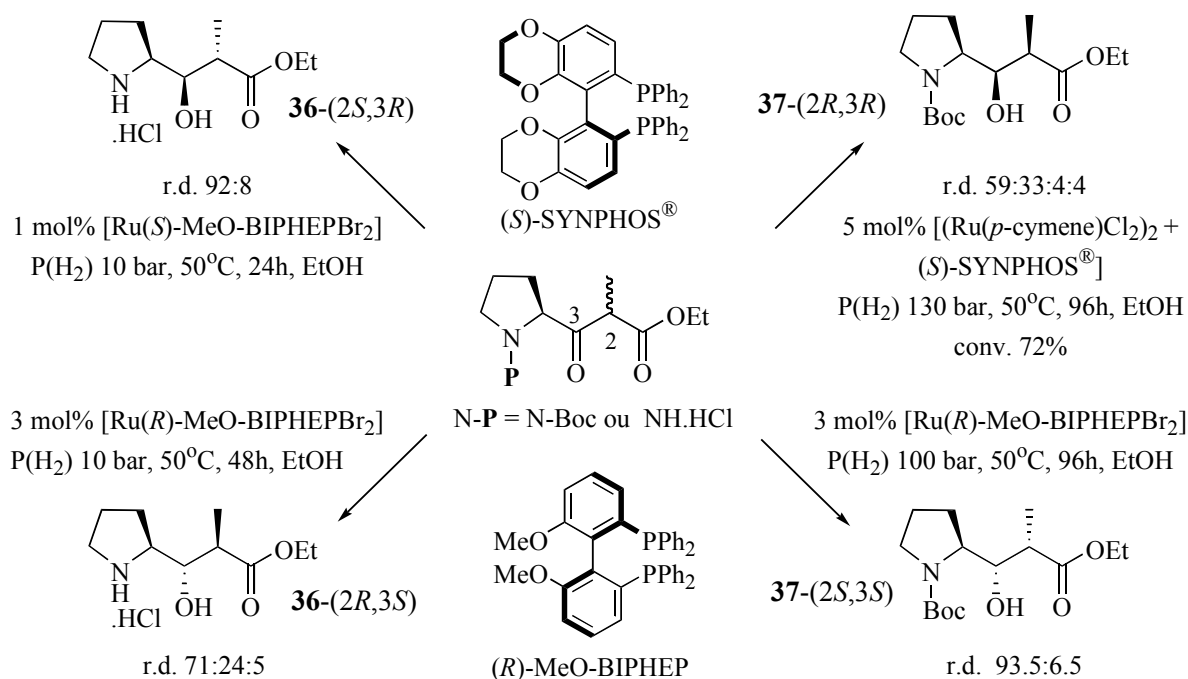


Schéma 170

Dans ce dernier exemple, il est malheureusement difficile de mettre en œuvre un dédoublement cinétique dynamique aussi efficace que pour les trois autres cas précédemment décrits.

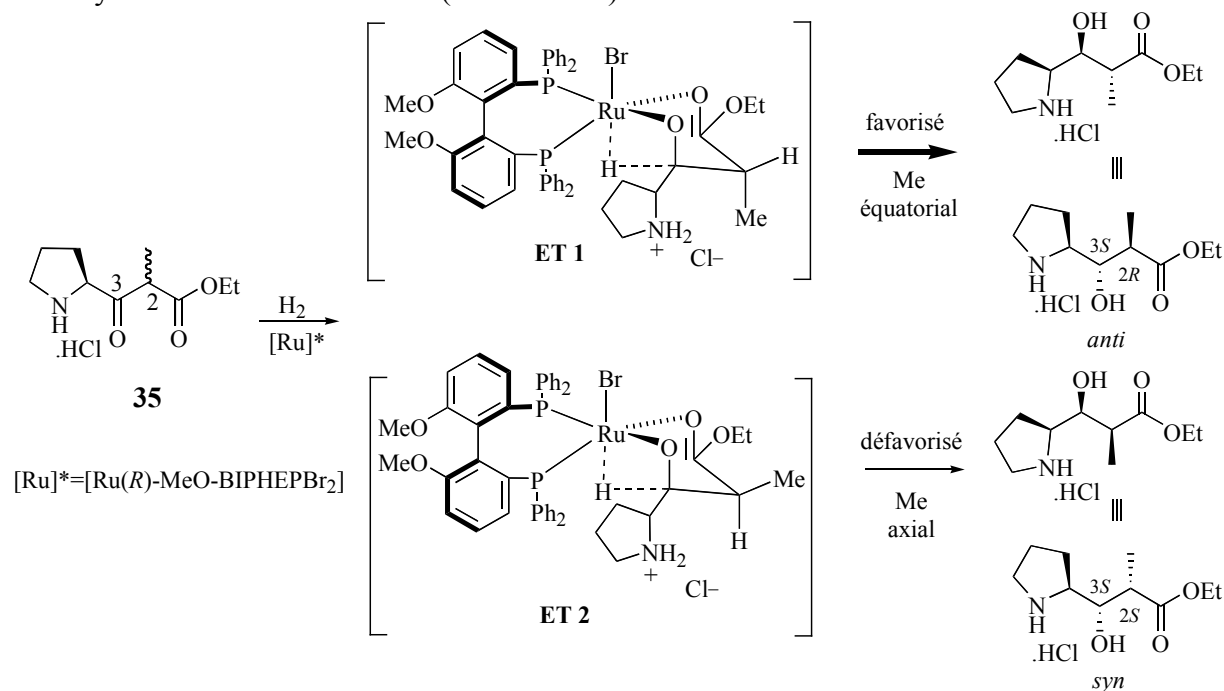
III.2.3. Modèles stéréochimiques permettant de rationaliser les résultats d'hydrogénation.

En résumé, par simple modification de la configuration du ligand associé au ruthénium et du groupe protecteur de la proline, il est possible d'accéder aux quatre β -hydroxy- α -méthyl-esters dérivés de la proline (Schéma 171).



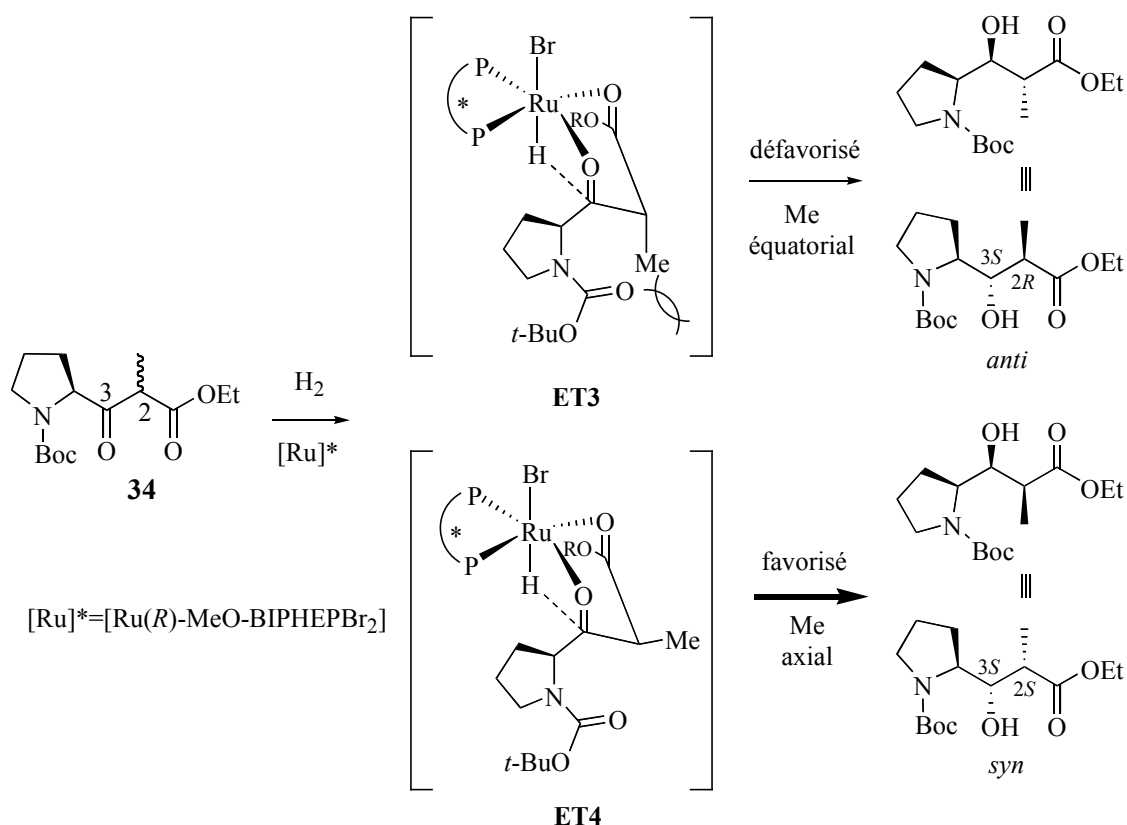
Cette surprenante inversion de sélectivité observée en fonction du groupe protecteur de l'amine peut s'expliquer avec les modèles stéréochimiques indiqués ci-après (Schéma 172, Schéma 173). Un état de transition de type chaise avec chélation sur le ruthénium des deux fonctions carbonyles du β -céto-ester est postulé. Si l'on considère l'approche favorisée du substrat par rapport au catalyseur portant le ligand de configuration (*R*), deux états de transition diastéréoisomères sont donc possibles.

Les modèles stéréochimiques proposés pour le β -céto-ester protégé sous forme de chlorhydrate **35** sont les suivants (Schéma 172) :



La formation majoritaire du β -hydroxy- α -méthyl-ester de configuration *anti* lors de l'hydrogénation asymétrique pourrait être expliquée à l'aide des deux états de transition de type chaise **ET1** et **ET2**. L'état de transition **ET1** possédant le méthyle en position équatoriale et conduisant à l'obtention du produit *anti*, est plus favorisé que l'intermédiaire **ET2** dans lequel le méthyle adopte une position axiale.

En revanche, dans le cas du β -céto-ester protégé sous forme de *N*-Boc **34**, l'état de transition **ET3** avec le méthyle en position équatoriale est cette fois défavorisé du fait d'une interaction stérique 1,2-di-équatoriale entre ce substituant méthyle et le groupe protecteur Boc stériquement encombré (Schéma 173). L'état de transition **ET4** dans lequel le groupe *N*-Boc est en position équatoriale et le méthyle en position axiale est alors favorisé, pouvant ainsi justifier l'obtention majoritaire du β -hydroxy- α -méthyl-ester de configuration *syn*.



Le caractère fortement marqué de paire désassortie [*N*-Boc-substrat/(*S*)-ligand] peut également être justifié par ce modèle de chélation. En effet, le groupe protecteur Boc stériquement encombré se place *a priori* le plus loin du ruthénium afin de minimiser les interactions stériques. Le cycle pyrrolidine de la (*S*)-proline interagit alors différemment avec le ligand de configuration (*S*) ou (*R*), à l'origine de l'encombrement stérique autour du métal (règle des quadrants) (Schéma 174).

Sur le modèle envisagé, dans le cas du ligand (*S*)-MeO-BIPHEP (Schéma 174, **B**), le cycle de la proline pointe vers l'arrière en direction du catalyseur et interagit avec les phényles du ligand (paire désassortie) alors que pour le ligand de configuration (*R*) (Schéma 174, **A**), le cycle est orienté vers l'avant plus dégagé.

Cette contrainte disparaît lorsque l'on considère le β -céto-ester protégé sous forme de sel d'ammonium ; l'effet de paire désassortie est moins important.

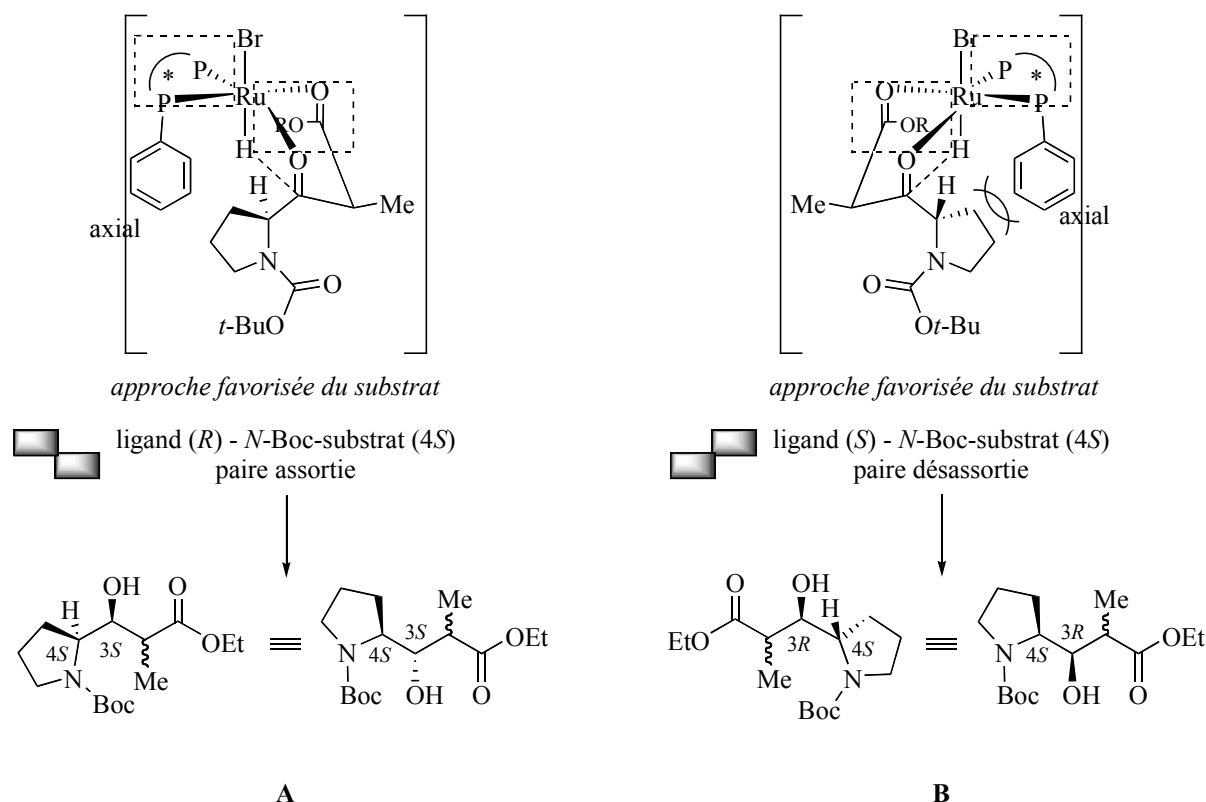


Schéma 174

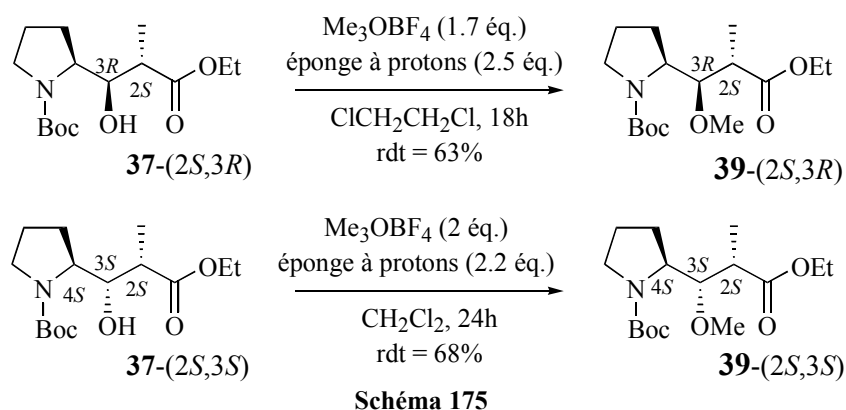
III.3. Obtention de la *N*-Boc-(2*R*,3*R*,4*S*)-Dolaproïne et ses analogues.

La synthèse de la sous-unité Dap requiert la méthylation de la fonction hydroxyle et la saponification de l'ester éthylique.

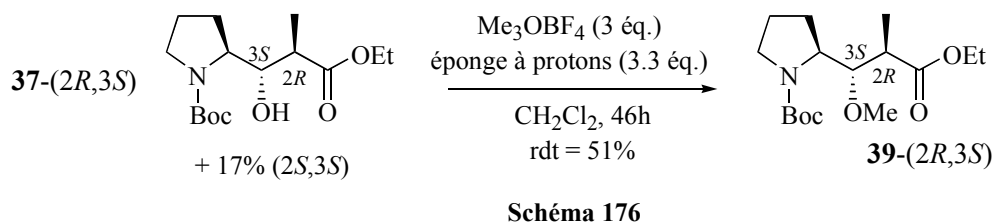
Dans un premier temps, nous avons envisagé de saponifier l'ester éthylique puis de méthyler l'alcool secondaire à l'aide de l'iodure de méthyle en présence d'hydrure de sodium. Cependant, le rendement de la saponification était modeste (environ 55%) et la dernière étape s'est révélée problématique. Ces deux dernières étapes ont donc été réalisées dans l'ordre inverse : *O*-méthylation puis saponification.

Les *N*-Boc- β -hydroxy-esters **37** sont donc engagés dans la réaction de méthylation en présence de Me_3OBF_4 et d'éponge à protons selon une procédure décrite par l'équipe de Pettit.¹⁹⁹ Cette étape nous a permis de séparer les diastéréoisomères non séparables sous forme d'hydroxyle libre.

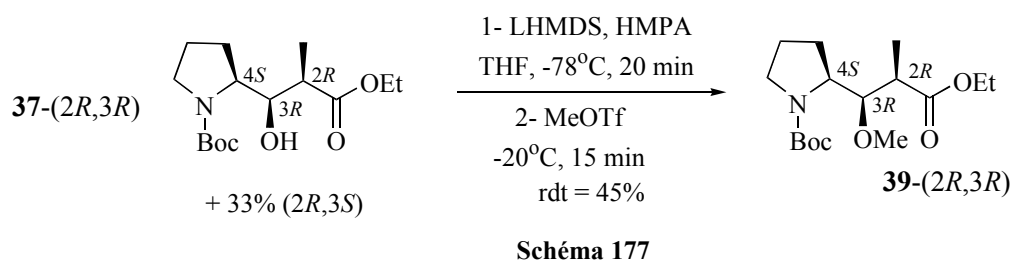
Pour les isomères *anti* **39**-(2*S*,3*R*) et *syn* **39**-(2*S*,3*S*), des rendements satisfaisants sont obtenus (respectivement 63% et 68%, Schéma 175).



Pour l'isomère *anti* **39**-(2*R*,3*S*) (Schéma 176), 51% seulement de produit méthoxylé sont isolés mais sous forme d'un unique isomère (le produit de départ engagé étant un mélange 83:17 **37**-(2*R*,3*S*):**37**-(2*S*,3*S*)).



Cependant, même après optimisation de ces conditions réactionnelles, l'isomère **37**-(2*R*,3*R*,4*S*) qui permet d'accéder à la Dolaproine naturelle, n'a pas pu être méthylé avec des rendements satisfaisants. Nous avons alors utilisé le protocole décrit par Koga, basé sur l'utilisation de LHMDs en présence de HMPA et de MeOTf nous permettant d'isoler le produit méthoxylé **39**-(2*R*,3*R*) avec un rendement de 45%, après séparation des deux isomères présents dans le produit de départ en mélange 2:1 (2*R*,3*R*):(2*S*,3*R*) (Schéma 177).¹⁹³



Les quatre *N*-Boc-β-méthoxy-α-méthyl-esters **39** ont donc été isolés sous forme énantiomériquement pure.

La saponification de l'ester a ensuite été réalisée à l'aide d'hydroxyde de sodium ou de lithium et a permis d'accéder aux quatre isomères de la Dolaproine. Pour deux des isomères, cette étape n'a pas posé de problème et les *N*-Boc-(2*S*,3*R*)- et *N*-Boc-(2*S*,3*S*)-Dolaproine **41** correspondantes ont pu être obtenues avec des rendements satisfaisants (respectivement 81% et 73%, Schéma 178).

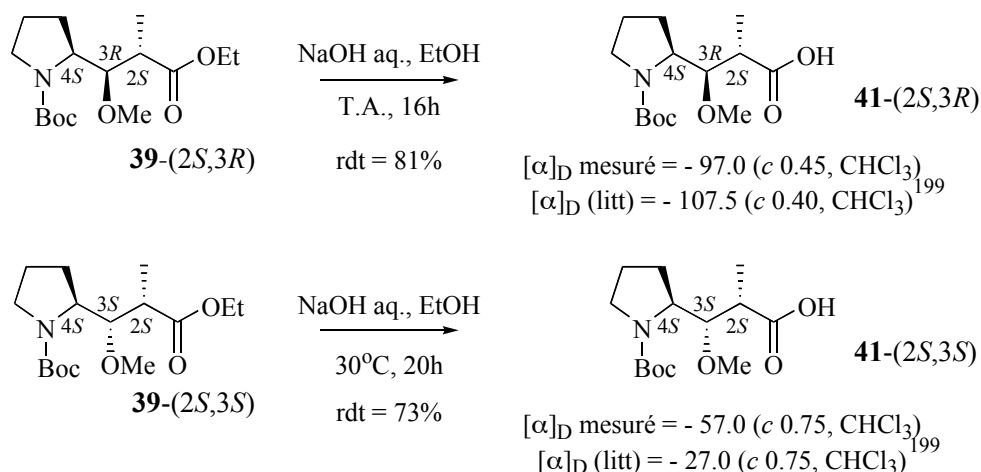
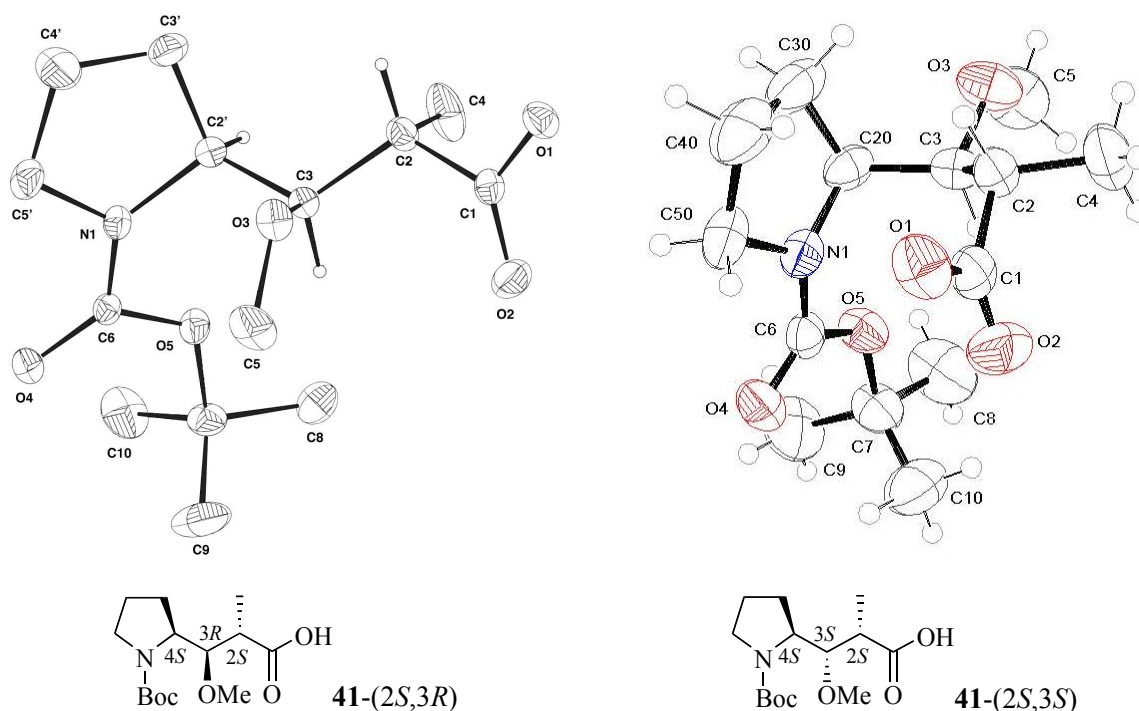


Schéma 178

Une analyse par diffraction de rayons X de ces deux analogues **41-(2*S*,3*R*)** et **41-(2*S*,3*S*)** de la Dolaproine a été possible et a permis de confirmer la stéréochimie des produits obtenus lors de l'hydrogénation asymétrique respectivement du β -céto-ester dérivé du chlorhydrate de la proline **35** avec le catalyseur [Ru(*S*)-MeO-BIPHEPBr₂] et du β -céto-ester dérivé de la *N*-Boc-proline **34** avec le catalyseur [Ru(*R*)-MeO-BIPHEPBr₂].

Figure 6 - Clichés ORTEP des *N*-Boc-(2*S*,3*R*)- et *N*-Boc-(2*S*,3*S*)-iso-Dap **41**.

La saponification des deux autres isomères **39** présentant la configuration (2*R*) au niveau du méthyle a été plus difficile. Le diastéréoisomère de configuration **39-(2*R*,3*R*)** conduisant à la Dolaproine présente dans la molécule naturelle a été saponifié à l'aide d'hydroxyde de lithium avec un rendement moyen de 59% (Schéma 179). Les 41% restants correspondent au produit de départ β -méthoxy- α -méthyl-ester **39** sous forme d'un mélange

1:1 des deux isomères **39**-(2*R*,3*R*) et **39**-(2*S*,3*R*). En effet, il apparaît partiellement racémisé en position C2 dans ces conditions réactionnelles.

Le composé isolé **41**-(2*R*,3*R*) a été caractérisé par analyse RMN et son pouvoir rotatoire a été comparé aux données de la littérature.^{195,199} Aucune épimérisation n'a été constatée au niveau de l'acide.

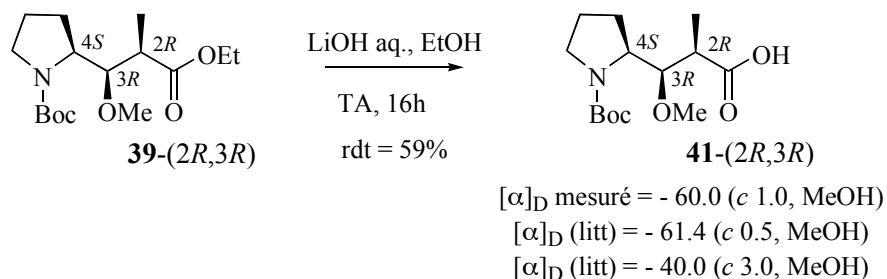


Schéma 179

Ce phénomène d'épimérisation a été observé précédemment par l'équipe de K. Koga sur un analogue thioester de la Dolaproine.¹⁹³

Le diastéréoisomère **39**-(2*R*,3*S*) a été engagé dans la réaction de saponification dans différentes conditions réactionnelles (NaOH ou LiOH, à température ambiante ou à 30°C) et dans tous les cas, une épimérisation partielle au niveau du carbone C2 de l'acide a été observée, pouvant conduire à l'obtention d'un mélange 1:1 (Schéma 180).

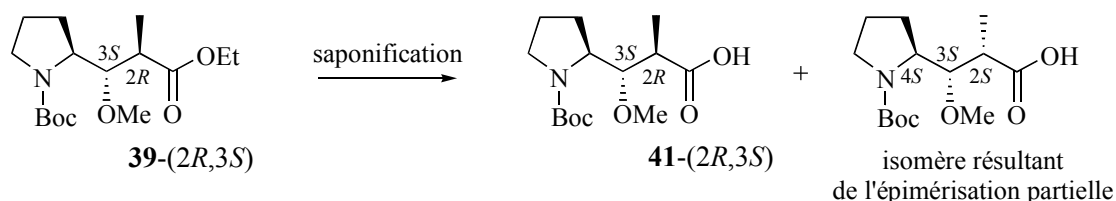
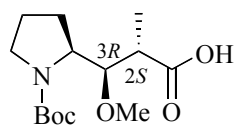


Schéma 180

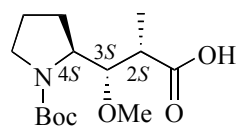
Cette épimérisation au niveau du carbone C2 n'est constatée que sur les isomères de configuration (2*R*) qui sont difficilement accessibles avec des diastéréosélectivités élevées par dédoublement cinétique dynamique. Cela laisse supposer que ces isomères de configuration (2*S*) correspondent à une forme *a priori* plus stable d'un point de vue thermodynamique.

La stratégie de synthèse choisie pour cette sous-unité nous a permis d'accéder aux quatre diastéréoisomères de la N-Boc-Dolaproine avec pour étape clé une réaction d'hydrogénation asymétrique, catalysée par des complexes chiraux du ruthénium (II), faisant intervenir le dédoublement cinétique dynamique du β-céto-α-méthyl-ester dérivé de la (S)-proline protégée sous forme de carbamate ou de chlorhydrate d'amine.²¹⁸

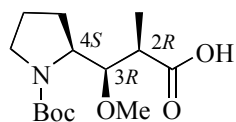
²¹⁸ a) D. Lavergne, C. Mordant, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Org. Lett.* **2001**, 3, 1909-1912. b) C. Mordant, S. Reymond, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Tetrahedron* **2004**, 60, 9715-9723.



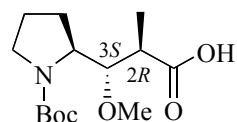
6 étapes
rdt global 24%



4 étapes
rdt global 36%



4 étapes
rdt global 12%



6 étapes
rdt sur 5 étapes 39%

Schéma 181

IV. Synthèse de la *N*-Boc-(3*R*,4*S*,5*S*)-Dolaisoleucine et de son diastéréoisomère (3*S*)

La stratégie d'accès à la sous-unité Dolaisoleucine (Dil) nécessite dans un premier temps de synthétiser le β -céto-ester dérivé de la (*S*)-isoleucine protégée sous forme de *N*-carbamate et de chlorhydrate d'amine.

IV.1. Synthèse du β -céto-ester.

Le *N*-Boc- β -céto-ester **42** est synthétisé par condensation de l'énolate de magnésium du monomalonate d'éthyle sur la *N*-Boc-(*S*)-isoleucine activée sous forme d'imidazolide, selon une procédure décrite par T. Shioiri (Schéma 182).¹⁹⁴ L'énolate de magnésium a été préparé par action de 2 équivalents d'isopropyle magnésium sur le monomalonate d'éthyle.

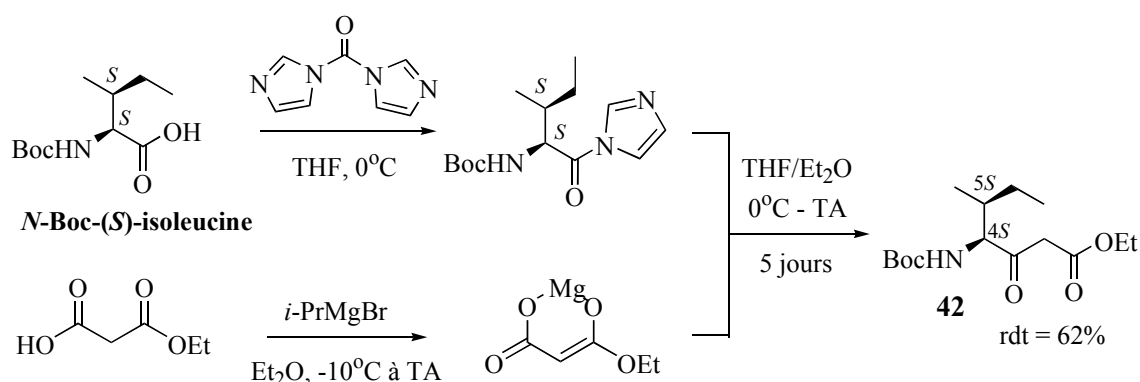


Schéma 182

Un rendement moyen de 62% a été obtenu ; l'étape d'hydrolyse est délicate pour cette réaction. A partir de ce β -céto-ester protégé sous forme de *N*-carbamate **42**, le chlorhydrate d'amine correspondant **43** a été synthétisé à l'aide de chlorure d'hydrogène gazeux (Schéma 183).

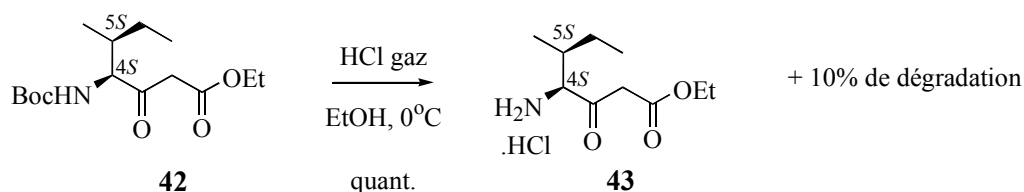


Schéma 183

Dans ces conditions acides, l'amine est facilement déprotégée et le chlorhydrate **43** est obtenu quantitativement, en mélange cependant avec 10% d'un produit de dégradation non identifié.

IV.2. Hydrogénation du β -céto-ester dérivé de la (*S*)-isoleucine.

Afin de synthétiser le β -hydroxy-ester de configuration (3*R*) requise pour la synthèse de la Dolastatine 10, l'hydrogénation doit être conduite en présence d'un complexe de ruthénium associé à une diphosphine atropoisomère de configuration (*S*).

Selon les résultats décrits par R. Noyori lors de l'hydrogénation des statines²¹³ et ceux obtenus pour la sous-unité Dap (*cf* D-III.2), on peut s'attendre à un effet de paire désassortie ("mismatched") entre le γ -NHBoc- β -céto-ester **42** et le système catalytique Ru(II)-[ligand (*S*)]. Cet effet devrait être moins marqué si l'on considère le substrat protégé sous forme de chlorhydrate **43** (NH₂.HCl), compte tenu des résultats de N. Ohtake et de ceux observés pour la Dap.²¹⁵

Les deux β -céto-esters **42** et **43** ont donc été engagés dans la réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par le ruthénium (II), dans des conditions douces (sous 12 bar d'hydrogène) et dans l'éthanol pour s'affranchir de tout problème de transestérification (Schéma 184).

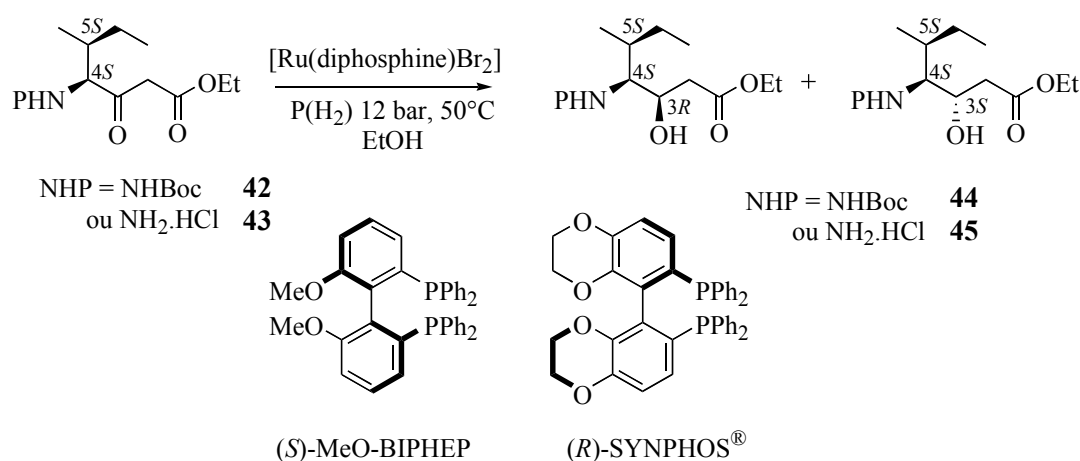


Schéma 184

Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 24.

Entrée	Substrat	Ligand	Durée [h]	Conv. [%]	r.d. (3 <i>R</i>):(3 <i>S</i>) ^a
1 ^b		(<i>S</i>)-SYNPHOS®	72	100	92:8 (44)
2		(<i>R</i>)-SYNPHOS®	66	100	> 2:98 (44)
3		(<i>S</i>)-MeO-BIPHEP	24	100 ^c	94:6 (45)
4		(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	24	100 ^c	8:92 (45)
5		(±)-MeO-BIPHEP	24	100 ^c	45:55 (45)

a- r.d. déterminé par RMN ¹H (300 ou 400 MHz). b- Réaction conduite avec 2 mol% de catalyseur. c- 10% de dégradation déjà présents dans le départ.

Tableau 24

Les entrées **1** et **2** confirment l'existence d'un phénomène de double induction asymétrique : la combinaison [*N*-Boc-substrat **42**/ligand (*S*)] forme une paire désassortie (e.d. 84%, entrée **1**) et la combinaison [*N*-Boc-substrat **42**/ligand (*R*)] une paire assortie (e.d. >

96%, entrée 2). L'influence du centre stéréogène en γ est cependant moins marquée que dans l'exemple de la Dolaproine.

L'hydrogénation du β -céto-ester sous forme de chlorhydrate **43** est plus rapide ; 24h suffisent à l'obtention d'une conversion totale (entrées 3 et 4). L'excès diastéréoisomérique observé avec le ligand de configuration (*R*), est plus faible pour ce substrat $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ **43** (e.d. 84%, entrée 4) que pour le substrat NHBoc **42** (e.d. 96%, entrée 2).

Par contre, le β -hydroxy-ester **45** de configuration (*3R*) (résultant de l'hydrogénation avec le ligand de configuration (*S*)), est obtenu avec une sélectivité légèrement supérieure (e.d. 88%, entrée 3 *versus* 84%, entrée 1) avec ce substrat **43**.

Pour les deux configurations du ligand, une diastéréosélectivité similaire est observée pour ce composé **43** (e.d. 84% et 88%, entrées 3 et 4) suggérant un contrôle total par le catalyseur. Cela a été confirmé par un essai d'hydrogénation en présence d'un catalyseur racémique (entrée 5). Un mélange quasi-racémique des deux β -hydroxy-esters **45** a en effet été obtenu (45:55, **45**-(*3R*): **45**-(*3S*)). L'effet de double induction asymétrique est presque inexistant.

Pour accéder aux deux isomères du β -hydroxy-ester dérivé de la (*S*)-isoleucine, de configuration (*3R*) ou (*3S*), nous avons opté pour l'hydrogénation respectivement du γ - $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ - β -céto-ester **43** avec le système $\text{Ru(II)}-[(S)\text{-SYNPHOS}^\text{®}]$ (Schéma 185 (a)) ou du γ - NHBoc - β -céto-ester **42** avec le système $\text{Ru(II)}-[(R)\text{-SYNPHOS}^\text{®}]$ (Schéma 185 (b)). Après purification par chromatographie sur gel de silice; les β -hydroxy-esters sont isolés avec des rendements satisfaisants ; le (*3R*)- β -hydroxy-ester ayant été au préalable reprotégé sous forme de carbamate.

Les données spectroscopiques et les pouvoirs rotatoires des alcools obtenus sont en accord avec les données de la littérature.¹⁹⁵

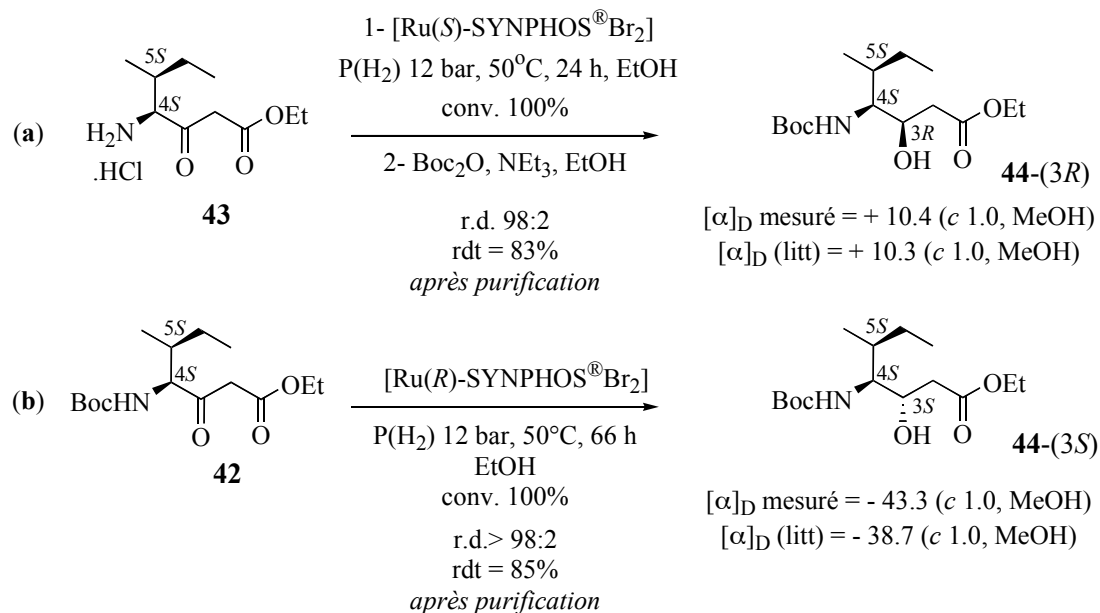


Schéma 185

Disposant de ces deux diastéréoisomères énantiomériquement purs, nous avons pu achever la synthèse de la (*3R,4S,5S*)-Dil et de son analogue (*3S,4S,5S*)-*iso*-Dil.

IV.3. Dernières étapes : *N,O*-diméthylation et saponification.

Pour synthétiser la Dolaisoleucine, il est nécessaire de réaliser la *N,O*-diméthylation des β -hydroxy-esters **44** issus de l'hydrogénation asymétrique ainsi que la saponification de l'ester éthylique.

L'équipe de T. Shioiri a développé une voie d'accès à la Dil faisant intervenir le même intermédiaire β -hydroxy-ester, qui s'achève par une séquence "saponification/*N,O*-diméthylation", cette dernière étape étant réalisée à l'aide d'hydrure de sodium et d'iodure de méthyle à basse température.^{194,195}

Dans un premier temps, nous avons suivi un protocole analogue. La saponification a été réalisée à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium avec d'excellents rendements (> 95%) pour les deux isomères (Schéma 186). La réaction de *N,O*-diméthylation de **46** a ensuite été tentée dans les conditions décrites par T. Shioiri : MeI (15 équiv.), NaH (4 équiv.) dans le THF à 0°C, sans succès (Schéma 186).

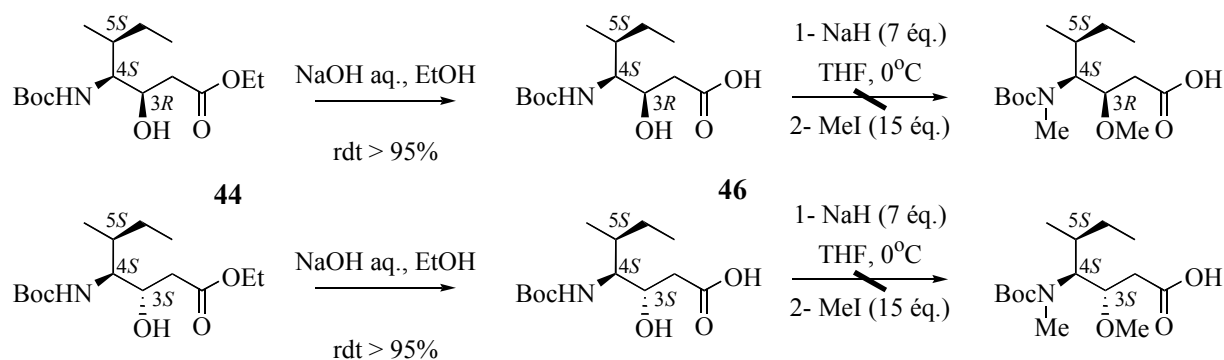


Schéma 186

Le groupe de P. Jouin et J. Poncet a réalisé la diméthylation de l'alcool allylique énantiomériquement enrichi, précurseur de la Dil, selon un processus en deux étapes avec une première addition de réactifs (MeI puis NaH) à -5°C et une seconde à +5°C pour méthyler l'amine moins réactive, et ceci avec d'excellents rendements (85%).¹⁹⁶

Dans ces conditions qui font intervenir des quantités conséquentes de réactifs, seulement 17% de *N*-Boc-(3*S*)-*iso*-dolaisoleucine **47** ont pu être isolés (Schéma 187).

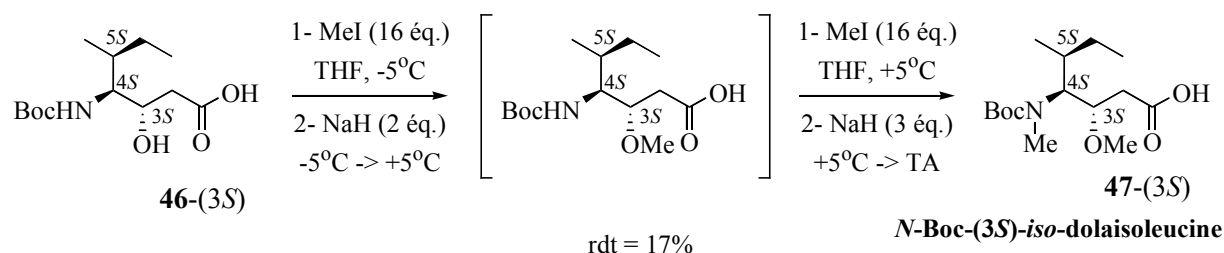


Schéma 187

La stratégie utilisée par K. Koga, utilisant LHMDs en présence de HMPA associé à MeOTf a été testée sur nos substrats β -hydroxy-esters **44** (Schéma 188).¹⁹³ Dans des conditions non optimisées, les esters *N,O*-diméthylés **48** de configuration (3*R*) et (3*S*) ont pu être isolés avec respectivement 74 et 43% de rendement. Dans le cas du (3*S*)- β -hydroxy-ester,

10% de produit monométhylé au niveau de la fonction hydroxyle ont été isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

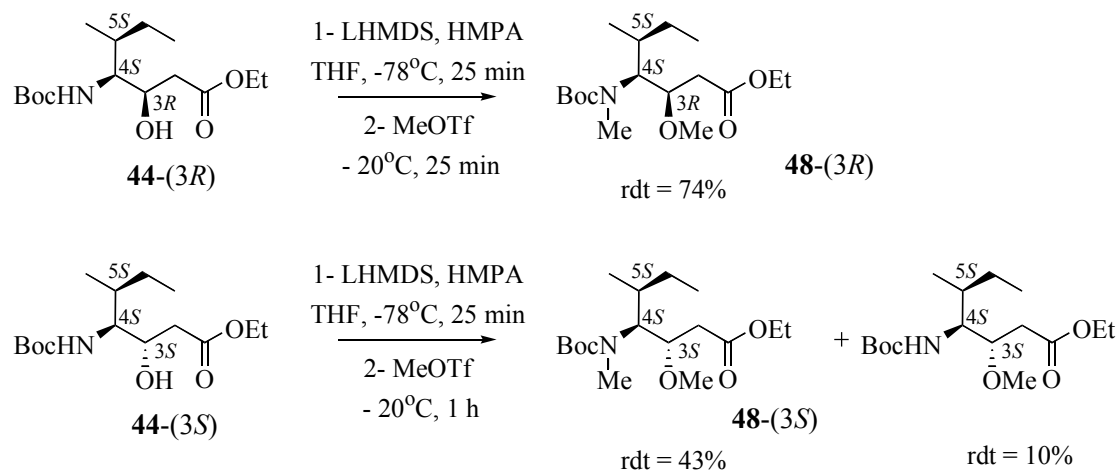


Schéma 188

La *N*-Boc-(3*R*)-dolaisoleucine a été obtenue après saponification de l'ester éthylique à l'aide d'hydroxyde de sodium avec un rendement de 81% (Schéma 189).

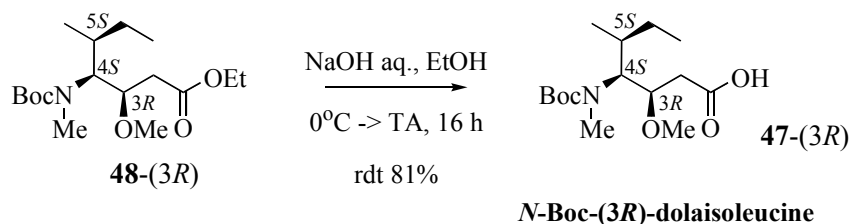


Schéma 189

La sous-unité Dil 47-(3*R*) a donc été synthétisée en 6 étapes avec un rendement global non optimisé de 30%. La synthèse de l'iso-Dil de configuration (3*S*) a également été achevée mais sans optimisation de l'étape de *N,O*-diméthylation.

V. Synthèse de la Dolastatine 10 - Couplages peptidiques

Afin d'élaborer le squelette de la Dolastatine 10 par couplages peptidiques successifs, il est nécessaire de synthétiser la première sous-unité C-terminal à motif thiazole : la Dolaphénine **31** (Doe).

V.1. Synthèse de la *N*-Boc-(*S*)-Dolaphénine.

Pour préparer la sous-unité Doe, nous avons suivi la voie de synthèse rapportée par l'équipe de T. Shioiri en 1992 en modifiant la procédure de la première étape.¹⁹⁸ Dans un premier temps, le chlorure de phénylacétyl est converti en amide de Weinreb correspondant **49** (le *N*-méthoxy-*N*-méthylphénylacétamide) avec un rendement de 77% (Schéma 190). Il a été préparé par T. Shioiri à partir de l'acide phénylacétique et du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine par couplage au DEPC. Le lithien du 2-bromothiazole est ensuite additionné sur l'amide de Weinreb **49** pour conduire à la 2-thiazoyl-benzylcétone **50** avec un rendement de 56% (Schéma 190).

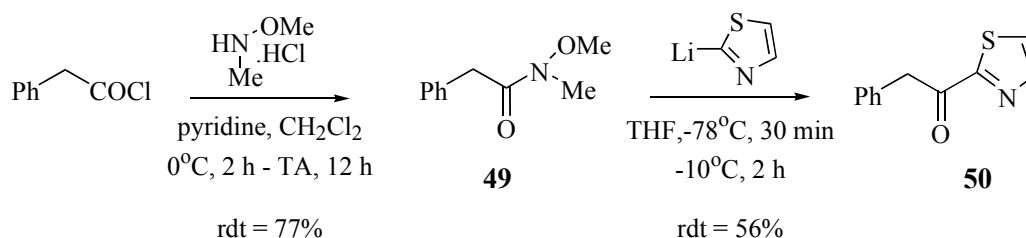


Schéma 190

La cétone synthétisée **50** est réduite par le chlorure de (+)-di-*iso*-pinocamphénylborane (ou réactif de Brown) permettant d'obtenir l'alcool de configuration (*R*) correspondant **51**, avec 81% de rendement et un excès énantiomérique de 92% (e.e. > 99% par recristallisation) (Schéma 191). Les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC chirale (avec pour échantillon de référence l'alcool racémique obtenu par réduction de la cétone **50** par le borohydrure de sodium).

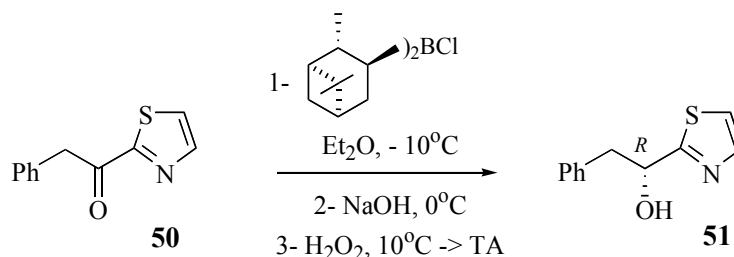
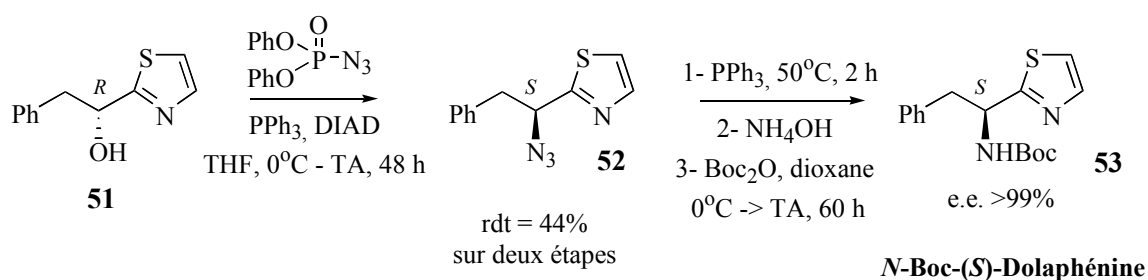


Schéma 191

Cet alcool **51** est ensuite transformé dans des conditions de Mitsunobu en dérivé azoture de configuration (*S*) **52** à l'aide de diphénylazidophosphate (DPPA) (Schéma 192). La synthèse de la Dolaphénine est alors achevée *via* un iminophosphorane formé par action de

PPh_3 ; celui-ci est hydrolysé puis protégé *in situ* sous forme de dérivé carbamate (*N*-Boc). Après recristallisation, le produit désiré (*S*)-Boc-Dolaphénine **53** est obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

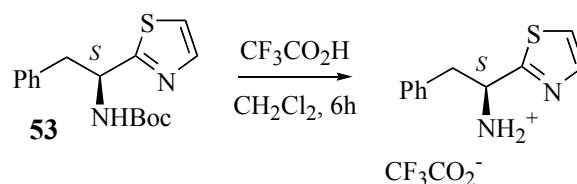


La sous-unité Doe a donc été synthétisée en cinq étapes avec un rendement global de 11%.

V.2. Synthèse du dipeptide *N*-Boc-Dap-Doe et de deux diastéréoisomères.

Disposant de la *N*-Boc-Doe **53** et de trois isomères de la *N*-Boc-Dolaproine **41** énantiomériquement purs en quantité suffisante, nous avons synthétisé trois dipeptides **54**, **55** et **56** par couplage peptidique à l'aide du DEPC selon le protocole décrit par T. Shioiri.¹⁹⁵

Dans un premier temps, la *N*-Boc-Doe **53** est traité par l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane afin de déprotéger l'amine (Schéma 193).



Le sel obtenu est directement couplé aux différents isomères de la *N*-Boc-Dap en présence de triéthylamine et de DEPC dans le DMF (Schéma 194). Ces réactions sont extrêmement sensibles à la qualité du DEPC (commercialisé pur à 90%), ce qui peut expliquer certains faibles rendements pour les dipeptides isolés.

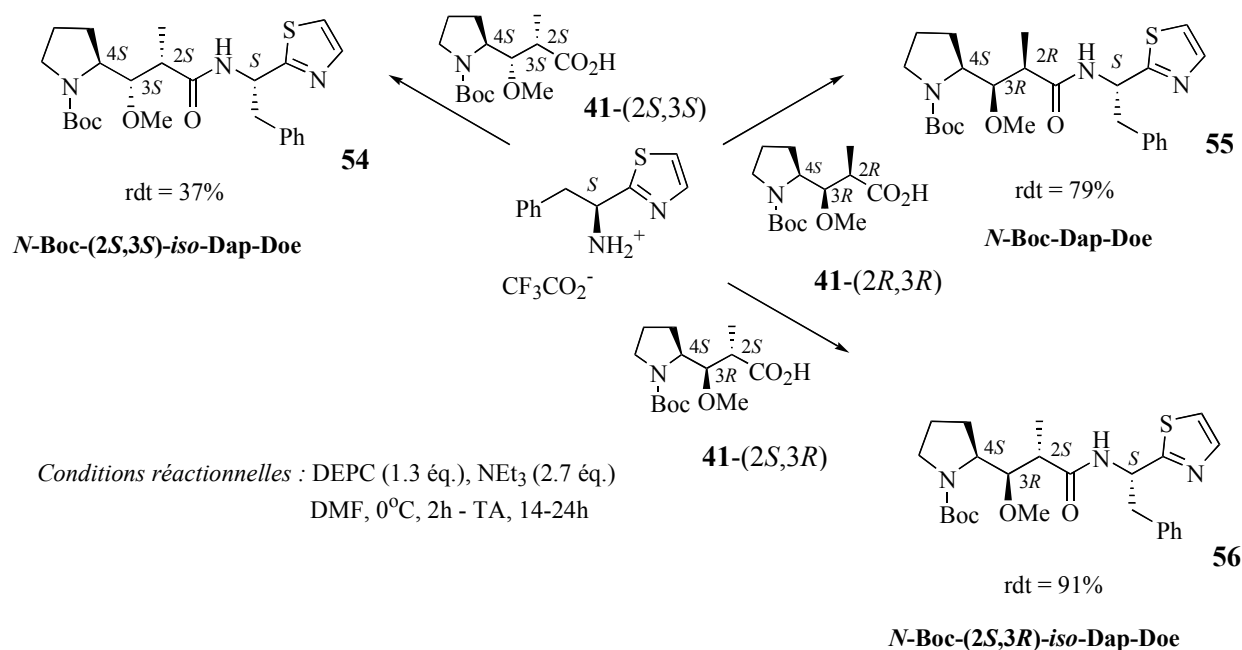


Schéma 194

V.3. Synthèse de tripeptides et de la Dolastatine 10.

Dans des conditions analogues, des tripeptides ont été préparés par couplage de la *N*-Boc-Dolaisoleucine **47**-(3*R*) aux dipeptides **55** et **56** précédemment synthétisés et déprotégés. Les tripeptides *N*-Boc-Dil-Dap-Doe **57** et *N*-Boc-Dil-(2*S*,3*R*)-*iso*-Dap-Doe **58** ont été isolés avec de bons rendements (72%) (Schéma 195).

Les analyses RMN ¹H réalisées à haute température (RMN 400MHz, CDCl₃, 53°C) entraînent la coalescence des signaux et confirment l'existence de rotamères pour ces tripeptides **57** et **58**.

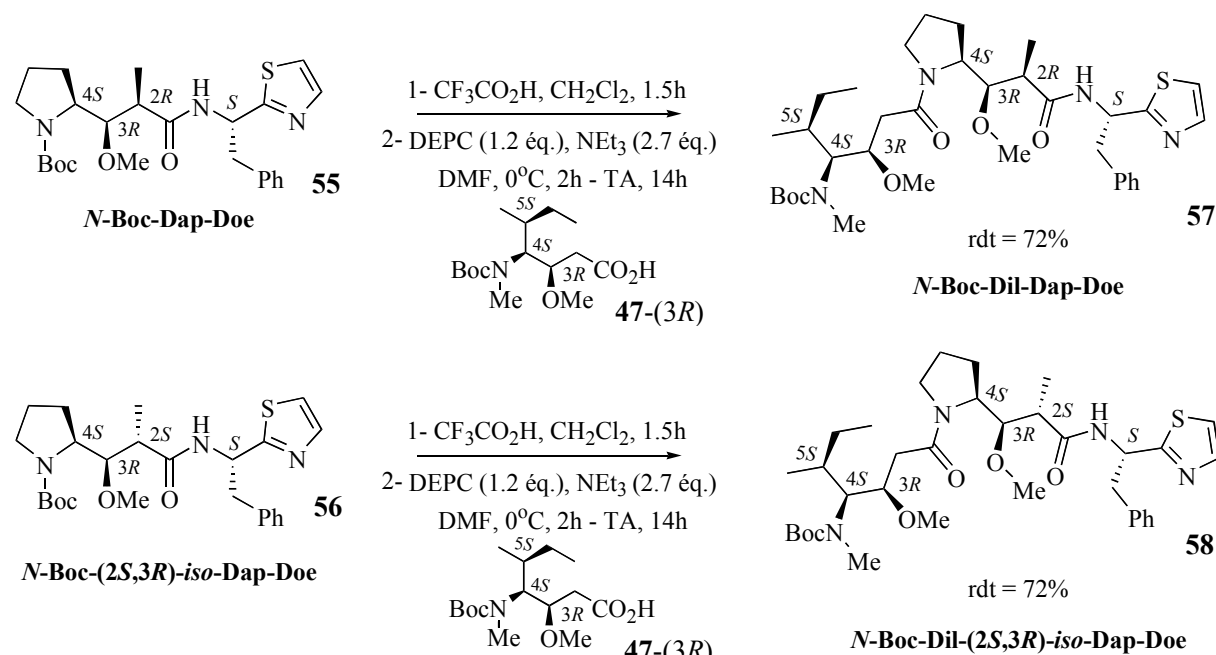


Schéma 195

Une approche séquentielle consistant à coupler ces différents tripeptides au dipeptide *N*-terminal Dov-Val-OMe n'a pas été concluante.

La fin de la synthèse de la Dolastatine 10 **30** a donc été envisagée selon un processus linéaire : couplage de la Valine puis enfin de la Dolavaline.

Le couplage entre le tripeptide **57** déprotégé et la *N*-Boc-(*S*)-Valine s'est révélé problématique et seul l'agent de couplage BroP associé à la di(isopropyl)éthylamine a permis d'obtenir le produit attendu **59** avec un rendement modéré de 55% (Schéma 196). La Dolastatine 10 a alors été synthétisée par couplage du tétrapeptide **59** déprotégé avec la *N,N*-diméthyl-(*S*)-valine (Dov) à l'aide de DEPC et de *N*-méthylmorpholine avec 52% de rendement.

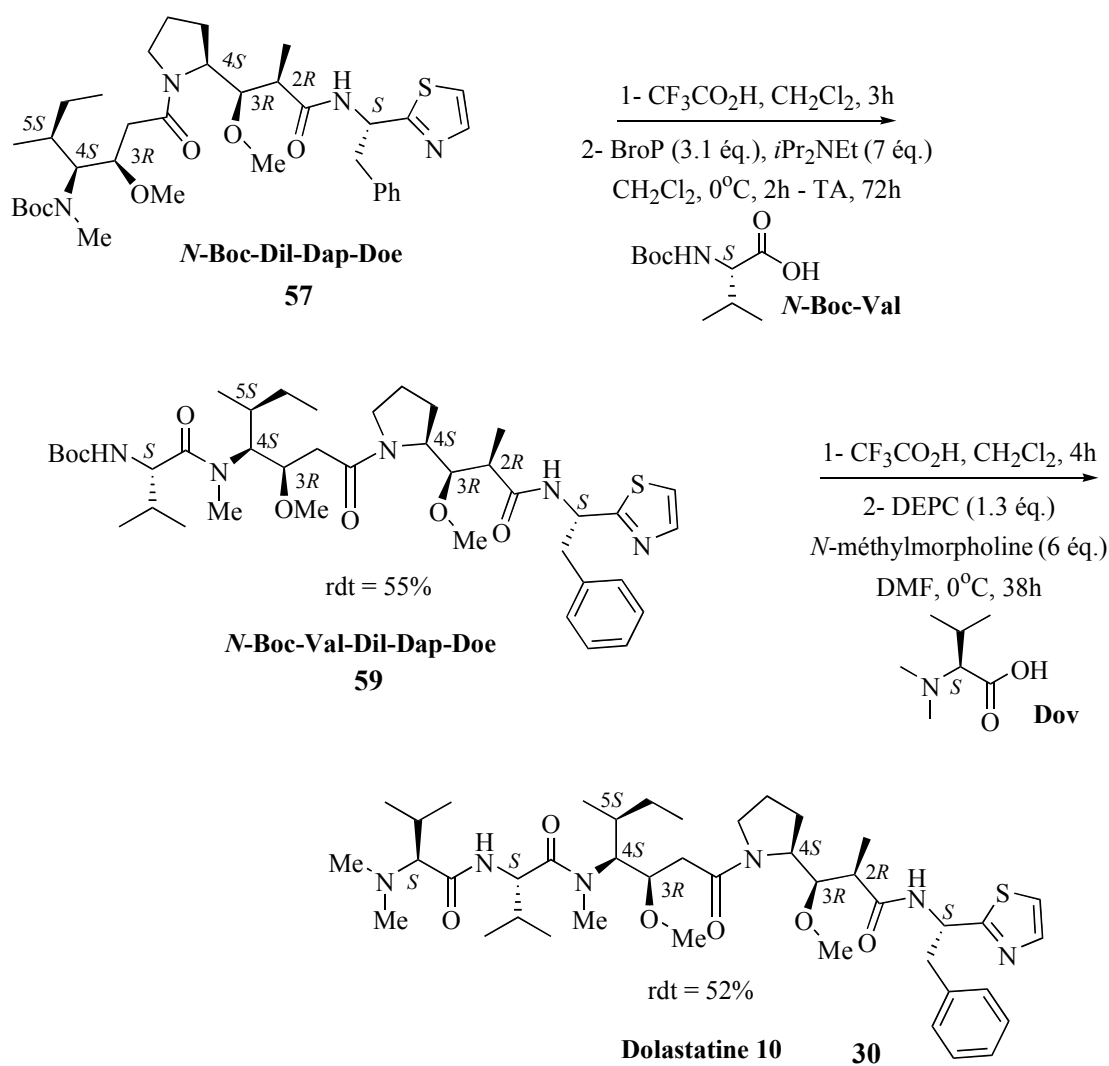


Schéma 196

V.4. Conclusion & perspectives.

L'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de ruthénium (II) se révèle une méthode efficace pour accéder aux synthons clés les plus complexes de la Dolastatine 10 : la Dap & la Dil et leurs analogues.

Par un choix judicieux de la configuration du ligand atropoisomère associé au ruthénium et du groupe protecteur de la fonction amine (NBoc ou NH.HCl), nous avons pu contrôler la diastéréosélectivité de la réaction d'hydrogénation du β -céto- α -méthyl-ester dérivé de la (S)-proline et synthétiser ainsi tous les isomères syn et anti de la N-Boc-(S)-Dolaproine.

Par une succession de couplage peptidique des différentes sous-unités, la synthèse de la Dolastatine 10 a pu être achevée.

Cette stratégie pourrait être appliquée dans le cadre de la synthèse totale du Gymnangiamide, un pentapeptide linéaire cytotoxique récemment isolé par le groupe de K.R. Gustafson, d'un organisme marin *Gymnangium regae* des îles Philippines.²¹⁹ Cette molécule possède un mode d'action analogue à celui de la Dolastatine 10 (inhibiteur de la polymérisation de la tubuline).

La structure du Gymnangiamide vient d'être élucidée (Schéma 197) ; il comporte 11 centres asymétriques répartis dans les différentes sous-unités : un résidu C-terminal phénylsérine, une sous-unité Dolaproine O-déméthylée (DDap), une sous-unité Dolaisoleucine N-déméthylée (DDil), un résidu isoleucine et un résidu N-terminal α -guanidosérine. Les principales sous-unités de cette molécule pourraient être préparées par des étapes d'hydrogénation asymétrique. En effet, les deux sous-unités DDap et DDil sont facilement accessibles par une stratégie analogue à celle développée pour la Dolastatine 10. Le résidu C-terminal phénylsérine *syn* (2*R*,3*S*) pourrait quant à lui, être obtenu par dédoublement cinétique dynamique du β -céto-ester α -substitué par le carbamate NHBoc.

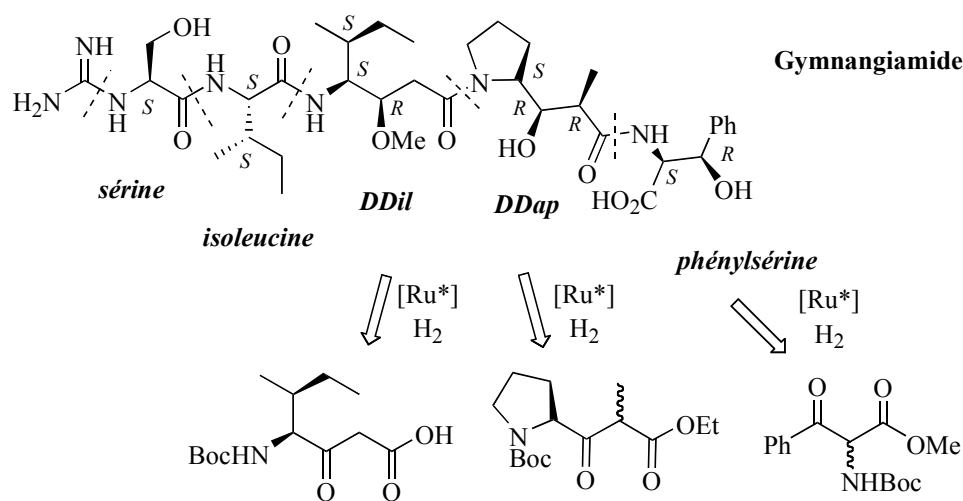


Schéma 197

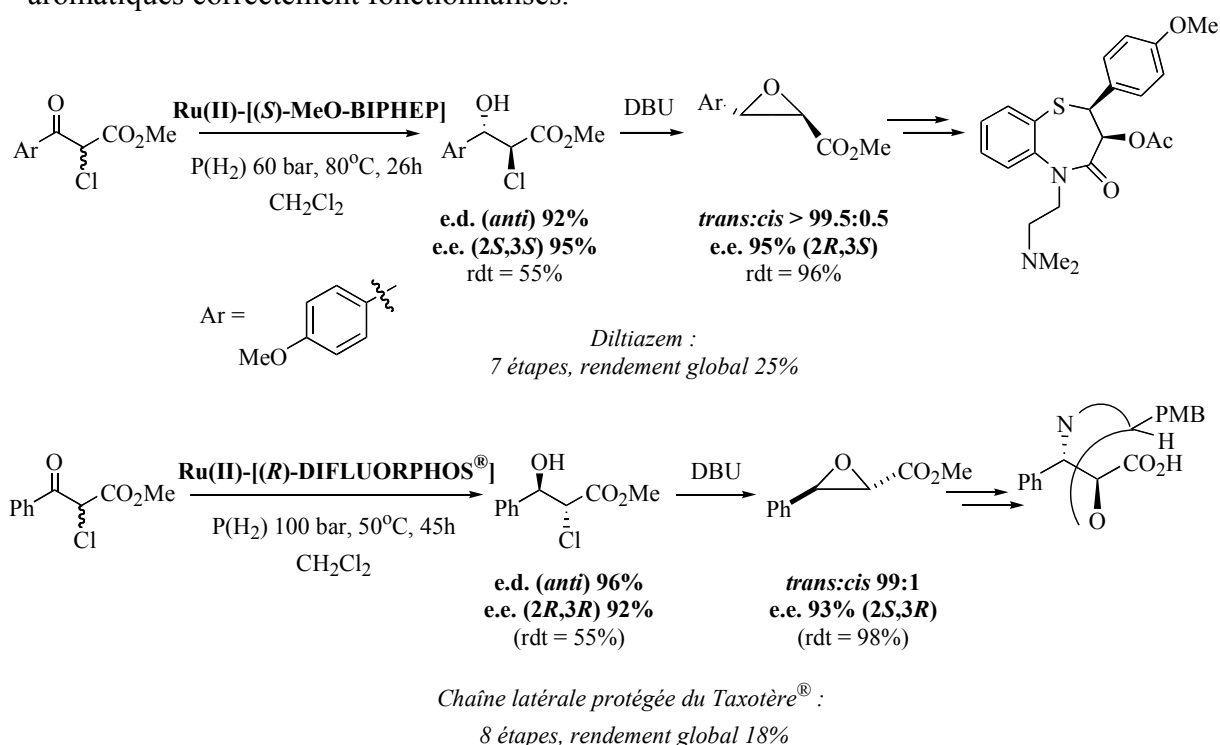
²¹⁹ D.J. Milanowski, K.R. Gustafson, M.A. Rashid, L.K. Pannell, L.B. McMahon, M.R. Boyd *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3036-3042.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés au dédoublement cinétique dynamique par hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux du ruthénium (II), de β -céto-esters α -substitués par différents groupes fonctionnels. Cette stratégie a été utilisée avec succès dans la synthèse énantiosélective de plusieurs molécules d'intérêt biologique.

Ainsi les intermédiaires clés du Diltiazem et de la chaîne latérale du Taxotère[®], tels que des époxy-esters *trans*, ont été synthétisés efficacement avec un excellent degré de diastéréo- et énantiosélectivité par dédoublement cinétique dynamique de β -céto- α -chloro-esters aromatiques correctement fonctionnalisés.

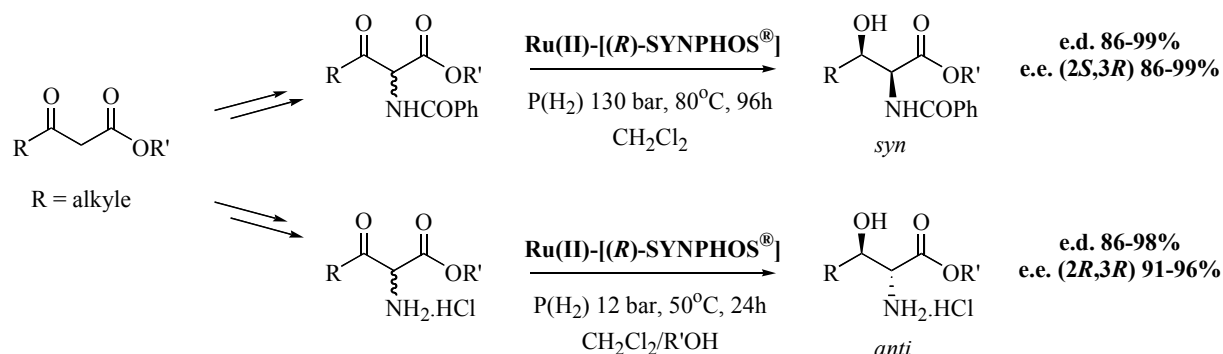


Ces composés α -halogénés sont difficiles à hydrogéner et conduisent à des réactions de déshalogénéation, observées par R. Noyori, ce qui nécessite pour chacun la recherche de conditions optimales. L'utilisation du ligand DIFLUORPHOS[®] associé au ruthénium pour réaliser l'hydrogénation du β -céto-ester aromatique non substitué, précurseur de la chaîne latérale du Taxotère[®], a permis d'éviter cette réaction secondaire, grâce au caractère !-acide marqué de ce ligand.

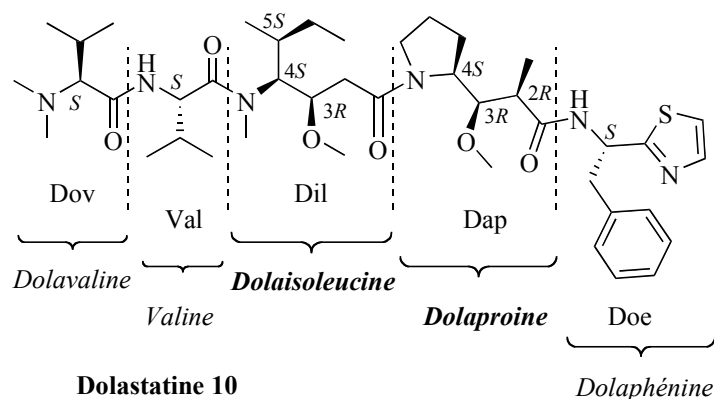
Nous avons également développé une nouvelle voie de synthèse catalytique, directe, de dérivés d'acides α -amino- β -hydroxylés de configuration *anti*, basée sur une réaction d'hydrogénation asymétrique, associée à un processus de dédoublement cinétique dynamique, de β -céto-esters α -*N*-substitués sous forme de sels d'ammonium. En effet, seuls les α -amino- β -hydroxy-esters de stéréochimie *syn* étaient accessibles à ce jour, par dédoublement cinétique dynamique.

L'hydrogénation asymétrique se révèle donc une méthode de choix, élégante et efficace, pour accéder à tous les isomères d'un même α -amino- β -hydroxy-ester ; le simple choix du groupe protecteur de l'azote en position α , permet de contrôler la diastéréosélectivité de la réaction.

D'excellentes sélectivités (e.d. et e.e.) ont été obtenues avec le ligand SYNPHOS[®] récemment synthétisé au laboratoire.

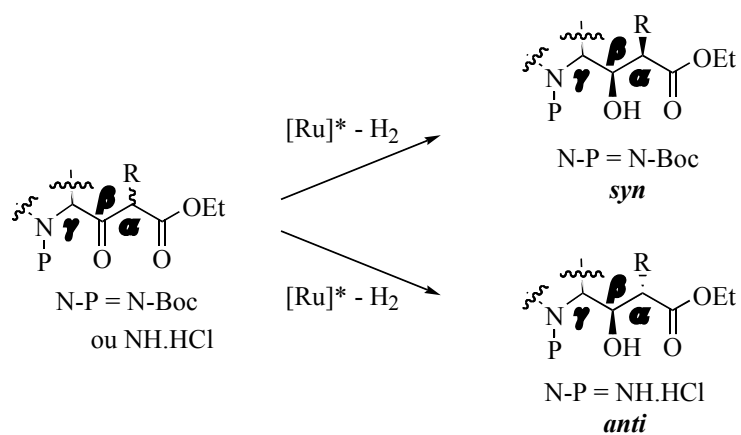


Enfin, dans le cadre de la synthèse totale de la Dolastatine 10, des réactions d'hydrogénation asymétrique nous ont permis d'accéder aux squelettes des deux sous-unités les plus complexes : la Dolaproïne et la Dolaisoleucine, ainsi que leurs diastéréoisomères, en créant de façon stéréocontrôlée les centres stéréogènes respectivement C2 et C3 de la Dap et C3 de la Dil. La Dolastatine 10 a ainsi pu être synthétisée par couplages peptidiques successifs des différentes sous-unités.



L'approche envisagée de la sous-unité Dolaproïne nous a permis de décrire les premiers exemples de dédoublement cinétique dynamique efficace d'un β -céto- α -méthyl-ester par hydrogénation.

Au cours de cette étude, nous avons pu mettre en évidence que la diastéréosélectivité de la réaction observée lors du dédoublement cinétique dynamique dépend non seulement de la nature du substituant en position α mais également des groupes fonctionnels en position γ et plus spécifiquement de la nature des groupes protecteurs de la proline. Alors qu'une protection de la proline sous forme de carbamate induit une sélectivité *syn*, une sélectivité inverse en faveur des produits *anti* est obtenue en utilisant la proline sous sa forme chlorhydrate.



Par ce travail, nous avons montré que l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux du ruthénium (II) est un outil extrêmement performant pour la synthèse énantiosélective de composés complexes, constituants de fragments clés de molécules à visée thérapeutique.

PART E

—

EXPERIMENTAL SECTION

PART E - EXPERIMENTAL PART

SOLVENT PURIFICATION

Ethers (diethyl ether and tetrahydrofuran) were distilled from sodium-benzophenone under argon atmosphere. Dichloromethane, toluene and dimethylformamide were distilled from calcium hydride under argon atmosphere. Acetone was distilled from K_2CO_3 and amines from KOH. Solvents used for silica gel chromatographies were "analytical grade" and those used for extraction "synthesis grade".

REAGENT PURIFICATION

Reagents were purchased from Acros, Aldrich and Avocado and used without any purification unless otherwise stated. If necessary, they were purified according to the methods described in the literature.²²⁰

REACTIONS

All air and/or water sensitive reactions were carried out under argon atmosphere unless otherwise noted, in dried glassware with degassed solvents.

CHROMATOGRAPHY

Thin-layer chromatographies (TLC) were carried out on ready-for-use silica plates silica gel 60 F254 art. 5554 (Merck). Products were eluted with mixture of solvents (volume:volume) and were visualized with UV light (254 nm) and developed with potassium permanganate solution (prepared in water (600 mL) with potassium permanganate (6 g), potassium carbonate (40 g) and acetic acid (5 mL)) or ninhydrine solution (prepared in methanol (100 mL) with ninhydrine (1 g) and acetic acid (3 mL)).

Flash chromatography separations were made according to the method described by W.C. Still²²¹ on silica gel 0.040-0.063 mm art. 11567 (Merck).

ANALYSIS

Proton Nuclear Magnetic Resonance spectra (1H NMR) were recorded at 200 MHz, 300 MHz or 400 MHz and Carbon Nuclear Magnetic Resonance spectra (^{13}C NMR) were recorded at 50 MHz, 75MHz or 100 MHz on respectively a Brüker AC 200, Avance 300 or Avance 400 instrument. Chemical shifts (δ) are reported in ppm downfield relative to Me_4Si . Coupling constants (J) are reported in Hz and refer to apparent peak multiplicities (recorded as s : singlet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, qu : quintet, o : octet, m : multiplet, br : broad, app : apparent).

Mass spectra were accomplished by the ENSCP Mass Spectroscopy Service, on a Nermag R10-10C spectrometer *via* direct introduction. Ionization was obtained either by chemical ionization with ammonia (DCI, NH_3), by electronic impact (EI) or by electrospray on a API 300 PE Sciex instrument. Data are reported as relative intensity (m/z).

²²⁰ D.D. Perrin, W.L.F. Armarego *Purification of laboratory chemicals* 3rd Ed., Pergamon Press., **1988**.

²²¹ W.C. Still, M. Khan, A. Mitra *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

Elemental analyses were performed either by the Regional Microanalyses Service (University P. & M. Curie) or by the Microanalyses Service of the Institut Chimique des Substances Naturelles (ICSN).

High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS) analyses were performed by the Mass Spectroscopy Service at the Ecole Normale Supérieure.

Melting points (m.p.) were determined in open capillary tubes with a Büchi apparatus. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter at 589 nm. Infra-red spectra were recorded on a Perkin-Elmer 457.

DETERMINATION OF DIASTEREOISOMERIC AND ENANTIOMERIC EXCESSES

High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) analyses were conducted on a Waters 600 system, equipped with Daicel Chiralcel OD-H and OJ columns and Chiralpak AS-H column.

Gas Chromatography analyses were performed on a Agilent 6850 series equipped with a HP01 capillary column (30 m, $\varnothing$ 0.25 μ m).

General procedure for the preparation of the *in situ* [Ru(diphosphine)Br₂] catalyst.

Typical procedure described with SYNPHOS[®] ligand.

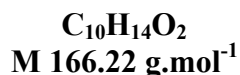
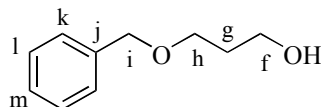
(*S*)- or (*R*)-SYNPHOS[®] (0.011 mmol, 1.1 eq., 7.1 mg) and Ru(cyclooctadiene)[η^3 -(CH₂)₂CHCH₃]₂ (0.01 mmol, 3.2 mg) were placed in a 15 mL Schlenk tube and the vessel was purged with argon. Anhydrous acetone (1 mL) previously degassed by three vacuum-argon cycles was added at room temperature. To this suspension was added, dropwise, methanolic hydrobromic acid (0.022 mmol, 2.2 eq., 141 μ L of a 0.156N 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, and then an orange precipitate appeared. The solvent was thoroughly evaporated under vacuum to give the catalyst as an orange-brown solid, which was used directly.

EXPERIMENTAL SECTION

PART B

EXPERIMENTAL SECTION - PART B

3-benzyloxy-propan-1-ol.



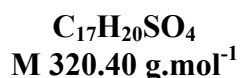
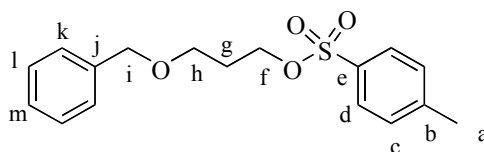
To an ice-cooled suspension of potassium hydride (35% in mineral oil, previously washed with THF) (120 mmol, 1 eq., 13.70 g) in tetrahydrofuran (20 mL) was added propan-1,3-diol (140 mmol, 1.16 eq., 10 mL) over one hour. To this ice-cooled mixture was added carefully more propan-1,3-diol (970 mmol, 8 eq., 70 mL) followed by 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(*1H*)-pyrimidinone (DMPU, 12.40 mmol, 0.1 eq., 14 mL), tetrabutylammonium iodide (*n*-Bu₄NI, 10.80 mmol, 0.09 eq., 4.0 g), and benzyl bromide (120 mmol, 1.50 mL). The resulting slurry was then stirred at room temperature for 16 hours before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride (20 mL). After dilution with dichloromethane, the mixture was washed with saturated aqueous ammonium chloride (250 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed successively with water and saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude alcohol. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (7:3) as eluent to give the desired product (17.27 g, 87% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.35 (m, 5H, H_k, H_l and H_m), 4.53 (s, 2H, H_j), 3.76 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H, H_f), 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_h), 2.88 (s, 1H, OH), 1.87 (qu, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_g).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 138.0 (C_j), 128.2 (C_l), 127.5 (C_k and C_m), 73.0 (C_i), 68.7 (C_h), 61.0 (C_f), 32.0 (C_g).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 184 (100%, [M+NH₄]⁺), 167 (28%, [M+H]⁺).

3'-benzyloxy-propyl 4-methylphenylsulfonate.



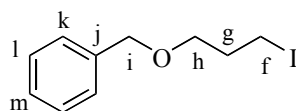
To a solution of 3-benzyloxy-propan-1-ol (80 mmol, 13.30 g) in dichloromethane (85 mL) were added dimethylaminopyridine (3.60 mmol, 0.045 eq., 0.44 g), triethylamine (94.60 mmol, 1.18 eq., 13.20 mL) and tosyl chloride (87.40 mmol, 1.1 eq., 16.66 g). The resulting mixture was stirred at room temperature for 5.5 hours before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride (50 mL) and then diluted with water (50 mL). The aqueous layer was then extracted with dichloromethane (3*). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product as a white paste-like solid, used without purification in the next step.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_d), 7.32 (m, 5H, H_d, H_k and H_m), 7.25 (dd, *J* = 5.5, 7.5 Hz, 2H, H_i), 4.40 (s, 2H, H_i), 4.17 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H_f), 3.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_h), 2.42 (s, 3H, H_a), 1.94 (qu, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_g).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 144.6 (C_b), 138.0 (C_j), 132.9 (C_e), 129.7 (C_c), 128.2 (C_i), 127.8 (C_d), 127.5 (C_m), 127.4 (C_k), 72.9 (C_i), 67.6 (C_h), 65.5 (C_f), 29.2 (C_g), 21.5 (C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 338 (100%, [M+NH₄]⁺), 321 (7%, [M+H]⁺).

3-benzyloxy iodopropane.



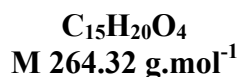
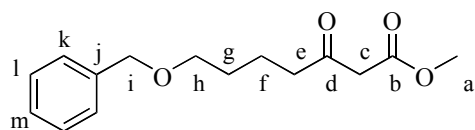
C₁₀H₁₃IO
M 276.11 g.mol⁻¹

A solution of 3'-benzyloxy-propyl 4-methylphenylsulfonate (80 mmol) and sodium iodide (200 mmol, 2.5 eq., 30.0 g) in dimethylformamide (320 mL) was heated to 50°C for 4 hours. An excess of sodium iodide (40 mmol, 0.5 eq., 6.0 g) was added to the reaction mixture and heating was maintained for an additional hour. The reaction was cooled down to room temperature; dichloromethane (200 mL) and water (200 mL) were then added under vigorous stirring. After decantation and separation, the organic layer was washed with water (3*200 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (95:5) as eluent to give the desired product (18.85 g, 85% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.38 (m, 5H, H_k, H_i and H_m), 4.57 (s, 2H, H_i), 3.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H_h), 3.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_f), 2.14 (qu, *J* = 6.5 Hz, 2H, H_g).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 138.1 (C_j), 128.3 (C_i), 127.5 (C_k and C_m), 73.0 (C_i), 69.5 (C_h), 33.4 (C_g), 3.4 (C_f).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 294 (100%, [M+NH₄]⁺), 276 (7%, [M]⁺).

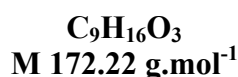
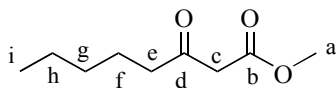
methyl 7-benzyloxy-3-oxo-heptanoate - 1b.

To an ice-cooled suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 36.90 mmol, 1.1 eq., 1.46 g) in tetrahydrofuran (65 mL) was added dropwise a solution of methyl 3-oxo-butanoate (33.20 mmol, 3.57 mL) in tetrahydrofuran (10 mL), the temperature of the reaction mixture being kept below 10°C. The resulting mixture was stirred for 20 min prior to the addition of *n*-butyllithium dropwise (2.5M in hexane, 36.20 mmol, 1.09 eq., 14.50 mL), (temperature controlled below 10°C). After 10 min, a solution of 3-benzyloxy iodopropane (36.20 mmol, 1.09 eq., 10.0 g) in tetrahydrofuran (10 mL) was added carefully. The reaction mixture was stirred for 6 hours at room temperature before being quenched with a mixture of ice and hydrochloric acid (2M). After 15 min of vigorous stirring and decantation, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogenosulfite, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the β -keto ester **1b** (5.21 g, 53% yield) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.32 (m, 5H, H_k, H_j and H_m), 4.50 (s, 2H, H_i), 3.73 (s, 3H, H_a), 3.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_h), 3.44 (s, 2H, H_c), 2.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_e), 1.68 (m, 4H, H_f and H_g).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 202.3 (C_d), 167.5 (C_b), 138.4 (C_j), 128.2 (C_j), 127.5 (C_k), 127.4 (C_m), 72.8 (C_i), 69.8 (C_h), 52.1 (C_a), 48.9 (C_c), 42.6 (C_e), 28.8 (C_g), 20.2 (C_f).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 282 (100%, [M+NH₄]⁺), 265 (39%, [M+H]⁺).

methyl 3-oxo-octanoate - 1c.

To an ice-cooled suspension of monomethyl malonate potassium salt (256.3 mmol, 2.3 eq., 40.0 g) in tetrahydrofuran (300 mL) was added triethylamine (245 mmol, 2.2 eq., 34.1 mL) followed by magnesium chloride (312 mmol, 2.8 eq., 29.71 g). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 3.5 hours before being cooled again to 0°C. To this reaction mixture were added hexanoyl chloride (111.43 mmol, 15.8 mL) and triethylamine

(25.6 mmol, 0.23 eq., 3.6 mL) and the stirring was maintained at room temperature for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture was diluted with diethyl ether (800 mL) and 10% hydrochloric acid was added until complete disparition of the precipitate. The aqueous layer was decanted and the organic layer washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, water and saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude β -keto ester as a slightly brown oil. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (95:5 to 90:10) as eluent to give the β -keto ester **1c** (17.45 g, 91% yield) as a clear brown liquid.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24°C): δ 3.71 (s, 3H, $\underline{H_a}$), 3.43 (s, 2H, $\underline{H_c}$), 2.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\underline{H_e}$), 1.57 (qu, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\underline{H_f}$), 1.27 (m, 4H, $\underline{H_g}$ and $\underline{H_h}$), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\underline{H_j}$).

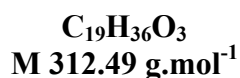
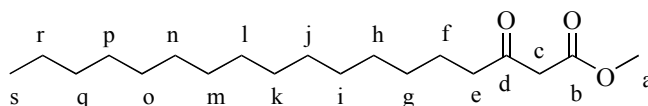
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 202.8 ($\underline{C_d}$), 167.7 ($\underline{C_b}$), 52.2 ($\underline{C_a}$), 49.0 ($\underline{C_c}$), 43.0 ($\underline{C_e}$), 31.1 ($\underline{C_g}$), 23.1 ($\underline{C_f}$), 22.3 ($\underline{C_h}$), 13.8 ($\underline{C_j}$).

MS (DCI , NH_3): m/z 190 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 173 (6%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

bis(monomethylmalonate) magnesium salt.

To an ice-cooled solution of monomethylmalonate, potassium salt (160.9 mmol, 25.3 g) in water (23 mL) was added, dropwise, concentrated hydrochloric acid (17 mL of a 37% aqueous solution); the temperature of the reaction mixture being kept below 10°C . A white precipitate appeared and the reaction mixture was stirred at 5°C for 30 min. The precipitate was filtered, rinsed with diethyl ether (50 mL). The aqueous layer of the filtrate was extracted with diethyl ether (3*50 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the desired monomethylmalonate (18.6 g, 98% yield). To a suspension of monomethylmalonate in tetrahydrofuran (100 mL), under argon, was added diethoxymagnesium (78.5 mmol, 0.5 eq., 8.99 g) and the resulting mixture was stirred for 16 hours at room temperature before concentration under reduced pressure to give quantitatively the magnesium salt as a white powder.

methyl 3-oxo-octadecanoate - **1d**.



To a suspension of palmitic acid (60 mmol, 15.4 g) in tetrahydrofuran (140 mL) was added in small portions N,N' -carbonyldiimidazole (72 mmol, 1.2 eq., 11.7 g). After evolution

of gas, the reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Under vigorous stirring, was poured progressively into this solution, the bis(monomethylmalonate) magnesium salt (72 mmol, 1.2 eq., 18.6 g). After 36 hours at room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. Diethyl ether was added to the residue and the resulting mixture was acidified to pH 4 with 10% hydrochloric acid and extracted with diethyl ether (2*200 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (200 mL), dried over magnesium sulfate and condensed under reduced pressure to give the crude product which was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the pure β -keto ester **1d** (11.3 g, 60% yield) as a white powder.

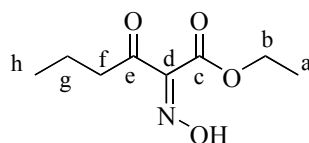
m.p. 45°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 3.73 (s, 3H, H_a), 3.44 (s, 2H, H_c), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H_e), 1.57 (m, 2H, H_f), 1.24 (br s, 24H, H_{g-r}), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_s).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 202.8 (C_d), 167.7 (C_b), 52.3 (C_a), 49.0 (C_c), 43.1 (C_e), 31.9 (C_q), 29.5 (C_{h-o}), 29.3 (C_p), 29.0 (C_g), 23.4 (C_f), 22.7 (C_r), 14.1 (C_s).

MS (DCI, NH₃): m/z 330 (100%, [M+NH₄]⁺), 313 (5%, [M+H]⁺).

ethyl 2-hydroxyimino-3-oxo-hexanoate - **2a**.



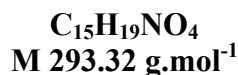
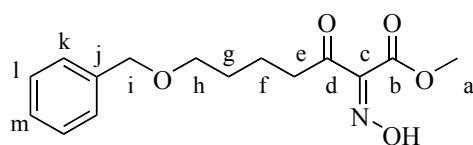
C₈H₁₃NO₄
M 187.19 g.mol⁻¹

To an ice-cooled solution of ethyl 3-oxo-hexanoate **1a** (31 mmol, 4.91 g, 5 mL) in acetic acid (20 mL) was added dropwise a suspension of sodium nitrite (77.5 mmol, 2.5 eq., 5.35 g) in water (17 mL), the temperature of the reaction mixture being kept below 5°C. After evolution of brown fumes, the stirring was maintained 2 hours at 0°C and 2.5 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted and extracted with diethyl ether (3*50 mL); the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the α -hydroxyimino- β -keto ester **2a** quantitatively (5.75 g) as a clear oil (cyclohexane:ethyl acetate 9:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 9.15 (br s, 1H, OH), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_b), 2.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_f), 1.70 (m, 2H, H_g), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_a), 0.95 (t, J = 7.40 Hz, 3H, H_h).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 195.7 (C_e), 161.4 (C_c), 150.9 (C_d), 62.3 (C_b), 39.7 (C_f), 17.1 (C_g), 14.0 (C_a), 13.6 (C_h).

MS (DCI, NH₃): m/z 205 (100%, [M+NH₄]⁺).

methyl 7-benzyloxy-2-hydroxyimino-3-oxo-heptanoate - 2b

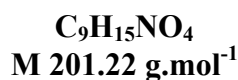
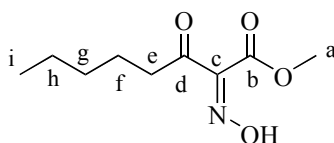
To an ice-cooled solution of methyl 7-benzyloxy-3-oxo-heptanoate **1b** (17 mmol, 4.50 g) in acetic acid (85 mL) was added dropwise a suspension of sodium nitrite (42.5 mmol, 2.5 eq., 2.90 g) in water (50 mL), the temperature of the reaction mixture being kept below 5°C. After evolution of brown fumes, the stirring was maintained 2 hours at 0°C. The reaction mixture was then diluted and extracted with diethyl ether (3*50 mL); the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the desired product **2b** (4.18 g, 84% yield) as a white solid.

m.p. 52°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 9.65 (s, 1H, OH), 7.34 (m, 5H, H_k, H_j and H_m), 4.54 (s, 2H, H_i), 3.91 (s, 3H, H_a), 3.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_h), 2.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_e), 1.72 (m, 4H, H_f and H_g).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 195.6 (C_d), 162.2 (C_b), 150.4 (C_c), 137.4 (C_j), 128.4 (C_l), 127.9 (C_k and C_m), 73.0 (C_i), 70.0 (C_h), 52.6 (C_a), 37.4 (C_e), 29.0 (C_g), 20.3 (C_f).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 311 (100%, [M+NH₄]⁺), 294 (3%, [M+H]⁺).

methyl 2-hydroxyimino-3-oxo-octanoate - 2c.

To a solution of methyl 3-oxo-octanoate **1c** (11.61 mmol, 2.0 g) in diethyl ether (25 mL) was added *n*-butyl nitrite (23.22 mmol, 2 eq., 2.63 mL). The resulting mixture was cooled to 0°C prior to the dropwise addition of a 2.6M ethereal solution of hydrochloric acid (46.44 mmol, 4 eq., 18 mL). The stirring was maintained at 0°C for one hour and at room temperature for 0.5 hour. Cold water (100 mL) was then poured into the reaction mixture. The aqueous layer was decanted and extracted twice with diethyl ether and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate and condensed under reduced pressure to give the

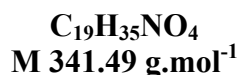
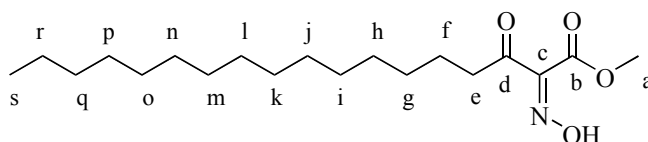
α -hydroxyimino- β -keto ester as a slightly brown oil. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the desired product **2c** (2.13 g, 91% yield) as a slightly yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24°C): δ 10.17 (s, 1H, OH), 3.89 (s, 3H, $\underline{H}_a$), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\underline{H}_e$), 1.63 (qu, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\underline{H}_f$), 1.29 (m, 4H, $\underline{H}_g$ and $\underline{H}_h$), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\underline{H}_i$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 196.6 ($\underline{C}_d$), 162.2 ($\underline{C}_b$), 150.4 ($\underline{C}_c$), 52.6 ($\underline{C}_a$), 37.4 ($\underline{C}_e$), 31.0 ($\underline{C}_g$), 23.2 ($\underline{C}_f$), 22.1 ($\underline{C}_h$), 13.5 ($\underline{C}_i$).

MS (DCI, NH_3): m/z 219 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 202 (2%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

methyl 2-hydroxyimino-3-oxo-octadecanoate - **2d**.



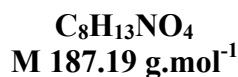
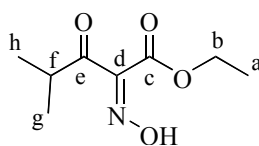
To a solution of methyl 3-oxo-octadecanoate **1d** (10 mmol, 3.12 g) in diethyl ether (40 mL) was added *n*-butyl nitrite (20 mmol, 2 eq., 2.3 mL). The resulting mixture was cooled to 0°C prior to the dropwise addition of a 4M ethereal solution of hydrochloric acid (40 mmol, 4 eq., 10 mL). The stirring was maintained one hour at 0°C and 3 hours at room temperature. Cold water (125 mL) was then poured into the reaction mixture. The aqueous layer was decanted and extracted twice with diethyl ether and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate and condensed under reduced pressure to give quantitatively the α -hydroxyimino- β -keto ester **2d** as a slightly yellow powder, which was used without purification in the next synthetic steps.

m.p. 49°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24°C): δ 9.0 (br s, 1H, OH), 3.90 (s, 3H, $\underline{H}_a$), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\underline{H}_e$), 1.62 (m, 2H, $\underline{H}_f$), 1.26 (br s, 24H, CH_{g-r}), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\underline{H}_s$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24°C): δ 196.1 ($\underline{C}_d$), 162.0 ($\underline{C}_b$), 150.6 ($\underline{C}_c$), 52.8 ($\underline{C}_a$), 37.8 ($\underline{C}_e$), 31.9 ($\underline{C}_q$), 29.5 ($\underline{C}_{h-p}$), 29.1 ($\underline{C}_g$), 23.7 ($\underline{C}_f$), 23.6 ($\underline{C}_r$), 14.1 ($\underline{C}_s$).

MS (DCI, NH_3): m/z 359 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

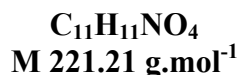
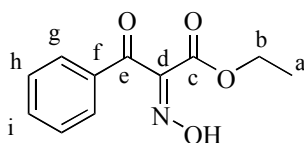
ethyl 2-hydroxyimino-4-methyl-3-oxo-pentanoate - 2e.

To an ice-cooled solution of ethyl 4-methyl-3-oxo-pentanoate **1e** (28 mmol, 4.42 g) in acetic acid (20 mL) was added dropwise a suspension of sodium nitrite (70 mmol, 2.5 eq., 4.82 g) in water (15 mL), the temperature of the reaction mixture being kept below 5°C. After evolution of brown fumes, the stirring was maintained 2 hours at 0°C and 3 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted and extracted with diethyl ether (3*50 mL); the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the α -hydroxyimino- β -keto ester **2e** (4.71 g, 90% yield) as a white syrup which partially solidified.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H_b), 3.32 (hept, J = 6.9 Hz, 1H, H_f), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_a), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H_g and H_h).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 201.1 (C_e), 162.0 (C_c), 149.7 (C_d), 62.4 (C_b), 35.5 (C_f), 18.3 (C_g and C_h), 13.9 (C_a).

MS (DCI, NH₃): m/z 205 (100%, [M+NH₄]⁺).

ethyl 2-hydroxyimino-3-oxo-3-phenyl-propanoate - 2f.

To an ice-cooled solution of ethyl 3-oxo-3-phenyl-propanoate **1f** (28.9 mmol, 5 mL) in acetic acid (25 mL) was added dropwise a suspension of sodium nitrite (72.2 mmol, 2.5 eq., 4.98 g) in water (18 mL), the temperature of the reaction mixture being kept below 5°C. After evolution of brown fumes, the stirring was maintained one hour at 0°C and 2 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted and extracted with diethyl ether (3*50 mL); the combined organic layers were washed twice with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the α -hydroxyimino- β -keto ester **2f** (5.42 g, 85% yield) as a white powder.

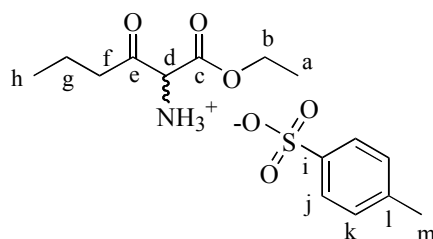
m.p. 115°C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 9.65 (br s, 1H, OH), 7.88 (m, 2H, H_g), 7.61 (m, 1H, H_j), 7.50 (m, 2H, H_h), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_b), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_a).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 189.8 (C_e), 160.6 (C_c), 149.8 (C_d), 134.8 (C_j), 134.1 (C_f), 129.1 and 129.0 (C_g and C_h), 62.6 (C_b), 13.9 (C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 239 (100%, [M+NH₄]⁺).

ethyl 2-amino-3-oxo-hexanoate tosylate salt - 4a.



C₁₅H₂₃NO₆S
M 345.12 g.mol⁻¹

To a solution of ethyl 2-hydroxyimino-3-oxo-hexanoate **2a** (10 mmol, 1.87 g) in absolute ethanol (25 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (10 mmol, 1 eq., 1.90 g) followed by Pd/C 10% (3.33 mmol, 0.33 eq., 355 mg). The argon atmosphere was replaced with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature under atmospheric pressure of hydrogen for 23 hours. The suspension was then filtered on a celite pad and washed with absolute ethanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the tosylate salt as a white powder **4a** in a quantitative yield.

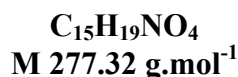
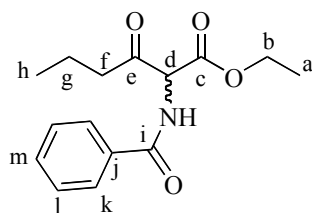
m.p. 95°C.

¹H NMR (MeOD, 300 MHz, 24°C): δ 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_j), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_k), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 2.86 (dt, *J* = 7.3, 18.1 Hz, 1H, H_e), 2.72 (dt, *J* = 7.0, 25.1 Hz, 1H, H_g), 2.36 (s, 3H, H_m), 1.64 (sextuplet, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_f), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_h).

¹³C NMR (MeOD, 75 MHz, 24°C): δ 199.6 (C_e), 164.7 (C_c), 141.7 (C_i and C_l), 129.8 (C_k), 127.0 (C_j), 64.8 (C_b), 43.3 (C_f), 21.3 (C_m), 17.7 (C_g), 14.3 (C_a), 13.7 (C_h).

ESI-MS: *m/z* 196.3 [(M-C₇H₈SO₃+Na)⁺], 174.2 [(M-C₇H₈SO₃+H)⁺].

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₈H₁₆O₃N: 174.1130, found: 174.1128.

ethyl 2-benzoylamino-3-oxo-hexanoate - 3a.

To an ice-cooled solution of ethyl 2-amino-3-oxo-hexanoate tosylate salt **4a** (3 mmol, 1.03 g) in dichloromethane (10 mL) was added benzoyl chloride (4.5 mmol, 1.5 eq., 522 μL) followed by triethylamine (6 mmol, 2 eq., 836 μL). The stirring was maintained at 0°C for 2 hours before quenching with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was decanted and extracted (3*) with dichloromethane. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a slightly yellow oil. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the α -benzamido- β -keto ester **3a** (680 mg, 81% yield) as a white powder.

m.p. 48°C.

NMR ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 24°C): δ 7.84 (m, 2H, $\underline{H}_k$), 7.48 (m, 3H, $\underline{H}_l$ and $\underline{H}_m$), 7.30 (br d, 1H, $\underline{NH}$), 5.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\underline{H}_d$), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\underline{H}_b$), 2.78 (m, 2H, $\underline{H}_f$), 1.68 (sextuplet, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\underline{H}_g$), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\underline{H}_a$), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\underline{H}_h$).

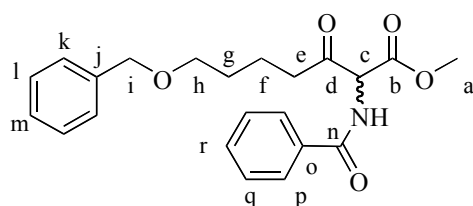
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 201.1 ($\underline{C}_e$), 166.8 ($\underline{C}_c$), 166.3 ($\underline{C}_i$), 133.1 ($\underline{C}_j$), 132.0 ($\underline{C}_m$), 128.6 ($\underline{C}_l$), 127.2 ($\underline{C}_k$), 62.9 ($\underline{C}_d$), 62.6 ($\underline{C}_b$), 42.7 ($\underline{C}_f$), 17.0 ($\underline{C}_g$), 14.0 ($\underline{C}_a$), 13.5 ($\underline{C}_h$).

MS (DCI, NH_3): m/z 295 (28%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 278 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

E.A.: calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C 64.97, H 6.91, N 5.05; found C 64.94, H 6.81, N 4.96.

General procedure for the synthesis of the α -benzamido- β -keto esters - 3 (except 3a).

To a solution of 2-hydroxyimino- β -keto ester **2** in acetic acid (2 mL/mmol) was added benzoic anhydride (2.2 eq.) followed by zinc dust (7.7 eq.) in small portions. The stirring was maintained at room temperature until completion of the reaction monitored by TLC. Water (10 mL/mmol) was then poured into the reaction mixture. The resulting mixture was filtered on a celite pad and the zinc cake was washed with dichloromethane. The aqueous layer was decanted and extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product **3** was purified by silica gel column chromatography.

methyl 2-benzoylamino-7-benzyloxy-3-oxo-heptanoate - 3b.

C₂₂H₂₅NO₅
M 383.44 g.mol⁻¹

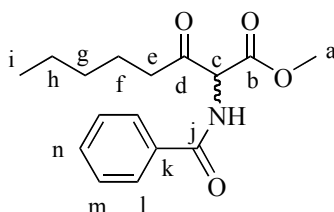
Obtained from **2b** (6 mmol, 1.76 g) according to the general procedure using benzoic anhydride (13.2 mmol, 2.99 g) and zinc (46.2 mmol, 3.05 g), as a clear yellow oil (1.27 g, 54% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_p), 7.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_r), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_q), 7.29 (m, 5H, H_k, H_l and H_m), 5.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_c), 4.47 (s, 2H, H_j), 3.78 (s, 3H, H_a), 3.46 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H_h), 2.81 (m, 2H, H_e), 1.74 (m, 2H, H_f), 1.63 (m, 2H, H_g).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 200.8 (C_d), 166.7 (C_b and C_n), 138.3 (C_j), 132.9 (C_o), 131.9 (C_r), 128.5 (C_q), 128.2 (C_j), 127.5 (C_k or C_p), 127.4 (C_m), 127.1 (C_k or C_p), 72.7 (C_i), 69.7 (C_h), 62.6 (C_c), 53.1 (C_a), 40.4 (C_e), 28.7 (C_g), 20.2 (C_f).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 401 (50%, [M+NH₄]⁺), 384 (100%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₂₂H₂₆O₅N: 384.1811, found: 384.1806.

methyl 2-benzoylamino-3-oxo-octanoate - 3c.

C₁₆H₂₁NO₄
M 291.34 g.mol⁻¹

Obtained from **2c** (8.4 mmol, 1.69 g) according to the general procedure using benzoic anhydride (18.5 mmol, 4.18 g) and zinc (64.7 mmol, 4.26 g), as a yellow oil (663 mg, 27% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 9:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_l), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_n), 7.44 (m, 2H, H_m), 7.33 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H, NH), 5.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H_c), 3.81 (s,

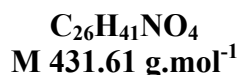
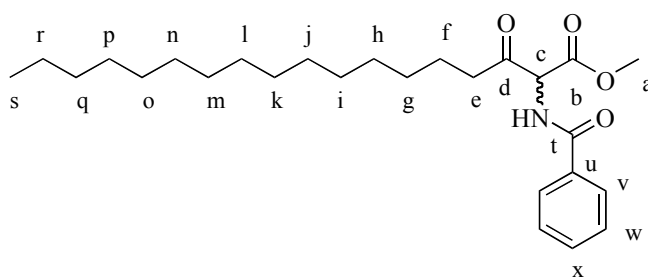
3H, $\underline{H}_a$), 2.76 (o, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\underline{H}_e$), 1.64 (qu, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\underline{H}_f$), 1.30 (m, 4H, $\underline{H}_g$ and $\underline{H}_h$), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\underline{H}_i$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 201.2 ($\underline{C}_d$), 166.9 ($\underline{C}_b$ and $\underline{C}_j$), 132.9 ($\underline{C}_k$), 132.1 ($\underline{C}_n$), 128.6 ($\underline{C}_m$), 127.3 ($\underline{C}_l$), 62.8 ($\underline{C}_c$), 53.3 ($\underline{C}_a$), 40.8 ($\underline{C}_e$), 31.0 ($\underline{C}_g$), 23.3 ($\underline{C}_f$), 22.3 ($\underline{C}_h$), 13.8 ($\underline{C}_i$).

MS (DCI, NH_3): m/z 309 (48%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 292 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

E.A.: calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C 65.96, H 7.27, N 4.81; found C 66.04, H 7.24, N 4.76.

methyl 2-benzoylamino-3-oxo-octadecanoate - 3d.



Obtained from **2d** (6 mmol, 2.05 g) according to the general procedure using benzoic anhydride (13.2 mmol, 2.99 g) and zinc (46.2 mmol, 3.05 g), as a white powder (1.29 g, 50% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

m.p. 53°C.

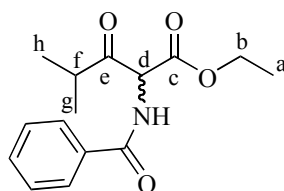
^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz, 24°C): δ 7.84 (m, 2H, $\underline{H}_v$), 7.49 (m, 3H, $\underline{H}_w$ and $\underline{H}_x$), 7.32 (br d, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\underline{NH}$), 5.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\underline{H}_c$), 3.85 (s, 3H, $\underline{H}_a$), 2.78 (dt, $J = 3.4, 7.3$ Hz, 2H, $\underline{H}_e$), 1.52 (m, 2H, $\underline{H}_f$), 1.26 (br s, 24H, $\underline{H}_{g-r}$), 0.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\underline{H}_s$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 201.3 ($\underline{C}_d$), 166.8 ($\underline{C}_b$ and $\underline{C}_t$), 133.6 ($\underline{C}_u$), 132.1 ($\underline{C}_x$), 128.6 ($\underline{C}_v$), 127.3 ($\underline{C}_w$), 62.8 ($\underline{C}_c$), 53.3 ($\underline{C}_a$), 40.9 ($\underline{C}_e$), 31.9 ($\underline{C}_q$), 29.6 ($\underline{C}_{i-o}$), 29.4 ($\underline{C}_p$ and $\underline{C}_h$), 28.9 ($\underline{C}_g$), 23.4 ($\underline{C}_f$), 22.6 ($\underline{C}_r$), 14.1 ($\underline{C}_s$).

MS (DCI, NH_3): m/z 449 (27%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 432 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (DCI^+): m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}$: 432.3114, found: 432.3109.

ethyl 2-benzoylamino-4-methyl-3-oxo-pentanoate - 3e.



C₁₅H₁₉NO₄
M 277.32 g.mol⁻¹

Obtained from **2e** (6 mmol, 1.12 g) according to the general procedure using benzoic anhydride (13.2 mmol, 2.99 g) and zinc (46.2 mmol, 3.05 g), as a white powder (1.0 g, 60% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

m.p. 73°C.

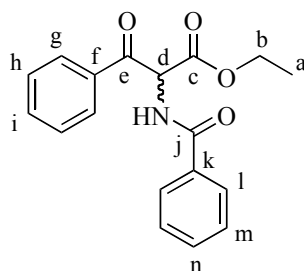
¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.84 (m, 2H, H_k), 7.48 (m, 3H, H_l and H_m), 7.30 (br d, 1H, NH), 5.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_d), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 3.17 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_f), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_g or H_h), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_g or H_h).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 205.2 (C_e), 166.7 (C_c), 166.4 (C_i), 133.1 (C_j), 132.0 (C_m), 128.6 (C_l), 127.2 (C_k), 62.6 (C_b), 61.2 (C_d), 38.9 (C_f), 18.9 and 17.6 (C_g and C_h), 14.0 (C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 295 (18%, [M+NH₄]⁺), 278 (100%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₀O₄N: 278.1392, found: 278.1388.

ethyl 2-benzoylamino-3-oxo-3-phenyl-propanoate - 3f.



C₁₈H₁₇NO₄
M 311.33 g.mol⁻¹

Obtained from **2f** (2.7 mmol, 600 mg) according to the general procedure using benzoic anhydride (2.2 mmol, 1.34 g) and zinc (20.8 mmol, 1.4 g), as a yellow powder (430 mg, 54% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 9:1).

m.p. 116°C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 8.18 (m, 2H, H_i), 7.88 (m, 2H, H_g), 7.46-7.36 (m, 6H, H_h, H_j, H_m and H_n), 6.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_d), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_b), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_a).

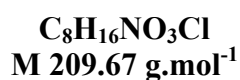
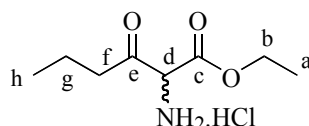
¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 191.6 (C_e), 166.9 (C_c), 166.6 (C_j), 134.5 (C_i), 134.1 (C_f), 133.1 (C_k), 132.1 (C_n), 129.6, 128.7 and 128.6 (C_g, C_h and C_l), 127.3 (C_m), 62.6 (C_b), 58.6 (C_d), 13.8 (C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 329 (30%, [M+NH₄]⁺), 312 (100%, [M+H]⁺).

General procedure for the synthesis of the α-amino-β-keto ester hydrochlorides - 5 (except 5b,f).

To a solution of 2-hydroxyimino-β-keto ester **2** (5 mmol) in alcohol (R'OH) (3 mL/mmol) was added Pd/C 10% (0.33 eq.). 3M alcoholic (R'OH) hydrochloric acid (3 eq.) was added dropwise to the resulting mixture and the argon atmosphere was replaced with hydrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature under atmospheric pressure of hydrogen for 24 hours (reaction monitored by TLC). The suspension was then filtered on a celite pad and washed with R'OH. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the α-amino-β-keto ester hydrochloride **5**.

ethyl 2-amino-3-oxo-hexanoate hydrochloride - 5a.



Obtained quantitatively from **2a** (5 mmol, 935 mg) according to the general procedure using Pd/C (1.67 mmol, 178 mg) and 3M ethanolic hydrochloric acid (15 mmol, 5 mL), as a slightly yellow powder.

m.p. 121°C.

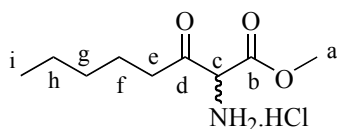
¹H NMR (MeOD, 300 MHz, 24°C): δ 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 2.81 (qt, *J* = 7.1, 18.1 Hz, 2H, H_g), 1.66 (sextuplet, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_f), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_h).

¹³C NMR (MeOD, 75 MHz, 24°C): δ 199.1 (C_e), 164.3 (C_c), 64.4 (C_b), 43.0 (C_f), 17.3 (C_g), 13.9 (C_a), 13.3 (C_h).

ESI-MS: *m/z* 196.3 ([M-HCl+Na]⁺), 174.4 ([M-HCl+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): m/z calcd. for C₈H₁₆O₃N: 174.1130, found: 174.1129.

methyl 2-amino-3-oxo-octanoate hydrochloride - 5c.



C₉H₁₈NO₃Cl
M 223.70 g.mol⁻¹

Obtained quantitatively from **2c** (5 mmol, 1.0 g) according to the general procedure using Pd/C (1.67 mmol, 178 mg) and 3M methanolic hydrochloric acid (15 mmol, 5 mL), as a white powder.

m.p. 76°C.

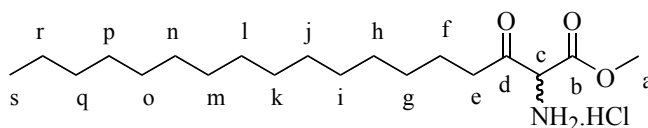
¹H NMR (MeOD, 300 MHz, 24°C): δ 3.93 (s, 3H, H_a), 2.86 (qt, J = 7.1, 19.4 Hz, 2H, H_e), 1.65 (qu, J = 7.1 Hz, 2H, H_f), 1.34 (m, 4H, H_g and H_h), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_i).

¹³C NMR (MeOD, 75 MHz, 24°C): δ 199.5 (C_d), 165.3 (C_b), 62.3 (C_c), 54.6 (C_a), 41.4 (C_e), 32.1 (C_g), 23.9 (C_f), 23.4 (C_h), 14.2 (C_i).

ESI-MS: m/z 210 ([M-HCl+Na]⁺), 188 ([M-HCl+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): m/z calcd. for C₉H₁₈O₃N: 188.1287, found: 188.1289.

methyl 2-amino-3-oxo-octadecanoate hydrochloride - 5d.



C₁₉H₃₈NO₃Cl
M 363.96 g.mol⁻¹

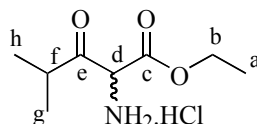
Obtained quantitatively from **2d** (4 mmol, 1.36 g) according to the general procedure using Pd/C (1.33 mmol, 142 mg) and 3M methanolic hydrochloric acid (12 mmol, 4 mL), as a slightly yellow powder.

dec. 200°C.

¹H NMR (MeOD, 400 MHz, 24°C): δ 3.87 (s, 3H, H_a), 2.85 (dt, J = 7.2 Hz, 1H, H_e), 2.74 (dt, J = 6.8 Hz, 1H, H_{e'}), 1.59 (m, 2H, H_f), 1.25 (s, 24H, H_{g-r}), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_s).

^{13}C NMR (MeOD, 100 MHz, 24°C): δ 198.1 ($\underline{C_d}$), 163.9 ($\underline{C_b}$), 117.6 ($\underline{C_c}$), 53.2 ($\underline{C_a}$), 40.0 ($\underline{C_e}$), 31.7 ($\underline{C_q}$), 29.4 ($\underline{C_{i-o}}$), 29.2 ($\underline{C_h}$), 29.1 ($\underline{C_p}$), 28.6 ($\underline{C_g}$), 22.9 ($\underline{C_f}$), 22.3 ($\underline{C_r}$), 13.1 ($\underline{C_s}$).
ESI-MS: m/z 350.3 ($[\text{M-HCl}+\text{Na}]^+$), 328.6 ($[\text{M-HCl}+\text{H}]^+$).
HRMS (DCI $^+$): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}$: 328.2852, found: 328.2862.

ethyl 2-amino-4-methyl-3-oxo-pentanoate hydrochloride - 5e.



$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Cl}$
M 209.67 g.mol $^{-1}$

Obtained quantitatively from **2e** (7 mmol, 1.31 g) according to the general procedure using Pd/C (2.33 mmol, 248 mg) and 3M ethanolic hydrochloric acid (21 mmol, 7 mL), as a slightly green powder.

m.p. 115°C.

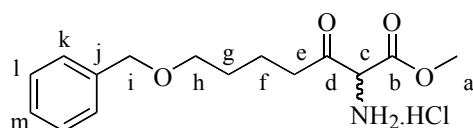
^1H NMR (MeOD, 300 MHz, 24°C) : δ 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\underline{H_b}$), 3.25 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\underline{H_f}$), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\underline{H_a}$), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\underline{H_g}$ or $\underline{H_h}$), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\underline{H_g}$ or $\underline{H_h}$).

^{13}C NMR (MeOD, 100 MHz, 24°C) : δ 203.8 ($\underline{C_e}$), 164.7 ($\underline{C_c}$), 64.8 ($\underline{C_b}$), 39.8 ($\underline{C_f}$), 19.1 ($\underline{C_g}$ or $\underline{C_h}$), 17.7 ($\underline{C_g}$ or $\underline{C_h}$), 14.2 ($\underline{C_a}$).

ESI-MS: m/z 369.3 ($[2(\text{M-HCl})+\text{Na}]^+$), 347.3 ($[2(\text{M-HCl})+\text{H}]^+$), 196.0 ($[\text{M-HCl}+\text{Na}]^+$), 173.9 ($[\text{M-HCl}+\text{H}]^+$).

HRMS (DCI $^+$): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$: 174.1130, found: 174.1134.

methyl 2-amino-7-benzyloxy-3-oxo-heptanoate hydrochloride - 5b.



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{Cl}$
M 315.79 g.mol $^{-1}$

To an ice-cooled solution of 2-hydroxyimino- β -keto ester **2b** (7.50 mmol, 2.20 g) in acetic acid (35 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (87 mmol, 11.6 eq., 20 mL) followed by zinc dust (75 mmol, 10 eq., 4.26 g) in small portions. The reaction mixture was then heated

at 50°C for one hour. After cooling down, water (85 mL) was added and the resulting mixture was filtered on a celite pad and the zinc cake was washed with dichloromethane. The aqueous layer was decanted and extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (95:5 to 80:20) as eluent to give the α -NHBoc- β -keto ester (2.49 g, 87% yield) as a colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24°C): δ 7.30 (m, 5H, H_k , H_l and H_m), 5.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, NH), 5.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_c), 4.47 (s, 2H, H_i), 3.76 (s, 3H, H_a), 3.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_h), 2.65 (m, 2H, H_e), 1.64 (m, 4H, H_f and H_g), 1.43 (s, 9H, H_p).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 201.1 (C_d), 167.1 (C_b), 154.8 ($C_{CO(Boc)}$), 138.4 (C_j), 128.3 (C_l), 127.6 (C_k), 127.5 (C_m), 80.5 ($C_{C4re(Boc)}$), 72.8 (C_i), 69.7 (C_h), 63.4 (C_e), 53.0 (C_a), 40.2 (C_g), 28.8 (C_g), 28.2 ($C_{CH3(Boc)}$), 20.2 (C_f).

MS (DCI , NH_3): m/z 397 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 380 (13%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 341 (35%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$).

A solution of this α -NHBoc- β -keto ester (4 mmol, 1.50 g) in 3M methanolic hydrochloric acid (20 mmol, 5 eq., 6.70 mL) was stirred at room temperature for 16 hours. 3M methanolic hydrochloric acid (20 mmol, 5 eq., 6.70 mL) was added once more and the stirring maintained for 6 additional hours. Afterwards the solvent was removed under reduced pressure and the desired product was obtained as a white powder **5b** (1.19 g, 94% yield).

m.p. 88°C.

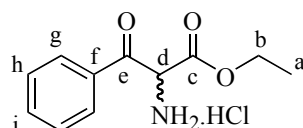
^1H NMR (MeOD , 300 MHz, 24°C): δ 7.30 (m, 5H, H_k , H_l and H_m), 4.49 (s, 2H, H_i), 3.89 (s, 3H, H_a), 3.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_h), 2.88 (m, 2H, H_e), 1.68 (m, 4H, H_f and H_g).

^{13}C NMR (MeOD , 75 MHz, 24°C): δ 199.4 (C_d), 165.2 (C_b), 139.8 (C_j), 129.4 (C_l), 128.9 (C_k), 128.7 (C_m), 73.9 (C_i), 71.0 (C_h), 54.6 (C_a), 41.1 (C_e), 29.8 (C_g), 21.2 (C_f).

ESI-MS: m/z 302.5 ($[\text{M}-\text{HCl}+\text{Na}]^+$), 280.2 ($[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$).

HRMS (DCI^+): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$: 280.1549, found: 280.1552.

ethyl 2-amino-3-oxo-3-phenyl-propanoate hydrochloride - 5f.



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$
M 243.69 g.mol⁻¹

To an ice-cooled solution of 2-hydroxyimino- β -keto ester **2f** (10 mmol, 2.21 g) in acetic acid (50 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (22 mmol, 2.2 eq., 4.8 g) followed by

zinc dust (77 mmol, 7.7 eq., 5.03 g) in small portions. The reaction mixture was stirred at 0°C for half an hour. Water (85 mL) was then added and the resulting mixture was filtered on a celite pad and the zinc cake was washed with dichloromethane. The aqueous layer was decanted and extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed twice with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the corresponding α -NHBoc- β -keto ester (2.29 g, 75% yield) as a slightly yellow powder.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz, 24°C): δ 8.09 (dd, J = 1.5, 7.3 Hz, 2H, $\underline{H_g}$), 7.63 (m, 1H, $\underline{H_i}$), 7.49 (m, 2H, $\underline{H_h}$), 5.92 (br s, 1H, $\underline{H_c}$), 4.15 (dq, J = 1.7, 7.1 Hz, 1H, $\underline{H_c}$), 1.45 (s, 9H, $\underline{H_p}$), 1.64 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\underline{H_a}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 191.6 ($\underline{C_e}$), 167.0 ($\underline{C_c}$), 155.0 ($\underline{C_{CO(Boc)}}$), 139.5 ($\underline{C_f}$), 134.2 ($\underline{C_j}$), 129.5 ($\underline{C_g}$), 128.7 ($\underline{C_h}$), 80.6 ($\underline{C_{Cre(Boc)}}$), 62.3 ($\underline{C_b}$), 59.4 ($\underline{C_d}$), 28.3 ($\underline{C_{CH_3(Boc)}}$), 13.8 ($\underline{C_a}$).

MS (DCI, NH_3): m/z 325 (27%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 308 (13%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 269 (100%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$).

A solution of this α -NHBoc- β -keto ester (11 mmol, 3.38 g) in 3M methanolic hydrochloric acid (55 mmol, 5 eq., 18.3 mL) was stirred at room temperature for 48 hours. Afterwards the solvent was removed under reduced pressure and the desired product **5f** was obtained as a white powder (2.49 g, 93% yield).

m.p. 156°C.

^1H NMR (MeOD , 200 MHz, 24°C): δ 8.17 (m, 2H, $\underline{H_g}$), 7.73 (m, 1H, $\underline{H_i}$), 7.59 (m, 2H, $\underline{H_h}$), 6.16 (s, 1H, $\underline{H_d}$), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $\underline{H_b}$), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\underline{H_a}$).

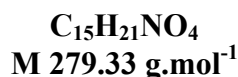
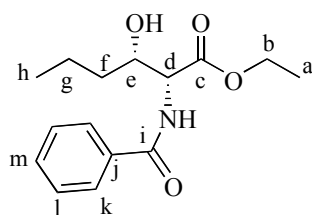
^{13}C NMR (MeOD , 75 MHz, 24°C): δ 190.2 ($\underline{C_e}$), 164.9 ($\underline{C_c}$), 136.3 ($\underline{C_i}$), 135.1 ($\underline{C_f}$), 131.0 ($\underline{C_g}$), 130.0 ($\underline{C_h}$), 64.8 ($\underline{C_b}$), 14.0 ($\underline{C_a}$).

MS (DCI, NH_3): m/z 225 (10%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 208 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

General procedure for the synthesis of the *syn* α -amino- β -hydroxy esters **6**.

To the catalyst $[\text{Ru}[(S)\text{- or } (R)\text{-SYNPHOS}^\text{®}]\text{Br}_2]$ (0.01 mmol, 2 mol%, prepared according to the general procedure), was added the α -benzamido- β -keto ester **3** (0.5 mmol) followed by previously degassed anhydrous dichloromethane (2 mL). The Schlenk 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 130 bar. The autoclave was heated at 80°C and stirring was maintained for 4 days. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude α -benzamido- β -hydroxy ester **6**. ^1H NMR spectroscopy showed a complete conversion.

ethyl (2*R*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-hexanoate - (2*R*,3*S*)-6a.



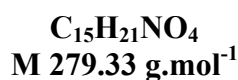
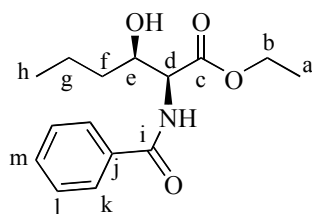
Obtained from **3a** (0.5 mmol, 139 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a yellow powder (113 mg, 81% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 7:3).

Physical data identical to **(2*S*,3*R*)-6a**.

[α]_D²¹ = - 21 (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OD-H, 85:15 hexane:*iso*-propanol, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* 11.84 min; d.e. 71%, e.e. 75%.

ethyl (2*S*,3*R*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-hexanoate - (2*S*,3*R*)-6a.



Obtained from **3a** (0.5 mmol, 139 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a yellow powder (123 mg, 88% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 7:3).

m.p. 70°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.83 (m, 2H, *H_k*), 7.45 (m, 3H, *H_l* and *H_m*), 6.94 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H, *NH*), 4.85 (dd, *J* = 3.1, 7.0 Hz, 1H, *H_d*), 4.26 (m, 2H, *H_b*), 4.24 (m, 1H, *H_e*), 1.40-1.56 (m, 4H, *H_f* and *H_g*), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, *H_a*), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H_h*).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 171.4 (*C_c*), 167.8 (*C_i*), 133.9 (*C_j*), 131.8 (*C_m*), 128.6 (*C_l*), 127.2 (*C_k*), 72.0 (*C_e*), 61.7 (*C_b*), 56.5 (*C_d*), 36.0 (*C_f*), 18.8 (*C_g*), 14.1 (*C_a*), 13.9 (*C_h*).

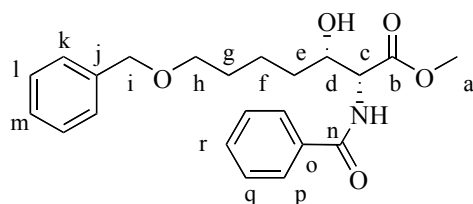
MS (DCI, NH₃): *m/z* 297 (19%, [M+NH₄]⁺), 280 (100%, [M+H]⁺).

E.A.: calcd. for C₁₅H₂₁NO₄: C 64.50, H 7.58, N 5.01; found C 64.61, H 7.53, N 5.06.

$[\alpha]_D^{21} = +21$ (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OD-H, 85:15 hexane:*iso*-propanol, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, *t_R* 16.24 min; d.e. 86%, e.e. 86%.

methyl (2*R*,3*S*)-2-benzoylamino-7-benzyloxy-3-hydroxy-heptanoate - (2*R*,3*S*)-6b.



C₂₂H₂₇NO₅
M 385.45 g.mol⁻¹

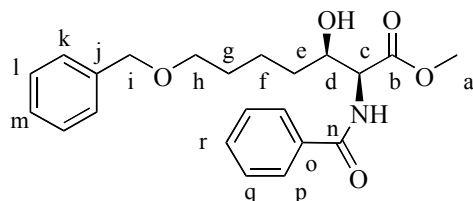
Obtained from **3b** (0.5 mmol, 191 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS®Br₂], as a slightly yellow oil (102 mg, 53% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 6:4).

Physical data identical to **(2*S*,3*R*)-6b**.

$[\alpha]_D^{21} = -18$ (*c* 0.9, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OD-H, 95:5 hexane:*iso*-propanol, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, *t_R* 37.59 min; d.e. 93%, e.e. >99%.

methyl (2*S*,3*R*)-2-benzoylamino-7-benzyloxy-3-hydroxy-heptanoate - (2*S*,3*R*)-6b.



C₂₂H₂₇NO₅
M 385.45 g.mol⁻¹

Obtained from **3b** (0.5 mmol, 191 mg), according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS®Br₂], as a slightly yellow oil (135 mg, 70% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 6:4).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24°C): δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H, $\underline{H_p}$), 7.51 (t, J = 7.0 Hz, 1H, $\underline{H_r}$), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\underline{H_q}$), 7.28 (m, 5H, $\underline{H_k}$, $\underline{H_l}$ and $\underline{H_m}$), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H, $\underline{NH}$), 4.88 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H, $\underline{H_c}$), 4.49 (s, 2H, $\underline{H_i}$), 4.24 (m, 1H, $\underline{H_d}$), 3.77 (s, 3H, $\underline{H_a}$), 3.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H, $\underline{H_h}$), 3.02 (s, 1H, $\underline{OH}$), 1.59 (m, 6H, $\underline{H_e}$, $\underline{H_f}$ and $\underline{H_g}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 171.7 ($\underline{C_b}$), 167.8 ($\underline{C_n}$), 138.3 ($\underline{C_j}$), 133.7 ($\underline{C_o}$), 131.8 ($\underline{C_r}$), 128.5 ($\underline{C_p}$), 128.3 ($\underline{C_l}$), 127.6 ($\underline{C_k}$), 127.5 ($\underline{C_m}$), 127.2 ($\underline{C_q}$), 72.9 ($\underline{C_i}$), 71.9 ($\underline{C_d}$), 70.1 ($\underline{C_h}$), 56.6 ($\underline{C_c}$), 52.5 ($\underline{C_a}$), 33.5 ($\underline{C_e}$), 29.2 ($\underline{C_g}$), 22.4 ($\underline{C_f}$).

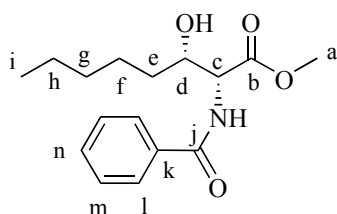
MS (DCI, NH_3): m/z 403 (4%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 386 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (DCI $^+$): m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}$: 386.1967, found: 386.1965.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +18$ (c 0.9, CHCl_3).

HPLC: Chiralcel OD-H, 95:5 hexane:*iso*-propanol, 1 mL/min, λ = 254 nm, t_R 64.85 min; d.e. 92%, e.e. >99%.

methyl (2*R*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octanoate - (2*R*,3*S*)-6c.



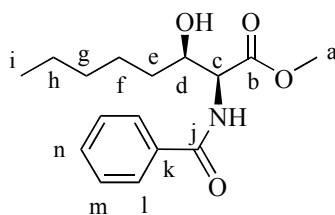
**$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$
M 293.36 g.mol $^{-1}$**

Obtained from **3c** (0.5 mmol, 146 mg) according to the general procedure with $[\text{Ru}(\text{S})\text{-SYNPHOS}^\text{®}\text{Br}_2]$, as a slightly yellow oil (113 mg, 77% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 7:3).

Physical data identical to **(2*S*,3*R*)-6c**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -18$ (c 1.0, CHCl_3).

HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_R 46.76 min; d.e. 98%, e.e. 99%.

methyl (2*S*,3*R*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octanoate - (2*S*,3*R*)-6c.

C₁₆H₂₃NO₄
M 293.36 g.mol⁻¹

Obtained from **3c** (0.5 mmol, 146 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS®Br₂], as a slightly yellow oil (122 mg, 83% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 7:3).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_l), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_n), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_m), 7.04 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NH), 4.88 (dd, *J* = 2.0, 8.9 Hz, 1H, H_c), 4.23 (m, 1H, H_d), 3.77 (s, 3H, H_a), 1.27-1.59 (m, 8H, H_e, H_f, H_g and H_h), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_i).

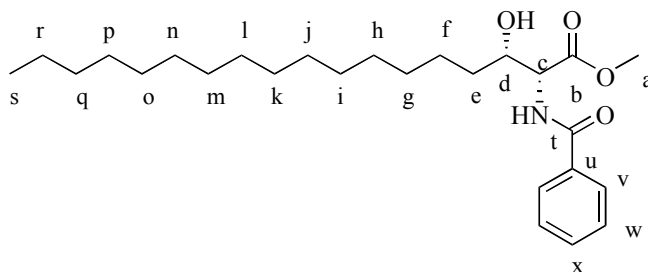
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 171.9 (C_b), 167.8 (C_j), 133.7 (C_k), 131.9 (C_n), 128.6 (C_m), 127.2 (C_l), 72.1 (C_d), 56.5 (C_c), 52.6 (C_a), 33.8 (C_e), 31.5 (C_g), 25.3 (C_f), 22.5 (C_h), 14.0 (C_i).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 311 (4%, [M+NH₄]⁺), 294 (100%, [M+H]⁺).

E.A.: calcd. for C₁₆H₂₃NO₄: C 65.51, H 7.90, N 4.77; found C 65.50, H 7.95, N 4.68.

[α]_D²¹ = + 16 (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* 59.45 min; d.e. 95%, e.e. 99%.

methyl (2*R*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octadecanoate - (2*R*,3*S*)-6d.

C₂₆H₄₃NO₄
M 433.62 g.mol⁻¹

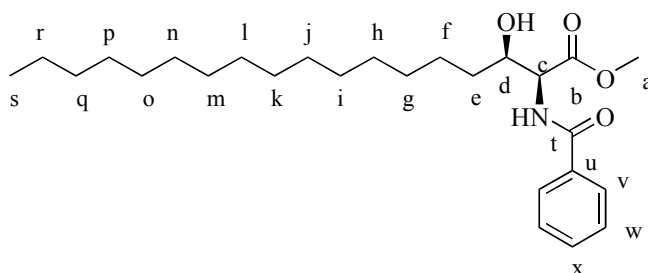
Obtained from **3d** (0.5 mmol, 215 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS®Br₂], as a white solid (178 mg, 82% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

Physical data identical to **(2S,3R)-6d**.

$[\alpha]_D^{21} = -7$ (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, t_R 24.13 min; d.e. 98%, e.e. 97%.

methyl (2S,3R)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octadecanoate - (2S,3R)-6d.



C₂₆H₄₃NO₄
M 433.62 g.mol⁻¹

Obtained from **3d** (0.5 mmol, 215 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a white solid (199 mg, 92% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

m.p. 72°C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.84 (m, 2H, $\underline{H_v}$), 7.48 (m, 3H, $\underline{H_w}$ and $\underline{H_x}$), 7.02 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\underline{NH}$), 4.88 (dd, $J = 2.0, 8.9$ Hz, 1H, $\underline{H_c}$), 4.24 (m, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 1H, $\underline{H_d}$), 3.79 (s, 3H, $\underline{H_a}$), 1.50 (m, 2H, $\underline{H_e}$), 1.26 (br s, 26H, $\underline{H_{f-r}}$), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\underline{H_s}$).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 171.9 ($\underline{C_b}$), 167.7 ($\underline{C_t}$), 133.8 ($\underline{C_u}$), 131.8 ($\underline{C_x}$), 128.6 ($\underline{C_w}$), 127.2 ($\underline{C_v}$), 72.1 ($\underline{C_d}$), 56.4 ($\underline{C_c}$), 52.6 ($\underline{C_a}$), 33.9 ($\underline{C_q}$), 31.9 ($\underline{C_e}$), 29.7 ($\underline{C_{g-p}}$), 25.7 ($\underline{C_f}$), 22.7 ($\underline{C_r}$), 14.1 ($\underline{C_s}$).

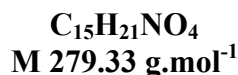
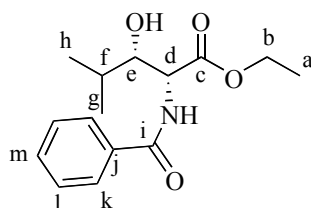
MS (DCI, NH₃): m/z 434 (100%, $[M+H]^+$).

E.A.: calcd. for C₂₆H₄₃NO₄: C 72.02, H 10.00, N 3.23; found C 72.03, H 10.03, N 3.28.

$[\alpha]_D^{21} = +6$ (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, t_R 29.59 min; d.e. 98%, e.e. 97%.

ethyl (2*R*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-4-methyl-pentanoate - (2*R*,3*S*)-6e.



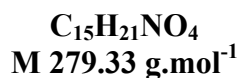
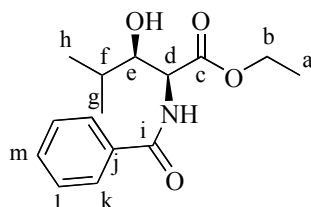
Obtained from **3e** (0.5 mmol, 139 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a yellow oil (128 mg, 92% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

Physical data identical to (**2*S*,3*R*)-6e**.

[α]_D²¹ = - 27 (*c* 0.8, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OJ, 96:4 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* 17.57 min; d.e. 99%, e.e. 97%.

ethyl (2*S*,3*R*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-4-methyl-pentanoate - (2*S*,3*R*)-6e.



Obtained from **3e** (0.5 mmol, 139 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a yellow oil (131 mg, 94% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.83 (m, 2H, H_k), 7.47 (m, 3H, H_l and H_m), 6.91 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NH), 5.01 (dd, *J* = 1.9, 9.1 Hz, 1H, H_e), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 3.82 (dd, *J* = 1.9, 8.9 Hz, 1H, H_d), 1.75 (m, 1H, H_f), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_g or H_h), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_g or H_h).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 171.9 (C_c), 167.8 (C_i), 133.9 (C_j), 131.8 (C_m), 128.6 (C_l), 127.2 (C_k), 77.6 (C_e), 61.7 (C_b), 54.7 (C_d), 31.1 (C_f), 19.0 (C_g or C_h), 18.9 (C_g or C_h), 14.1 (C_a).

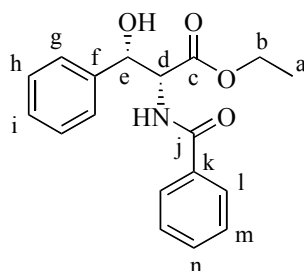
MS (DCI, NH₃): m/z 280 (100%, [M+H]⁺).

E.A.: calcd. for C₁₅H₂₁NO₄: C 64.50, H 7.58, N 5.01; found C 64.65, H 7.83, N 4.77.

$[\alpha]_D^{21} = +28$ (c 0.8, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OJ, 96:4 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_R 13.25 min; d.e. >99%, e.e. 98%.

ethyl (2*R*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate - (2*R*,3*S*)-6f.



C₁₈H₁₉NO₄
M 313.35 g.mol⁻¹

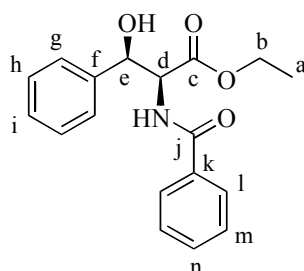
Obtained from **3f** (0.5 mmol, 139 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a brown solid (132 mg, 85% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 9:1).

Physical data identical to **(2*S*,3*R*)-6f**.

$[\alpha]_D^{21} = +41$ (c 0.5, CHCl₃).

HPLC: Chiralpak AS-H, 90:10 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 215 nm, t_R 18.98 min; d.e. >99%, e.e. 94%.

ethyl (2*S*,3*R*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate - (2*S*,3*R*)-6f.



C₁₈H₁₉NO₄
M 313.35 g.mol⁻¹

Obtained from **3f** (0.5 mmol, 139 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS®Br₂], as a brown solid (126 mg, 81% yield); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 9:1).

m.p. 91°C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.68 (m, 2H, H_f), 7.28-7.42 (m, 8H, H_g, H_h, H_i, H_m and H_n), 6.94 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 5.34 (br d, 1H, H_e), 5.03 (dd, *J* = 3.5, 8.5 Hz, 1H, H_d), 4.18 (dq, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 2H, H_b), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 170.5 (C_c), 167.7 (C_j), 139.6 (C_f), 133.8 (C_k), 131.8 (C_n), 128.6 and 128.5 (C_h and C_m), 128.2 (C_i), 127.1 and 125.9 (C_g and C_l), 74.1 (C_e), 61.9 (C_b), 58.6 (C_d), 14.0 (C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 314 (100%, [M+H]⁺).

[α]_D²¹ = - 50 (*c* 0.5, CHCl₃).

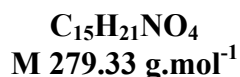
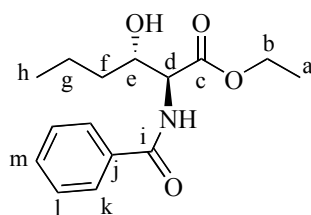
HPLC: Chiralpak AS-H, 90:10 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 215 nm, *t_R* 28.02 min; d.e. >99%, e.e. 88%.

General procedure for the synthesis of the *anti* α-amino-β-hydroxy esters - 7.

To the catalyst [Ru[(*S*)- or (*R*)-SYNPHOS®]Br₂] (0.01 mmol, 2 mol%, prepared according to the general procedure), was added the α-amino-β-keto ester hydrochloride **5** (0.5 mmol) followed by previously degassed anhydrous dichloromethane (2 mL) and degassed alcoholic solvent R'OH (200 μL). The Schlenk 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 12 bar. The autoclave was heated at 50°C and stirring was maintained for 24 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude β-hydroxy ester. ¹H NMR (MeOD) spectroscopy showed a complete conversion.

To an ice-cooled solution of the crude α-amino-β-hydroxy ester hydrochloride (0.5 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL) was added benzoic anhydride (0.55 mmol, 1.1 eq., 122 mg) followed by triethylamine (0.6 mmol, 1.2 eq., 84 μL). After 15 min at 0°C, the stirring was maintained 20 hours at room temperature. The mixture was then concentrated under reduced pressure. Tetrahydrofuran (10 mL) was added to the residue and the mixture was stirred for 15 minutes. The resulting precipitate was removed by filtration on a celite pad and washed with tetrahydrofuran. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product **7** was purified by silica gel column chromatography.

ethyl (2*S*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-hexanoate - (2*S*,3*S*)-7a.



Obtained from **5a** (0.5 mmol, 105 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS®Br₂], as a slightly yellow powder (125 mg, 90% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 7:3).

m.p. 45°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.83 (m, 2H, H_k), 7.45 (m, 3H, H_j and H_m), 7.23 (br d, *J* = 6.7 Hz, 1H, NH), 4.85 (dd, *J* = 3.1, 7.0 Hz, 1H, H_d), 4.26 (m, 2H, H_b), 4.08 (m, 1H, H_e), 1.26-1.56 (m, 4H, H_f and H_g), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_a), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_h).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 170.5 (C_c), 168.0 (C_i), 133.4 (C_j), 132.0 (C_m), 128.6 (C_l), 127.2 (C_k), 73.0 (C_e), 62.0 (C_b), 58.2 (C_d), 35.4 (C_f), 18.9 (C_g), 14.1 (C_a), 13.9 (C_h).

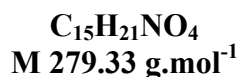
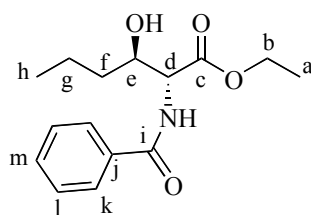
MS (DCI, NH₃): *m/z* 297 (4%, [M+NH₄]⁺), 280 (100%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₂O₄N: 280.1549, found: 280.1552.

[α]_D²¹ = + 32 (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OD-H, 85:15 hexane:*iso*-propanol, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* 14.99 min; d.e. 86%, e.e. 92%.

ethyl (2*R*,3*R*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-hexanoate - (2*R*,3*R*)-7a.

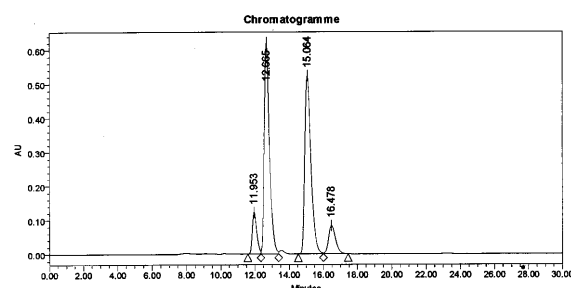


Obtained from **5a** (0.5 mmol, 105 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS®Br₂], as a slightly yellow powder (125 mg, 90% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 7:3).

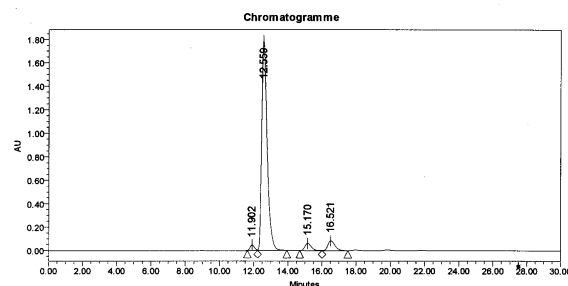
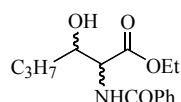
Physical data identical to **(2*S*,3*S*)-5a**.

$[\alpha]_D^{21} = -32$ (*c* 1.0, CHCl₃).

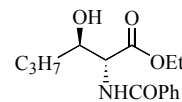
HPLC: Chiralcel OD-H, 85:15 hexane:*iso*-propanol, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, t_R 12.59 min; d.e. 86%, e.e. 93%.



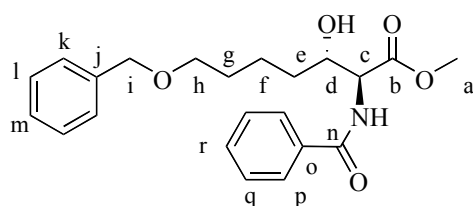
Résultats			
	Nom	Tr	Aire
1		11.953	2179960
2		12.994	13128069
3		15.064	13196319
4		16.478	2353686



Résultats			
	Nom	Tr	Aire
1		11.902	803875
2		12.559	39663081
3		15.170	1589143
4		16.521	2411774



methyl (2*S*,3*S*)-2-benzoylamino-7-benzyloxy-3-hydroxy-heptanoate - (2*S*,3*S*)-7b.



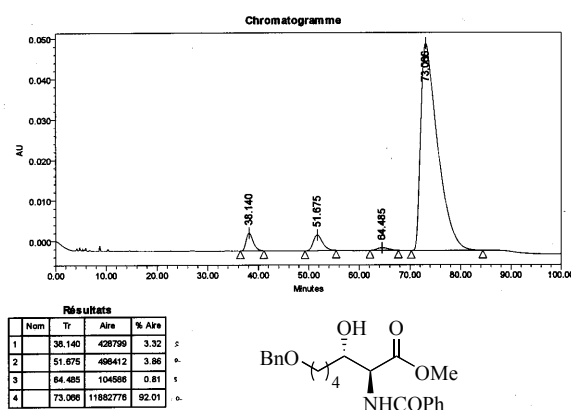
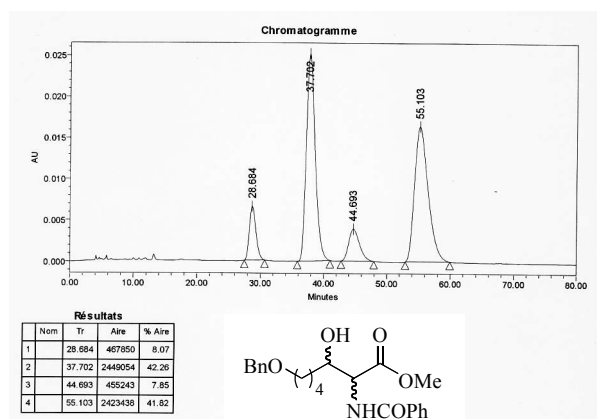
C₂₂H₂₇NO₅
M 385.45 g.mol⁻¹

Obtained from **5b** (0.5 mmol, 158 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a brown solid (182 mg, 94% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 6:4).

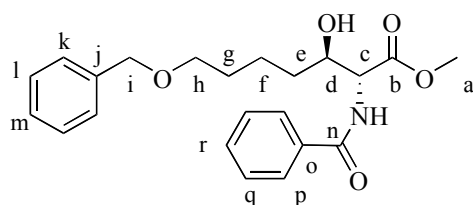
Physical data identical to **(2*R*,3*R*)-7b**.

$[\alpha]_D^{21} = +26$ (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OD-H, 95:5 hexane:*iso*-propanol, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, t_R 75.68 min; d.e. 92%, e.e. 92%.



methyl (2*R*,3*R*)-2-benzoylamino-7-benzyloxy-3-hydroxy-heptanoate - (2*R*,3*R*)-7b.



$C_{22}H_{27}NO_5$
M 385.45 g.mol⁻¹

Obtained from **5b** (0.5 mmol, 158 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS®Br₂], as a brown solid (179 mg, 93% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 6:4).

m.p. 42°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_p), 7.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_r), 7.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_q), 7.28 (m, 5H, H_k, H_l and H_m), 4.87 (dd, *J* = 3.2, 7.3 Hz, 1H, H_c), 4.48 (s, 2H, H_j), 4.04 (m, 1H, H_d), 3.77 (s, 3H, H_a), 3.46 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H_h), 1.57 (m, 6H, H_e, H_f and H_g).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 170.9 (C_b), 167.8 (C_n), 138.4 (C_j), 133.3 (C_o), 131.9 (C_r), 128.6 (C_p), 128.3 (C_l), 127.6 (C_k), 127.5 (C_m), 127.2 (C_q), 73.0 (C_d), 72.8 (C_i), 70.1 (C_h), 58.0 (C_c), 52.6 (C_a), 33.1 (C_e), 29.4 (C_g), 22.5 (C_f).

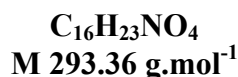
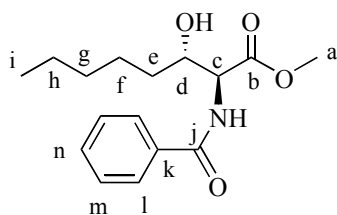
MS (DCI, NH₃): *m/z* 386 (100%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₂₂H₂₈O₅N: 386.1967, found: 386.1971.

[α]_D²¹ = -28 (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OD-H, 95:5 hexane:*iso*-propanol, 1 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* 50.89 min, d.e. 93%, e.e. 93%.

methyl (2*S*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octanoate - (2*S*,3*S*)-7c.



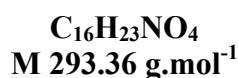
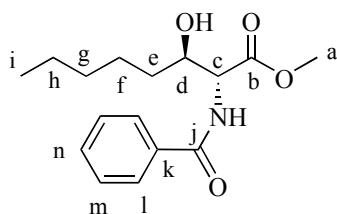
Obtained from **5c** (0.5 mmol, 112 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a brown solid (124 mg, 85% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 7:3).

Physical data identical to **(2*R*,3*R*)-7c**.

[α]_D²¹ = + 26 (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* 66.29 min; d.e. 93%, e.e. 91%.

methyl (2*R*,3*R*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octanoate - (2*R*,3*R*)-7c.



Obtained from **5c** (0.5 mmol, 112 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a brown solid (132 mg, 90% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 7:3).

m.p. 60°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, *H_I*), 7.46 (m, 3H, *H_m* and *H_n*), 7.24 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *NH*), 4.88 (dd, *J* = 3.2, 7.3 Hz, 1H, *H_c*), 4.04 (m, 1H, *H_d*), 3.80 (s, 3H, *H_a*), 1.49 (m, 4H, *H_e* and *H_f*), 1.28 (m, 4H, *H_g* and *H_h*), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, *H_i*).

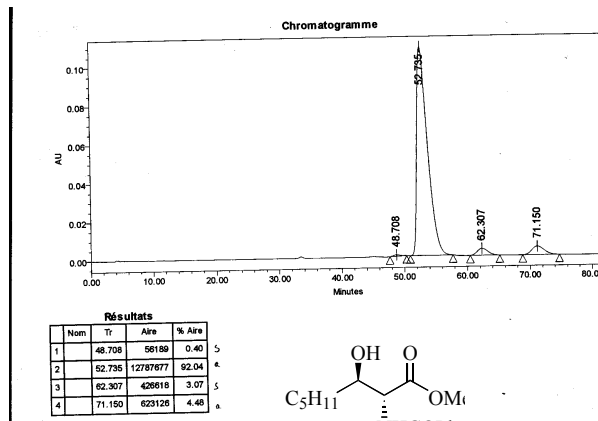
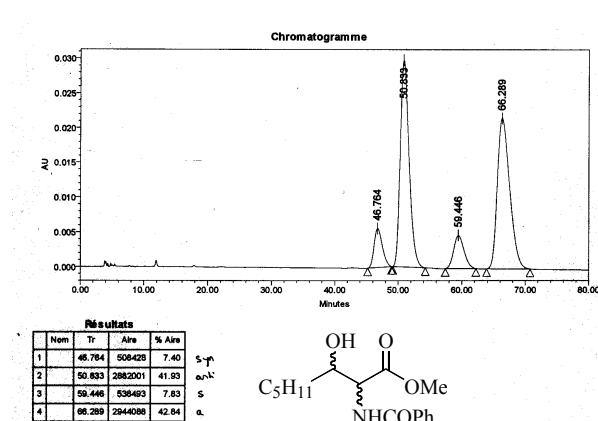
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 171.0 (*C_b*), 167.9 (*C_j*), 133.3 (*C_k*), 131.9 (*C_n*), 128.6 (*C_m*), 127.2 (*C_l*), 73.2 (*C_d*), 58.0 (*C_c*), 52.7 (*C_a*), 33.4 (*C_e*), 31.5 (*C_g*), 25.3 (*C_f*), 22.5 (*C_h*), 14.0 (*C_i*).

MS (DCI, NH₃): m/z 311 (2%, [M+NH₄]⁺), 294 (100%, [M+H]⁺).

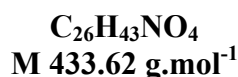
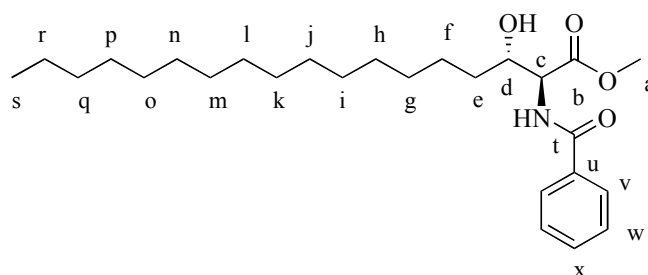
HRMS (DCI⁺): m/z calcd. for C₁₆H₂₄O₄N: 294.1705, found: 294.1711.

$[\alpha]_D^{21} = -27$ (c 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, t_R 50.83 min; d.e. 93%, e.e. 91%.



methyl (2*S*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octadecanoate - (2*S*,3*S*)-7d.



Obtained from **5d** (0.5 mmol, 182 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS[®]Br₂], as a slightly brown solid (180 mg, 83% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

m.p. 87°C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.84 (m, 2H, $\underline{H_v}$), 7.50 (m, 3H, $\underline{H_w}$ and $\underline{H_x}$), 7.15 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\underline{NH}$), 4.89 (dd, $J = 3.1, 6.9$ Hz, 1H, $\underline{H_c}$), 4.05 (m, 1H, $\underline{H_d}$), 3.83 (s, 3H, $\underline{H_a}$), 1.50 (m, 2H, $\underline{H_e}$), 1.25 (br s, 26H, $\underline{H_{f-r}}$), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\underline{H_s}$).

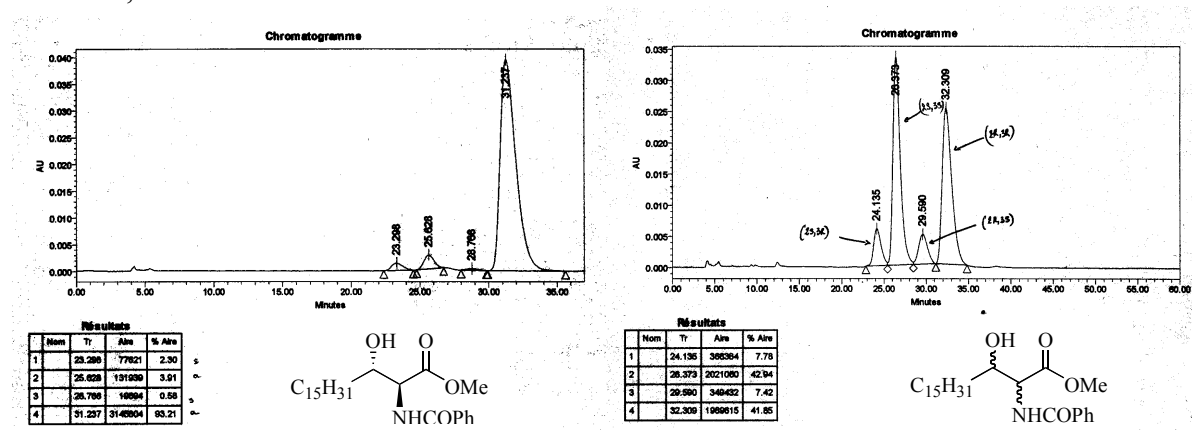
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 171.0 ($\underline{C_b}$), 167.9 ($\underline{C_i}$), 132.1 ($\underline{C_u}$), 130.1 ($\underline{C_x}$), 128.7 ($\underline{C_w}$), 127.2 ($\underline{C_v}$), 73.3 ($\underline{C_d}$), 58.1 ($\underline{C_c}$), 52.7 ($\underline{C_a}$), 33.4 ($\underline{C_q}$), 31.9 ($\underline{C_e}$), 29.7 ($\underline{C_{g-p}}$), 25.7 ($\underline{C_f}$), 22.7 ($\underline{C_r}$), 14.1 ($\underline{C_s}$).

MS (DCI, NH₃): m/z 434 (100%, [M+H]⁺).

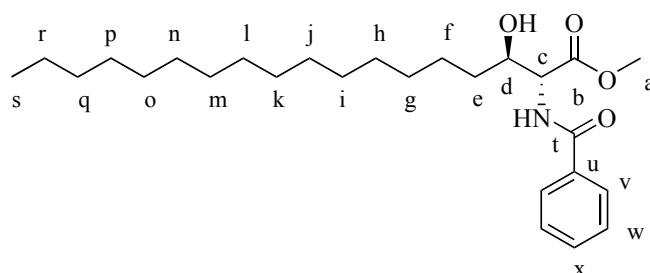
HRMS (DCI⁺): m/z calcd. for C₂₆H₄₄O₄N: 434.3270, found: 434.3264.

$[\alpha]_D^{21} = +19$ (c 0.8, CHCl_3).

HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, t_R 32.31 min; d.e. 96%, e.e. 96%.



methyl (2R,3R)-2-benzoylamino-3-hydroxy-octadecanoate - (2R,3R)-7d.



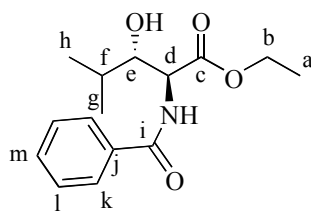
$\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_4$
M 433.62 g.mol⁻¹

Obtained from **5d** (0.5 mmol, 182 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS®Br₂], as a slightly brown solid (185 mg, 85% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

Physical data identical to **(2S,3S)-7d**.

$[\alpha]_D^{21} = -22$ (c 0.8, CHCl_3).

HPLC: Chiralpak AS-H, 98:2 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, t_R 26.37 min; d.e. 98%, e.e. 96%.

ethyl (2*S*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-4-methyl-pentanoate - (2*S*,3*S*)-7e.

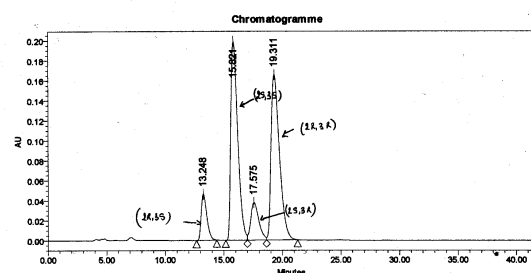
$C_{15}H_{21}NO_4$
M 279.33 g.mol⁻¹

Obtained from **5e** (0.5 mmol, 105 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-SYNPHOS®Br₂], as a brown solid (125 mg, 90% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

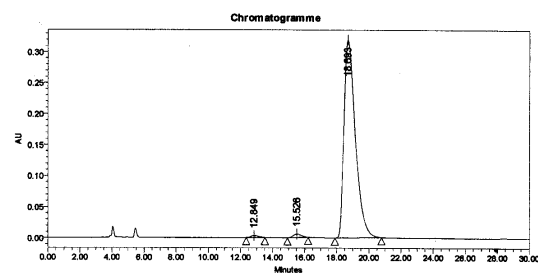
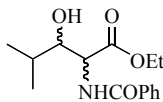
Physical data identical to (2*R*,3*R*)-7e.

$[\alpha]_D^{21} = +33$ (*c* 1.0, CHCl₃).

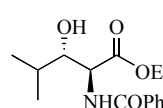
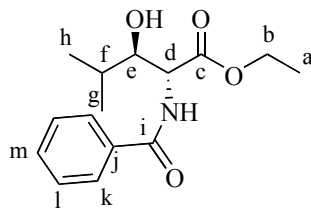
HPLC: Chiralcel OJ, 96:04 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, t_R 19.31 min; d.e. 99%, e.e. 97%.



Résultats			
Num	Tr	Aire	% Aire
1	13.248	1548963	7.81
2	15.524	8231795	41.50
3	17.575	1768867	9.02
4	19.311	8284122	41.67



Résultats			
Num	Tr	Aire	% Aire
1	12.849	106783	0.67
2	15.526	206001	1.28
3	18.993	15707496	98.05

ethyl (2*R*,3*R*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-4-methyl-pentanoate - (2*R*,3*R*)-7e.

$C_{15}H_{21}NO_4$
M 279.33 g.mol⁻¹

Obtained from **5e** (0.5 mmol, 105 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-SYNPHOS®Br₂], as a brown solid (135 mg, 96% yield over two steps); purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 8:2).

m.p. 86°C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.82 (m, 2H, H_k), 7.47 (m, 3H, H_l and H_m), 7.20 (br d, *J* = 6.9 Hz, 1H, NH), 4.93 (dd, *J* = 3.1, 7.2 Hz, 1H, H_e), 4.28 (dq, *J* = 1.9, 7.2 Hz, 2H, H_b), 3.63 (dd, *J* = 3.2, 8.7 Hz, 1H, H_d), 1.79 (m, 1H, H_f), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_a), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_g or H_h), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_g or H_h).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 171.0 (C_c), 167.5 (C_i), 133.5 (C_j), 131.9 (C_m), 128.6 (C_l), 127.1 (C_k), 78.9 (C_e), 61.9 (C_b), 56.2 (C_d), 31.6 (C_f), 19.0 (C_g and C_h), 14.1 (C_a).

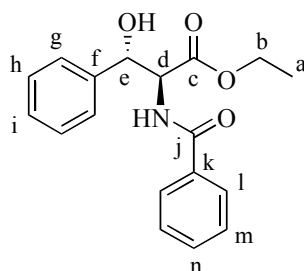
MS (DCI, NH₃): *m/z* 280 (100%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₂O₄N: 280.1549, found: 280.1551.

[α]_D²¹ = - 36 (*c* 1.0, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OJ, 96:4 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* 15.82 min; d.e. 97%, e.e. 96%.

ethyl (2*S*,3*S*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate - (2*S*,3*S*)-7f.



C₁₈H₁₉NO₄
M 313.35 g.mol⁻¹

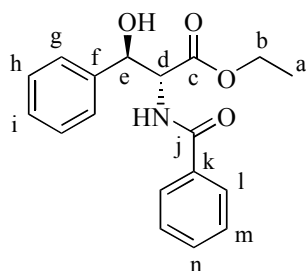
Obtained from **5f** (0.5 mmol, 105 mg) according to the general procedure with [Ru(*S*)-MeO-BIPHEPBr₂], as a brown solid; purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 9:1).

Physical data identical to (**2*R*,3*R*)-7f**.

[α]_D²¹ = + 29 (*c* 0.5, CHCl₃).

HPLC: Chiralpak AS-H, 90:10 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 215 nm, *t_R* 38.30 min.

ethyl (2*R*,3*R*)-2-benzoylamino-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate - (2*R*,3*R*)-7f.



C₁₈H₁₉NO₄
M 313.35 g.mol⁻¹

Obtained from **5f** (0.5 mmol, 105 mg) according to the general procedure with [Ru(*R*)-MeO-BIPHEPBr₂], as a brown solid; purification by silica gel column chromatography (cyclohexane:ethyl acetate, 9:1).

m.p. 85°C.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.75 (m, 2H, H_i), 7.42-7.53 (m, 3H, H_m and H_n), 7.30 (m, 5H, H_g, H_h and H_j), 6.94 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 5.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_e), 5.20 (dd, *J* = 3.2, 6.9 Hz, 1H, H_d), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 169.5 (C_c), 168.7 (C_j), 139.1 (C_f), 133.1 (C_k), 132.1 (C_n), 128.6 and 128.2 (C_h and C_m), 128.1 (C_i), 127.1 and 126.0 (C_g and C_l), 75.3 (C_e), 62.1 (C_b), 59.6 (C_d), 14.0 (C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 314 (100%, [M+H]⁺).

[α]_D²¹ = - 37 (*c* 0.9, CHCl₃).

HPLC: Chiralpak AS-H, 90:10 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 215 nm, *t_R* 20.96 min.

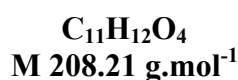
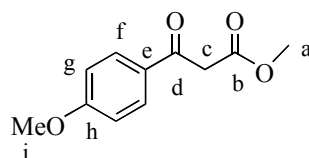
EXPERIMENTAL SECTION

PART C

EXPERIMENTAL SECTION - PART C

Part C-I : DILTIAZEM

methyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-propanoate - 11.



Into a three-necked flask equipped with an argon inlet and a condenser were placed sodium hydride (165 mmol, 2.5 eq., 6.41 g) (60% in oil, washed twice with anhydrous hexane before used), dimethylcarbonate (165 mmol, 2.5 eq., 13.8 mL) and 20 mL of anhydrous toluene. The mixture was stirred at reflux and a solution of 4-methoxyacetophenone (66 mmol, 9.9 g) in anhydrous toluene (30 mL) was added dropwise. After 15 min at reflux, the reaction was cooled down and a solution of acetic acid (5 mL) in water (20 mL) was added. The aqueous layer was decanted and then extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with saturated aqueous potassium carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the β -keto ester **11** (12.3 g, 90% yield) as a pale yellow oil.

m.p. < 50°C.

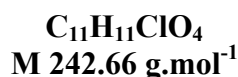
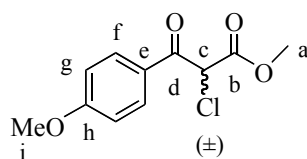
¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_f), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_g), 3.95 (s, 2H, H_c), 3.86 (s, 3H, H_i), 3.74 (s, 3H, H_a).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 190.7 (C_d), 168.1 (C_b), 163.9 (C_h), 130.8 (C_f), 128.9 (C_e), 113.9 (C_g), 55.4 (C_i), 52.3 (C_a), 45.4 (C_c).

I.R. (cm⁻¹): ν 2977, 1743, 1680, 1602, 1433.

MS (DCI, NH₃): m/z 226 (6%, [M+NH₄]⁺), 209 (100%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): m/z calcd. for C₁₁H₁₃O₄: 209.0814, found: 209.0816.

methyl 2-chloro-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-propanoate - 12.

A mixture of methyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-propanoate **11** (59 mmol, 12.3 g), 120 mL of anhydrous dichloromethane and sulfuryl chloride (59 mmol, 1 eq., 4.8 mL) was stirred 15 min at room temperature then heated at reflux until the formation of gas stopped. The reaction mixture was then cooled down and concentrated under reduced pressure. The residual oil was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the α -chloro- β -keto ester **12** (12.9 g, 90% yield) as a white solid.

m.p. < 50°C.

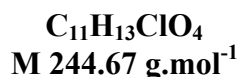
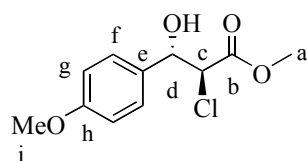
¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.99 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 2H, H_f), 6.95 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 2H, H_g), 5.60 (s, 1H, H_c), 3.89 (s, 3H, H_i), 3.82 (s, 3H, H_a).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 186.5 (C_d), 165.9 (C_b), 164.5 (C_h), 131.7 (C_f), 126.0 (C_e), 114.1 (C_g), 57.5 (C_c), 55.5 (C_i), 53.6 (C_a).

I.R. (cm⁻¹): ν 3040, 2306, 1768, 1683, 1601, 1291.

MS (DCI, NH₃): m/z 260 (100%, [M+NH₄]⁺), 243 (17%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): m/z calcd. for C₁₁H₁₂O₄Cl: 243.0424, found: 243.0427.

methyl (2*S*,3*S*)-2-chloro-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propanoate - (2*S*,3*S*)-13.

In a 100-mL flask were placed Ru(cod)[η^3 -(CH₂)₂CHCH₃]₂ (0.1 mmol, 31.9 mg, 0.5 mol%), (S)-MeO-BIPHEP (0.11 mmol, 64.1 mg, 0.55 mol%) and methyl 2-chloro-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-propanoate **12** (20 mmol, 4.85 g) and the vessel was purged by one vacuum-argon cycle. Anhydrous dichloromethane (40 mL) previously degassed by three vacuum-argon cycles was then added to this mixture. The flask was 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 60 bar. The autoclave was heated at 80°C and stirring was maintained for 26 hours. After cooling, the reaction mixture was

concentrated under reduced pressure. ^1H NMR analysis revealed a conversion of 68%. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to afford the *anti* (2*S*,3*S*)- α -chloro- β -hydroxy ester as a white solid (2.69 g, 55% yield) of 92% d.e. and 95% e.e.

m.p. 83-85°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24°C): δ 7.31 (dd, $J = 2.1, 6.7$ Hz, 2H, $\underline{H}_f$), 6.90 (dd, $J = 2.1, 6.7$ Hz, 2H, $\underline{H}_g$), 4.99 (dd, $J = 4.7, 8.0$ Hz, 1H, $\underline{H}_d$), 4.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\underline{H}_c$), 3.81 (s, 6H, $\underline{H}_i$ and $\underline{H}_a$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24°C): δ 169.3 ($\underline{C}_b$), 159.8 ($\underline{C}_h$), 130.7 ($\underline{C}_e$), 128.0 ($\underline{C}_f$), 113.8 ($\underline{C}_g$), 74.8 ($\underline{C}_d$), 59.0 ($\underline{C}_c$), 55.2 ($\underline{C}_i$), 52.9 ($\underline{C}_a$).

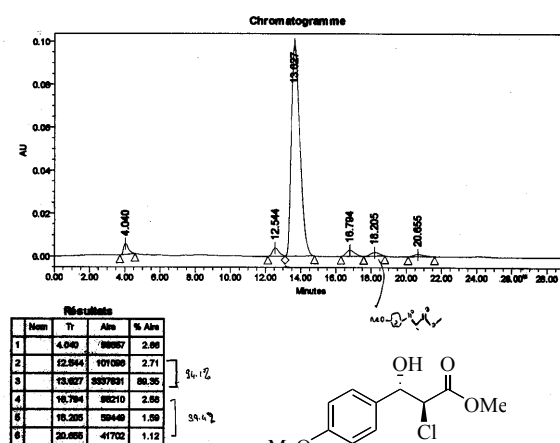
I.R. (cm^{-1}): ν 3685, 2998, 2306, 1688, 1607, 1433, 1268.

MS (DCI , NH_3): m/z 262 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 244 (37%, $[\text{M}+\text{NH}_4-\text{H}_2\text{O}]^+$), 227 (16%, $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$).

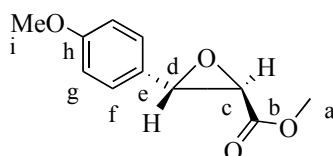
HRMS (DCI^+): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NCl}$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 262.0846, found: 262.0838; calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NCl}$ ($[\text{M}+\text{NH}_4-\text{H}_2\text{O}]^+$): 244.0740, found: 244.0748.

$[\alpha]_D^{21} = +36$ (c 0.94, CHCl_3).

HPLC: Chiralcel OJ, 70:30 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, t_R 12.4 min and 13.4 min for (2*R*,3*R*) and (2*S*,3*S*) respectively and 16.5 min and 20.5 min for (2*R*,3*S*) and (2*S*,3*R*) respectively.



trans methyl (2*R*,3*S*)-3-(4-methoxyphenyl)-glycidate - 9.



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$
M 208.08 g.mol $^{-1}$

DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene) (13 mmol, 1.3 eq., 1.96 mL) was added to a solution of methyl (2*S*,3*S*)-2-chloro-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-propanoate (**2*S*,3*S***)-**13** (10 mmol, 2.45 g) in anhydrous dichloromethane (40 mL). After 4 hours at room temperature, the reaction was quenched with a buffer solution (pH = 7). After decantation, the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude glycidate. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (6:4) as eluent (1.98 g, 95% yield) to afford the (2*R*,3*S*)-epoxy ester **9** as colorless amorphous crystals of 95% e.e.

m.p. 86-88°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 7.21 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_f), 6.89 (d, *J* = 2.1, 8.7 Hz, 2H, H_g), 4.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_d), 3.82 (s, 3H, H_i), 3.81 (s, 3H, H_a), 3.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_c).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 168.6 (C_b), 160.1 (C_h), 127.1 (C_f), 126.6 (C_e), 113.9 (C_g), 57.7 and 56.3 (C_c and C_d), 55.1 (C_i), 52.3 (C_a).

I.R. (cm⁻¹): ν 3685, 2974, 1750, 1613, 1422, 1264.

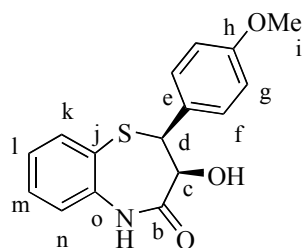
MS (DCI, NH₃): *m/z* 226 (100%, [M+NH₄]⁺), 209 (65%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₃O₄: 209.0814, found: 209.0817.

[α]_D²⁶ = -196 (*c* 1.0, MeOH).

HPLC: Chiralcel OD-H, 98:02 hexane:*iso*-propanol, 0.5 mL/min, λ=254 nm, *t_R* 27.3 min and 37.2 min for (2*R*,3*S*) and (2*S*,3*R*) respectively.

***cis*-(+)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-one - 10.**



C₁₆H₁₅NO₃S
M 301.36 g.mol⁻¹

A solution of *trans* methyl glycidate **9** (9 mmol, 1.87 g) in chlorobenzene (45 mL) was heated at reflux. 2-aminothiophenol (9.9 mmol, 1.1 eq., 1.07 mL) and a solution of FeCl₃·6H₂O (9.10⁻⁴ mmol, 10⁻⁴ eq., 0.24 mg) in methanol (90 μL) were added and the resulting mixture stirred at reflux for 30 min. Methanesulfonic acid (0.18 mmol, 0.02 eq., 11.7 μL) was then added and the reflux maintained for 2 additional hours. After cooling down the reaction, the solvent was concentrated under reduced pressure to give the crude benzothiazepinone as a yellow powder. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent (1.79 g, 66% yield) to afford *cis*-(+)-benzothiazepinone **10** as a white powder.

m.p. 204-206°C.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz, 24°C): δ 10.29 (s, 1H, NH), 7.59 (dd, *J* = 1.3, 7.4 Hz, 1H, H_k), 7.43 (dd, *J* = 1.3, 7.4 Hz, 1H, H_m), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_j), 7.16 (m, 2H, H_l and H_n), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_g), 5.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_d), 4.74 (m, 1H, OH), 4.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_d), 4.28 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_c), 3.74 (s, 3H, H_i).

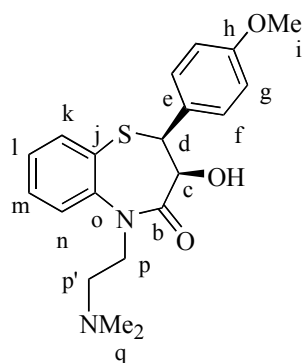
¹³C NMR (DMSO, 50 MHz, 24°C): δ 172.6 (C_b), 159.2 (C_h), 142.1 (C_o), 134.0 (C_k), 131.1 (C_f), 130.1 (C_m), 128.6 (C_e), 126.4 (C_j), 125.7 (C_l), 122.8 (C_n), 113.5 (C_g), 69.7 (C_c), 57.2 (C_d), 55.3 (C_i).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 319 (100%, [M+NH₄]⁺), 302 (23%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₆O₃N: 302.0851, found: 302.0849.

[α]_D²⁶ = + 100 (*c* 0.53, DMF).

***cis*-(+)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-one - 18.**



C₂₀H₂₄N₂O₃S
M 372.48 g.mol⁻¹

To a solution of benzothiazepinone **10** (5 mmol, 1.5 g) in ethyl acetate (15 mL) was added 2-(dimethylamino)ethyl chloride hydrochloride (6.4 mmol, 1.28 eq., 922 mg). Under vigorous stirring were then added potassium carbonate (20 mmol, 4 eq., 2.76 g) and water (50 μL). The resulting mixture was heated at reflux for 7 hours. After cooling, the mixture was filtered and then the solvents were concentrated under reduced pressure to give the crude benzothiazepinone. The residue was purified by silica gel column chromatography using dichloromethane:methanol (98:2) as eluent to afford *cis*-(+)-(dimethylamino)ethyl-benzothiazepinone **18** as a hygroscopic white solid (1.65 g, 89% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 7.70 (dd, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 1H, H_k), 7.39-7.46 (m, 4H, H_l, H_m and H_j), 7.26 (m, 1H, H_n), 6.88 (dd, *J* = 1.4, 8.6 Hz, 2H, H_g), 4.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_d), 4.48 (m, 1H, H_p), 4.30 (br dd, *J* = 7.3, 9.9 Hz, 1H, H_c), 3.82 (s, 3H, H_i), 3.71 (m, 1H, H_p), 2.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, OH), 2.70 (m, 1H, H_p), 2.48 (m, 1H, H_p), 2.28 (s, 6H, H_q).

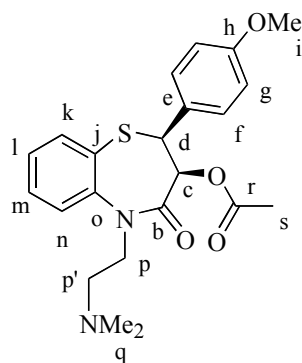
¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 171.0 (C_b), 159.5 (C_h), 144.7 (C_o), 135.3 (C_k), 131.3 (C_f), 130.5 (C_m), 129.7 (C_e), 127.5 (C_l), 126.8 (C_j), 124.5 (C_n), 113.6 (C_g), 69.2 (C_c), 56.7 (C_p), 56.5 (C_d), 55.2 (C_i), 47.6 (C_p), 45.6 (C_q).

MS (DCI, NH₃): m/z 373 (100%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): m/z calcd. for C₂₀H₂₅O₃N₂S: 373.1586, found: 373.1584.

[α]_D²⁶ = + 147 (c 1.0, CHCl₃).

***cis*-(+)-3-acetyloxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-one - 8.**



C₂₂H₂₆N₂O₄S
M 414.52 g.mol⁻¹

A mixture of *cis*-(+)-(dimethylamino)ethyl-benzothiazepinone **10** (4.45 mmol, 1.65 g), dimethylaminopyridine (DMAP) (0.22 mmol, 0.05 eq., 27 mg) and acetic anhydride (7.6 mmol, 1.7 eq., 710 μ L) in dichloromethane (25 mL) was heated at reflux for 5 hours. After cooling, the reaction mixture was poured into iced water (40 mL) and saturated aqueous sodium chloride was added. After decantation, the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate:methanol (1:1) as eluent to afford pure Diltiazem **8** as a white powder (1.65 g, 90% yield).

m.p. 97-99°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 7.71 (dd, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H, H_k), 7.51 (m, 2H, H_l, H_m), 7.38 (m, 2H, H_f), 7.31 (m, 1H, H_n), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_g), 5.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_d), 5.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_c), 4.56 (m, 1H, H_p), 4.27 (m, 1H, H_p), 3.82 (s, 3H, H_i), 3.32 (m, 1H, H_{p'}), 3.15 (m, 1H, H_{p'}), 2.32 (s, 6H, H_q), 1.90 (s, 3H, H_s).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 175.5 (C_b), 169.9 (C_r), 159.7 (C_h), 145.3 (C_o), 135.4 (C_k), 131.1 (C_m), 130.7 (C_f), 128.4 (C_e), 127.5 (C_j), 126.5 (C_j), 124.5 (C_n), 113.7 (C_g), 71.1 (C_c), 55.7 (C_{p'}), 55.2 (C_j), 54.4 (C_d), 47.1 (C_p), 44.7 (C_q), 20.5 (C_r).

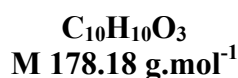
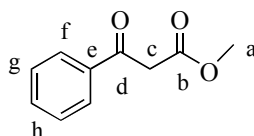
MS (DCI, NH₃): m/z 415 (100%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): m/z calcd. for C₂₂H₂₄O₄N₂S: 415.1692, found: 415.1690.

[α]_D²⁶ = + 112 (c 0.56, CHCl₃).

Part C-III Taxotère®

methyl 3-oxo-3-phenyl-propanoate.



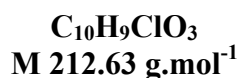
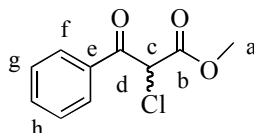
Into a three-necked flask equipped with an argon inlet and a condenser were placed sodium hydride (210 mmol, 2.5 eq., 8.15 g) (60% in oil, washed twice with anhydrous hexane before used), dimethylcarbonate (210 mmol, 2.5 eq., 17.6 mL) and 30 mL of anhydrous toluene. The mixture was stirred at reflux and a solution of acetophenone (83 mmol, 10.0 g) in anhydrous toluene (30 mL) was added dropwise. After 30 min at reflux, the reaction was cooled down and a solution of acetic acid (5 mL) in water (20 mL) was added. After decantation, the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with saturated aqueous potassium carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the β -keto ester (13.3 g, 90% yield) as a pale yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24°C): δ 7.94 (m, 2H, $\underline{H}_f$), 7.78 (m, 1H enol, $\underline{H}_f$), 7.58 (m, 1H, $\underline{H}_h$), 7.45 (m, 2H, $\underline{H}_g$ + 4H enol $\underline{H}_g$ and $\underline{H}_h$), 5.68 (s, 1H, $\underline{H}_c$ enol), 4.01 (s, 2H, $\underline{H}_c$), 3.80 (s, 3H, $\underline{H}_a$ enol), 3.75 (s, 3H, $\underline{H}_a$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz, 24°C): δ 192.3 ($\underline{C}_d$), 173.4 ($\underline{C}_d$ enol), 171.6 ($\underline{C}_b$ enol), 167.9 ($\underline{C}_b$), 135.9 ($\underline{C}_e$), 133.8 ($\underline{C}_h$), 133.0 ($\underline{C}_e$ enol), 128.9 ($\underline{C}_f$), 128.5 ($\underline{C}_g$ and $\underline{C}_g$ enol), 128.3 ($\underline{C}_h$ enol), 126.2 ($\underline{C}_f$ enol), 87.0 ($\underline{C}_c$ enol), 52.4 ($\underline{C}_a$), 51.4 ($\underline{C}_a$ enol), 45.4 ($\underline{C}_c$).

MS (DCI, NH_3): m/z 196 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 179 (68%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

methyl 2-chloro-3-oxo-3-phenyl-propanoate - 23.



A mixture of methyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (73 mmol, 13.0 g), 150 mL of anhydrous dichloromethane and sulfuryl chloride (73 mmol, 1 eq., 6.0 mL) was stirred 15 min at room temperature then heated at reflux until the formation of gas stopped. The reaction was

then cooled down and the solvent evaporated under reduced pressure. The residual oil was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the α -chloro- β -keto ester **23** (13.9 g, 90% yield) as a slightly yellow oil.

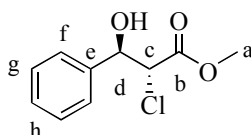
¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 7.99 (m, 2H, H_f), 7.62 (m, 1H, H_h), 7.51 (m, 2H, H_g), 5.64 (s, 1H, H_c), 3.83 (s, 3H, H_a).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 188.1 (C_d), 165.7 (C_b), 134.4 (C_h), 133.3 (C_e), 129.3 (C_g), 129.0 (C_f), 57.7 (C_c), 53.8 (C_a).

I.R. (cm⁻¹): ν 2954, 1764, 1687, 1269, 1169.

MS (DCI, NH₃): m/z 230 (100%, [M+NH₄]⁺).

methyl (2*R*,3*R*)-2-chloro-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate - **24**.



C₁₀H₁₁ClO₃
M 214.65 g.mol⁻¹

In a 100-mL flask were placed Ru(cod)[η^3 -(CH₂)₂CHCH₃]₂ (0.1 mmol, 32 mg, 0.5 mol%), (*R*)-DIFLUORPHOS® (0.14 mmol, 94 mg, 0.55 mol%) and methyl 2-chloro-3-oxo-3-phenyl-propanoate **23** (20 mmol, 4.25 g) and the vessel was purged by one vacuum-argon cycle. Anhydrous dichloromethane (40 mL) previously degassed by three vacuum-argon cycles was added at room temperature. The flask was 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 45 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. ¹H NMR analysis revealed a conversion of 58%. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to afford the *anti* (2*R*,3*R*)- α -chloro- β -hydroxy ester **24** as a pale yellow oil (2.35 g, 55% yield) of 96% d.e. and 93% e.e.

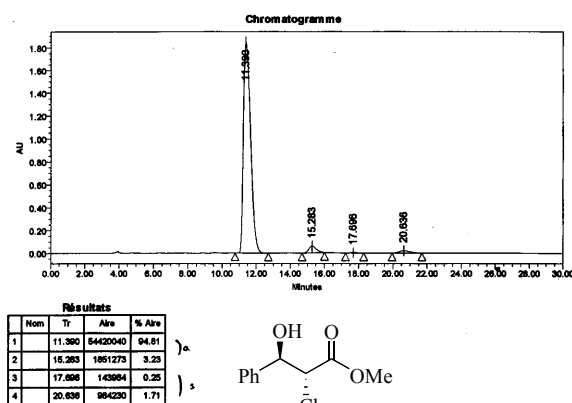
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 5.04 (dd, J = 4.9, 7.9 Hz, 1H, H_d), 4.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_c), 3.80 (s, 3H, H_a), 2.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 169.1 (C_b), 138.7 (C_e), 128.5 (C_g), 126.9 (C_h), 126.5 (C_f), 75.3 (C_d), 59.0 (C_c), 53.0 (C_a).

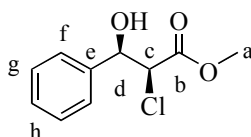
MS (DCI, NH₃): m/z 232 (100%, [M+NH₄]⁺).

$[\alpha]_D^{21}$ = - 43 (c 1.1, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OJ, 80:20 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ =215 nm, t_R 11.4 min and 15.3 min for (2*R*,3*R*) and (2*S*,3*S*) respectively and 17.7 min and 20.6 min for (2*R*,3*S*) and (2*S*,3*R*) respectively.



methyl (2*S*,3*R*)-2-chloro-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate.



C₁₀H₁₁ClO₃
M 214.65 g.mol⁻¹

In a 100-mL flask were placed Ru(cod)[η³-(CH₂)₂CHCH₃]₂ (0.005 mmol, 1.6 mg, 0.5 mol%), (R)-SYNPHOS® (0.0055 mmol, 3.6 mg, 0.55 mol%) and methyl 2-chloro-3-oxo-3-phenyl-propanoate (1 mmol, 212 mg) and the vessel was purged by one vacuum-argon cycle. Methanol (2 mL) previously degassed by three vacuum-argon cycles was added at room temperature. The flask was 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 60 bar. The autoclave was heated at 80°C and stirring was maintained for 25 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. ¹H NMR analysis revealed a complete conversion. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to afford the *syn* α-chloro-β-hydroxy ester as a pale yellow oil (181 mg, 85% yield) of 76% d.e. and 22% e.e.

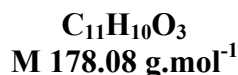
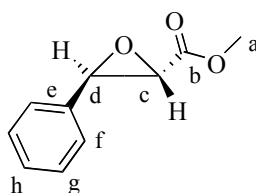
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 5.15 (br d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H_d), 4.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H_c), 3.68 (s, 3H, H_a), 2.80 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 168.4 (C_b), 138.2 (C_e), 128.7 (C_g), 128.6 (C_h), 126.6 (C_f), 74.5 (C_d), 62.8 (C_c), 53.0 (C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 232 (100%, [M+NH₄]⁺).

[α]_D²¹ = - 4 (*c* 1.1, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OJ, 80:20 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ=215 nm, *t_R* 11.4 min and 15.3 min for (2*R*,3*R*) and (2*S*,3*S*) respectively and 17.7 min and 20.6 min for (2*R*,3*S*) and (2*S*,3*R*) respectively.

trans methyl (2*S*,3*R*)-3-phenyl-glycidate - 25.

DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene) (11.63 mmol, 1.1 eq., 1.77 mL) was added to a stirred solution of methyl (2*R*,3*R*)-2-chloro-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate **24** (10.66 mmol, 2.282 g) in anhydrous dichloromethane (20 mL). After 4 hours at room temperature, the reaction was quenched with a buffer solution (pH = 7). The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude glycidate. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (85:15) as eluent (1.86 g, 98% yield) to afford the *trans* (2*S*,3*R*)-epoxy ester **25** as pale yellow oil of 93% e.e.

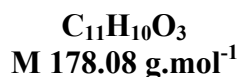
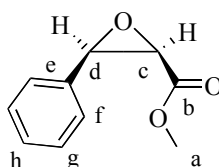
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 7.35 (m, 3H, H_g and H_h), 7.29 (m, 2H, H_f), 4.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_d), 3.83 (s, 3H, H_a), 3.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_c).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 168.6 (C_b), 143.9 (C_e), 129.0 (C_f), 128.7 (C_g), 125.8 (C_h), 58.0 (C_c), 56.6 (C_d), 52.6 (C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 196 (100%, [M+NH₄]⁺).

[α]_D²⁶ = + 162 (*c* 1.5, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OD-H, 98:02 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ=215 nm, *t_R* 16.0 min and 23.1 min for (2*R*,3*S*) and (2*S*,3*R*) respectively (*t_R* 9.6 min and 13.2 min for *cis* glycidate (2*R*,3*R*) and (2*S*,3*S*)).

cis methyl (2*R*,3*R*)-3-phenyl-glycidate.

To a solution of methyl (2*S*,3*R*)-2-chloro-3-hydroxy-3-phenyl-propanoate (0.37 mmol, 80 mg) in anhydrous dimethylformamide (3 mL) was added water (1.85 mmol, 5 eq., 34 μL) followed by potassium carbonate (1.11 mmol, 3 eq., 154 mg). After 3 hours at room temperature, the reaction mixture was diluted with water and then extracted twice with diethyl

ether. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude glycidate. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to afford a 88:12 mixture of *cis:trans* epoxy ester as pale yellow oil of 6% e.e. ((2*R*,3*R*)) as determined by HPLC analysis.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 7.26-7.39 (m, 5H, *H_{Ar}*), 4.25 (dd, *J* = 0.4, 4.6 Hz, 1H, *H_d*), 3.82 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, *H_c*), 3.54 (s, 3H, *H_a*).

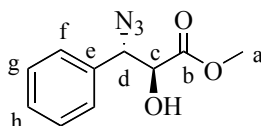
¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 167.0 (*C_b*), 132.8 (*C_e*), 128.5 (*C_f*), 128.1 (*C_g*), 126.6 (*C_h*), 57.5 (*C_c*), 55.7 (*C_d*), 52.0 (*C_a*).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 196 (100%, [M+NH₄]⁺).

[α]_D²⁶ = + 11 (*c* 0.5, CHCl₃).

HPLC: Chiralcel OD-H, 98:02 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ=215 nm, *t_R* 9.6 min and 13.2 min for (2*R*,3*R*) and (2*S*,3*S*) respectively (*t_R* 16.0 min and 23.1 min for (2*R*,3*S*) and (2*S*,3*R*) *trans* glycidate).

methyl (2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-3-phenyl-propanoate - 26.



C₁₀H₁₁N₃O₃
M 221.08 g.mol⁻¹

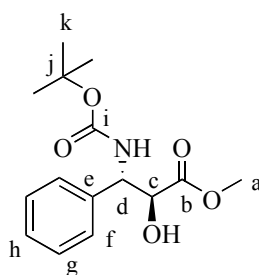
To a solution of methyl (2*S*,3*R*)-3-phenyl-glycidate **25** (10.13 mmol, 1.80 g) in a 4:1 mixture acetone/water (25 mL) was added sodium azide (26.01 mmol, 2.5 eq., 1.70 g) followed by ammonium chloride (3.80 mmol, 0.37 eq., 242 mg). After 5 hours at reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with dichloromethane then washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to afford the desired product **26** (1.79 g, 80% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.32-7.39 (m, 5H, *H_{Ar}*), 4.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, *H_d*), 4.54 (dd, *J* = 4.0, 6.6 Hz, 1H, *H_c*), 3.72 (s, 3H, *H_a*), 2.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, *O_H*).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 171.8 (*C_b*), 134.4 (*C_e*), 128.9 (*C_h*), 128.7 (*C_g*), 127.7 (*C_f*), 73.8 (*C_c*), 67.3 (*C_d*), 52.7 (*C_a*).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 239 (100%, [M+NH₄]⁺).

[α]_D²⁶ = + 42 (*c* 0.3, CHCl₃).

methyl (2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-phenyl-propanoate - 27.

C₁₅H₂₁NO₅
M 295.14 g.mol⁻¹

To a solution of methyl (2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-3-phenyl-propanoate **26** (3.75 mmol, 830 mg) and di-*tert*-butyl dicarbonate (4.87 mmol, 1.3 eq., 1.06 g) in ethyl acetate (10 mL) was added Pd/C (0.78 mmol, 0.2 eq., 83 mg). The argon atmosphere was then replaced with hydrogen and stirring was maintained at room temperature for 16 hours. The suspension was then filtered on a celite pad and washed with ethyl acetate (60 mL) and water (20 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to afford the desired β -NHBoc- α -hydroxy ester **27** as a white solid (950 mg, 83% yield).

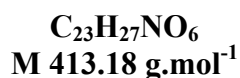
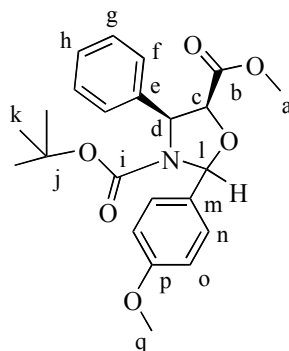
m.p. 135°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.21-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 5.59 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H, NH), 5.11 (br d, $J = 1.7, 6.7$ Hz, 1H, H_d), 4.60 (dd, $J = 3.4, 7.0$ Hz, 1H, H_c), 3.71 (s, 3H, H_a), 2.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OH), 1.42 (s, 9H, H_k).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 172.3 (C_b), 155.0 (C_i), 136.8 (C_e), 128.4 (C_g), 128.1 (C_h), 127.3 (C_f), 80.0 (C_j), 73.3 (C_c), 56.7 (C_d), 52.6 (C_a), 28.3 (C_k).

MS (DCI, NH₃): m/z 313 (35%, [M+NH₄]⁺), 296 (56%, [M+H]⁺), 257 (100%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 240 (22%, [M-C₄H₈+H]⁺).

$[\alpha]_D^{26} = +33$ (c 0.5, CHCl₃).

Methyl (4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(*p*-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-methanoate - 28.

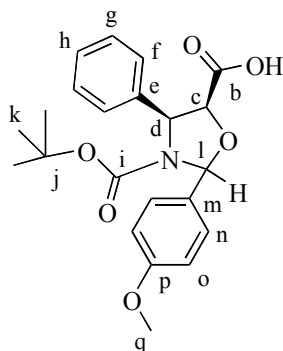
A solution of methyl (2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanoate **27** (1.36 mmol, 400 mg) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS, 0.135 mmol, 0.1 eq., 34.6 mg) in toluene (15 mL) was heated at reflux. A solution of (*p*-methoxyphenyl)dimethoxymethane in toluene was added dropwise to the reaction mixture. The heating was maintained until completion of the reaction (monitored by TLC). After cooling down, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (98:2 to 9:1) as eluent to afford the oxazolidine as a white solid (390 mg, 70% yield) in a 7:3 mixture of C2-isomers.

m.p. 105°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ (major isomer) 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_g), 7.42 (m, 2H, H_f), 7.29 (m, 3H, H_h and H_n), 6.91 (m, 2H, H_o), 6.05 (br s, 1H, H_i), 5.27 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_d), 5.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_c), 3.82 (s, 3H, H_q), 3.37 (s, 3H, H_a), 1.43 (s, 9H, H_k).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ (major isomer) 167.3 (C_b), 160.2 (C_p), 153.3 (C_i), 138.2 (C_e), 129.6 (C_m), 129.0 (C_n), 128.2 (C_g), 128.1 (C_f), 127.7 (C_h), 113.6 (C_o), 90.9 (C_j), 81.1 (C_j), 79.9 (C_c), 62.6 (C_d), 55.3 (C_q), 51.8 (C_a), 28.1 (C_k).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 431 (40%, [M+NH₄]⁺), 414 (100%, [M+H]⁺), 375 (19%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 358 (14%, [M-C₄H₈+H]⁺).

(4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(*p*-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-carboxylic acid - 22.

C₂₂H₂₅NO₆
M 399.17 g.mol⁻¹

To a solution of methyl (4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(*p*-methoxyphenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidine-5-methanoate **28** (0.62 mmol, 257 mg) in a mixture of methanol (20 mL) and water (4 mL) was added potassium carbonate (2.32 mmol, 3.75 eq., 321 mg). The stirring was maintained for 20 hours. The organic solvent was evaporated under reduced pressure. The aqueous layer was diluted (50 mL), washed with diethyl ether (3*50 mL) and then cooled down to 0°C. Under vigorous stirring, dichloromethane (50 mL) was added and the resulting mixture was acidified until pH=1 with 1N aqueous hydrochloric acid. After decantation and extraction with dichloromethane (6*40 mL), the combined organic layers were washed with water (3*20 mL), saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the desired acid **22** (220 mg, 89% yield) as a 7:3 mixture of C2-isomers.

m.p. 132°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ (major isomer) 7.28-7.52 (m, 7H, H_f, H_g, H_h and H_n), 6.92 (m, 2H, H_o), 6.05 (br s, 1H, H_l), 5.28 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_d), 4.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_c), 3.82 (s, 3H, H_q), 1.26 (s, 9H, H_k).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ (major isomer) 170.4 (C_b), 160.1 (C_p), 153.4 (C_j), 137.6 (C_e), 129.1 (C_m), 128.9 (C_n), 128.1 (C_f and C_g), 127.5 (C_h), 113.5 (C_o), 90.7 (C_l), 81.3 (C_j), 79.2 (C_c), 62.1 (C_d), 55.3 (C_q), 28.0 (C_k).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 417 (33%, [M+NH₄]⁺), 400 (35%, [M+H]⁺).

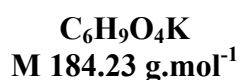
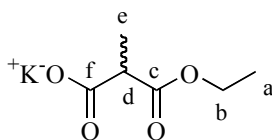
EXPERIMENTAL SECTION

PART D

Experimental Section of Part D

Part D-III : Sub-unit DOLAPROINE

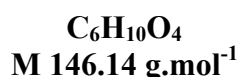
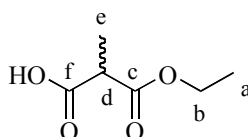
ethyl hydrogen monomethylmalonate, potassium salt.



To a stirred solution of diethyl monomethylmalonate (312.5 mmol, 54.4 g) in absolute ethanol (200 mL) was added dropwise a solution of potassium hydroxyde (312.5 mmol, 1 eq., 17.5 g of min. 85% pellets) in absolute ethanol (200 mL). A white precipitate appeared and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then allowed to stand overnight. The mixture was refluxed, then filtered on a hot sintered glass, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in the minimum amount of hot absolute ethanol, and allowed to crystallize for 3 days. White crystals (22 g) were collected by filtration and dried under vacuum. The mother liquors were concentrated and repeated crystallizations afforded more white crystals (12 g, total 34 g, 60% yield).

¹H NMR (DMSO, 200 MHz, 24°C): δ 3.8-4.1 (m, 2H, H_b), 2.9 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_d), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_e).

ethyl hydrogen monomethylmalonate.

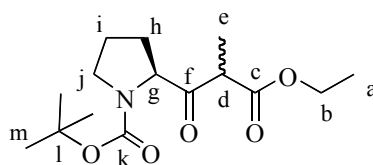


To an ice-cooled solution of ethyl hydrogen monomethylmalonate, potassium salt (103.3 mmol, 19 g) in water (15 mL) was added, dropwise, concentrated hydrochloric acid (11.1 mL of a 37% aqueous solution); the temperature of the reaction mixture being kept below 10°C. A white precipitate appeared and the reaction mixture was stirred at 5°C for 30 min. The precipitate was filtered, rinsed with diethyl ether (50 ml). The aqueous layer of the

filtrate was extracted with diethyl ether (3*50 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride (50 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (14.70 g, 97.5% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 4.2 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_b), 3.5 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_d), 1.5 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_e), 1.3 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a).
¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 175.7 (C_f), 169.8 (C_e), 61.6 (C_b), 45.8 (C_d), 13.9 (C_a), 13.4 (C_e).

ethyl (4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-oxo-2-methyl-propanoate - 34.



C₁₅H₂₅NO₅
M 299.36 g.mol⁻¹

A solution of *N*-Boc-(*S*)-proline (100 mmol, 21.5 g) in tetrahydrofuran (125 mL) was cooled to 0°C, and *N,N'*-carbonyldiimidazole (110 mmol, 1.1 eq., 17.82 g) was added portionwise under vigorous stirring. After evolution of gas, the mixture was stirred at room temperature for 4 hours, then recooled to -10°C. In a 2L three-necked reactor equipped with a mechanical stirrer and argon inlet, a solution of ethyl hydrogen methylmalonate (200 mmol, 2 eq. 29.2 g) in tetrahydrofuran (125 mL) was cooled to -10°C. A solution of isopropylmagnesium bromide in diethyl ether (400 mmol, 4 eq., 195 mL of a 2.05M solution) was added dropwise, the temperature of the reaction mixture being kept below 5°C. The resulting slurry was stirred at room temperature for 2 hours, then recooled again to -10°C before adding dropwise the solution of imidazolide, the temperature of the reaction mixture being kept below 5°C. The homogeneous reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 110 hours, with gradual apparition of a white suspension. The reaction mixture was quenched at 0°C with 10% citric acid and acidified to pH 3 (approximately 500 mL). The aqueous phase was decanted and extracted with ethyl acetate-toluene (4:1) (3*500 mL). The combined organic layers were washed with water (200 mL), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (2*200 mL) and saturated aqueous sodium chloride (200 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1 to 5:5) as eluent to give the β-keto ester **34** (24.56 g, 82% yield) as a pale yellow oil. ¹H NMR analysis showed a mixture of (2*R*) and (2*S*) diastereoisomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ one diastereoisomer 4.53 and 4.48 (dd, *J* = 4.1, 8.8 Hz, 1H, H_g 2 conformers), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 3.84 and 3.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_d 2 conformers), 3.25-3.55 (m, 2H, H_j), 1.90-2.25 (m, 2H, H_i), 1.60-1.90 (m, 2H, H_h), 1.40 (m,

9H, $\underline{H}_m$), 1.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\underline{H}_e$), 1.28 (m, 3H, $\underline{H}_a$); the other diastereoisomer δ identical except 4.40 (m, 1H, $\underline{H}_g$), 3.80 and 3.73 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\underline{H}_d$ 2 conformers).

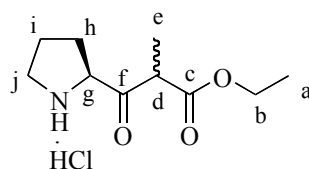
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ one diastereoisomer 206.3 and 205.8 ($\underline{C}_f$ conformers), 170.4 ($\underline{C}_c$), 155.0 and 154.3 ($\underline{C}_k$), 80.3 ($\underline{C}_l$), 65.1 ($\underline{C}_g$), 61.3 ($\underline{C}_b$), 48.8 ($\underline{C}_d$), 46.8 ($\underline{C}_j$), 29.8 ($\underline{C}_i$), 28.3 ($\underline{C}_m$), 24.3 ($\underline{C}_h$), 14.0 ($\underline{C}_a$), 13.1 ($\underline{C}_e$); the other diastereoisomer δ 205.4 and 204.6 ($\underline{C}_f$ conformers), 169.9 ($\underline{C}_c$), 154.0 and 153.6 ($\underline{C}_k$), 80.0 ($\underline{C}_l$), 64.1 and 63.8 ($\underline{C}_g$), 60.2 ($\underline{C}_b$), 51.0 and 50.1 ($\underline{C}_d$), 46.8 ($\underline{C}_j$), 29.0 and 28.7 ($\underline{C}_i$), 28.3 ($\underline{C}_m$), 23.4 and 23.2 ($\underline{C}_h$), 14.0 ($\underline{C}_a$), 12.6 ($\underline{C}_e$).

MS (DCI , NH_3): m/z 317 (27%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 300 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 261 (55%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$), 244 (45%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$).

E.A.: calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C 60.18, H 8.42, N 4.68; found C 60.04, H 8.55, N 4.57.

$[\alpha]_D^{21} = -68$ (c 1.09, CHCl_3).

ethyl (4*S*)-3-(2'-pyrrolidinyl)-3-oxo-2-methyl-propanoate hydrochloride - 35.



**$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Cl}$
M 235.71 g.mol⁻¹**

Through a solution of ethyl (4*S*)-3-(*N*-tert-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-oxo-2-methyl-propanoate **34** (12 mmol, 3.6 g) in ethanol (20 mL) at 0°C was bubbled hydrogen chloride for 2 hours. The yellow reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and dried under vacuum to give the β -keto ester hydrochloride **35** (2.33 g, 83% yield) as a pink hygroscopic solid. ^1H NMR analysis showed an equimolar mixture of (2*R*) and (2*S*) diastereoisomers.

m.p. 72°C.

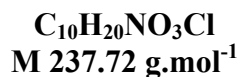
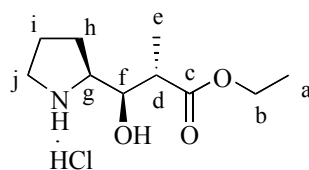
^1H NMR (D_2O , 400 MHz, 24°C): δ 4.60-4.80 (m, 1H, $\underline{H}_g$), 4.05-4.15 (m, 2H, $\underline{H}_b$), 3.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\underline{H}_j$), 2.40-2.50 (m, 1H, $\underline{H}_h$), 1.85-2.15 (m, 3H, $\underline{H}_h$ and $\underline{H}_i$), 1.28 and 1.26 (s, 3H, $\underline{H}_e$ diastereoisomers), 1.10-1.20 (m, 3H, $\underline{H}_a$).

^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz, 24°C): δ 203.4 and 202.3 ($\underline{C}_f$), 171.4 and 171.1 ($\underline{C}_c$), 65.7 and 65.5 ($\underline{C}_g$), 63.2 and 63.0 ($\underline{C}_b$), 49.3 and 49.0 ($\underline{C}_d$), 46.3 ($\underline{C}_j$), 27.6 ($\underline{C}_i$), 23.6 and 23.5 ($\underline{C}_h$), 13.2 ($\underline{C}_a$), 12.8 and 11.6 ($\underline{C}_e$).

ESI-MS: m/z 200.5 ($[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$).

$[\alpha]_D^{21} = +33$ (c 0.5, MeOH).

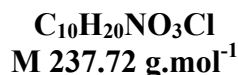
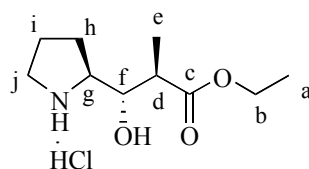
ethyl (2*S*,3*R*,4*S*)-3-(2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methyl-propanoate hydrochloride - (2*S*,3*R*)-36.



A solution of ethyl (4*S*)-3-(2'-pyrrolidinyl)-3-oxo-2-methyl-propanoate hydrochloride **35** (9.12 mmol, 2.15 g) in degassed absolute ethanol (10 mL) was placed in a Schlenk vessel and degassed by three vacuum-argon cycles at room temperature. This solution was added *via canula* to the catalyst [Ru(*S*)-MeO-BIPHEPBr₂] (0.0912 mmol, 1 mol%, prepared according to the general procedure). The Schlenk vessel was 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 10 bar. The autoclave was heated at 50°C and stirring was maintained for 24 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude β-hydroxy ester hydrochloride as a brown oil. ¹H NMR analysis showed a complete conversion and a 92:8 mixture of (2*S*,3*R*)-**36** and (2*R*,3*S*)-**36** diastereoisomers.

¹H NMR (D₂O, 400 MHz, 24°C): δ 4.05-4.15 (m, 2H, H_b), 3.98 (dd, *J* = 3.2, 9.3 Hz, 1H, H_f), 3.60-3.80 (m, 1H, H_g), 3.2 (m, 2H, H_j), 2.52 (dq, *J* = 7.0, 9.4 Hz, 1H, H_d), 1.65-2.15 (m, 4H, H_h and H_i), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_a), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_e).

ethyl (2*R*,3*S*,4*S*)-3-(2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methyl-propanoate hydrochloride - (2*R*,3*S*)-36.



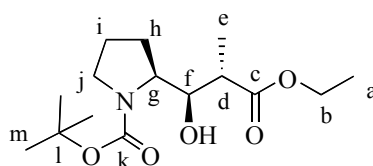
Obtained from the β-keto ester hydrochloride **35** according to the preceding procedure with the catalyst [Ru(*R*)-MeO-BIPHEPBr₂], as a brown oil. ¹H NMR analysis showed a complete conversion and a 71:24:5 mixture of (2*R*,3*S*)-**36**, (2*S*,3*S*)-**36** and (2*S*,3*R*)-**36** diastereoisomers.

^1H NMR (D_2O , 300 MHz, 24°C): δ 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $\underline{H_b}$), 3.80 (dd, J = 5.3, 7.1 Hz, 1H, $\underline{H_f}$), 3.72 (app dq, J = 7.3, 9.5 Hz, 1H, $\underline{H_g}$), 3.24 (app t, J = 7.3 Hz, 2H, $\underline{H_j}$), 2.69 (dq, J = 5.3, 7.3 Hz, 1H, $\underline{H_d}$), 1.60-2.15 (m, 4H, $\underline{H_h}$ and $\underline{H_i}$), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\underline{H_a}$), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 3H, $\underline{H_e}$).

^{13}C NMR (D_2O , 75 MHz, 24°C): δ 175.7 ($\underline{C_c}$), 72.3 ($\underline{C_f}$), 62.5 ($\underline{C_g}$), 62.0 ($\underline{C_b}$), 45.4 ($\underline{C_j}$), 43.3 ($\underline{C_d}$), 26.9 ($\underline{C_h}$), 23.4 ($\underline{C_i}$), 13.3 and 13.1 ($\underline{C_e}$ and $\underline{C_a}$).

MS (DCI, NH_3): m/z 202 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ethyl (2*S*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoate - (2*S*,3*R*)-37.



**$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_5$
M 301.38 g.mol⁻¹**

Triethylamine (6.46 mmol, 1.2 eq., 0.90 mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (5.65 mmol, 1.05 eq., 1.234 g) were added to a stirred solution of crude ethyl (2*S*,3*R*,4*S*)-3-(2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoate hydrochloride (2*S*,3*R*)-**36** (5.385 mmol, 1.280 g) in ethanol (10 mL). After 16 hours at room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. Tetrahydrofuran (20 mL) was added to the residue and the mixture was stirred for 15 min. The resulting precipitate was removed by filtration on a celite pad and washed with tetrahydrofuran. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (7:3 to 5:5) as eluent to give the *N*-Boc- β -hydroxy ester **37** (1.12 g, 70% yield) as a pale yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 24°C): δ 4.10-4.20 (m, 2H, $\underline{H_b}$), 3.80-4.10 (m, 2H, $\underline{H_g}$ and $\underline{H_f}$), 3.10-3.60 (br m, 2H, $\underline{H_j}$), 2.40-2.60 (m, 1H, $\underline{H_d}$), 1.60-2.10 (m, 4H, $\underline{H_h}$ and $\underline{H_i}$), 1.46 (s, 9H, $\underline{H_m}$), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\underline{H_a}$), 1.15-1.30 (br m, 3H, $\underline{H_e}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 24°C): δ (conformers) 175.9 ($\underline{C_c}$), 155.4 and 154.7 ($\underline{C_k}$), 79.7 and 79.5 ($\underline{C_j}$), 73.9 ($\underline{C_f}$), 60.6 ($\underline{C_b}$), 59.8 and 59.2 ($\underline{C_g}$), 47.5 and 47.2 ($\underline{C_j}$), 43.1 and 42.4 (br, $\underline{C_d}$), 28.5 ($\underline{C_m}$), 25.4 ($\underline{C_h}$), 24.4 ($\underline{C_i}$), 14.9 and 14.6 (br, $\underline{C_e}$), 14.2 ($\underline{C_a}$).

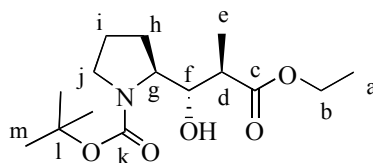
MS (DCI, NH_3): m/z 302 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 263 (5%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$), 246 (15%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$).

G.C.: HP01 column, 70-210°C, 5°C/min, 4 mL/min, t_R (2*S*,3*R*) 21.9 min.

E.A.: calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C 59.78, H 9.03, N 4.65; found C 59.87, H 9.17, N 4.46.

$[\alpha]_D^{21} = -59$ (c 1.6, CHCl_3).

ethyl (2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoate - (2*R*,3*S*)-37.



C₁₅H₂₇NO₅
M 301.38 g.mol⁻¹

Obtained from (2*R*, 3*S*,4*S*)-3-(2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoate hydrochloride (1 mmol, 238 mg) in a 85:15 mixture (3*R*,3*S*)-**36**:(2*R*,3*R*)-**36** according to the preceding procedure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the *N*-Boc-β-hydroxy ester **37** (295 mg, 98% yield) as a pale yellow oil in a 83:17 mixture (3*R*,3*S*)-**37**:(2*R*,3*R*)-**37**.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 4.08 (app dt, *J* = 3.6, 7.9 Hz, 1H, H_g), 3.56 (dd, *J* = 3.8, 7.9 Hz, 1H, H_f), 3.50 (m, 1H, H_j), 3.30 (m, 1H, H_j), 2.65 (dq, *J* = 3.8, 7.1 Hz, 1H, H_d), 1.60-2.05 (m, 4H, H_h and H_i), 1.46 (s, 9H, H_m), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_e), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a).

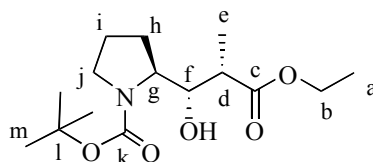
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ (conformers) 174.2 (C_c), 155 (C_k), 80.3 (C_l), 68.2 (C_f), 60.4 (C_b), 60.2 and 59.8 (C_g), 47.2 and 46.3 (C_j), 43.2 (C_d), 28.4 (C_m), 24.0 and 23.5 (C_h and C_i), 14.2 (C_e and C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 302 (100%, [M+H]⁺), 263 (6%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 246 (25%, [M-C₄H₈+H]⁺).

G.C.: HP01 column, 70-210°C, 5°C/min, 4 mL/min, *t_R* (2*R*,3*S*) 22.0 min.

[α]_D²¹ = - 68 (*c* 1.01, CHCl₃).

ethyl (2*S*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoate - (2*S*,3*S*)-37.



C₁₅H₂₇NO₅
M 301.38 g.mol⁻¹

A solution of ethyl (4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-oxo-2-methylpropanoate **34** (1 mmol, 299 mg) in absolute ethanol (3 mL) was degassed by three vacuum-argon cycles at room temperature and added *via canula* to the catalyst [Ru(*R*)-SYNPHOS®Br₂] (0.03 mmol, 3 mol%, prepared according to the general procedure). The

Schlenk vessel was 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 4 days. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude β -hydroxy ester as a brown oil. ^1H NMR analysis showed a 87% diastereoisomeric excess. The crude product was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the β -hydroxy ester (265 mg, 88 % yield) as a slightly yellow oil. ^1H NMR analysis showed a 98:2 mixture of (2*S*,3*S*)-**37**:(2*R*,3*S*)-**37** diastereoisomers.

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 5.05 (br s, 1H OH), 4.16 (dq, J = 2.4, 7.2 Hz, 2H, $\underline{H_b}$), 3.95 (m, 2H, $\underline{H_f}$ and $\underline{H_g}$), 3.50 (br m, 1H, $\underline{H_j}$), 3.30 (ddd, J = 5.5, 6.9, 10.9 Hz, 1H, $\underline{H_i}$), 2.31 (dq, J = 1.8, 6.9 Hz, 1H, $\underline{H_d}$), 1.62-1.95 (m, 4H, $\underline{H_h}$ and $\underline{H_i}$), 1.46 (s, 9H, $\underline{H_m}$), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $\underline{H_a}$), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H, $\underline{H_e}$).

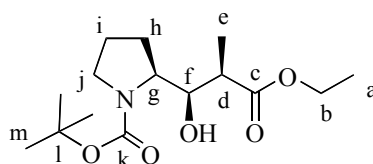
^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 174.4 ($\underline{C_c}$), 158.0 ($\underline{C_k}$), 80.8 ($\underline{C_l}$), 76.1 ($\underline{C_f}$), 60.6 ($\underline{C_b}$), 60.4 ($\underline{C_g}$), 47.1 ($\underline{C_j}$), 42.9 ($\underline{C_d}$), 28.4 ($\underline{C_m}$), 28.4 ($\underline{C_h}$), 24.1 (br, $\underline{C_i}$), 14.2 ($\underline{C_a}$), 8.9 ($\underline{C_e}$).

MS (DCI, NH₃): m/z 302 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 263 (7%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$), 246 (48%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$).

G.C.: HP01 column, 70-210°C, 5°C/min, 4 mL/min, t_R (2*S*,3*S*) 22.7 min.

$[\alpha]_D^{21} = -76$ (c 0.97, CHCl₃).

ethyl (2*R*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoate - (2*R*,3*R*)-37**.**



C₁₅H₂₇NO₅
M 301.38 g.mol⁻¹

A solution of ethyl (4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-oxo-2-methylpropanoate **34** (3 mmol, 897 mg) in absolute ethanol (4.5 mL) was degassed by three vacuum-argon cycles at room temperature and added *via canula* to the mixture (5 mol%) [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ (0.075 mmol, 46 mg) + (*S*)-SYNPHOS[®] (0.165 mmol, 105 mg). The Schlenk vessel was 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 130 bar. The autoclave was heated at 50°C and stirring was maintained for 4 days. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude β -hydroxy ester as a brown oil. ^1H NMR analysis showed a 72% conversion. The crude product was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the β -hydroxy ester (500 mg, 55% yield) as a slightly yellow oil. GC analysis showed a 2:1 mixture of (2*R*,3*R*)-**37**:(2*S*,3*R*)-**37** diastereoisomers.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 5.01 (br s, 1H OH), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 3.99 (t app, *J* = 4.9 Hz, 1H, H_f), 3.95 (m, 1H, H_g), 3.50 (br m, 1H, H_j), 3.25 (m, 1H, H_j), 2.54 (m, 1H, H_d), 1.71-1.97 (m, 4H, H_h and H_i), 1.46 (s, 9H, H_m), 1.25 (m, 6H, H_a and H_e).

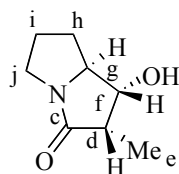
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ (conformers) 175.6 (C_c), 155 (br, C_k), 79.9 and 79.7 (C_j), 73.8 and 72.6 (C_f), 60.5 (C_b), 59.4 (C_g), 47.3 (C_j), 42.1 (C_d), 28.5 (C_m), 25.2 (C_h), 24.3 (C_i), 14.6 (C_e), 14.1 (C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 302 (100%, [M+H]⁺), 263 (8%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 246 (31%, [M-C₄H₈+H]⁺).

G.C.: HP01 column, 70-210°C, 5°C/min, 4 mL/min, *t_R* (2*R*,3*R*) 21.8 min.

[α]_D²¹ = - 48 (*c* 1.0, CHCl₃), ([α]_D²¹ (litt.) = - 46.4 (*c* 0.91, CHCl₃), Koga *et al. Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2395).

(2*S*,3*R*,4*S*)-hexahydro-3-hydroxy-2-methyl-1-pyrrolizinone - 38.



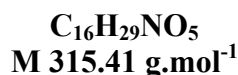
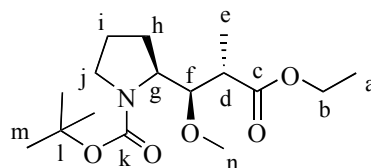
C₈H₁₃NO₂
M 155.19 g.mol⁻¹

The crude ethyl (2*S*, 3*R*,4*S*)-3-(2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methyl-propanoate hydrochloride (2*S*,3*R*)-**36** (1 mmol, 237 mg) was dissolved in a mixture of ethanol (1 mL) and water (2 mL), and the suspension filtered on a cotton pad. The resulting solution was cooled to 0°C with an ice-bath, then potassium carbonate (1.2 mmol, 1.2 eq., 166 mg) was added portionwise and the solution was stirred at 0°C for 15 min, then at room temperature for 1.5 hour. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue extracted with dichloromethane (3*20 mL) after addition of saturated aqueous sodium chloride (20 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the bicyclic lactam **38** (quantitative yield) as a colorless oil which crystallized upon standing.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 4.2 (dd, *J* = 6.5, 7.5 Hz, 1H, H_f), 3.75 (dt, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H, H_g), 3.6 (dt, *J* = 7.5, 11.5 Hz, 1H, H_j), 3.05 (ddd, *J* = Hz, *J* = 4.5, 8.4, 11.5 Hz, 1H, H_j), 2.7 (quint., *J* = 7.5 Hz, 1H, H_d), 2.15-2.20 (m, 1H, H_i), 1.95-2.10 (m, 2H, H_h and H_i), 1.5 (ddd, *J* = 8.8, 12.1, 17.8 Hz, 1H, H_h), 1.3 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_e).

[α]_D²¹ = - 109 (*c* 0.95, CHCl₃), ([α]_D²¹ (litt.) = - 97.9 (*c* 0.51, CHCl₃), Shioiri *et al. Tetrahedron* **1993**, 49, 1913).

ethyl (2*S*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methyl-propanoate - (2*S*,3*R*)-39.



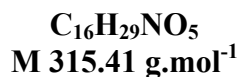
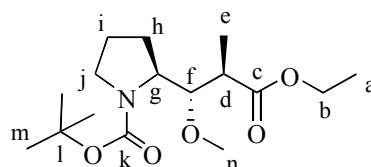
To a solution of ethyl (2*S*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoate (2*S*,3*R*)-**37** (1.0 mmol, 301 mg) in dichloroethane (15 mL) at room temperature was added 4Å molecular sieves (300 mg), followed by 1,8-bis(dimethylamino)-naphthalene "proton sponge" (2.5 mmol, 2.5 eq., 536 mg) and trimethyloxonium tetrafluoroborate (1.67 mmol, 1.67 eq., 395 mg). The mixture was stirred at room temperature for 22 hours and then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (7:3 to 5:5) as eluent to give the *N*-Boc-β-methoxy ester (2*S*,3*R*)-**39** (200 mg, 63% yield) as a brown syrup which partially solidified.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 4.10-4.15 (m, 2H, H_b), 3.80-4.10 (m, 2H, H_g and H_f), 3.40-3.60 (m, 1H, H_j), 3.35 (s, 3H, H_n), 3.20-3.30 (m, 1H, H_j), 2.35-2.50 (m, 1H, H_d), 1.60-2.10 (m, 4H, H_h and H_i), 1.50 (m, 9H, H_m), 1.20-1.30 (m, 3H, H_a), 1.15 and 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_e).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 24°C): δ (conformers) 175.1 and 175.0 (C_c), 154.5 and 154.2 (C_k), 83.5 and 82.1 (C_f), 79.7 and 79.2 (C_i), 61.0, 60.8 and 60.4 (C_n and C_b), 58.3 and 58.1 (C_g), 47.2 and 46.7 (C_j), 44.2 and 43.9 (C_d), 28.6 (C_m), 25.3, 24.9, 24.5 and 24.3 (C_h and C_i), 14.5 and 14.3 (C_e and C_a).

E.A.: calcd. for C₁₆H₂₉NO₅: C 60.93, H 9.27, N 4.44; found C 61.02, H 9.38, N 4.09.
 [α]_D²¹ = - 79 (*c* 1.0, CHCl₃).

ethyl (2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methyl-propanoate - (2*R*,3*S*)-39.



To a solution of ethyl (2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methyl-propanoate (2*R*,3*S*)-**37** (0.5 mmol, 150 mg) in dichloromethane (3 mL) was added 1,8-bis(dimethyl-amino)-naphthalene "proton sponge" (1 mmol, 2 eq., 214 mg) followed by trimethyloxonium tetrafluoroborate (1.1 mmol, 2.2 eq., 163 mg). The mixture was then stirred at room temperature for 24 hours before a further addition of proton sponge (0.5 mmol, 1 eq., 107 mg) and trimethyloxonium tetrafluoroborate (0.55 mmol, 1.1 eq., 81 mg). The stirring was maintained for an additional 22 hours before being filtered on a celite pad. The filtrate was washed successively with saturated aqueous citric acid and water, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the *N*-Boc- β -methoxy ester (2*R*,3*S*)-**39** (80 mg, 51% yield) as a colorless oil.

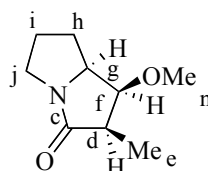
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 4.10-4.20 (m, 3H, $\underline{H_b}$ and $\underline{H_f}$), 3.67 (m, 1H, $\underline{H_g}$), 3.25-3.50 (m, 5H, $\underline{H_j}$ and $\underline{H_n}$), 2.64 (dq, $J = 2.6, 7.0$ Hz, 1H, $\underline{H_d}$), 1.75-2.02 (m, 4H, $\underline{H_h}$ and $\underline{H_i}$), 1.47 (m, 9H, $\underline{H_m}$), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\underline{H_a}$), 1.13 (m, 3H, $\underline{H_e}$).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 24°C): δ (conformers) 175.1 ($\underline{C_c}$), 154.5 and 154.2 ($\underline{C_k}$), 84 (br, $\underline{C_f}$), 79.2 (br, $\underline{C_l}$), 60.2 ($\underline{C_b}$), 59.0 (br, $\underline{C_g}$), 57.1 ($\underline{C_n}$), 47.5 (br, $\underline{C_j}$), 42.8 ($\underline{C_d}$), 28.5 ($\underline{C_m}$), 29.6 and 27.2 ($\underline{C_h}$ and $\underline{C_i}$), 14.6 and 14.2 ($\underline{C_e}$ and $\underline{C_a}$).

MS (DCI, NH₃): m/z 316 (100%, [M+H]⁺), 260 (22%, [M-C₄H₈+H]⁺).

$[\alpha]_D^{21} = -51$ (c 0.16, CHCl₃).

(2*R*,3*S*,4*S*)-hexahydro-3-methoxy-2-methyl-1-pyrrolizinone - 40.



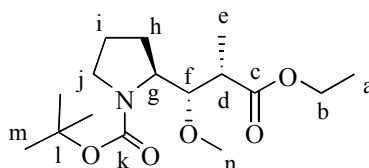
C₉H₁₅NO₂
M 169.22 g.mol⁻¹

To an ice-cooled solution of ethyl (2*R*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methyl-propanoate (2*R*,3*S*)-**37** (0.16 mmol, 50 mg) in dichloromethane (3 mL) was added trifluoroacetic acid (500 μ L). After 15 min at 0°C, the mixture was stirred one hour at room temperature. The solvent was thoroughly evaporated under vacuum. 3 mL of a mixture ethanol:water (1:2) were added to the residue and the resulting solution was cooled to 0°C. Potassium carbonate (0.48 mmol, 3 eq., 66 mg) was added portionwise and after 15 min at 0°C, the stirring was maintained 4 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted with saturated aqueous sodium chloride (10 mL) and extracted with dichloromethane (3*25 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the bicyclic lactam **40** as a slightly yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 3.86 (1H, H_g), 3.75 (app t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_f), 3.45 (m, 1H, H_j), 3.35 (s, 3H, H_n), 3.03 (m, 1H, H_j), 2.82 (m, 1H, H_d), 1.95-2.08 (m, 2H, H_i), 1.74-1.85 (m, 2H, H_h), 1.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_e).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 24°C): δ 175.0 (C_c), 81.2 (C_f), 64.3 (C_g), 59.7 (C_n), 46.1 (C_d), 41.2 (C_j), 26.8 (C_i), 23.7 (C_h), 8.6 (C_e).

ethyl (2*S*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methyl-propanoate - (2*S*,3*S*)-39.



C₁₆H₂₉NO₅
M 315.41 g.mol⁻¹

To a solution of ethyl (2*S*, 3*S*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methyl-propanoate (2*S*,3*S*)-**37** (1.20 mmol, 360 mg) in dichloromethane (4 mL) was added 1,8-bis(dimethylamino)-naphtalene "proton sponge" (2.40 mmol, 2.0 eq., 515 mg) followed by trimethyloxonium tetrafluoroborate (2.64 mmol, 2.2 eq., 391 mg). The mixture was then stirred at room temperature for 24 hours and then filtered over a celite pad and washed with dichloromethane. The organic layer was washed successively with saturated aqueous citric acid and water, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the *N*-Boc-β-methoxy ester (2*S*,3*S*)-**39** (257 mg, 68% yield) as a slightly yellow oil.

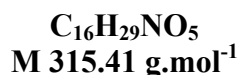
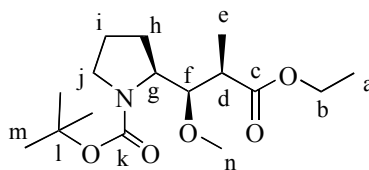
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 4.00-4.20 (m, 3H, H_b and H_f), 3.72-3.88 (m, 1H, H_g), 3.35-3.50 (m, 4H, H_j and H_n), 3.20 (m, 1H, H_j), 2.48 (m, 1H, H_d), 1.58-1.95 (m, 4H, H_h and H_i), 1.47 (m, 9H, H_m), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_e).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 174.8 (C_c), 154.1 (br, C_k), 82.1 (C_f), 79.4 (C_l), 60.4 (C_b), 59.6 (C_g), 58.0 (C_n), 47.3 (br) (C_j), 41.0 (C_d), 28.4 (C_m), 26.9 and 23.9 (br, C_h and C_i), 14.2 and 13.9 (C_e and C_a).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 316 (100%, [M+H]⁺), 260 (20%, [M-C₄H₈+H]⁺).

[α]_D²¹ = - 64 (*c* 0.25, CHCl₃).

ethyl (2*R*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methyl-propanoate - (2*R*,3*R*)-39.



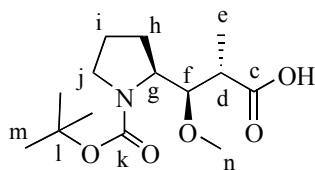
To a solution of LHMDS (1M in THF, 2.8 mmol, 1.4 eq., 2.8 mL) and HMPA (3.2 mmol, 1.6 eq., 557 μ L) in tetrahydrofuran (6 mL) at -78°C was added a solution of ethyl (2*R*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoate (2*R*,3*R*)-**37** (2 mmol, 602 mg) in tetrahydrofuran (6 mL). The stirring was maintained for 25 min at -78°C before the addition at -20°C of MeOTf (6.0 mmol, 3.0 eq., 679 μ L). The mixture was then stirred at -20°C for an additional 15 min. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride. After extraction with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the *N*-Boc- β -methoxy ester (2*R*,3*R*)-**39** (282 mg, 45% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_b), 3.70-3.95 (m, 2H, H_f and H_g), 3.53 (m, 1H, H_j), 3.41 (s, 3H, H_n), 3.22 (m, 1H, H_{j'}), 2.47 (m, 1H, H_d), 1.80-2.05 (m, 3H, H_h and H_i), 1.65-1.77 (m, 1H, H_h or H_i), 1.49 (m, 9H, H_m), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_a), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_e).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 174.6 (C_c), 154.4 (br, C_k), 83.4 (C_f), 79.6 (br, C_l), 61.0 (C_g), 60.4 (C_b), 59.6 (br, C_n), 46.6 (br, C_j), 43.1 (C_d), 28.5 (C_m), 26.2 (br, C_h), 24.0 (C_i), 14.2 (C_a), 13.6 (C_e).

MS (DCI, NH₃): m/z 333 (7%, [M+NH₄]⁺), 316 (100%, [M+H]⁺), 277 (8%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 260 (10%, [M-C₄H₈+H]⁺).

$[\alpha]_D^{21}$ = - 51 (c 1.2, CHCl₃), ($[\alpha]_D^{21}$ (litt.) = - 49.2 (c 3.50, CHCl₃), Koga *et al.* *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2395).

(2*S*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methylpropanoic acid - (2*S*,3*R*)-41.

C₁₄H₂₅NO₅
M 287.17 g.mol⁻¹

To an ice-cooled solution of ethyl (2*S*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methylpropanoate (2*S*,3*R*)-**39** (2.35 mmol, 740 mg) in ethanol (7 mL) was added 1N aqueous sodium hydroxyde (2.46 mmol, 1.05 eq., 2.46 mL). The mixture was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for 2 hours. After further addition of 1N aqueous sodium hydroxyde (8.22 mmol, 3.5 eq., 8.22 mL), the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The resulting solution was acidified to pH 4 with 1N aqueous hydrochloric acid and then extracted with dichloromethane (3*10 mL). The organic extracts were washed with 1M aqueous potassium hydrogen sulfate (20 mL) and saturated aqueous sodium chloride (30 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the desired *N*-Boc-(2*S*)-*iso*-Dap **41** (550 mg, 81% yield) as an off-white solid. Recrystallization from hexane:acetone (1:1) gave off-white rods (440 mg in 3 crops, 80% yield).

m.p. 154-159°C.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz, 24°C): δ 3.88 (dd, *J* = 2.0, 9.4 Hz, 1H, H_f), 3.82-3.86 (m, 1H, H_g), 3.41-3.47 (m, 1H, H_j), 3.31 (s, 3H, H_n), 3.15-3.21 (m, 1H, H_j), 2.36 (dd, *J* = 7.0, 9.4 Hz, 1H, H_d), 1.65-1.95 (m, 4H, H_h and H_i), 1.46 (s, 9H, H_m), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_e).

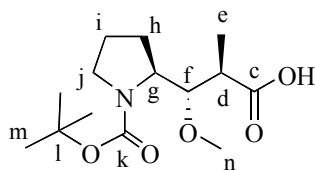
¹³C NMR (DMSO, 100 MHz, 24°C): δ 176.2 and 176.1 (br, C_c), 153.5 and 153.3 (C_k), 83.2 and 81.4 (C_f), 78.7 and 78.5 (C_i), 60.3 and 60.1 (C_n), 57.9 and 57.7 (C_g), 46.9 and 46.6 (C_j), 43.4 (C_d), 28.4 (C_m), 25.0, 24.5, 24.2, and 24.0 (C_h and C_i), 14.3 and 14.2 (C_e).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 305 (10%, [M+NH₄]⁺), 288 (100%, [M+H]⁺), 249 (12%, [M - C₄H₈+NH₄]⁺), 232 (15%, [M - C₄H₈+H]⁺).

MS (EI, 70 eV): *m/z* 288 (10%, [M+H]⁺), 255 (5%), 232 (8%), 170 (20%), 114 (42%), 85 (7%), 70 (100%) 57 (42%).

E.A.: calcd. for C₁₄H₂₅NO₅: C 58.52, H 8.77, N 4.87; found C 58.35, H 8.77, N 4.80.

[α]_D²¹ = - 97 (*c* 0.45, CHCl₃), ([α]_D²¹ (litt.) = - 107.5 (*c* 0.4, CHCl₃), Pettit *et al.* *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6287).

(2R,3S,4S)-3-(N-tert-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methylpropanoic acid - (2R,3S)-41.

C₁₄H₂₅NO₅
M 287.17 g.mol⁻¹

To an ice-cooled solution of ethyl (2R,3S,4S)-3-(N-tert-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methyl-propanoate (2R,3S)-39 (0.6 mmol, 190 mg) in ethanol (5 mL) was added 1N aqueous sodium hydroxide (1.80 mmol, 3 eq., 1.8 mL). The mixture was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for 21 hours. After further addition of 1N aqueous sodium hydroxide (2.43 mmol, 3 eq., 2.43 mL), the mixture was stirred overnight at 30°C. The resulting solution was acidified to pH 4 with 1N aqueous hydrochloric acid and then extracted with a mixture ethyl acetate:toluene (1:1) (3*30 mL). The organic extracts were washed with 1M aqueous potassium hydrogen sulfate (20 mL) and saturated aqueous sodium chloride (30 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product as a mixture of the desired *N*-Boc-(2R,3S)-*iso*-dolaproine and the isomerized stereoisomer *N*-Boc-(2S,3S)-*iso*-dolaproine.

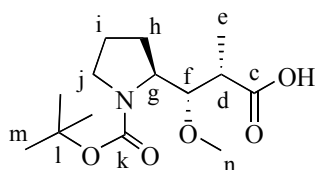
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 4.11 (m, 1H, H_f), 3.50-3.72 (m, 2H, H_g and H_j), 3.47 (s, 3H, H_n), 3.30 (m, 1H, H_j), 2.68 (m, 1H, H_d), 1.60-1.97 (m, 4H, H_h and H_i), 1.47 (s, 9H, H_m), 1.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_e).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 178.3 (C_c), 155.0 (br, C_k), 83.8 (C_f), 79.3 (br, C_j), 60.0 (C_n), 57.4 (C_g), 47.0 (br, C_j), 42.0 (C_d), 28.4 (C_m), 27.1 and 23.5 (br, C_h and C_i), 15.4 (C_e).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 288 (100%, [M+H]⁺), 249 (11%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 232 (32%, [M-C₄H₈+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₁₄H₂₆O₅N: 288.1811, found: 288.1809.

[α]_D²⁴ = - 37 (*c* 0.6, CHCl₃).

(2S,3S,4S)-3-(N-tert-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methylpropanoic acid - (2S,3S)-41.

C₁₄H₂₅NO₅
M 287.17 g.mol⁻¹

To an ice-cooled solution of ethyl (2*S*,3*S*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methyl-propanoate (2*S*,3*S*)-**39** (0.81 mmol, 257 mg) in ethanol (5 mL) was added 1N aqueous sodium hydroxide (2.43 mmol, 3 eq., 2.43 mL). The mixture was stirred at 0°C for 30 min then heated at 30°C overnight. After further addition of 1N aqueous sodium hydroxide (2.43 mmol, 3 eq., 2.43 mL), the mixture was stirred at 30°C for an additional 6 hours. The resulting solution was acidified to pH 4 by the addition of 1N aqueous hydrochloric acid and then extracted with a mixture ethyl acetate:toluene (1:1) (3*30 mL). The organic extracts were washed with 1M aqueous potassium hydrogen sulfate (20 mL) and saturated aqueous sodium chloride (30 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (7:3) as eluent to give the desired *N*-Boc-(2*S*)-*iso*-Dap as an amorphous white powder (170 mg, 73% yield).

m.p. 75°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 54°C): δ 4.11 (m, 1H, *H_g*), 3.62 (m, 1H, *H_f*), 3.47 (m, 4H, *H_j* and *H_n*), 3.06 (m, 1H, *H_j*), 2.65 (m, 1H, *H_d*), 1.89-1.96 (m, 2H, *H_h* and *H_i*), 1.76-1.88 (m, 2H, *H_h* and *H_i*), 1.47 (s, 9H, *H_m*), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H_e*).

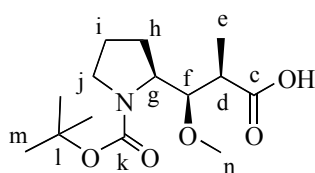
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 176.9 (*C_c*), 143.5 (*C_k*), 86.5 (*C_f*), 81.0 (*C_i*), 61.8 (*C_n*), 58.7 (*C_g*), 48.3 (*C_j*), 44.2 (*C_d*), 28.3 (*C_m*), 26.9 and 23.8 (*C_h* and *C_i*), 13.9 (*C_e*).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 288 (100%, [M+H]⁺), 249 (10%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 232 (16%, [M-C₄H₈+H]⁺).

E.A.: calcd. for C₁₄H₂₅NO₅: C 58.52, H 8.77, N 4.87; found C 58.85, H 8.77, N 4.71.

[α]_D²⁴ = - 57 (*c* 0.75, CHCl₃), ([α]_D²¹ (litt.) = - 23 (*c* 0.75, CHCl₃), Pettit *et al. J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6287).

(2*R*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methylpropanoic acid - (2*R*,3*R*)-41**.**



C₁₄H₂₅NO₅
M 287.17 g.mol⁻¹

To an ice-cooled solution of ethyl (2*R*,3*R*,4*S*)-3-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2'-pyrrolidinyl)-3-methoxy-2-methyl-propanoate (2*R*,3*R*)-**39** (0.78 mmol, 247 mg) in a mixture of ethanol (5 mL) and water (1 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (2.35 mmol, 3 eq., 99 mg). The mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent, the residue was diluted with dichloromethane and washed with water. The aqueous layer was acidified to pH 4 by adding 1N aqueous hydrochloric acid and then extracted with ethyl acetate followed by dichloromethane. The combined organic layers were dried over

sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the desired *N*-Boc-dolaproine as a colorless viscous oil (132 mg, 59% yield).

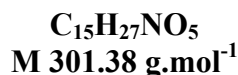
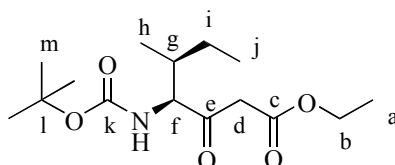
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 4.11 (m, 1H, H_g), 3.62 (m, 1H, H_f), 3.47 (s, 3H, H_n), 3.44-3.51 (m, 1H, H_j), 3.06 (m, 1H, H_j), 2.65 (m, 1H, H_d), 1.89-1.96 (m, 2H, H_h and H_i), 1.76-1.88 (m, 2H, H_h and H_i), 1.47 (s, 9H, H_m), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_e).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 179.8 (br, C_c), 154.3 (br, C_k), 83.0 (C_f), 79.9 (C_l), 61.2 (C_n), 59.4 (C_g), 46.6 (C_j), 42.8 (C_d), 28.5 (C_m), 26.1 and 24.0 (C_h and C_i), 13.5 (C_e).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 305 (4%, [M+NH₄]⁺), 288 (100%, [M+H]⁺), 249 (14%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 232 (30%, [M-C₄H₈+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): *m/z* calcd. for C₁₄H₂₆O₅N: 288.1811, found: 288.1804.

[α]_D²⁴ = - 60 (*c* 1.03, MeOH), ([α]_D²¹ (litt.) = - 61.4 (*c* 0.5, CHCl₃), Pettit *et al.* *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6287).

Part D-IV : Sub-unit DOLAISOLEUCINE**ethyl (4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-5-methyl-3-oxo-heptanoate - 42.**

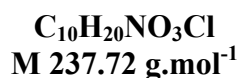
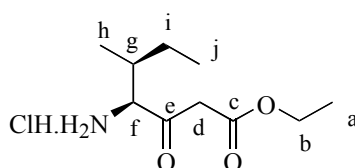
A solution of (*S*)-*N*-Boc-isoleucine (86.5 mmol, 20 g) in tetrahydrofuran (120 mL) was cooled to 0°C, and *N,N'*-carbonyldiimidazole (95.15 mmol, 1.1 eq., 15.43 g) was added in small portions under vigorous stirring. After evolution of gas, the mixture was stirred at room temperature for 4 hours, then cooled to -10°C. In a 2L three-necked reactor equipped with a mechanical stirrer and argon inlet, a solution of ethyl hydrogen malonate (173 mmol, 2 eq., 22.85 g) in tetrahydrofuran (120 mL) was cooled to -10°C. A solution of isopropylmagnesium bromide in diethyl ether (346 mmol, 4 eq., 169 mL of a 2.05M solution) was added dropwise, the temperature of the reaction mixture being kept below 5°C. The resulting slurry was stirred at room temperature for 3 hours, then recooled again to -10°C before adding dropwise the solution of imidazolide, the temperature of the reaction mixture being kept below 5°C. The homogeneous reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 96 hours. The reaction mixture was quenched at 0°C with 10% citric acid and acidified to pH 3 (500 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate:toluene (4:1). The combined organic layers were washed with water (200 mL), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (2*150 mL) and saturated aqueous sodium chloride (150 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the β -keto ester **42** (16 g, 62% yield) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, 24°C): δ 5.04 (m, 1H, NH), 4.32 (m, 1H, H_f), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 3.53 (s, 2H, H_d), 1.7-2.0 (m, 1H, H_g), 1.44 (s, 9H, H_m), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a), 1.0-1.3 (m, 2H, H_j), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_h), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_i).

¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, 24°C): δ 202.1 (C_e), 166.5 (C_c), 155.5 (C_k), 79.7 (C_l), 64.0 (C_f), 61.1 (C_b), 47.0 (C_d), 36.0 (C_g), 28.0 (C_m), 23.9 (C_i), 15.8 (C_h), 13.8 (C_a), 11.3 (C_j).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 319 (100%, [M+NH₄]⁺), 302 (42%, [M+H]⁺), 263 (96%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 246 (25%, [M-C₄H₈+H]⁺).

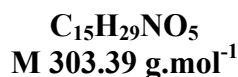
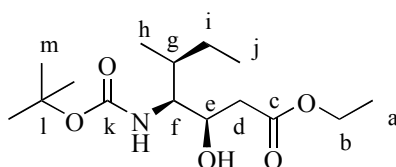
[α]_D²¹ = - 41 (*c* 1.0, EtOH).

ethyl (4*S*,5*S*)-4-amino-5-methyl-3-oxo-heptanoate hydrochloride - 43.

Through a solution of ethyl (4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-5-methyl-3-oxo-heptanoate **42** (10 mmol, 3.0 g) in ethanol (20 mL) at 0°C was bubbled hydrogen chloride for 2 hours. The yellow reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and dried under vacuum to give the β -keto ester hydrochloride as an orange hygroscopic paste.

¹H NMR (D₂O, 400 MHz, 24°C): δ 4.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H, $\underline{H_f}$), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H, $\underline{H_b}$), 2.16 (tq, J = 3.5, 7.0 Hz, 1H, $\underline{H_e}$), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $\underline{H_a}$), 0.8-1.40 (m, 2H, $\underline{H_i}$), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H, $\underline{H_h}$), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $\underline{H_j}$).

¹³C NMR (MeOD, 75 MHz, 24°C): δ 201.7 ($\underline{C_e}$), 169.1 ($\underline{C_c}$), 66.9 ($\underline{C_f}$), 63.7 ($\underline{C_b}$), 49.0 ($\underline{C_d}$), 37.2 ($\underline{C_g}$), 25.8 ($\underline{C_i}$), 17.0 ($\underline{C_h}$), 15.4 ($\underline{C_a}$), 13.1 ($\underline{C_j}$).
 $[\alpha]_D^{21} = +51$ (c 1.9, MeOH).

ethyl (3*R*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-5-methyl-heptanoate - (3*R*)-44.

A solution of ethyl (4*S*, 5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-5-methyl-3-oxo-heptanoate **42** (0.5 mmol, 150 mg) in absolute ethanol (2 mL) was degassed by three vacuum-argon cycles at room temperature and added *via canula* to the catalyst [Ru(*S*)-SYNPHOS®Br₂] (0.01 mmol, 2 mol%, prepared according to the general procedure). The Schlenk vessel was 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 12 bar. The autoclave was heated at 50°C and stirring was maintained for 72 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude β -hydroxy ester as a brown oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the β -hydroxy ester

(3*R*)-**44** (125 mg, 83% yield) as a white solid. ^1H NMR analysis showed a 92:8 mixture of (3*R*,4*S*):(3*S*,4*S*) diastereoisomers.

m.p. 50°C.

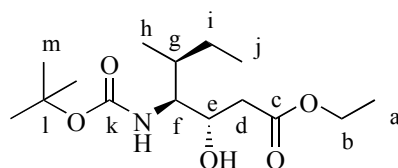
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24°C): δ 4.41 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, NH), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_b), 3.98 (m, 1H, H_f), 3.55 (m, 1H, H_e), 2.55 (dd, $J = 2.8, 16.3$ Hz, 1H, H_d), 2.43 (dd, $J = 8.9, 16.3$ Hz, 1H, H_d'), 1.79 (m, 1H, H_g), 1.53 (m, 1H, H_i), 1.28 (s, 9H, H_m), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_a), 0.99 (m, 1H, H_j), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_h), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_i).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 173.2 (C_c), 156.4 (C_k), 79.5 (C_l), 69.0 (C_e), 60.7 (C_b), 58.9 (C_f), 38.3 (C_d), 34.6 (C_g), 28.3 (C_m), 23.3 (C_i), 16.2 (C_h), 14.1 (C_a), 11.7 (C_j).

MS (**DCI**, NH_3): m/z 304 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 265 (14%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$), 248 (51%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$).

$[\alpha]_D^{21} = +10$ (c 1.02, MeOH) ($[\alpha]_D^{21}$ (litt.) = +10.3 (c 1.0, MeOH), Shioiri *et al.* *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1913).

ethyl (3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-5-methyl-heptanoate - (3*S*)-44**.**



$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_5$
M 303.39 g.mol⁻¹

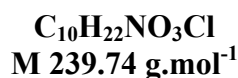
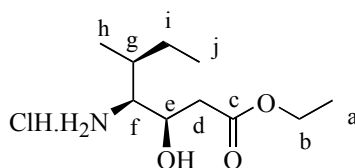
Obtained from ethyl (4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-5-methyl-3-oxoheptanoate **42** (2 mmol, 602 mg) according to the preceding procedure with the catalyst $[\text{Ru}(\text{R})\text{-SYNPHOS}^\text{®}\text{Br}_2]$ (1 mol%), as a brown oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the β -hydroxy ester (3*S*)-**44** (520 mg, 85% yield) as a slightly yellowish oil. ^1H NMR analysis showed only the (3*S*,4*S*) diastereoisomer (d.e. > 98%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24°C): δ 4.84 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, NH), 4.25 (m, 1H, H_f), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_b), 3.21 (m, 1H, H_e), 2.55 (dd, $J = 9.9, 17.0$ Hz, 1H, H_d), 2.43 (dd, $J = 3.1, 17.0$ Hz, 1H, H_d'), 1.56-1.65 (m, 2H, H_g and H_i), 1.44 (s, 9H, H_m), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_a), 1.15 (m, 1H, H_j), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_h), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_i).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 173.7 (C_c), 156.3 (C_k), 79.1 (C_l), 66.9 (C_e), 60.8 (C_b), 58.1 (C_f), 39.1 (C_d), 36.5 (C_g), 28.4 (C_m), 25.6 (C_i), 15.7 (C_h), 14.1 (C_a), 11.1 (C_j).

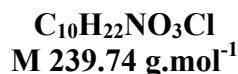
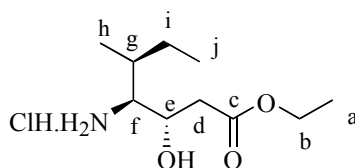
MS (**DCI**, NH_3): m/z 321 (5%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 304 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 265 (12%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$), 248 (21%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$).

$[\alpha]_D^{21} = -43$ (c 1.0, MeOH), ($[\alpha]_D^{21}$ (litt.) = -38.7 (c 1.0, MeOH), Shioiri *et al.* *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1913).

ethyl (3*R*,4*S*,5*S*)-4-amino-3-hydroxy-5-methyl-heptanoate hydrochloride - (3*R*)-45.

A solution of ethyl (4*S*,5*S*)-4-amino-5-methyl-3-oxo-heptanoate hydrochloride **43** (1.0 mmol, 240 mg) in degassed absolute ethanol (1 mL) was degassed by three vacuum-argon cycles at room temperature and added *via canula* to the catalyst [Ru(*S*)-SYNPHOS®Br₂] (0.01 mmol, 1 mol%, prepared according to the general procedure). The Schlenk vessel was 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 12 bar. The autoclave was heated at 50°C and stirring was maintained for 24 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude β-hydroxy ester hydrochloride (3*R*)-**45** as a brown-green solid. ¹H NMR analysis showed a complete conversion and a 96:4 mixture of (3*R*):(3*S*) diastereoisomers.

¹H NMR (D₂O, 400 MHz, 24°C): δ 4.32 (m, 1H, H_e), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 3.00 (m, 1H, H_f), 2.56 (dd, *J* = 2.6, 15.6 Hz, 1H, H_d), 2.27 (dd, *J* = 10.7, 15.6 Hz, 1H, H_{d'}), 1.53 (m, 1H, H_g), 1.42 (m, 1H, H_i), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_a), 0.71-0.82 (m, 1H, H_j), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_h), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_j).

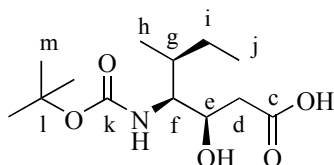
ethyl (3*S*,4*S*,5*S*)-4-amino-3-hydroxy-5-methyl-heptanoate hydrochloride - (3*S*)-45.

Obtained from ethyl (4*S*,5*S*)-4-amino-5-methyl-3-oxo-heptanoate hydrochloride **43** (1.0 mmol, 240 mg) according to the preceding procedure with the catalyst [Ru(*R*)-MeO-BIPHEPBr₂] (1 mol%), as a brown-green solid in a 92:8 mixture of (3*S*):(3*R*) diastereoisomers.

¹H NMR (D₂O, 400 MHz, 24°C): δ 4.16 (m, 1H, H_e), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_b), 2.96 (m, 1H, H_f), 2.59 (dd, *J* = 4.0, 15.8 Hz, 1H, H_d), 2.46 (dd, *J* = 9.0, 15.8 Hz, 1H, H_{d'}), 1.62 (m, 1H,

$\underline{H}_g$), 1.28-1.48 (m, 1H, $\underline{H}_i$), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\underline{H}_a$), 0.74-0.80 (m, 1H, $\underline{H}_i'$), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\underline{H}_h$), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\underline{H}_j$).

(3R,4S,5S)-4-(N-tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-5-methyl-heptanoic acid - (3R)-46.



C₁₃H₂₅NO₅
M 275.17 g.mol⁻¹

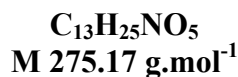
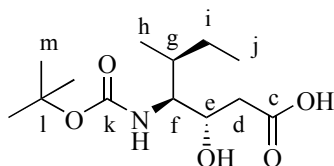
To an ice-cooled solution of ethyl (3R,4S,5S)-4-(N-tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-5-methyl-heptanoate (3R)-44 (0.33 mmol, 100 mg) in degassed absolute ethanol (4 mL) was added 1N aqueous sodium hydroxide (0.35 mmol, 1.05 eq., 350 μ L). The mixture was stirred 30 min at 0°C then 3 hours at room temperature. The resulting solution was acidified to pH 4 with 1N aqueous hydrochloric acid, and then extracted (3*20 mL) with ethyl acetate:toluene (1:1). The combined organic layers were washed with 1M aqueous potassium hydrogen sulfate, then saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the β -hydroxy acid (3R)-46 as a yellow oil in a nearly quantitative yield (98%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 5.76 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, OH), 4.52 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 4.04 (m, 1H, $\underline{H}_f$), 3.58 (m, 1H, $\underline{H}_e$), 2.54 (m, 2H, $\underline{H}_d$), 1.52-1.74 (m, 2H, $\underline{H}_g$ and $\underline{H}_i$), 1.44 (s, 9H, $\underline{H}_m$), 1.04 (m, 1H, $\underline{H}_i'$), 0.93 (m, 6H, $\underline{H}_h$ and $\underline{H}_j$).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 176.2 ($\underline{C}_c$), 157.2 ($\underline{C}_k$), 80.3 ($\underline{C}_i$), 69.1 ($\underline{C}_e$), 59.1 ($\underline{C}_f$), 37.6 ($\underline{C}_d$), 34.8 ($\underline{C}_g$), 28.3 ($\underline{C}_m$), 23.8 ($\underline{C}_j$), 16.2 ($\underline{C}_h$), 11.4 ($\underline{C}_a$).

MS (DCI, NH₃): m/z 293 (14%, [M+NH₄]⁺), 276 (100%, [M+H]⁺), 237 (23%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 220 (18%, [M-C₄H₈+H]⁺).

$[\alpha]_D^{24} = + 8$ (c 0.51, MeOH), ($[\alpha]_D^{21}$ (litt.) = + 10.3 (c 0.99, MeOH), Shioiri *et al.* *Tetrahedron* **1993**, 49, 1913).

(3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-5-methyl-heptanoic acid - (3*S*)-46.

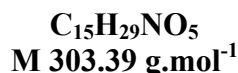
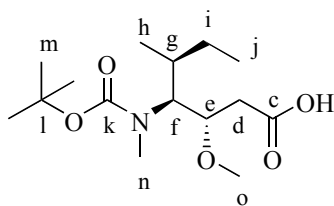
Obtained from ethyl (3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-5-methyl-heptanoate (3*S*)-44 according to the preceding procedure, as a colorless oil; purification by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate 9:1 as eluent.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 5.92 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H, OH), 4.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NH), 4.26 (m, 1H, H_f), 3.22 (m, 1H, H_e), 2.59 (dd, *J* = 9.1, 16.6 Hz, 1H, H_d), 2.47 (dd, *J* = 3.5, 16.6 Hz, 1H, H_{d'}), 1.50-1.64 (m, 3H, H_g and H_j), 1.44 (s, 9H, H_m), 1.18 (m, 1H, H_i), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_h), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_i).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 177.1 (C_k), 156.7 (C_j), 79.6 (C_i), 67.1 (C_e), 58.2 (C_f), 39.1 (C_d), 36.2 (C_g), 28.3 (C_m), 25.5 (C_i), 15.7 (C_h), 11.1 (C_j).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 293 (18%, [M+NH₄]⁺), 276 (100%, [M+H]⁺), 237 (38%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 220 (18%, [M-C₄H₈+H]⁺).

[α]_D²⁴ = - 51 (*c* 1.8, MeOH).

(3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-3-methoxy-5-methyl-heptanoic acid - (3*S*)-47.

To a solution of (3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-5-methyl-heptanoic acid (3*S*)-46 (1.6 mmol, 440 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) cooled to -5°C were successively added, under inert atmosphere, methyl iodide (25.6 mmol, 16 eq., 1.60 mL) and sodium hydride over a one hour period (60% in oil, 3.2 mmol, 2 eq., 128 mg). The resulting mixture was stirred for one hour at -5°C and one additional hour at +5°C prior to the addition portionwise of methyl iodide (25.6 mmol, 16 eq., 1.60 mL) and sodium hydride (4.8 mmol, 3 eq., 192 mg). After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was diluted

with diethyl ether and hydrolyzed with cold aqueous 5% potassium hydrogen sulfate. The organic layer was washed with water, aqueous 5% sodium thiosulfate and saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (7:3) as eluent to give the (3*S*)-*iso*-dolaisoleucine (3*S*)-**47** (50 mg, 17% yield) as a slightly yellowish oil.

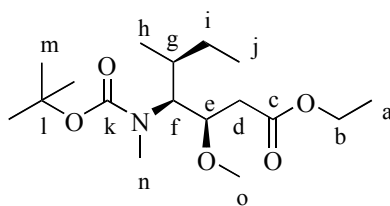
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ (conformers) 3.94 (m, 1H, H_f), 3.80 (dd, *J* = 2.7, 10.9 Hz) and 3.73 (dd, *J* = 2.9, 10.9 Hz) (1H, H_e), 3.35 and 3.33 (s, 3H, H_o), 2.78 and 2.77 (s, 3H, H_n), 2.54-2.65 (m, 1H, H_d), 2.38-2.50 (m, 1H, H_{d'}), 1.90-2.03 and 1.61-1.80 (m, 1H, H_g), 1.45 and 1.41 (s, 9H, H_m), 1.25 (m, 1H, H_i), 1.05 (m, 1H, H_{i'}), 0.96 (d, *J* = 3.6 Hz) and 0.94 (d, *J* = 3.6 Hz) (3H, H_h), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_j).

¹H NMR (DMSO 400 MHz, 60°C): δ 3.96 (m, 1H, H_f), 3.80 (m, 1H, H_e), 3.37 (s, 3H, H_o), 2.80 (s, 3H, H_n), 2.56-2.65 (m, 1H, H_d), 2.38-2.50 (m, 1H, H_{d'}), 1.90-2.03 (m, 1H, H_g), 1.47 and 1.46 (s, 9H, H_m), 1.25 (m, 1H, H_i), 1.07 (m, 1H, H_{i'}), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_h), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_j).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ (conformers) 176.9 and 175.2 (C_c), 157.8 and 156.6 (C_k), 80.1 and 79.9 (C_j), 77.7 and 77.1 (C_e), 62.0 and 61.5 (C_f), 58.1 and 58.0 (C_o), 36.7 and 35.2 (C_d), 32.0 and 31.2 (C_n), 30.4 and 30.1 (C_g), 28.4 and 28.3 (C_m), 25.6 and 25.4 (C_i), 15.8 and 15.7 (C_h), 10.6 and 10.3 (C_j).

MS (DCI, NH₃): *m/z* 304 (100%, [M+H]⁺), 248 (21%, [M-C₄H₈+H]⁺).
[α]_D²⁴ = - 32 (*c* 0.8, MeOH).

ethyl (3*R*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-3-methoxy-5-methyl-heptanoate - (3*R*)-48**.**



C₁₇H₃₃NO₅
M 331.24 g.mol⁻¹

To a solution of LHMDs (1M in THF, 5.2 mmol, 2.6 eq., 5.2 mL) and HMPA (6 mmol, 3 eq., 1.05 mL) in tetrahydrofuran (3 mL) at -78°C was added a solution of ethyl (3*R*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-5-methyl-heptanoate (3*R*)-**44** (2 mmol, 606 mg) in tetrahydrofuran (6 mL). The stirring was maintained for 25 min at -78°C before the addition at -20°C of MeOTf (12 mmol, 6 eq., 1.36 mL). The reaction was then quenched with saturated aqueous ammonium chloride at -10°C. After extraction with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

silica gel column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the *N*-BocMe- β -methoxy ester (3*R*)-**48** (493 mg, 74% yield) as a colorless oil.

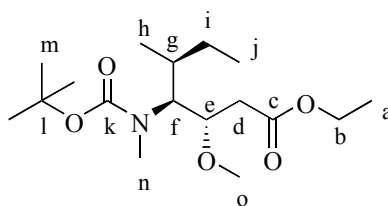
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 54°C): δ 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_b), 3.89 (m, 2H, H_e and H_f), 3.38 (s, 3H, H_o), 2.72 (s, 3H, H_n), 2.50 (m, 2H, H_d), 1.80 (m, 1H, H_g), 1.51 (m, 1H, H_j), 1.47 (s, 9H, H_m), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_a), 1.10 (m, 1H, H_i), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_h), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_j).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ (conformers) 172.1 and 171.8 (C_c), 156.4 and 156.3 (C_k), 79.7 and 79.2 (C_i), 78.4 (C_e), 60.6 and 60.5 (C_b), 57.8 (C_o), 57.6 (C_f), 37.7 and 37.0 (C_d), 34.9 (C_g), 34.4 (C_n), 28.4 (C_m), 25.8 (C_j), 16.2 and 16.1 (C_h), 14.2 (C_a), 11.3 (C_j).

MS (DCI, NH₃): m/z 332 (100%, [M+H]⁺), 293 (3%, [M-C₄H₈+NH₄]⁺), 276 (7%, [M-C₄H₈+H]⁺).

$[\alpha]_D^{21}$ = - 16 (c 1.4, MeOH).

ethyl (3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-3-methoxy-5-methyl-heptanoate - (3*S*)-48**.**



C₁₇H₃₃NO₅
M 331.24 g.mol⁻¹

To a solution of LHMDs (1M in THF, 2.31 mmol, 2.5 eq., 2.31 mL) and HMPA (2.77 mmol, 3 eq., 480 μ L) in tetrahydrofuran (3 mL) at -78°C, was added a solution of ethyl (3*S*,4*S*,5*S*)-4-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxy-5-methyl-heptanoate (3*S*)-**44** (0.92 mmol, 280 mg) in tetrahydrofuran (3 mL). The stirring was maintained for 25 min at -78°C before the addition at -20°C of MeOTf (5.54 mmol, 6 eq., 627 μ L). The mixture was then stirred at -20°C for an additional 30 min. The reaction was then quenched with saturated aqueous ammonium chloride at -10°C. After extraction with ethyl acetate, the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using petroleum ether:ethyl acetate (9:1) as eluent to give the *N*-BocMe- β -methoxy ester (3*S*)-**48** (131.5 mg, 43% yield) as a colorless oil (and 10% of *O*-methylated product).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 40°C): δ (conformers) 4.16 (m, 2H, H_b), 4.04 and 3.98 (dt, J = 3.0, 6.3 Hz, 1H, H_f), 3.89 and 3.72 (dd, J = 3.0, 10.9 Hz, 1H, H_e), 3.34 and 3.33 (s, 3H, H_o), 2.79 and 2.76 (s, 3H, H_n), 2.45 (m, 2H, H_d), 1.93 (m, 1H, H_g), 1.45 and 1.42 (s, 9H, H_m), 1.36

(m, 1H, H_i), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_a), 1.04 (m, 1H, H_i), 1.01 and 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_h), 0.89 and 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_j).

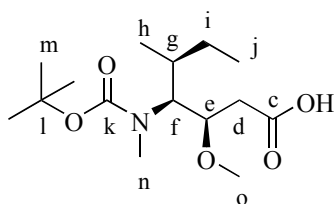
^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz, 75°C): δ 4.07 (m, 4H, H_b , H_e and H_f), 3.18 (s, 3H, H_o), 2.86 (s, 3H, H_n), 2.61 (m, $J = 6.0, 16.3$ Hz, 1H, H_d), 2.51 (m, $J = 6.0, 16.3$ Hz, 1H, H_d), 1.98 (m, 1H, H_g), 1.46 (s, 9H, H_m), 1.42 (m, 1H, H_i), 1.13 (m, 1H, H_i), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_a), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_h), 0.89 and 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_j).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ (conformers) 172.1 and 172.80 (C_c), 156.8 and 156.6 (C_k), 79.5 and 79.0 (C_j), 78.2 and 78.0 (C_e), 62.2 and 61.4 (C_o), 60.4 (C_b), 58.4 and 58.2 (C_f), 36.8 and 35.9 (C_d), 32.0 (C_n), 30.9 and 30.4 (C_g), 28.4 (C_m), 25.5 (C_i), 15.8 and 15.7 (C_h), 14.1 (C_a), 10.8 and 10.4 (C_j).

MS (DCI, NH_3): m/z 332 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 293 (3%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$), 276 (43%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$).

$[\alpha]_D^{21} = -20$ (c 1.3, MeOH).

(3R,4S,5S)-4-(*N*-tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-3-methoxy-5-methyl-heptanoic acid - (3R)-47.



$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_5$
M 303.39 g.mol⁻¹

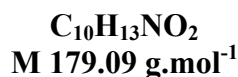
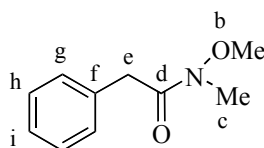
To an ice-cooled solution of (3R,4S,5S)-4-(*N*-tert-butoxycarbonylamino)-3-methoxy-5-methyl-heptanoic acid (3R)-48 (1.18 mmol, 390 mg) in ethanol (3 mL) was added 1N sodium hydroxide (1.24 mmol, 1.05 eq., 1.24 mL). The mixture was then stirred overnight at room temperature. The resulting solution was acidified to pH 4 with 1N aqueous hydrochloric acid, and then extracted (3*20 mL) with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with 1M aqueous potassium hydrogen sulfate, then saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the desired *N*-Boc-dolaisoleucine (3R)-47 as a colorless viscous oil (290 mg, 81% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 54°C): δ 3.80-4.02 (m, 2H, H_e and H_f), 3.41 (s, 3H, H_o), 2.70 (br s, 3H, H_n), 2.54 (m, 2H, H_d), 1.78 (m, 1H, H_g), 1.49 (m, 1H, H_i), 1.45 and 1.44 (s, 9H, H_m), 1.08 (m, 1H, H_i), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_h), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_j).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ (conformers) 176.4 (C_c), 156.6 and 156.3 (C_k), 80.1 and 79.6 (C_j), 78.2 (C_e), 60.2 (br, C_o), 57.7 and 57.6 (C_f), 37.1 and 36.8 (C_d), 35.0 (C_g), 34.5 (C_n), 28.4 (C_m), 25.9 and 25.8 (C_i), 16.2 and 16.1 (C_h), 11.3 (C_j).

MS (DCI, NH_3): m/z 304 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 265 (12%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{NH}_4]^+$), 248 (23%, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$).

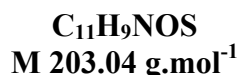
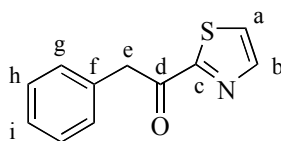
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -13$ ($c = 0.95$, MeOH), ($[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ (litt.) = -10.5 ($c = 0.97$, MeOH), Shioiri *et al.* *Tetrahedron* **1993**, 49, 1913).

Part D-V : Sub-unit DOLAPHENINE***N*-methoxy-*N*-methyl-2-phenyl-acetamide - 49.**

To an ice-cooled solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (51.2 mmol, 1.1 eq., 5 g) and 2-phenylethanoyl chloride (46.5 mmol, 1 eq., 6.15 mL) in dichloromethane (200 mL) was added pyridine (102.3 mmol, 2.2 eq., 8.3 mL). After 2 hours at 0°C, the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvents, the residue was diluted with a 1:1 mixture of dichloromethane:diethyl ether, filtered on a celite pad and then washed with saturated aqueous sodium chloride (2*70 mL), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (9:1 to 5:5) as eluent to give the amide **49** (6.40 g, 77% yield) as a slightly yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 54°C): δ 7.25-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 3.77 (s, 2H, H_e), 3.60 (s, 3H, H_b), 3.19 (s, 3H, H_c).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 172.2 (C_d), 134.9 (C_f), 129.3 (C_g), 128.5 (C_h), 126.7 (C_i), 61.3 (C_b), 39.4 (C_e), 32.2 (C_c).

2-phenyl-1-(2-thiazolyl)-ethanone - 50.

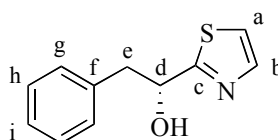
To a solution of *n*-butyllithium (2.5M in hexane, 40.2 mmol, 1.2 eq., 16.1 mL) and TMEDA (40.2 mmol, 1.2 eq., 6.48 mL) in tetrahydrofuran (80 mL) at -78°C was added dropwise 2-bromothiazole (40.2 mmol, 1.2 eq., 3.62 mL). The reaction was stirred at -78°C for 2 hours prior to the addition of a solution of *N*-methoxy-*N*-methyl-phenylacetamide **49** (33.5 mmol, 6 g) in tetrahydrofuran (40 mL). After 0.5 hours at -78°C and 2 hours at -10°C, the reaction mixture was quenched with 1M aqueous potassium hydrogen sulfate. After extraction with diethyl ether (2*200 mL), the combined organic layers were washed with

saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (95:5 to 9:1) as eluent to give the ketone **50** as a white solid (5.07 g, 75% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 54°C): δ 8.04 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_b), 7.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_a), 7.26-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 4.47 (s, 2H, H_e).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 191.0 (C_d), 166.7 (C_c), 144.8 (C_b), 133.6 (C_f), 129.9 (C_g), 128.6 (C_h), 127.0 (C_c), 126.7 (C_i), 44.8 (C_e).

(*S*)-2-phenyl-1-(2-thiazolyl)-ethanol - **51**.



C₁₁H₁₁NOS
M 205.06 g.mol⁻¹

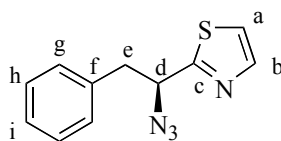
To an ice cooled solution of (+)-di-*iso*-pinocamphenylchloroborane (44.33 mmol, 3 eq., 14.22 g) in diethyl ether (10 mL) was added a solution of 2-phenyl-1-(2-thiazolyl)-ethanone **50** (14.78 mmol, 3 g) in diethyl ether (60 mL). The reaction mixture was stirred for 23 hours at 0°C before the addition of 10% aqueous sodium hydroxyde. 30% aqueous hydrogen peroxide was added at 10°C and the resulting mixture was stirred for 5 hours at room temperature. After dilution with water, the aqueous layer was saturated with potassium carbonate and extracted with diethyl ether (2*300 mL, 1*200 mL). The combined organic layers were then washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium chloride and concentrated under reduced pressure to give the crude alcohol as a white solid. The residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the alcohol **51** as a white solid (2.45 g, 81% yield, e.e. 92%). The pure product was recrystallized in a 1:1 mixture diethyl ether:*n*-hexane as colorless crystals (1.82 g, 60% yield, e.e. >99%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 54°C): δ 7.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_b), 7.22-7.33 (m, 6H, H_{Ar}), 5.25 (dd, *J* = 4.2, 8.4 Hz, 1H, H_d), 3.36 (dd, *J* = 4.2, 13.5 Hz, 1H, H_e), 3.28 (br s, 1H, OH), 3.10 (dd, *J* = 8.4, 13.8 Hz, 1H, H_e).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 174.4 (C_c), 142.1 (C_b), 136.9 (C_f), 129.7 (C_h), 128.7 (C_g), 127.1 (C_c), 119.1 (C_i), 72.8 (C_d), 44.6 (C_e).

[α]_D²⁴ = - 56.2 (*c* 1.6, MeOH).

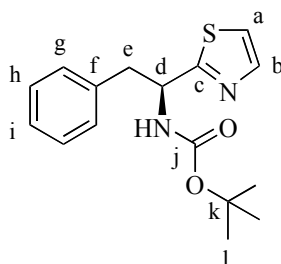
HPLC: Chiralcel OD-H, 95:5 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* (*S*) 14.8 min, *t_R* (*R*) 16.3 min.

(S)-2-phenyl-1-(2-thiazolyl)-ethyl azide - 52.

C₁₁H₁₀N₄S
M 230.06 g.mol⁻¹

To an ice-cooled solution of (S)-2-phenyl-1-(2-thiazolyl)-ethanol **51** (8.29 mmol, 1.7 g) in tetrahydrofuran (80 mL) was added triphenylphosphine (9.12 mmol, 1.1 eq., 2.39 g) followed by diethyl azodicarboxylate (DIAD, 9.12 mmol, 1.1 eq., 1.79 mL) and diphenyl azidophosphate (DPPA, 9.12 mmol, 1.1 eq., 2.51 g). The resulting mixture was then stirred for 60 hours at room temperature. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the azide **52** as an orange oil in mixture with DPPA (1.70 g, 89% yield). This mixture was used without any other purification in the next synthetic step.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 54°C): δ 7.82 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_b), 7.22-7.42 (m, 6H, H_{Ar}), 5.02 (dd, *J* = 5.1, 8.8 Hz, 1H, H_d), 3.42 (dd, *J* = 5.1, 13.9 Hz, 1H, H_e), 3.17 (dd, *J* = 8.8, 13.9 Hz, 1H, H_e).

(S)-Boc-Dolaphenine - 53.

C₁₆H₂₀N₂O₂S
M 304.12 g.mol⁻¹

To a solution of triphenylphosphine (8.42 mmol, 1.2 eq., 2.21 g) in tetrahydrofuran (15 mL) was added a solution of (S)-2-phenyl-1-(2-thiazolyl)-ethyl azide **52** (6.96 mmol, 1.6 g) in tetrahydrofuran (20 mL). The reaction mixture was then heated at 50°C for 3 hours. 28% aqueous ammonium hydroxide (19.3 mL) was added and the stirring was maintained for 3 additional hours at 50°C. The reaction mixture was diluted with water (100 mL) and extracted with diethyl ether (3*150 mL). The combined organic layers were washed with 1N aqueous hydrochloric acid (148 mL). The aqueous layer was then cooled to 0°C and adjusted to pH 14 with 10% aqueous sodium hydroxide. The aqueous layer was then extracted with dichloromethane (3*100 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced

pressure. The residue was then dissolved in dioxane (20 mL) and cooled to 0°C. Di-*tert*-butyl dicarbonate (11.2 mmol, 1.6 eq., 2.46 g) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. After dilution with water, the mixture was extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the crude NHBoc derivative which was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to give the *N*-Boc-(*S*)-Dolaphenine **53** as a white solid (1.12 g, 44% yield over 2 steps). The pure (*S*)-Dolaphenine was recrystallized in acetone:*n*-hexane (e.e. >99%).

m.p. 82°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 54°C): δ 7.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_b), 7.21-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.10 (m, 2H, H_a and H_i), 5.30 (br s, 1H, H_d), 3.30 (m, 2H, H_e), 1.40 (s, 9H, H_f).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 24°C): δ 172.0 (C_c), 154.0 (C_j), 142.2 (C_b), 136.4 (C_f), 129.4 (C_h), 128.4 (C_g), 126.8 (C_c), 118.8 (C_i), 80.1 (C_k), 51.6 (C_d), 41.9 (C_e), 28.3 (C_f).

[α]_D²¹ = - 25.4 (*c* 0.56, CHCl₃), ([α]_D²⁴ (litt.) = - 25.5 (*c* 0.60, CHCl₃), Shioiri *et al. Tetrahedron* **1992**, 48, 7251).

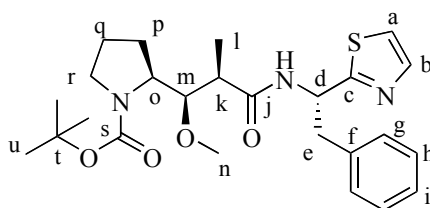
HPLC: Chiralcel OD-H, 95:5 hexane:*iso*-propanol, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, *t_R* (*S*) 9.6 min, *t_R* (*R*) 11.0 min

PART D-V : PEPTIDIC COUPLINGS**General procedure for the deprotection of *N*-Boc derivatives with trifluoroacetic acid.**

To a solution of the *N*-Boc amino acid or peptide in dichloromethane (2.5 mL/mmol) was added trifluoroacetic acid (11.6 eq.). After being stirred at room temperature for 2-24 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude deprotected product used immediately in the next synthetic step without any purification.

General procedure for dipeptides "*N*-Boc-Dap-(*S*)-Doe".

To an ice-cooled solution of the carboxylic acid (*N*-Boc-Dap, 1 eq.) and deprotected (*S*)-Doe (1.44 eq.) in dimethylformamide (3 mL/mmol) was added DEPC (1.3 eq.) followed by triethylamine (2.7 eq.). After 2 hours at 0°C, the stirring was maintained at room temperature for 14-24 hours. The reaction mixture was then diluted with a 2:1 mixture of ethyl acetate:toluene, washed with 1M aqueous potassium hydrogen sulfate, water, saturated aqueous hydrogen carbonate and saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude dipeptide was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (5:5).

***N*-Boc-(2*R*,3*R*,4*S*)-Dap-(*S*)-Doe - 55.**

C₂₅H₃₅N₃O₄S
M 473.23 g.mol⁻¹

Obtained from *N*-Boc-(2*R*,3*R*,4*S*)-Dap (2*R*,3*R*)-**41** (0.252 mmol, 72.3 mg) and deprotected (*S*)-Doe (0.35 mmol) according to the general procedure using DEPC (0.328 mmol, 55 µL) and triethylamine (0.68 mmol, 95 µL), as a white solid (94 mg, 79% yield).

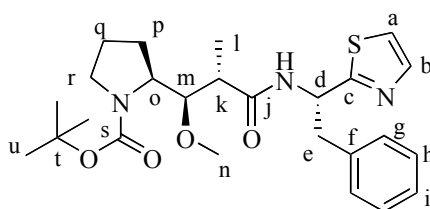
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 24°C): δ 7.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_b), 7.13-7.27 (m, 6H, H_a, H_g, H_h and H_i), 6.42 (br d, 1H, NH), 5.60 (m, 1H, H_d), 3.70-3.90 (m, 2H, H_m and H_o), 3.49 (m, 1H, H_r), 3.38 (m+s, 4H, H_r and H_n), 3.15-3.26 (m, 2H, H_e), 2.25-2.40 (m, 1H, H_k), 1.59-1.78 (m, 4H, H_p and H_q), 1.47 (m, 9H, H_u), 1.14 (m, 3H, H_l).

^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz, 24°C): δ (conformers) 174.0 and 173.4 ($\underline{\text{C}}_j$), 171.6 and 171.1 ($\underline{\text{C}}_c$), 154.8 and 154.4 ($\underline{\text{C}}_s$), 142.5 ($\underline{\text{C}}_b$), 137.0 and 136.6 ($\underline{\text{C}}_f$), 129.3 ($\underline{\text{C}}_h$), 128.6 ($\underline{\text{C}}_g$), 127.0 and 126.8 ($\underline{\text{C}}_i$), 118.9 ($\underline{\text{C}}_a$), 81.9 ($\underline{\text{C}}_m$), 79.8 and 79.4 ($\underline{\text{C}}_l$), 60.9 and 60.6 ($\underline{\text{C}}_n$), 59.0 and 58.7 ($\underline{\text{C}}_o$), 52.5 and 51.9 ($\underline{\text{C}}_d$), 46.9 and 46.6 ($\underline{\text{C}}_r$), 44.3 and 43.9 ($\underline{\text{C}}_k$), 41.4 ($\underline{\text{C}}_e$), 28.7 ($\underline{\text{C}}_u$), 25.7 and 25.1 ($\underline{\text{C}}_q$), 24.8 and 24.3 ($\underline{\text{C}}_p$), 14.1 and 13.9 ($\underline{\text{C}}_i$).

MS (DCI, NH_3): m/z 474 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

$[\alpha]_D^{21} = -75.0$ (c 1.24, MeOH), ($[\alpha]_D^{21}$ (litt.) = -76.5 (c 0.96, MeOH), Shioiri *et al.* *Tetrahedron* **1993**, 49, 1913).

***N*-Boc-(2*S*,3*R*,4*S*)-*iso*-Dap-(*S*)-Doe - 56.**



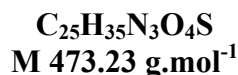
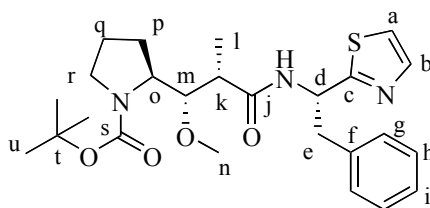
**$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$
M 473.23 g.mol $^{-1}$**

Obtained from *N*-Boc-(2*S*,3*R*,4*S*)-*iso*-Dap (2*S*,3*R*)-**41** (0.33 mmol, 95 mg) and deprotected (*S*)-Doe (0.46 mmol) according to the general procedure using DEPC (0.43 mmol, 65 μL) and triethylamine (0.89 mmol, 124 μL), as a white solid (138 mg, 91% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 50°C): δ 7.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\underline{H}_b$), 7.12-7.25 (m, 6H, $\underline{H}_a$, $\underline{H}_g$, $\underline{H}_h$ and $\underline{H}_i$), 5.63 (q, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\underline{H}_d$), 3.83 (m, 2H, $\underline{H}_m$ and $\underline{H}_o$), 3.49 (m, 1H, $\underline{H}_r$), 3.26-3.39 (m, 2H, $\underline{H}_r$ and $\underline{H}_e$), 3.24 (s, 3H, $\underline{H}_n$), 3.18-3.21 (m, 1H, $\underline{H}_e$), 2.05-2.18 (m, 1H, $\underline{H}_k$), 1.67-1.89 (m, 4H, $\underline{H}_p$ and $\underline{H}_q$), 1.48 (m, 9H, $\underline{H}_u$), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\underline{H}_j$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 24°C): δ (conformers) 174.2 and 174.1 ($\underline{\text{C}}_j$), 171.7 and 170.8 ($\underline{\text{C}}_c$), 154.8 and 154.2 ($\underline{\text{C}}_s$), 142.4 ($\underline{\text{C}}_b$), 136.9 and 136.6 ($\underline{\text{C}}_f$), 129.5 ($\underline{\text{C}}_h$), 128.5 ($\underline{\text{C}}_g$), 126.9 and 126.8 ($\underline{\text{C}}_i$), 119.0 and 118.9 ($\underline{\text{C}}_a$), 83.4 and 82.5 ($\underline{\text{C}}_m$), 79.8 and 79.4 ($\underline{\text{C}}_l$), 61.6 and 60.9 ($\underline{\text{C}}_n$), 59.4 and 58.7 ($\underline{\text{C}}_o$), 52.3 and 52.0 ($\underline{\text{C}}_d$), 47.1 and 46.7 ($\underline{\text{C}}_r$), 45.1 and 44.4 ($\underline{\text{C}}_k$), 41.6 and 41.4 ($\underline{\text{C}}_e$), 28.6 ($\underline{\text{C}}_u$), 25.1 and 24.8 ($\underline{\text{C}}_q$), 24.7 and 24.4 ($\underline{\text{C}}_p$), 15.5 and 14.8 ($\underline{\text{C}}_i$).

MS (DCI, NH_3): m/z 474 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

***N*-Boc-(2*S*,3*S*,4*S*)-*iso*-Dap-(*S*)-Doe - 54.**

Obtained from *N*-Boc-(2*S*,3*S*,4*S*)-*iso*-Dap (2*S*,3*S*)-**41** (0.284 mmol, 81.6 mg) and deprotected (*S*)-Doe (0.4 mmol, 121 mg) according to the general procedure using DEPC (0.37 mmol, 60 μL) and triethylamine (0.76 mmol, 107 μL), as a white solid (50 mg, 37% yield).

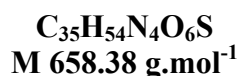
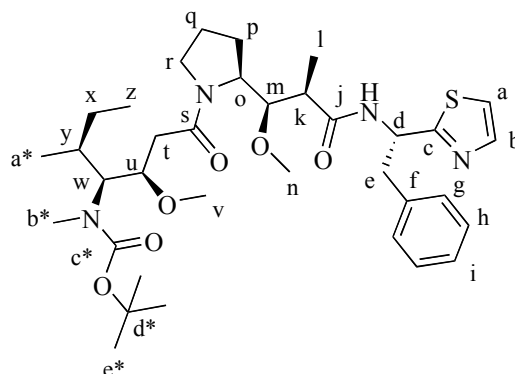
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 24°C): δ 7.72 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_b), 7.15-7.26 (m, 6H, H_a , H_g , H_h and H_i), 5.51 (m, 1H, H_d), 4.14 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_m), 3.44 (s, 3H, H_n), 3.18-3.50 (m, 5H, H_r , H_o and H_e), 3.24 (s, 3H, H_l), 2.64 (m, 1H, H_k), 1.67-1.94 (m, 4H, H_p and H_q), 1.46 (m, 9H, H_u), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_j).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 24°C): δ 174.7 (C_j), 171.8 (C_c), 156.3 (C_s), 142.3 (C_b), 137.2 (C_f), 129.4 (C_h), 128.3 (C_g), 126.6 (C_i), 118.6 (C_a), 87.3 (C_m), 79.7 (C_l), 61.8 (C_n), 58.8 (C_o), 52.8 (C_d), 48.1 (C_r), 44.3 (C_k), 41.4 (C_e), 29.7 (C_q), 28.4 (C_u), 24.0 (C_p), 13.3 (C_l).

MS (DCI, NH_3): m/z 474 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

General procedure for tripeptides "*N*-Boc-Dil-Dap-(*S*)-Doe".

To an ice-cooled solution of the carboxylic acid (*N*-Boc-Dil, 1.1 eq.) and the deprotected dipeptide Dap-(*S*)-Doe (1 eq.) in dimethylformamide (3 mL/mmol) was added DEPC (1.2 eq.) followed by triethylamine (2.7 eq.). After being stirred at 0°C for 2 hours, the stirring was maintained at room temperature for 14 hours. The reaction mixture was then diluted with a 2:1 mixture of ethyl acetate:toluene, washed with 1N aqueous potassium hydrogen sulfate, water, saturated aqueous hydrogen carbonate and saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude dipeptide was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (5:5).

N-Boc-Dil-(2R,3R,4S)-Dap-(S)-Doe - 57.

Obtained from the deprotected dipeptide Dap-(S)-Doe **55** (0.123 mmol) and *N*-Boc-Dil (3*R*)-**47** (0.136 mmol, 41 mg) according to the general procedure using DEPC (0.15 mmol, 25 μL) and triethylamine (0.33 mmol, 46 μL), as a colorless viscous oil (58.2 mg, 72% yield).

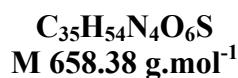
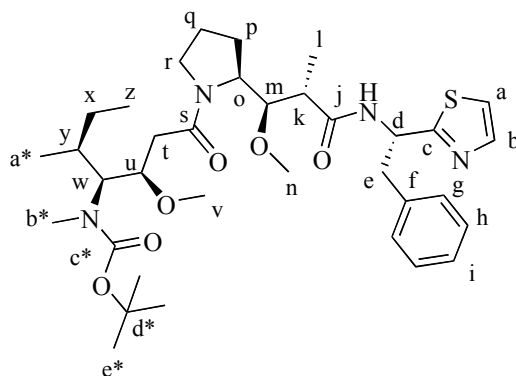
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 50°C): δ 7.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H_b), 7.16-7.24 (m, 6H, H_a , H_g , H_h and H_i), 5.60 (m, 1H, H_d), 4.13 (m, 2H, H_u and H_w), 3.90 (m, 2H, H_m and H_o), 3.38 (s, 3H, H_v), 3.34 (s, 3H, H_n), 3.32-3.44 (m, 4H, H_r and H_e), 2.70 (s, 3H, H_{b^*}), 2.44 (m, 3H, H_k , H_l), 1.50-2.00 (m, 6H, H_p , H_q , H_x and H_y), 1.47 (m, 9H, H_{e^*}), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_l), 1.12 (m, 1H, H_x), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_{a^*}), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_z).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 24°C): δ 173.9 (C_j), 171.8 (C_s), 170.7 and 170.2 (C_c), 156.7 (C_{c^*}), 142.5 (C_b), 137.1 (C_f), 129.5 (C_h), 128.5 (C_g), 126.8 (C_i), 118.8 (C_a), 81.8 and 81.7 (C_m), 79.8 and 79.3 (C_l), 78.4 (br, C_u), 60.5 (C_n), 59.2 and 59.1 (C_o), 58.1 and 58.0 (C_v and C_w), 52.7 (C_d), 47.6 (C_r), 43.9 and 43.8 (C_k), 41.2 (C_e), 38.0 and 37.8 (C_t and C_{b^*}), 34.6 (C_y), 28.6 (C_{e^*}), 25.9 (C_x), 25.1 (C_q), 24.8 and 24.7 (C_p), 16.2 (C_{a^*}), 14.0 and 13.9 (C_l), 11.5 and 11.1 (C_z).

MS (DCI, NH_3): m/z 659 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

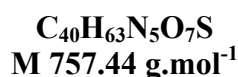
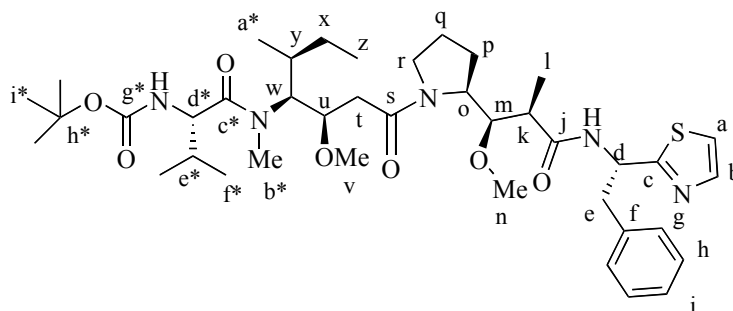
$[\alpha]_D^{21} = -66.7$ (c 1.14, MeOH), ($[\alpha]_D^{21}$ (litt.) = -71.0 (c 0.12, MeOH), Shioiri *et al.* *Tetrahedron* **1993**, 49, 1913).

***N*-Boc-Dil-(2*S*,3*R*,4*S*)-*iso*-Dap-(*S*)-Doe - 58.**



Obtained from the deprotected dipeptide *iso*-Dap-(*S*)-Doe **56** (0.106 mmol, 50 mg) and *N*-Boc-Dil (3*R*)-**47** (0.117 mmol, 36 mg) according to the general procedure using DEPC (0.127 mmol, 28 μ L) and triethylamine (0.286 mmol, 40 μ L), as a colorless viscous oil (50 mg, 72% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 50°C): δ 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H_b), 7.14-7.24 (m, 6H, H_a , H_g , H_h and H_i), 5.63 (m, 1H, H_d), 4.19 (m, 1H, H_u), 4.11 (m, 1H, H_w), 3.89 (m, 2H, H_m and H_o), 3.36 (s, 3H, H_v), 3.24 (s, 3H, H_n), 3.24-3.44 (m, 4H, H_r and H_e), 2.69 (s, 3H, H_{b^*}), 2.40 (m, 2H, H_t), 2.30 (m, 1H, H_k), 1.85-2.01 and 1.68-1.80 (m, 5H, H_p , H_q , and H_y), 1.48 (m, 1H, H_x), 1.45 (m, 9H, H_{e^*}), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_j), 1.12 (m, 1H, $H_{x'}$), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{a^*}), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_z).

N-Boc-Val-Dil-Dap-Doe - 59.

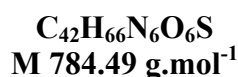
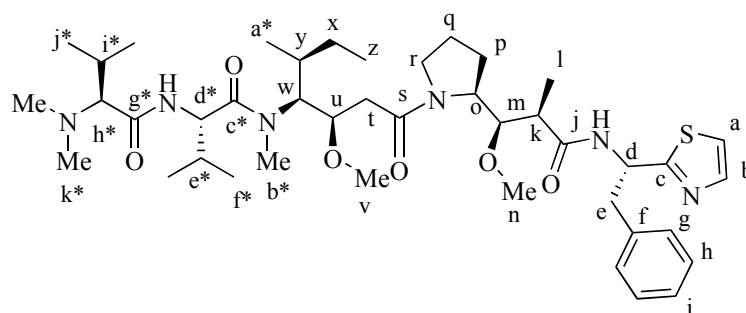
To a solution of the deprotected tripeptide Dil-Dap-Doe **57** (0.0745 mmol, 49 mg) in dichloromethane (500 μ L), shielded from light, was added diisopropylethylamine (0.13 mmol, 1.8 eq., 21.5 μ L) followed by *N*-Boc-(*S*)-Val (0.149 mmol, 2 eq., 32.3 mg). Additionnal diisopropylethylamine (0.13 mmol, 1.8 eq., 21.5 μ L) was added and the resulting mixture was cooled to 0°C before the addition of BroP (0.116 mmol, 1.56 eq., 45.1 mg). The reacting mixture was allowed to come back at room temperature and stirring was maintained for 24 hours. All the reactants were added once more to the reacting mixture, stirred then for 48 additionnal hours. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, washed with 10% aqueous sodium carbonate, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude tetrapeptide was purified by silica gel column chromatography using cyclohexane:ethyl acetate (5:5 $\rightarrow$ 0:100) as eluent to afford the desired product as a colorless oil (31 mg, 55% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 24°C): δ 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H_b), 7.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H_a), 7.16-7.26 (m, 7H, NH, H_g, H_h and H_i), 5.57 (br q, J = 6.0 Hz, 1H, H_d), 5.21 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H_{c*}), 4.39 (br t, J = 7.9 Hz, 1H, H_w), 3.95-4.20 (m, 2H, H_o and H_u), 3.88 (dd, J = 2.0, 7.7 Hz, 1H, H_m), 3.33 (s, 3H, H_v), 3.32 (s, 3H, H_n), 3.27-3.40 (m, 4H, H_r and H_e), 2.78 and 3.01 (s, 3H, H_{b*}), 2.30-2.45 (m, 3H, H_k and H_j), 1.54-2.02 (m, 6H, H_p, H_q, H_x and H_y), 1.42 (m, 9H, H_{i*}), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_l), 1.15 (m, 1H, H_{x*}), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{a*}), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{f*}), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{s*}), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H_z).

MS (DCI, NH₃): m/z 758 (100%, [M+H]⁺).

HRMS (DCI⁺): m/z calcd. for C₄₀H₆₄N₅O₇S: 758.4526, found: 758.4520.

$[\alpha]_D^{21}$ = - 57.3 (c 0.62, MeOH), ($[\alpha]_D^{21}$ (litt.) = - 64.6 (c 0.50, MeOH), Shioiri *et al.* *Tetrahedron* **1993**, 49, 1913).

Dolastatin 10 - 30.

To a solution of the deprotected tetrapeptide Val-Dil-Dap-Doe **59** (0.0264 mmol, 20 mg) in dimethylformamide (500 μL) was added *N*-methylmorpholine (0.158 mmol, 6 eq., 17 μL) and the stirring was maintained for 15 min before the addition of *N,N*-dimethyl-(*S*)-valine (0.158 mmol, 6 eq., 23 mg). The resulting mixture was then cooled down to 0°C and DEPC (0.0343 mmol, 1.3 eq., 5.2 μL) was added. After 38 hours at 0°C, the reacting mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and 1M sodium carbonate was added (3 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane:acetone (75:25 $\rightarrow$ 5:5) as eluent to give the Dolastatin 10 as a white powder (10.7 mg, 52% yield).

^1H NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz, 24°C): δ 7.71 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\underline{H_b}$), 7.18-7.27 (m, 7H, $\underline{NH}$, $\underline{H_b}$, $\underline{H_g}$, $\underline{H_h}$ and $\underline{H_i}$), 6.80 (br d, 1H, $\underline{NH}$ Dov), 5.52 (m, 1H, $\underline{H_d}$), 4.75 (dd, $J = 6.4, 9.0$ Hz, 1H, $\underline{H_d^*}$), 4.10 (m, 1H, $\underline{H_u}$), 3.96 (m, 1H, $\underline{H_o}$), 3.84 (dd, $J = 1.9, 8.2$ Hz, 1H, $\underline{H_m}$), 3.31 (s, 6H, $\underline{H_v}$ and $\underline{H_n}$), 3.18-3.40 (m, 5H, $\underline{H_w}$, $\underline{H_r}$ and $\underline{H_e}$), 3.01 (s, 3H, $\underline{H_b^*}$), 2.23 (s, 6H, $\underline{H_k^*}$), 2.21-2.44 (m, 3H, $\underline{H_k}$, $\underline{H_b}$ and $\underline{H_i^*}$), 1.58-2.14 (m, 7H, $\underline{H_p}$, $\underline{H_q}$, $\underline{H_t^*}$, $\underline{H_e^*}$ and $\underline{H_y}$), 1.26-1.40 (m, 1H, $\underline{H_x}$), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\underline{H_j}$), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\underline{H_a^*}$), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\underline{H_f^*}$), 0.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\underline{H_j^*}$), 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\underline{H_f^*}$), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\underline{H_j^*}$), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\underline{H_z}$).

^{13}C NMR (CD_2Cl_2 , 100 MHz, 24°C): δ 173.2 ($\underline{C_s}$) and ($\underline{C_j}$), 171.7 ($\underline{C_g^*}$), 170.8 ($\underline{C_c^*}$), 169.8 ($\underline{C_c}$), 142.1 ($\underline{C_b}$), 137.0 ($\underline{C_f}$), 129.0 ($\underline{C_h}$), 128.0 ($\underline{C_g}$), 126.3 ($\underline{C_i}$), 118.4 ($\underline{C_a}$), 81.2 ($\underline{C_m}$), 78.0 ($\underline{C_u}$), 76.2 ($\underline{C_h^*}$), 60.2 ($\underline{C_n}$), 59.1 ($\underline{C_o}$), 57.4 ($\underline{C_v}$), 53.6 ($\underline{C_d^*}$), 53.4 ($\underline{C_w}$), 52.3 ($\underline{C_d}$), 47.3 ($\underline{C_r}$), 44.0 ($\underline{C_k}$), 42.3 ($\underline{C_k^*}$), 40.7 ($\underline{C_e}$), 37.2 ($\underline{C_t}$), 32.8 ($\underline{C_y}$), 30.6 ($\underline{C_e^*}$), 30.2 ($\underline{C_b^*}$), 27.3 ($\underline{C_i^*}$), 25.4 ($\underline{C_x}$), 24.7 ($\underline{C_q}$), 24.2 ($\underline{C_p}$), 19.5 ($\underline{C_j^*}$), 19.0 ($\underline{C_a^*}$), 17.3 ($\underline{C_j^*}$), 15.3 ($\underline{C_f^*}$), 13.8 ($\underline{C_l}$), 10.1 ($\underline{C_z}$).

ESI-MS (MS^+): m/z 785.7 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-MS (MS^-): m/z 783.9 (100%, $[\text{M}-\text{H}]^-$).

FABMS (FAB^+): m/z 785 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (DCI^+): m/z calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 785.4999, found: 785.4980.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -57.5$ (c 1.07, MeOH), ($[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ (litt.) = -59.8 (c 0.035, MeOH), Shioiri *et al. Tetrahedron* **1993**, 49, 1913).

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kessler, R. Stürmer, T. Zelinski *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824.
- 2- H.B. Kagan *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2449-2468.
- 3- J.D. Morrison *Asymmetric Organic Reactions, Vols. 1-5*, Academic Press : New York, **1983-1985**.
- 4- a) R. Noyori *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**. b) E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer: New York, **1999**. c) I. Ojima *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed., Wiley: New York, **2000**.
- 5- a) R. Noyori *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. b) W.S. Knowles *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007. c) K.B. Sharpless *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.
- 6- a) H.B. Kagan, J.C. Fiaud *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-330. b) J.M. Keith, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5-26.
- 7- B.M. Trost *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.
- 8- Revues récentes sur le DCD: a) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 36-56. b) R.S. Ward *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490. c) S. Caddick, K. Jenkins *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 447-456. d) H. Stecher, K. Faber *Synthesis* **1997**, 1-16. e) V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846-851. f) H. Pellissier *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327.
- 9- K. Koh, R.N. Ben, T. Durst *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4473-4476.
- 10- R.N. Ben, T. Durst *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7700-7706.
- 11- P. Camps, F. Perez, N. Soldevilla *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1877-1894.
- 12- P. Camps, F. Perez, N. Soldevilla, M. Borrego *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 493-509.
- 13- a) J.A. O'Meara, M. Jung, T. Durst *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2559-2562. b) A. Kubo, H. Kubota, M. Takahashi, K. Nunami *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4957-4960.
- 14- A. Kubo, H. Kubota, M. Takahashi, K. Nunami *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5830-5837 et références citées.
- 15- S. Caddick, C.A.M. Afonso, S.X. Candeias, P.B. Hitchcock, K. Jenkins, L. Murtagh, D. Pardoe, A. Gil Santos, N. Treweek, R. Weaving *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6589-6605 et références citées.
- 16- A. Gil Santos, S.X. Candeias, C.A.M. Afonso, K. Jenkins, S. Caddick, N. Treweek, D. Pardoe *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6607-6614.
- 17- Y. Valenrod, J. Myung, R.N. Ben *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2545-2549.
- 18- J. Nam, J.Y. Chang, K.S. Hahm, Y.S. Park *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7727-7730.
- 19- H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori *Tetrahedron* **1971**, *27*, 905-913.
- 20- a) M. Schlosser, D. Limat *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12342-12343. b) B. Kaiser, D. Hoppe *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 323-325.
- 21- S. Thayumanavan, A. Basu, P. Beak *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8209-8216.
- 22- B. Wolfe, T. Livinghouse *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116-5117.
- 23- M. Amat, M. Canto, N. Llor, C. Escolano, E. Molins, E. Espinosa, J. Bosch *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5343-5351.
- 24- M. Amat, M. Canto, N. Llor, V. Ponzo, M. Pérez, J. Bosch *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 335-338.
- 25- L.R. Reddy, N. Bhanumathi, K.R. Rao *Chem. Commun.* **2000**, 2321-2322.
- 26- L. Tang, L. Deng *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2870-2871.
- 27- J. Hang, H. Li, L. Deng *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3321-3324.
- 28- K. Faber *Biotransformations in Organic Chemistry*, 4^{ème} Ed., Springer-Verlag, **2000**.
- 29- T. Taniguchi, K. Ogasawara *Chem. Commun.* **1997**, 1399-1400.
- 30- S. Brand, M.F. Jones, C.M. Rayner *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8493-8496.
- 31- a) H. Van der Deen, A.S. Cuiper, R.P. Hof, A. Van Oeveren, B.L. Feringa, R.M. Kellogg *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3801-3803. b) J. Brinksma, H. Van der Deen, A. Van Oeveren, B.L. Feringa *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4159-4163.
- 32- A.D. Cuiper, M.L.C.E. Kouwijzer, P.D.J. Grootenhuis, R.M. Kellogg, B.L. Feringa *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9529-9537.
- 33- M. Van den Heuvel, A.D. Cuiper, H. Van der Deen, R.M. Kellogg, B.L. Feringa *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1655-1658.
- 34- a) D.S. Tan, M.M. Günter, D.G. Drueckhammer *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9093-9094. b) P.J. Um, D.G. Drueckhammer *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5604-5610.
- 35- M.M. Jones, J.M.J. Williams *Chem. Commun.* **1998**, 2519-2520.
- 36- L. Haughton, J.M.J. Williams *Synthesis* **2001**, 943-946.
- 37- J.D. Badjic, E.N. Kadnikova, N.M. Kostic *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2025-2028.
- 38- M.A. Wegmans, M.A.P.J. Hacking, J. Rops, P. Pereira, F. Van Rantwijk, R.A. Sheldon *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1739-1750.
- 39- N. Berezina, V. Alphand, R. Furstoss *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1953-1955.
- 40- Revues récentes: a) O. Pamies, J.E. Bäckvall *TRENDS in Biotechnology* **2004**, *22*, 130-135. b) O. Pamies, J.E. Bäckvall *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3261. c) F.F. Huerta, A.B.E. Minidis, J.E. Bäckvall *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321-331.
- 41- J.V. Allen, J.M.J. Williams *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859-1862.
- 42- P.M. Dinh, J.A. Howarth, A.R. Hudnott, J.M.J. Williams *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623-7626.

- 43- O. Pamies, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4022-4025.
- 44- a) A.L.E. Larsson, B.A. Parsson, J.E. Bäckvall *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1211-1212. b) B.A. Parsson, A.L.E. Larsson, M. Le Ray, J.E. Bäckvall *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1645-1650.
- 45- a) F.F. Huerta, J.E. Bäckvall *Org. Lett.* **2001**, 3, 1209-1212. b) O. Pamies, J.E. Bäckvall *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 947-952.
- 46- O. Pamies, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1261-1265.
- 47- A.B.L. Runmo, O. Pamies, K. Faber, J.E. Bäckvall *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2983-2986.
- 48- O. Pamies, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9006-9010.
- 49- O. Pamies, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4825-4818.
- 50- a) B.A. Persson, F.F. Huerta, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5237-5240. b) M. Edin, J.E. Bäckvall *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2216-2222.
- 51- J.H. Choi, Y.H. Kim, S.H. Nam, S.T. Shin, M.J. Kim, J. Park *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2373-2376.
- 52- M.J. Kim, Y.I. Chung, Y.K. Choi, H.K. Lee, D. Kim, J. Park *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11494-11495.
- 53- Y.K. Choi, M.J. Kim, Y. Ahn, M.J. Kim *Org. Lett.* **2001**, 3, 4099-4101.
- 54- Y.K. Choi, J.H. Suh, D. Lee, I.T. Lim, J.Y. Jung, M.J. Kim *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8423-8424.
- 55- V. Jurkauskas, S.L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2892-2893.
- 56- K. Mikami, A. Yoshida *Tetrahedron* **2001**, 57, 889-898.
- 57- G.R. Cook, P.S. Shanker, K. Pararajasingham *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 110-112.
- 58- G.R. Cook, P.S. Shanker *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3405-7626.
- 59- B.M. Trost, R.C. Bunt, R.C. Lemoine, T.L. Calkins *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5968-5976.
- 60- B.M. Trost, J. Dudash Jr, E.J. Hembre *Chem. Eur. J.* **2001**, 2, 1619-1629.
- 61- a) R. Noyori, T. Ohkuma *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40-73. b) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed., Wiley: New York, **2000**, 1. c) T. Ohkuma, R. Noyori *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: New York, **1999**, 1999. d) J.P. Genet *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 908-918.
- 62- L. Horner, H. Siegel, H. Buthe *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.
- 63- W.S. Knowles, M.J. Sabacky *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.
- 64- a) T.P. Dang, H.B. Kagan *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481. b) H.B. Kagan, T.P. Dang *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429-6433.
- 65- W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard Brevet Américain US 4005127, **1977**.
- 66- W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard, D.J. Weinkauff *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567-2568.
- 67- R.R. James, D. Wang, R.F. Voigt *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 574-575.
- 68- T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, S. Akatugawa *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922-924.
- 69- T. Ohta, Y. Tonomura, K. Nazaki, H. Takaya, K. Mashima *Organometallics* **1996**, 19, 1521-1523.
- 70- R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, H. Takaya *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7117-7119.
- 71- M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4053-4054.
- 72- B. Heiser, E.A. Broger, Y. Cramer *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 51-62.
- 73- N.W. Alcock, J.M. Brown, M. Rose, A. Wienand *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 47-50.
- 74- J.P. Genet, S. Mallart, C. Pinel, S. Jugé, J.A. Laffitte *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 43-46.
- 75- J.P. Genet, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M.C. Cano de Andrade, J.A. Laffitte *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 665-674.
- 76- P. Guerreiro, M.C. Cano de Andrade, J.C. Henry, J.P. Tranchier, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, T. Homri, R. Touati, B. Ben Hassine *C. R. Acad. Sci. Paris* **1999**, 2, 175-179.
- 77- J. Madec, X. Pfister, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Tetrahedron* **2001**, 57, 2563-2568.
- 78- O.M. Akotsi, K. Metera, R.D. Reid, R. McDonald, S.H. Bergens *Chirality* **2000**, 12, 514-522 et références citées.
- 79- M. Bulliard, B. Laboue, J. Lastennet, S. Roussiase *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, 5, 438-441.
- 80- a) H.U. Blaser, H.P. Buser, K. Coers, R. Hanreich, H.P. Jalett, E. Jelsh, B. Pugin, H.D. Schneider, F. Spindler, A. Wegmann *Chimia* **1999**, 53, 275-280. b) A. Togni *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1475-1477.
- 81- D.A. Dobbs, K.P.M. Vanhessche, E. Brazi, V. Rautenstrauch, J.Y. Lenoir, J.P. Genet, J. Wiles, S.H. Bergens *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1992-1995.
- 82- R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9134-9135.
- 83- a) J.P. Genêt, S. Mallart, S. Jugé Brevet Français 8911159, **1989**. b) J.P. Genêt, C. Pinel, S. Mallart, S. Jugé, S. Thorimbert, J.A. Laffitte *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 555-567.
- 84- C.J.A. Daley, S.H. Bergens *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3680-3691.
- 85- T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori *Inorg. Chem.* **1988**, 566-569.
- 86- U. Schmidt, V. Leitenberger, H. Griesser, J. Schmidt, R. Meyer *Synthesis* **1992**, 1248-1254.
- 87- A. Girard, C. Greck, D. Ferroud, J.P. Genet *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7967-7970.
- 88- a) E. Coulon, C. Cano de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6467-6470. b) P. Phansavath, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903-3907.

- 89- K. Makino, N. Okamoto, O. Hara, Y. Hamada *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1757-1762.
- 90- K. Mashima, Y. Matsumara, K. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 609-610.
- 91- M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Pham, W.D. Lubell, R. Noyori *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5769-5772.
- 92- A. Lei, S. Wu, M. He, X. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1626-1627.
- 93- M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 144-152.
- 94- N. Sayo, N. Sano, H. Kumobayashi Brevet européen 0519763 A2, **1992**.
- 95- J.P. Genet, C. Cano de Andrade, V. Ratovelomanana-Vidal *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2063-2067.
- 96- M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2931-2932.
- 97- a) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5856-5859. b) M. Kitamura, T. Ohkuma, M. Tokunaga, R. Noyori *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 1-4.
- 98- M.J. Burk, T.G.P. Harper, C.S. Kalberg *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4423-4424.
- 99- S.D. Rychnovsky, R.C. Hoye *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753-1765.
- 100- M. Nishizawa, D.M. Garcia, R. Minagawa, Y. Noguchi, H. Imagawa, H. Yamda, R. Watanabe, Y.C. Yoo, I. Azuma *Synlett* **1996**, 452-454.
- 101- J.P. Genet, X. Pfister, V. Ratovelomanana-Vidal, C. Pinel, J.A. Laffitte *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4559-4562.
- 102- K. Inoguchi, K. Achiwa *Synlett* **1991**, 49-51.
- 103- P.M. Wovkulich, K. Shankaran, J. Kiegel, M.R. Uskokovic *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 832-839.
- 104- R. Noyori *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15-32 et références citées.
- 105- T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4872-4873.
- 106- T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675-2676.
- 107- T. Matsumoto, T. Murayama, S. Mitsuhashi, T. Miura *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5043-5046.
- 108- M. Scalone, P. Waldmeier, U. Widmer brevet européen EP 1136475A1, **2001**.
- 109- K. Murata, K. Okano, M. Miyagi, H. Iwane, R. Noyori, T. Ikariya *Org. Lett.* **1999**, 1, 1119-1121.
- 110- N.J. Alcock, I. Mann, P. Peach, M. Wills *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2485-2490.
- 111- a) F. Eustache, P.I. Dalko, J. Cossy *Org. Lett.* **2002**, 4, 1263-1265. b) J. Cossy, F. Eustache, P.I. Dalko *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5005-5007.
- 112- F. Eustache, P.I. Dalko, J. Cossy *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8823-8826.
- 113- M. Mohar, A. Valleix, J.R. Desmurs, M. Felemez, A. Wagner, C. Mioskowski *Chem. Commun.* **2001**, 2572-2573.
- 114- K.D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama *Chem. Lett.* **1996**, 1081-1082.
- 115- K. Ohtsuka, K. Koyasu, T. Ikeno, T. Yamada *Org. Lett.* **2001**, 3, 2543-2546.
- 116- S.Y. Yamada, Y. Mori, K. Morimatsu, Y. Ishizu, Y. Ozaki, R. Yoshioka, T. Nakatani, H. Seko *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8586-8590.
- 117- C. Marchi, E. Trepât, M. Moreno-Manias, A. Vallribera, E. Molins *Tetrahedron* **2002**, 58, 5699-5708.
- 118- Cf revue 8d et a) K. Nakamura, Y. Kawai, A. Ohno *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2927-2928. b) T. Sto, H. Maeno, T. Noro, T. Fujisawa *Chem. Lett.* **1988**, 1739. c) G. Frater *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2825. d) R.W. Hoffmann, W. Helbig, W. Ladner *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3479-3482. e) D. Buisson, R. Azerad, C. Sanner, M. Larcheveque *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3091-3094.
- 119- S. Danchet, C. Bigot, D. Buisson, R. Azerad *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1735-1739.
- 120- a) A.R. Maguire, N. O'Riordan *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9285-9288. b) J.R. Dehli, V. Gotor *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6816-6819.
- 121- A. Ji, M. Wolberg, W. Hummel, C. Wandrey, M. Müller *Chem. Commun.* **2001**, 57-58.
- 122- O. Cabon, M. Larchevêque, D. Buisson, R. Azerad *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7337-7340.
- 123- M. Soukup, B. Wipf, E. Hochuli, H.G.W. Leuenberger *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 232.
- 124- a) S.C. Bergmeier *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-2576. b) D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875.
- 125- a) R. Williams in *Synthesis of optically active amino acids*, Pergamon Press: N.Y., **1989**, 7. b) G. Cardillo, C. Tomasini *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 117-128.
- 126- a) N. Okamoto, O. Hara, K. Makino, Y. Hamada *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9210-9213. b) P.W. Ford, K.R. Gustafson, T.C. Mckee, N. Shigematsu, L.K. Maurizi, L.K. Pannell, D.E. Williams, E.D. de Silva, P. Lassota, T.M. Allen, R.V. Soest, R.J. Anderson, M.R. Boyd *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5899-5909.
- 127- K. Umezawa, K. Nakazawa, Y. Ikeda, H. Naganawa, S. Kondo *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3034-3038.
- 128- K.C. Nicolaou, C.N.C. Boddy, S. Bräse, N. Wissinger *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2097-2152.
- 129- a) J.C. Panek, C.E. Masse *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1093-1095. b) T. Nagamitsu, T. Sunakuza, H. Tanaka, S. Omura, P.A. Sprengeler, A.B. Smith III *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3584-3590.
- 130- O. Labeeuw, P. Phansavath, J.P. Genet *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1899-1908 et références citées.
- 131- a) C. Greck, B. Drouillat, C. Thomassigny *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1377-1385. b) J.P. Genet, C. Greck, D. Lavergne *Modern Amination Methods*, A. Ricci, Wiley VCH: Weinheim, **2000**, chap. 3, 66.
- 132- a) J. Kobayashi, M. Nakamura, Y. Mori, Y. Yamashita, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9192-9193 et références citées. b) R. Thayumanavan, F. Tanaka, C.F. Barbas III *Org. Lett.* **2004**, 6, 3541-3544 et références citées.

- 133- L. Weiler, S.N. Huckin *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1082-1087.
- 134- R.J. Clay, T.A. Collom, G.L. Karrick, J. Wemple *Synthesis* **1993**, 290.
- 135- N. Cohen, B.L. Banner, J.F. Blount, G. Weber, M. Tsai, G. Sanay *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1824-1833.
- 136- G.I. Gregory, T.J. Malkin *J. Chem. Soc.* **1951**, 2453-2454.
- 137- S. Masamune, D.W. Brooks, L.D.L. Lu *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 72.
- 138- R.E. Bowman, M.D. Closier, P.J. Islip *J. Chem. Soc.* **1965**, 470-473.
- 139- a) S. Duprat de Paule, N. Champion, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, P. Dellis Brevet Français 2830254, **2001**, Extension mondiale WO 03029259, **2003**. b) S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, N. Champion, P. Dellis *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 823-826. c) S. Duprat de Paule, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, N. Champion, P. Dellis *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931-1941.
- 140- S.H. Pines, S. Karady, M. Slettinger *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1758-1761.
- 141- T. Ohkuma, M. Koizumi, K. Muniz, G. Hilt, C. Kabuto, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6508-6509.
- 142- a) C. Mordant, P. Dünkelfmann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Chem. Commun.* **2004**, 1296-1297. b) C. Mordant, P. Dünkelfmann, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017-3026.
- 143- K. Makino, T. Goto, Y. Hiroli, Y. Hamada *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 882-884.
- 144- (a) T. Nagao, M. Sato, H. Nakajima, A. Kiyomoto *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 92-97. (b) H. Yasue, S. Omote, A. Takizawa, T. Nagao *Circ. Res. Suppl. I* **1983**, 52.
- 145- A. Schwartz, P.B. Madan, E. Mohacsi, J.P. O'Brien, L.J. Todaro, D.L. Coffen *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 851-856.
- 146- a) A. Gentile, C. Giordano *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6635-6637. b) L.T. Kanerva, O. Sundholm *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1993**, 1385-1389. c) H. Matsumae, H. Douno, S. Yamada, T. Nishida, Y. Ozaki, T. Shibatani, T. Tosa *J. Ferment. Bioeng.* **1995**, 79, 28-32. d) S.B. Desai, N.P. Argade, K.N. Ganesh *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6730-6732.
- 147- a) G. Rossey, A. Tixidre, A. Wick, L. Zard Brevet Japonais 4-217969 (Synthelabo), **1992**. b) S. Yamada, K. Morimatsu, R. Yoshioka, Y. Ozaki, H. Seko *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1713-1721.
- 148- a) A. Bousquet, J.R. Dormoy, A. Heymes Brevet Européen EP 040912 (Sanofi), **1991**. b) A. Solladié-Cavallo, L. Bouérat *Org. Lett.* **2000**, 2, 3531-3534. c) A. Solladié-Cavallo, L. Bouérat, L. Jierry *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4557-4560. d) M. Seki, T. Furutani, R. Imashiro, T. Kuroda, T. Yamanaka, N. Harada, H. Arakawa, M. Kusama, T. Hashiyama *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8201-8205. e) T. Furutani, R. Imashiro, M. Hatsuda, M. Seki *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4599-4601.
- 149- S. Chang, J.M. Galvin, E.N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6937-6938.
- 150- B.M. Adger, J.V. Barkley, S. Bergeron, M.W. Cappi, B.E. Flowerdew, M.P. Jackson, R. McCague, T.C. Nugent, S.M. Roberts *J. Chem. Soc., Perkins Trans I* **1997**, 3501-3507.
- 151- E.N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa, L.E. Martinez *Tetrahedron* **1994**, 50, 4323-4334.
- 152- (a) R. Imashiro, T. Kuroda *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 974-979. (b) R. Imashiro, T. Kuroda *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1313-1315.
- 153- T. Takahashi, M. Muraoka, M. Capo, K. Koga *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1821-1823.
- 154- R. Imashiro, T. Yamanaka, M. Seki *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2845-2851.
- 155- K. Matsuki, M. Sobukawa, A. Kawai, H. Inoue, M. Takeda *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 643-648.
- 156- K.G. Watson, Y.M. Fung, M. Gredley, G.J. Bird, W.R. Jackson, H. Gountzos, B.R. Matthews *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1018-1019.
- 157- B.M. Choudary, N.S. Choudary, S. Madhi, M.L. Kantam *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1736-1746.
- 158- C. Mordant, C. Cano de Andrade, R. Touati, V. Ratovelomanana-Vidal, B. Ben Hassine, J.P. Genet *Synthesis* **2003**, 2405-2409.
- 159- J.N. Denis, A. Greene, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5917-5919 et références citées.
- 160- a) M. Colin, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier Brevet Européen EP 253,738, **1988**, *ibid* Brevet Français 8614400, **1986**. b) D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 160-167.
- 161- a) F. Guéritte-Voegelein, D. Guénard, F. Lavelle, M.T. Le Goff, L. Mangatal, P. Potier *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 992-998. b) I. Ringel, S.B. Horwitz *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 288-291. c) M.C. Bissery, D. Guénard, P. Potier *Cancer Res.* **1991**, 51, 4845-4852.
- 162- M.C. Wani, H.L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggon, A.T. McPhail *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325-2327.
- 163- I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y.H. Park, C.M. Sun, T. Brigaud *Tetrahedron* **1992**, 48, 6985-7012 et références citées.
- 164- C. Gennari, M. Carcano, M. Donghi, N. Mongelli, E. Vanotti, A. Vulpetti *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4746-4755.
- 165- P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero *Tetrahedron* **1998**, 54, 12301-12322.
- 166- I. Kudyba, J. Raczko, J. Jurczak *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2844-2850.
- 167- J.C. Borah, S. Gogoi, J. Boruwa, B. Kalita, N.C. Barua *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3689-3691.
- 168- S.H. Lee, J. Yoon, S.H. Chung, Y.S. Lee *Tetrahedron* **2001**, 57, 2139-2145.
- 169- Z.M. Wang, H.C. Kolb, K.B. Sharpless *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5104-5105.
- 170- a) M. Pasto, A. moyano, A. pericas, A. Riera *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 243-262. b) A. Commerçon, J.D. Bourzat, D. Bézard *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1028-7626.
- 171- H. Hamamoto, V.A. Mamedov, M. Kitamoto, N. hayashi, S. Tsuboi *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4485-4497.

- 172- a) G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2351-2353. b) S. Hanessian, J.Y. Sancéau *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 621-624.
- 173- O. Cabon, D. Buisson, M. Larcheveque, R. Azerad *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2211-2218.
- 174- Z.M. Wang, H.C. Kolb, K.B. Sharpless *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104-5106 et références citées.
- 175- P. O'Brien *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *38*, 326-329 et références citées.
- 176- K.L. Reddy, K.B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207-1217.
- 177- J.N. Denis, A.E. Greene, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917-5919.
- 178- J.N. Denis, A.M. Kanazawa, A.E. Greene *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 105-108.
- 179- S. Jeulin, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet, N. Champion, P. Dellis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320-325.
- 180- M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu *Chem. Commun.* **2000**, 2069-2081.
- 181- (a) C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot *Enantiomer* **2001**, *6*, 281-287. (b) P. Lesot, M. Sarfati, J. Courtieu *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1724-1745.
- 182- D.M. Gou, Y.C. Liu, C.S. Chen *J. Org. Chem.* **1993**, *57*, 1287-1289.
- 183- R.D. Guthrie, D. Murphy *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1963**, 5288.
- 184- J.N. Denis, A. Correa, A.E. Greene *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1957-1959.
- 185- G.R. Pettit, Y. Kamano, C.L. Herald, A.A. Tuinman, F.E. Boettner, H. Kizu, J.M. Schmidt, L. Baczynskyj, K.B. Tomer, R.J. Bontems *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6883-6885.
- 186- a) H. Luesch, R.E. Moore, V.J. Paul, S.L. Mooberry, T.H. Corbett *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 907-910. b) L.M. Nogle, W.H. Gerwick *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 21-24.
- 187- G.R. Pettit, Y. Kamano, C.L. Herald, Y. Fujii, H. Kizu, M.R. Boyd, F.E. Boettner, D.L. Doubek, J.M. Schmidt, J.C. Chapuis, C. Michel *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9151-9170.
- 188- G.R. Pettit, S.B. Singh, F. Hogan, P. Lloyd-Williams, C.L. Herald, D.D. Burkett, P.J. Clewlow *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5463-5465.
- 189- a) R. Bai, G.R. Pettit, E. Hamel *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 17141-17149. b) E. Hamel **2002**, *66*, 142-160.
- 190- T. Madden, H.T. Tran, D. Beck, R. Huie, R.A. Newman, L. Pustzai, J.J. Wright, J.L. Abruzzese *Clin. Cancer. Res.* **2000**, *6*, 1293-1301.
- 191- D.J. Newman, G.M. Cragg *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216-1238 et références citées.
- 192- a) G.R. Pettit, D. Kantoci, D.L. Herald, J. Barkoczy, J.A. Slack *J. Liquid. Chromatogr.* **1994**, *17*, 191-202. b) T. Alattia, F. Roux, J. Poncet, A. Cavé, P. Jouin *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2593-2604.
- 193- K. Tomioka, M. Kanai, K. Koga *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2395-2398.
- 194- Y. Hamada, K. Hayashi, T. Shioiri *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 931-934.
- 195- T. Shioiri, K. Hayashi, Y. Hamada *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1913-1924.
- 196- F. Roux, I. Maugras, J. Poncet, G. Niel, P. Jouin *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5345-5360.
- 197- G.R. Pettit, J.K. Srirangam, S.B. Singh, M.D. Williams, D.L. Herald, J. Barkoczy, D. Kantoci, F. Hogan *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 859-863 et références citées.
- 198- N. Irako, Y. Hamada, T. Shioiri *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7251-7264.
- 199- G.R. Pettit, S.B. Singh, D.L. Herald, P. Lloyd-Williams, D. Kantoci, D.D. Burkett, J. Barkoczy, F. Hogan, T.R. Wardlaw *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6287-6295.
- 200- K. Hayashi, Y. Hamada, T. Shioiri *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7287-7290.
- 201- T. Shioiri, Y. Hamada *Synlett* **2001**, 184-201.
- 202- G.R. Pettit, D.D. Burkett, J. Barkoczy, G.L. Breneman, W.E. Pettit *Synthesis* **1996**, 719-725.
- 203- K. Miyazaki, M. Kobayashi, T. Natsume, M. Gondo, T. Mikami, K. Sakakibara, S. Tsukagoshi *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1706-1718.
- 204- G.R. Pettit, M.P. Grealish *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8640-8642.
- 205- W.P. Almeida, F. Coelho *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937-940.
- 206- a) P. Castejon, A. Moyano, M.A. Pericas, A. Riera *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1001-1006. b) K.L. Rinehart, R. Sakai, V. Kishore, D.W. Sullins, K.M. Li *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3007-3013.
- 207- A.M. Burja, B. Banaigs, E. Abou-Mansour, J.G. Burgess, P.C. Wright *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9347-9377 et références citées.
- 208- G.R. Pettit, D.D. Burkett, M.D. Williams *J. Chem. Soc., Perkins Trans. I* **1996**, 853-858.
- 209- G.R. Pettit, S.B. Singh, J.K. Srirangam, F. Hogan-Pierson, M.D. Williams *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1796-1800.
- 210- S. Kano, Y. Yuasa, S. Shibuya *Heterocycles* **1990**, *31*, 1597-1600.
- 211- P. Jouin, J. Poncet, M.N. Dufour, I. Maugras, A. Pantaloni, B. Castro *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2661-2664.
- 212- Revue : S. Masamune, W. Choy, J.S. Petersen, L.R. Sita *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1-30.
- 213- T. Nishi, M. Kitamura, T. Ohkuma, R. Noyori *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6327-6330.
- 214- J.D. Armstrong III, J.L. Keller, J. Lynch, T. Liu, F.W. Jr Hartner, N. Ohtake, S. Okada, Y. Imai, O. Okamoto, R. Ushijima, S. Nakagawa, R.P. Volante *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3203-3206.

- 215- N. Ohtake, H. Jona, S. Okada, O. Okamoto, Y. Imai, R. Ushijima, S. Nakagawa *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2939-2947.
- 216- P. Guerreiro, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Chirality* **2000**, 12, 408-410.
- 217- J. Matsubara, K. Nakao, Y. Hamada, T. Shioiri *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4187-4190.
- 218- a) D. Lavergne, C. Mordant, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Org. Lett.* **2001**, 3, 1909-1912. b) C. Mordant, S. Reymond, V. Ratovelomanana-Vidal, J.P. Genet *Tetrahedron* **2004**, 60, 9715-9723.
- 219- D.J. Milanowski, K.R. Gustafson, M.A. Rashid, L.K. Pannell, L.B. McMahon, M.R. Boyd *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3036-3042.
- 220- D.D. Perrin, W.L.F. Armarego *Purification of laboratory chemicals* 3rd Ed., Pergamon Press., **1988**.
- 221- W.C. Still, M. Khan, A. Mitra *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.