HAL
open science

Nouvelles synthèses par catalyse de composés organosilicés et leur transformation en fragments de polycétides

Johal Ruiz

To cite this version:

Johal Ruiz. Nouvelles synthèses par catalyse de composés organosilicés et leur transformation en fragments de polycétides. Catalyse. Université de Rennes, 2015. Français. NNT : 2015REN1S138 . tel-01337253

HAL Id: tel-01337253

https://theses.hal.science/tel-01337253v1

Submitted on 24 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNÉE 2015

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Sciences de la Matière

présentée par

Johal Ruiz

Préparée à l'unité de recherche UMR CNRS 6226

Produits Naturels, Synthèse et Chimie Médicinale
Composante universitaire: SPM

Nouvelles synthèses par catalyse de composés organosilicés et leur transformation en fragments de polycétides

Thèse soutenue à Rennes le 19 Novembre 2015

devant le jury composé de :

Yannick LANDAIS
Professeur Université de Bordeaux / *rapporteur*

Jean-Luc RENAUD
Professeur Université de Caen / *rapporteur*

Janine COSSY
Professeur ESPCI Paris / *examinateur*

Jean-François CARPENTIER
Professeur Université de Rennes 1 / *examinateur*

Nicolas GOUAULT
Maître de Conférences Université de Rennes1 / *examinateur*

René GREE
Directeur de Recherches CNRS
Université de Rennes 1 / *directeur de thèse*

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés à l'Université de Rennes 1 dans le groupe Produits Naturels, Synthèses et Chimie Médicinale de l'UMR CNRS 6226. Je remercie en premier lieu mon directeur de thèse le Dr. René Grée, pour son accueil, sa confiance et son soutien inconditionnel pendant ces trois années.

Je tiens à remercier les professeurs Yannick Landais de l'Université de Bordeaux et Jean-Luc Renaud de l'Université de Caen pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs. Je remercie également les professeurs Janine Cossy de l'ESPCI Paris, le professeur Jean-François Carpentier de l'Université de Rennes 1 et le docteur Nicolas Gouault d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail.

J'adresse mes sincères remerciements à toutes ces personnes qui, d'une façon ou d'une autre, ont rendu possible le bon déroulement de mon travail pendant ma thèse. Je pense notamment à Pavan qui m'a enseigné les rudiments de la chimie des acylsilanes et de la catalyse au nickel, à Sriram et Nagaraju pour leur bonne humeur au quotidien, Paul pour ses conseils et remarques pertinentes. J'inclus également nos collègues du campus de Villejean pour leur aide et pour leur gentillesse, ainsi que Thierry Roisnel et les membres du CRMPO pour leur collaboration.

Je remercie également le docteur Bertand Carboni et son équipe qui m'ont énormément rendu service tout au long de ma thèse. Parmi eux, je remercie aussi Rémy et Ludovic pour ces excellents moments passés ensemble.

Je remercie chaleureusement le docteur Frédéric Minassian, par qui j'ai eu l'opportunité de postuler pour cette thèse.

Enfin, j'adresse mes remerciements à ma famille et à mes amis qui m'ont encouragé sans pendant ces trois années, ainsi qu'à Isabelle pour avoir accepté de quitter Grenoble afin de me suivre, pour ses encouragements et son soutien quotidien.

Liste des abréviations

18-C-6	éther 18-couronne-6
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Ac	acyle
BINOL	binaphtol
Bn	benzyle
BNDHP	1,1′-binaphthyl-2,2′-diyl hydrogen phosphate
Bz	benzoyle
CCM (ou TLC)	chromatographie sur couche mince
COSY	correlated spectroscopy
CSA	acide camphorsulfonique
Cy	cyclohexyle
δ	déplacement chimique
Dibal-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	*N*,*N*-diméthyl-4-aminopyridine
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMPS	diméthylphénylsilyle
DMPU	N,N'-diméthylpropylèneurée
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppe	diphénylphosphinoéthane
E1cb	élimination d'ordre 1 carbanionique
éq. (ou equiv)	équivalent
ESI	electrospray ionization (ionisation par électronébuliseur)
g	gramme
h	heure
HMDS	hexaméthyldisilazane
hv	lumière
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
HRMS	spectroscopie de masse à haute résolution
Hz	hertz
i-Pr	isopropyle
j	jour
L	litre
LDA	diisopropylamidure de lithium
M	mole par litre
mCPBA	acide méta-chloroperbenzoïque
min	minute
mol	mole
MOM	méthoxyméthyle
n-Bu	n-butyle
nm	nanomètre

NMR (ou RMN)	résonance magnétique nucléaire
NOESY	spectroscopie a effet nucleaire Overhauser
PG (ou GP)	groupe protecteur
Ph	phényle
PMB	para-méthoxybenzyle
ppm	partie par million
Py	pyridine
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
r.t.	température ambiante
SN2	substitution nucléophile d'ordre 2
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène
TBDPS	tert-butyldiphénylsilyle
TBS	tert-butyldiméthylsilyle
t-Bu	tert-butyle
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhylsulfonyle
THF	tétrahydrofuranne
THP	tétrahydropyranyle
TIPS	triisopropylsilyle
TMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine
UV	ultra-violet
VAPOL	2,2′-diphényl-(4-biphénanthrol)

Sommaire

Introduction générale 1

La réaction d'aldolisation : généralités 3

Les méthodes d'aldolisation 5

A) Préformation d'un énolate 5

B) L'aldolisation réductrice 6

C) L'aldolisation directe 6

D) Réaction tandem d'isomérisation/aldolisation 7

CHAPITRE 1 Synthèses de β–hydroxyacylsilanes par réaction tandem isomérisation-aldolisation asymétrique et par aldolisation directe 11

1. Introduction 13

2. Nos résultats 15

2.1. Synthèse de β-hydroxyacylsilanes par catalyse asymétrique 15

2.1.1. Catalyse par des complexes de titane 16

2.1.2. Catalyse par des complexes de cuivre 17

2.1.3. Catalyse par des complexes de fer 19

2.2. Dérivatisation des β-hydroxyacylsilanes pour l'analyse par HPLC chirale 21

2.3. Analyse des β-hydroxyacylsilanes par HPLC chirale 22

3. Aldolisation directe 26

3.1. Catalyse par des acides de Lewis 26

3.2. Catalyse par des acides de Brønsted 28

3.3. Catalyse par des bases de Lewis 29

4. Conclusion 31

CHAPITRE 1 : Partie expérimentale 33

CHAPITRE 2 Valorisation d'α–hydroxyallylsilanes pour la synthèse d'aldols et pour la formation de liaisons C-C 43

1. Introduction générale 45

2. Synthèse d'α-hydroxyallylsilanes 46

2.1. Résultats précédents 46

2.2. Nos résultats 46

2.2.1. Synthèse d'α-hydroxyallylsilanes à partir d'alcools allyliques 46

2.2.2. Synthèse d'α-hydroxyallylsilanes à partir d'énals 48

2.2.3. Autres tentatives de synthèse 49

3. Epoxydation des α-hydroxyallylsilanes 50

3.1 Introduction 50

3.2. Nos résultats 51

3.2.1. Epoxydation au *m*CPBA 51

3.2.2. Fonctionnalisation des aldols α-silylés 56

3.2.2.1. Oléfination de Wittig 56

3.2.2.2. Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons 60

3.2.2.3. Réaction de Grignard 61

3.2.2.4. Alkylation de l'aldéhyde 61

3.2.2.5. Protection 62

4. Allylation radicalaire des α-hydroxyallylsilanes 66

4.1. Introduction 66

4.2. Nos résultats 66

5. Conclusion générale 69

CHAPITRE 2 : Partie expérimentale 71

CHAPITRE 3 Synthèse d'aldols à partir de β-hydroxyacylsilanes et application à la synthèse de polycétides 87

1. Introduction 89

2. Revue des méthodes existantes dans la littérature 90

3. Nos résultats 92

3.1. Premiers essais de transformation d'acylsilanes en aldéhydes 92

3.1.1. Méthode non existante dans la littérature 92

3.1.2. Méthodes de la littérature 93

3.2. Premiers succès : photolyse dans le méthanol avec une lampe de tungstène 94

3.3. Premier essai de modification du solvant 96

3.4. Premiers essais de photolyse à l'aide d'une lampe à UV 97

3.5. Photolyse d'un diastéréoisomère pur et première aldolisation Itérative 99

3.6. Modification du mélange de solvants 101

3.7. Extension de la photolyse à d'autres groupes protecteurs de la fonction alcool 102

3.7.1 Groupe protecteur benzoyle 103

3.7.2. Groupe protecteur tert-butyldiméthylsilyle 104

3.7.3. Groupe protecteur para-méthoxybenzyle 105

3.7.4. Groupe protecteur alkoxyméthyle 107

3.7.5. Groupe protecteur carbonate 108

3.8. Extension à d'autres substituants en β de l'acylsilane (PG = Bz) 109

3.9. Photolyse en milieu hydroorganique non alcoolique 115

3.10. Augmentation d'échelle et synthèses itératives 118

3.11. Migration intramoléculaire du substituant silylé 120

3.12. Synthèse de fragments de produits naturels 125

4. Conclusion 131

CHAPITRE 3 Partie expérimentale 133

CHAPITRE 4 Synthèse d'éthers d'énols silylés et réaction de Mukaiyama 177

1. Introduction 179

2. Travaux précédents de la littérature 180

2.1. Synthèse d'éthers d'énol silylés à partir d'acylsilanes 180

2.2 Réaction de Mukaiyama des β-alkoxy-α-méthyl-énoxysilanes 182

2.3. Réduction de β-hydroxycétones en diols 1,3 186

3. Travaux préliminaires au sein de notre équipe 188

4. Nos résultats 191

4.1. Synthèse d'éthers d'énol silylés à partir de β-siloxyacylsilanes 191

4.2 Synthèse de l'isomère *Z* 195

4.3 Synthèse d'éthers d'énol silylés à partir de substrats portant d'autres groupes protecteurs de la fonction hydroxyle 200

4.4 Etude d'un modèle : réaction de Mukaiyama entre **3a** et l'isobutyraldéhyde 202

4.4.1 Etude de la nature de l'acide de Lewis 202

4.4.2. Etude de l'influence de la qualité du réactif 203

4.4.3 Etude de l'influence de l'ordre d'introduction des réactifs 204

4.4.4 Etude de l'influence de l'ajout d'un additif 205

4.4.5 Etude de l'influence du nombre d'équivalents de **3a** et d'isobutyraldéhyde 206

4.4.6 Autres méthodes étudiées 207

4.5 Détermination de la configuration des deux nouveaux centres asymétriques 209

4.6 Vers la synthèse d'un fragment de produit naturel 214

4.7 Synthèse d'éthers d'énol silylés avec d'autres substituants sur le silicium 220

4.8 Modification de la structure de l'éther d'énol silylés par addition d'un autre substituant 223

4.9 Extension de la réaction de Mukaiyama et détermination des structures 226

4.10 Réduction de cétols 236

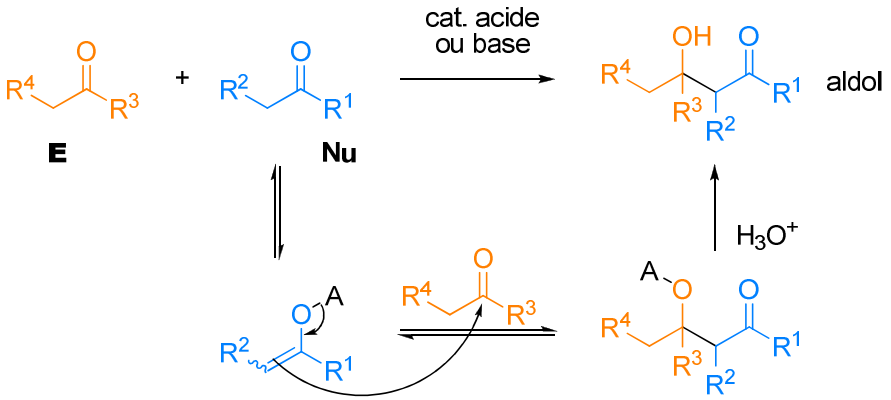
5. Conclusion 238

Introduction générale

La réaction d'aldolisation : généralités

La réaction d'aldolisation est communément admise comme une des réactions les plus importantes pour la formation de liaisons C-C. Cette réaction fait intervenir deux composés carbonylés (Schéma 1) dont un partenaire électrophile et un partenaire nucléophile, qui est nécessairement un composé carbonylé énolisable. Le produit de cette réaction est un composé carbonylé comportant une fonction alcool en β, appelé aldol (au sens large).

Schéma 1

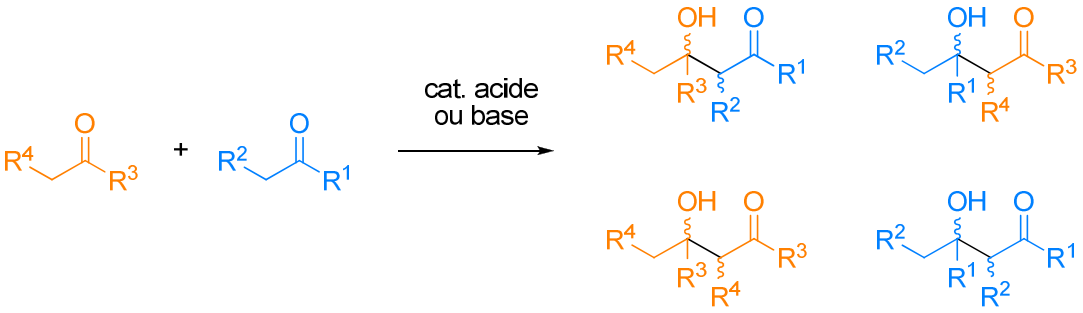


A = acide (de Lewis, de Brönsted, cation non métallique...)

La réaction d'homocouplage de l'acétaldéhyde en conditions acido-basiques a été découverte indépendamment par Alexandre Borodine et Charles-Adolphe Wurtz[1] en 1872, mais elle a longtemps été peu employée en raison de nombreux obstacles synthétiques. En effet, le couplage de deux aldéhydes énolisables en conditions acido-basiques donne des mélanges de produits (Schéma 2). Par ailleurs, il est impossible dans ce cas de contrôler la configuration relative et absolue des centres asymétriques crées. De plus, lorsque l'un des deux composés carbonylés est une dialkylcétone dissymétrique, il est parfois difficile de discriminer les deux carbones énolisables. Enfin, les aldols sont des espèces hautement sensibles. En effet, les conditions basiques – et, dans une moindre mesure, des conditions acides dures – peuvent causer des réactions de rétro-aldolisation et/ou de crotonisation.

[1] A. Wurtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1872**, *17*, 436.

Schéma 2



Malgré son origine ancienne, l'aldolisation a été une réaction peu exploitée jusqu'au début des années 1980. Le regain d'intérêt pour la réaction d'aldolisation coïncide avec le développement de la synthèse totale de produits naturels et en particulier des polycétides. Ces derniers sont des métabolites secondaires qui forment une famille très large (5 000 à 10 000 composés connus) dont environ 1% possèdent des propriétés bioactives.[2] Or, leur structure, essentiellement composée d'une chaîne alkyle 1,3-dioxygénée, est particulièrement propice à la synthèse par aldolisations itératives[3]. La nécessité de contrôler la chimio- régio- et stéréosélectivité de cette réaction pour des besoins synthétiques a été à l'origine de très nombreuses investigations afin de contrôler ces paramètres.

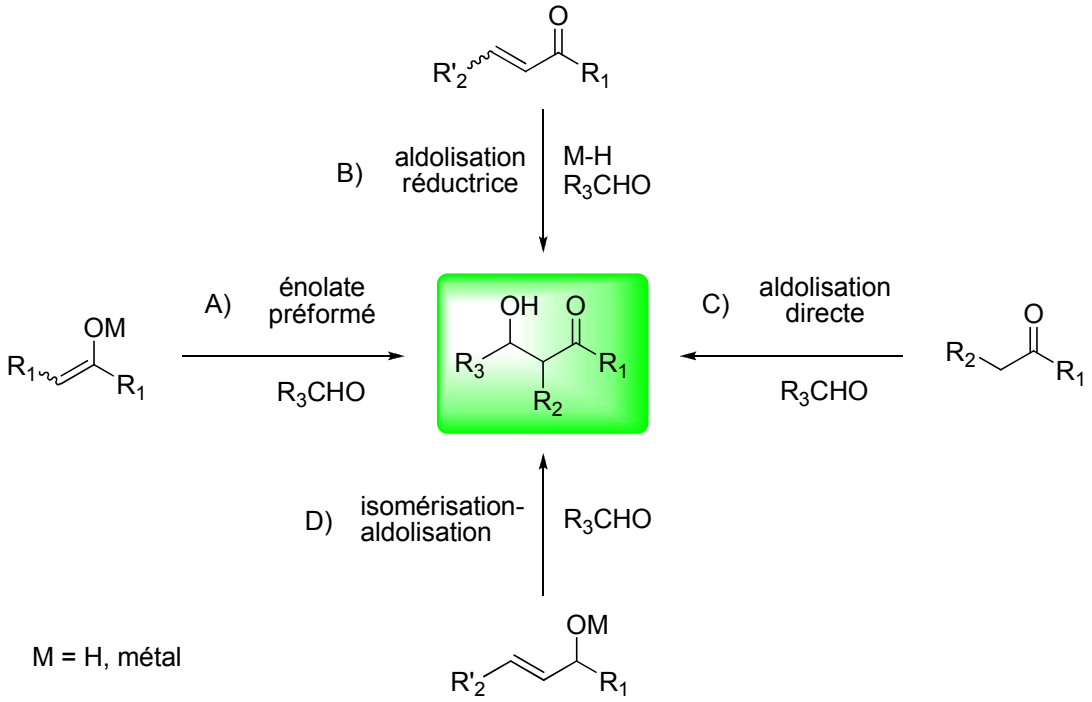
Le développement de différentes méthodologies pour effectuer cette réaction a été facilité grâce aux modèles théoriques développés en parallèle et qui permettent d'anticiper la stéréochimie des produits obtenus. Dès la fin des années 50, le modèle de Zimmerman-Traxler a permis d'expliquer la corrélation observée entre la configuration de la double liaison de l'énolate métallique et la configuration relative des deux nouveaux centres asymétriques.[4] Plus tard, d'autres modèles -notamment ceux de Cram et de Felkin-Anh - ont permis de prédire la diastéréosélectivité de l'addition d'un nucléophile sur un composé carbonylé chiral.

[2] Koskinen, A. M. P., Karisalmi, K. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 677–690
[3] Schetter, B. ; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506 – 7525.
[4] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.

Les méthodes d'aldolisation

Diverses stratégies ont été adoptées afin de surmonter les défis synthétiques de cette réaction d'aldolisation.[5] Un résumé des principales approches existantes est présenté dans le Schéma 3.

Schéma 3



A) Préformation d'un énolate

Afin de discriminer les deux partenaires de la réaction d'aldolisation, la méthode la plus directe consiste à introduire les deux réactifs successivement. Tout d'abord, le partenaire nucléophile – l'énolate métallique – est généré *in situ* à l'aide d'une quantité stœchiométrique d'une base, d'un acide de Lewis (chiraux ou non) ou d'une combinaison des deux au moyen d'une réaction *irréversible* ; le partenaire électrophile est ensuite introduit dans le milieu réactionnel. Cette méthode sans doute la plus employée.

[5] a) Mahrwald, R., Ed. Enolates, Organocatalysis, Biocatalysis and Natural Products Synthesis. In Modern Aldol Reactions; Wiley VCH: Weinheim, Germany, **2004**; Vol. 1. (b) Mahrwald, R., Ed. Metal Catalysis. In Modern Aldol Reactions; Wiley VCH: Weinheim, Germany, **2004**; Vol. 2.

Une variante de ce procédé consiste à isoler préalablement l'énolate métallique (lorsque M = SiR_3). Ensuite, celui-ci est introduit en solution avec le partenaire électrophile et une quantité stœchiométrique ou catalytique d'un acide de Lewis qui peut être éventuellement chiral. Plus rarement, une base de Lewis peut servir de catalyseur. Cette variante, connue sous le nom de réaction de Mukaiyama, passe habituellement par un état de transition ouvert ; par conséquent, la configuration du produit différera souvent de celle obtenue avec un autre énolate métallique. Cette réaction est extrêmement répandue et a fait l'objet de nombreuses revues.[6]

B) L'aldolisation réductrice

Cette méthode d'aldolisation particulière met en jeu un composé carbonylé α,β-insaturé, un hydrure métallique et le partenaire électrophile. Dans ce cas, l'énolate métallique n'est pas formé par une réaction acido-basique mais par une addition 1,4 de l'hydrure métallique sur le composé carbonylé α,β-insaturé. L'énolate ainsi formé réagit avec le partenaire électrophile pour donner l'aldol. Cette stratégie a été adoptée par les groupes de Morken[7] et Roush,[8] entre autres.

C) Réaction d'aldolisation directe

L'aldolisation directe de deux composés carbonylés est historiquement la première à avoir été découverte (voir ci-dessus). Néanmoins, en raison des importantes limitations mentionnées précédemment, elle est l'une des dernières à avoir été exploitée.

---

[6] a) Sutar, R. L.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1345–1363; b) Kitanosonoa, T.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3095 – 3118; c) Matsuo, J.-I.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109 – 9118; d) Kan, J.; Ng, K.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097 – 9108

[7] a) Taylor, S. J. Duffey, M. O. ; Morken, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4528-4529 ; b) Zhao, C.-X. ; Duffey, M. O. ;Taylor, S. J. ; Morken, J. P. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1829-1831 ; c) Duffey, M. O. ; LeTiran, A. ; Morken, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458-1459.

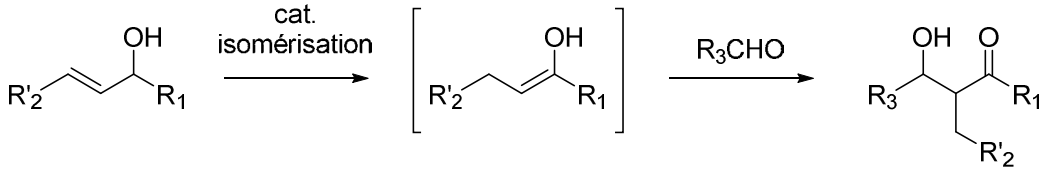
[8] a) Nuhant, P. ; Allais, C. ; Roush, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8703 –8707 ; b) Allais, C. ; Tsai, A. S. ; Nuhant, P. ; Roush, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12888 –12891 ; c) Allais, C. ; Nuhant, P. ; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3922–3925.

Au début des années 2000, la publication par List et coll. de l'aldolisation croisée énantiosélective de deux aldéhydes catalysée par la proline[9] a provoqué un regain d'intérêt pour l'aldolisation directe de deux composés carbonylés. Cette réaction a été notamment catalysée par des amines primaires/secondaires, et par des acides de Lewis. De nombreuses revues ont été publiées sur chacune de ces méthodes[10], ainsi qu'une revue plus généraliste sur l'aldolisation directe[11].

D) Réaction tandem d'isomérisation/aldolisation

Cette quatrième méthode d'aldolisation est la moins connue et la moins utilisée. Le principe de cette approche est de générer le nucléophile - en l'occurrence, un énol - par isomérisation d'un alcool allylique, c'est-à-dire au moyen d'une réaction d'oxydoréduction intramoléculaire, au lieu d'une réaction acido-basique (Schéma 4). Cette méthode a pour avantages d'être catalytique - et donc implique une totale économie d'atomes - et de s'effectuer généralement dans des conditions neutres, compatibles avec des aldéhydes énolisables. Enfin, cette réaction est chimiosélective, c'est-à-dire que l'énol ne peut être généré qu'à partir de l'alcool allylique. En raison de ces avantages, a fait l'objet de nombreuses recherches dans notre laboratoire depuis le début des années 2000.

Schéma 4



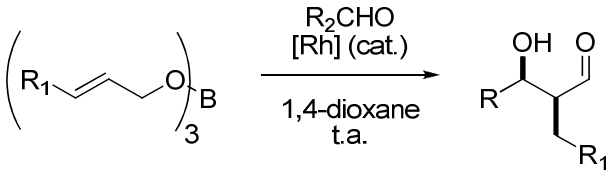
Les exemples de la littérature

La réaction tandem d'isomérisation-aldolisation a fait l'objet de quelques publications notables par d'autres équipes de recherche. Ainsi, Li et coll. ont employé cette stratégie pour effectuer des réactions d'aldolisation et de Mannich dans différents milieux, y compris les

[9] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
[10] a) Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004,** *37*, 570-579 ; b) Guillena, G.; Najera, C.; Ramon, D. J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, *18*, 2249–2293 ; c) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Synlett* **2011**, 1660–1667 ; Visai, B.; Visai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4541-4580.
[11] Trost, B. M. ; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600–1632.

liquides ioniques.[12] De façon similaire, Martin-Matute et coll. ont synthétisé des β–hydroxycétones au moyen de catalyseurs au ruthénium en présence d'une quantité catalytique de *t*-BuOK dans le toluène.[13] Plus récemment, Kanai et coll.[14] ont rapporté l'isomérisation-aldolisation catalytique de triallyloxyboranes par des complexes de rhodium (Schéma 5). La différence principale, par rapport aux autres procédés d'isomérisation-aldolisation, est que l'intermédiaire réactif n'est pas un énol mais un énolate de bore.

Schéma 5



Travaux antérieurs du laboratoire

Au sein de notre équipe, la réaction tandem a d'abord été effectuée au moyen de catalyseurs d'isomérisation à base de complexes fer-carbonyle en présence d'une source lumineuse[15]. Cette méthode, simple et peu coûteuse, produisait une quantité non négligeable de sous-produits (Schéma 6) ; cependant, sa version intramoléculaire demeurait très efficace. Cette séquence a également été effectuée avec succès au moyen de complexes de rhodium [RhH(PPh)$_3$] et de ruthénium [RuHCl(PPh$_3$)$_3$]. Cette modification a notamment permis d'éviter la formation de l'aldol régioisomère. [16]

---

[12] a) M. Wang, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3589 – 3591; b) M. Wang, X.-F. Yang, C.-J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 998 – 1003; c) X.-F. Yang, M. Wang, R. S. Varma, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 657 – 660; d) X.-F. Yang, M. Wang, R. S. Varma, C.-J. Li, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *214*, 147 –154

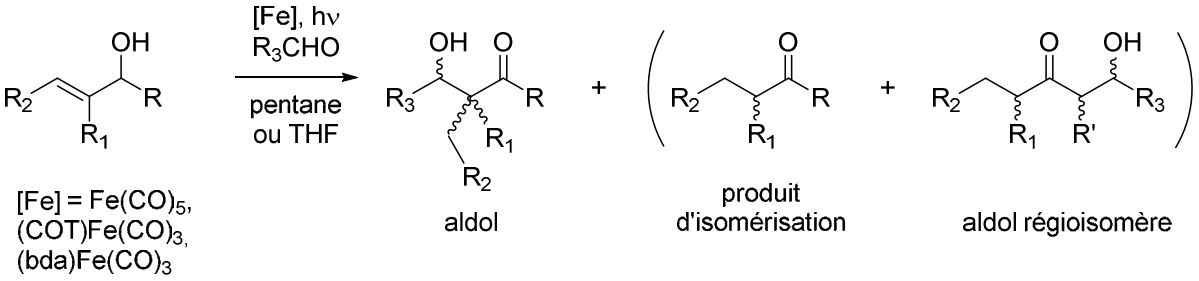
[13] Bartoszewicz, A. ; Livendahl, M. ; Martin-Matute, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10547 – 10550

[14] a) Lin, L. ; Yamamoto, K. ; Matsunaga, S. ; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10275 –10279 ; b) Lin, L. ; Yamamoto, K. ; Matsunaga, S. ; Kanai, M. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2974 – 2983.

[15] a) C. Crévisy, M. Wietrich, V. Le Boulaire, R. Uma, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 395-398 ; b) R. Uma, N. Gouault, C. Crévisy, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6187- 6190 ; c) Cuperly, D.; Crévisy, C.; Grée, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6392-6399 ; d) Petrignet, J.; Roisnel, T.; Grée, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7374 – 7384 ; e) Petrignet, J.; Prathap, I; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6297 –6300 ; f) Mac, D; H.; Roisnel, T.; Branchadell, V.; Grée, R. *Synlett* **2009**, *12*, 1969 – 1973 ; g) Mac, D. H.; Samineni, R.; Petrignet, J. ; Srihari, P.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chem. Commun.*, **2009**, 4717–4719 ; h) Mac, D. H.; Samineni, R.; Sattar, A.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9305 – 9310 ; i) Mac, D; H.; Sattar, A.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8863 –8868.

[16] a) R. Uma, M. Davies, C. Crévisy, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3069-3072

Schéma 6



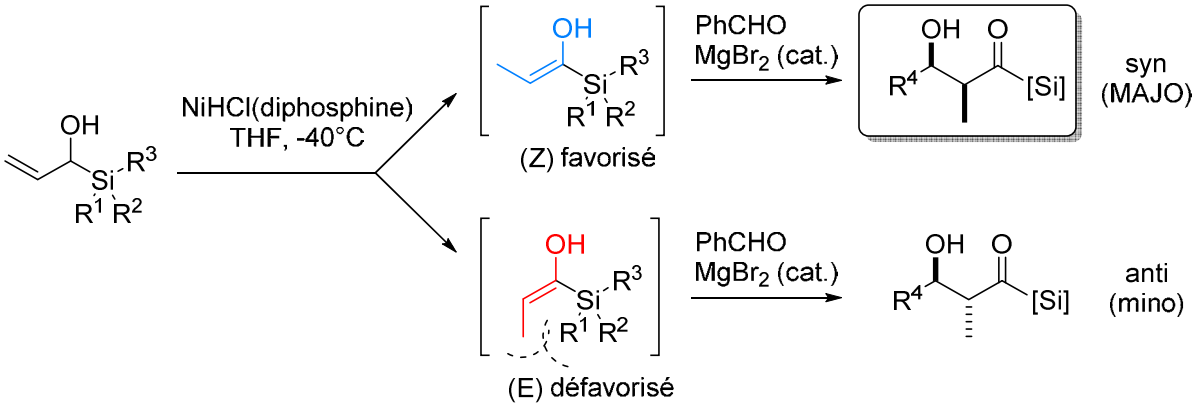
Cette réaction tandem a été effectuée ultérieurement à l'aide de complexes de nickel de formule générale NiHCl(diphosphine), formés *in situ* à partir de $NiCl_2$(diphosphine) et de $LiHBEt_3$.[16d,f, 17] L'utilisation combinée de ces catalyseurs et de sels métalliques tels que $MgBr_2$ a permis de synthétiser les aldols désirés avec d'excellents rendements.

Malgré ces multiples avantages, la réaction d'isomérisation-aldolisation a pour limitation majeure sa diastéréosélectivité, faible à moyenne en fonction du substrat et ceci quel que soit le catalyseur employé. Cependant, la présence d'un substituant R volumineux (c'est-à-dire un carbone quaternaire) qui contraindrait l'énol à adopter la configuration *Z*, a permis d'obtenir une excellente stéréosélectivité en faveur de l'isomère *syn*.[18] Ce résultat est cohérent avec l'hypothèse d'un mécanisme passant par un état de transition à six centres, d'après le modèle de Zimmerman/Traxler.

Partant de ce constat, cette réaction d'isomérisation-aldolisation a été effectuée à l'aide de catalyseurs NiHCl(diphosphine) en remplaçant le substituant alkyle R (Schéma 6) par un silane (Schéma 7) [19].

[17] a) Cuperly, D.; Crévisy, C.; Grée, R. *Synlett* **2004**, *1*, 93-96 ; b) Petrignet, J.; Roisnel, T.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7745–7748 ; c) Cuperly, D.; Petrignet, J; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3261 – 3274.
[18] Thèse de David Cuperly, Université de Rennes 1, Octobre **2004**.
[19] Pavan Kumar Reddy, G.; Satyanarayana Reddy, J.; Das, S.; Roisnel, T.; Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Org. Lett.* **2013**,*15*, 1524 - 1527.

Schéma 7



Dans ce cas, l'objectif principal était d'effectuer des réactions d'aldolisation diastéréosélectives, mais également de synthétiser des acylsilanes par un procédé nouveau. En outre, l'introduction d'un substituant silylé au lieu d'un substituant carboné permettrait ainsi de dérivatiser plus facilement le carbonyle ; ainsi, plusieurs séries de β-hydroxyacylsilanes comportant différents substituants R^4 et différents substituants silylés ont été synthétisées. De façon prévisible, la diastéréosélectivité dépend essentiellement de deux facteurs : la température et l'encombrement autour du silane. Plus celui-ci est encombré, plus le d.r. *syn*/*anti* est élevé.

Naturellement, l'objectif suivant était de mettre au point une version asymétrique de cette réaction, tout en développant ses applications synthétiques. Les travaux correspondants sont décrits dans les quatre chapitres de ce mémoire de thèse.

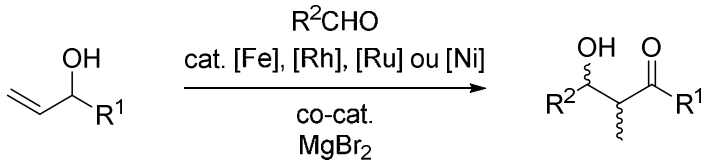
CHAPITRE 1

Synthèses de β-hydroxyacylsilanes par réaction tandem isomérisation-aldolisation asymétrique et par aldolisation directe

1. Introduction

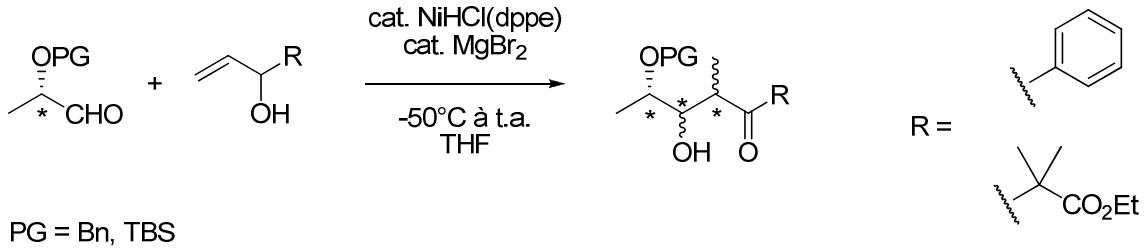
La réaction tandem d'isomérisation-aldolisation à partir d'alcools allyliques, découverte au laboratoire en 2001, a été largement exploitée, notamment à des fins de synthèse. Dans sa version la plus récente, elle fait intervenir 4 composants : un alcool allylique, un aldéhyde, un catalyseur d'isomérisation à base de Fe, Rh, Ru ou Ni, et enfin un co-catalyseur d'aldolisation - habituellement $MgBr_2$ (Schéma 8). Il paraît, à priori, possible d'effectuer une isomérisation-aldolisation asymétrique afin d'obtenir des composés optiquement actifs par plusieurs méthodes.

Schéma 8



- La première consiste en l'addition de l'énol sur un aldéhyde chiral ; cette méthode a été d'abord employée par un ancien doctorant, David Cuperly. (Schéma 9)[20] Elle a également été utilisée plus récemment pour la synthèse de β-hydroxyacylsilanes chiraux.[21]

Schéma 9



- Une deuxième option consiste à introduire un auxiliaire chiral sur l'alcool allylique. Cette stratégie a été employée avec succès par David Cuperly (Schéma 10) et par un autre doctorant, Julien Petrignet, en utilisant des imidazolidines chirales (Schéma 11)[22] Ainsi, la réaction catalysée par NiHCl(dppe) et $MgBr_2$ donne l'aldol avec un d.r. de 70:15:15 et un excellent excès énantiomérique.

---

[20] Thèse de David Cuperly, Université de Rennes 1, Octobre **2004**
[21] PavanKumar Reddy, G.; Satyanarayana Reddy, J.; Das, S.; Roisnel, T.; Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Org. Lett.* **2013**,*15*, 1524 - 1527.
[22] Thèse de Julien Petrignet, Université de Rennes 1, Octobre **2007**

Schéma 10

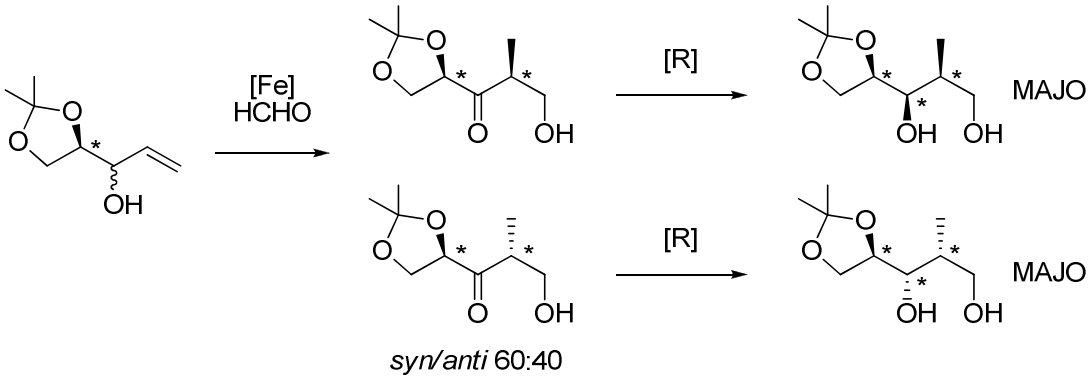
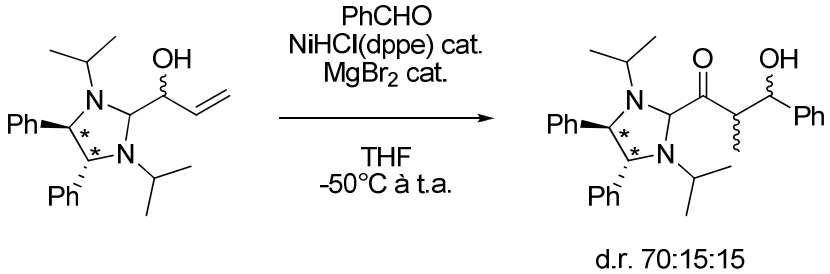
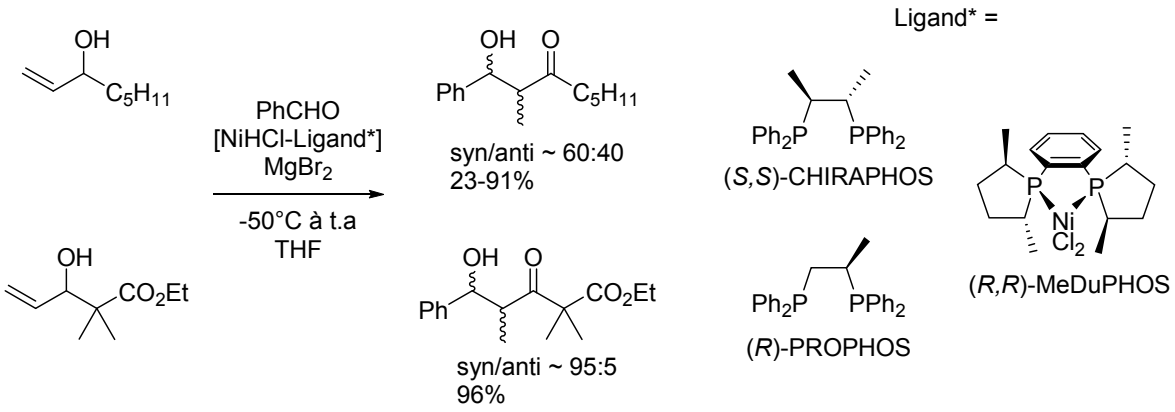


Schéma 11



- La troisième option consiste à effectuer une isomérisation-aldolisation dans des conditions de catalyse asymétrique. Les premières tentatives en ce sens ont été effectuées par David Cuperly, et sa stratégie était d'introduire des ligands chiraux sur le catalyseur d'isomérisation à base de nickel (Schéma 12). Malgré de multiples essais avec différents ligands chiraux, seuls des mélanges racémiques ont été obtenus. [23]

Schéma 12



[23] Cuperly, D.; Petrignet, J.; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3261 – 3274

Des calculs *ab initio*, effectués simultanément par le Pr V. Branchadell de l'Université de Barcelone, indiquent que l'espèce réactive n'est pas un énolate métallique, mais l'énol libre.[24] Le catalyseur au nickel est seulement responsable de l'étape d'isomérisation. Puisque le complexe chiral ne participe pas à l'état de transition de l'étape d'aldolisation, le ligand ne peut donc pas induire sa chiralité au produit d'aldolisation.

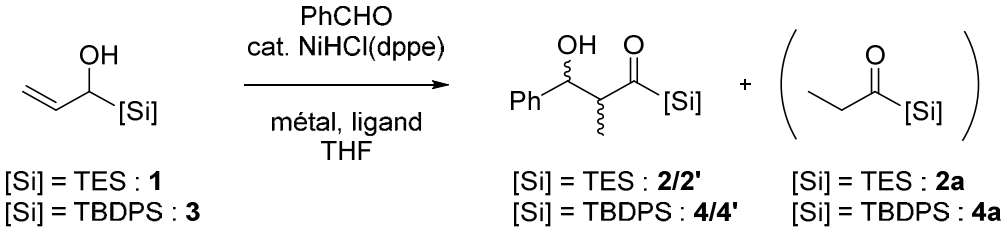
A ce jour, la synthèse asymétrique catalytique d'aldols par isomérisation-aldolisation n'a fait l'objet d'aucune publication. L'objectif initial de cette thèse était donc de synthétiser des β-hydroxyacylsilanes optiquement actifs par ce moyen. La première stratégie envisagée consistait donc à mettre des ligands chiraux sur le dernier composant de la réaction, à savoir le co-catalyseur qui est un sel métallique.

2. Nos résultats

2.1. Synthèse de β-hydroxyacylsilanes par catalyse asymétrique

Nous avons tout d'abord effectué la réaction d'isomérisation-aldolisation en présence de différents sels métalliques et ligands en remplacement de $MgBr_2$ (Schéma 13). Afin de restreindre l'éventail très large de possibilités, nous avons d'abord testé différentes combinaisons métal/ligand à la recherche d'un rendement et d'une diastéréosélectivité satisfaisants, avant d'essayer d'optimiser les conditions afin d'obtenir une bonne énantiosélectivité.

Schéma 13

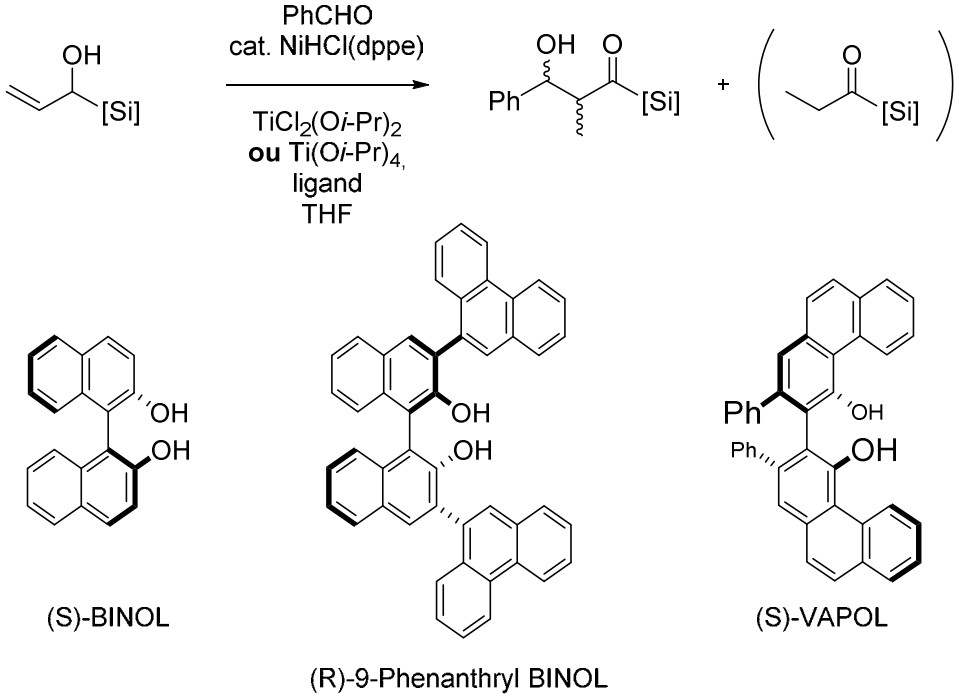


[24] Branchadell, V.; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2062 – 2067

2.1.1. Catalyse par des complexes de titane

Parmi les nombreux choix possibles, nous avons d'abord sélectionné les complexes de titane (Schéma 14 et Tableau 1). En effet, ceux-ci sont des catalyseurs courants pour des réactions de Mukaiyama [25] et d'aldolisation directe [26].

Schéma 14



Nous avons donc commencé par effectuer cette réaction avec $TiCl_2(Oi\text{-}Pr)_2$ avec le (*S*)-BINOL comme ligand, à une température comprise entre -40 et -15°C (entrée 1). Après purification, nous avons obtenu le composé **2** avec un d.r. assez satisfaisant (88:12) mais un rendement très modeste de 28%, alors que la majorité du mélange était en réalité composé du composé d'isomérisation **2a**. Afin d'améliorer le rendement, nous avons augmenté la température à -15°C (entrée 2) Cette modification a permis d'augmenter légèrement le rendement (38%) mais au détriment de la diastéréosélectivité (77:23). Nous avons ensuite diminué la charge catalytique, et introduit un léger excès de (*S*)-BINOL par rapport à $TiCl_2(Oi\text{-}Pr)_2$ (entrée 3). Malgré une durée accrue, le rendement est resté stable (41%) et la diastéréosélectivité s'est améliorée (82:18). Nous avons ensuite remplacé $TiCl_2(Oi\text{-}Pr)_2$ par $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ en présence de 1.5 équivalent de (*S*)-BINOL par rapport au sel de titane, et diminué

[25] Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, pp. 130-134 et références citées.
[26] Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1600–1632.

la température à -35°C. Cette modification a permis d'augmenter le rendement de **2** (59%), mais au détriment de la diastéréosélectivité malgré une diminution de la température de la réaction (entrée 4). La même réaction effectuée avec 2 équivalents de (*S*)-BINOL par rapport à Ti(O*i*-Pr)$_4$ a eu un impact négatif sur la cinétique et le rendement de la réaction. Ensuite, nous avons décidé de reprendre cette réaction à -35°C avec $TiCl_2$(O*i*-Pr)$_2$ mais en modifiant les ligands utilisés. Nous avons tout d'abord utilisé le (*R*)-Phen-BINOL (entrée 6) ; ainsi, les produits **2/2'** ont été obtenus avec un rendement de 61% et un d.r. de 81:19. Encouragés par ce résultat, nous avons utilisé comme ligand le (*S*)-VAPOL. La cinétique et le rendement (45%) ont diminué en comparaison de l'expérience précédente, cependant le d.r. est resté stable (entrée 7). Enfin, la réaction de **3** avec $TiCl_2$(O*i*-Pr)$_2$ et le (*S*)-BINOL a donné un rendement médiocre pour une longue durée de réaction (entrée 8).

Tableau 1

Entrée	Cocatalyseur		Charge cat. (%)	T° (°C)	Δt	rdt (%)	d.r (syn/anti).
	Sel métallique	Ligand					
1	$TiCl_2(OiPr)_2$	(*S*)-BINOL	20 (20)	-40 → -15	≈ 15h	28	88:12
2	$TiCl_2(OiPr)_2$	(*S*)-BINOL	20 (20)	-15	≤ 24h	38	77:23
3	$TiCl_2(OiPr)_2$	(*S*)-BINOL	10 (15)	-15	2,5 j	41	82:18
4	$Ti(OiPr)_4$	(*S*)-BINOL	20 (30)	-35	21,5h	59	65:35
5	$Ti(OiPr)_4$	(*S*)-BINOL	20 (40)	-35	5,5 j	45	79:21
6	$TiCl_2(OiPr)_2$	(*R*)-Phen-BINOL	10 (10)	-35	2,5 j	61	81:19
7	$TiCl_2(OiPr)_2$	(*S*)-VAPOL	10 (10)	-35	5 j	45	82:18
8	*$TiCl_2(OiPr)_2$*	*(S)-BINOL*	*20 (20)*	*-35*	*6 j*	*25*	*82:18*

Entrées 1-7 : Réactions effectuées avec **1** ; *Entrée 8 : Réaction effectuée avec **3***

2.1.2. Catalyse par des complexes de cuivre

Nous avons ensuite choisi d'effectuer la réaction d'isomérisation-aldolisation en présence de complexes chiraux de cuivre comme catalyseurs d'aldolisation (Schéma 15 et Tableau 2). Comme ceux du titane, les complexes de Cu(II) ont été largement employés comme catalyseurs asymétriques, en particulier pour des réactions de Mukaiyama. [27]

[27] Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, pp. 134-138 et références citées.

Schéma 15

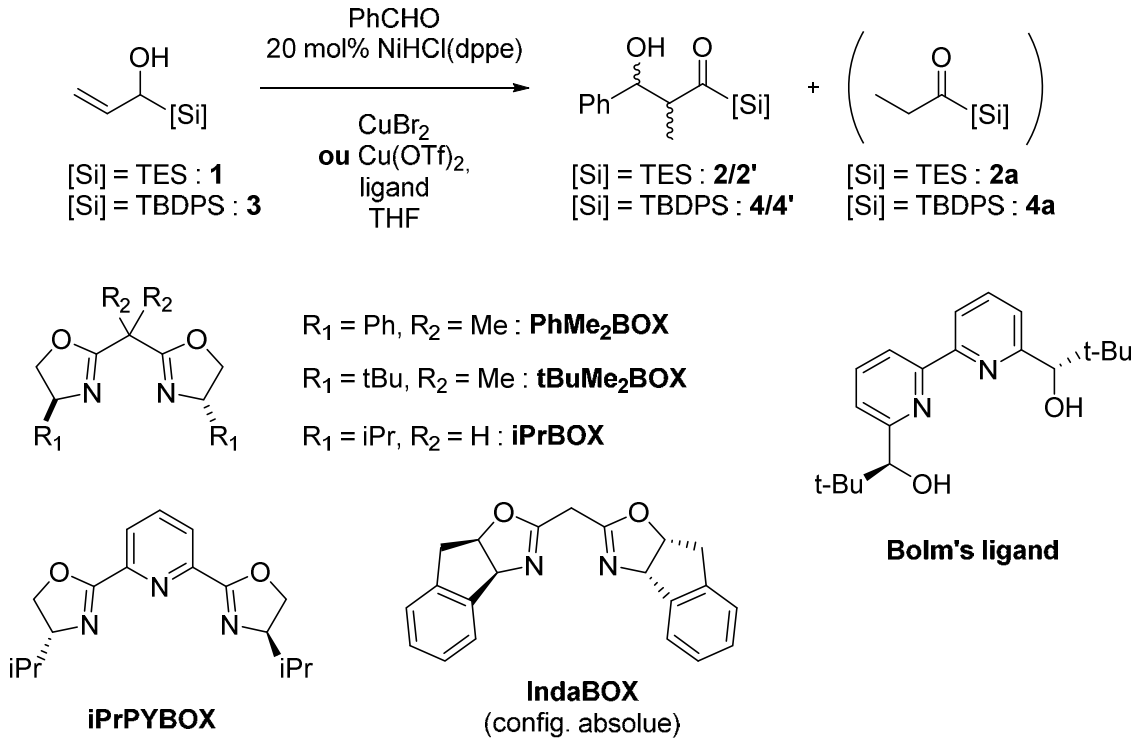


Tableau 2

Entrée	Cocatalyseur		Charge	T°	Δt	Rdt	d.r.
	Sel métallique	Ligand	cat. (%)	(°C)		(%)	(syn/anti)
1	$CuBr_2$	IndaBOX	8 (20)	-15	15h	19	68:32
2	$Cu(OTf)_2$	IndaBOX	10 (20)	-35	9 j	41	77:23
3	$Cu(OTf)_2$	(S)-$tBuMe_2BOX$	10 (20)	-35	4 j	55	75:25
4	$Cu(OTf)_2$	iPrBOX	10 (20)	-35	15h	56	78:22
5	$Cu(OTf)_2$	(R)-$PhMe_2BOX$	10 (≥10)	-35	3 j	35	89:11
6	*$Cu(OTf)_2$*	*(S)-iPrBOX*	*20 (20)*	*-35*	*5 j*	*71*	*91:9*
7	*$Cu(OTf)_2$*	*(R)-iPrPYBOX*	10 (≥10)	*-35*	*8,5 j*	*11*	*93:7*
8	*$Cu(OTf)_2$*	*Ligand de Bolm*	10 (≥10)	*-20*	*8,5 j*	*22*	*95:5*

Entrées 1-5 : Réactions effectuées avec **1** ; *Entrées 6-8 : Réactions effectuées avec **3***

Nous avons commencé par effectuer la réaction en présence de $CuBr_2$ et du ligand IndaBOX (entrée 1). Le suivi par CCM a montré essentiellement la présence du sous-produit **2a** issu de l'isomérisation de l'α-hydroxyallylsilane. Après purification par chromatographie, le produit **2** a été obtenu avec un rendement et une diastéréosélectivité très faibles. Par conséquent, nous avons modifié le sel de cuivre et utilisé $Cu(OTf)_2$ - plus acide que $CuBr_2$ - et effectué la réaction à -35°C (entrée 2). Bien que très lente, celle-ci a toutefois permis

d'isoler le composé **2** avec un rendement de 41% et un d.r. de 77:23. Nous avons donc effectué la réaction dans les mêmes conditions mais avec d'autres ligands de type bisoxazoline (entrées 3 et 4). Les deux premières réactions ont donné des résultats très similaires, avec des rendements respectifs de 55% et 56%, et des d.r. respectifs de 75:25 et 78:22. La troisième a été moins performante, avec un rendement de 35% mais un d.r. assez sélectif de 89:11.

Nous avons également effectué la réaction d'isomérisation-aldolisation du composé **3** en présence de $Cu(OTf)_2$ et différents ligands chiraux (entrées 6-8). Tout d'abord, nous avons employé le ligand (*S*)-IprBOX avec succès, obtenant le composé **4** avec un rendement de 71% et un d.r. de 91:9. En revanche, l'emploi des deux autres ligands a fortement inhibé la réaction ; le produit **4** a été obtenu avec un rendement de 11%, avec (R)-iPrPYBOX, et de 22% avec le ligand de Bolm.

2.1.3. Catalyse par des complexes de fer

Nous avons ensuite évalué le potentiel des complexes de fer (II) comme catalyseurs d'aldolisation. En effet, bien que moins courants, ceux-ci ont montré des résultats prometteurs pour la réaction de Mukaiyama.[28,29] Par conséquent, nous avons effectué la réaction d'isomérisation-aldolisation avec différents sels de Fe (II) et ligands chiraux (Schéma 16 et Tableau 3). Nous avons tout d'abord sélectionné $FeCl_2$ comme source de Fe (II) et des ligands de type bisoxazoline (entrées 1 et 2). La réaction a montré un premier résultat prometteur avec un rendement de 64% et un d.r. de 85:15. La même réaction effectuée avec le ligand IndaBOX a fait nettement baisser le rendement (41%), pour une légère amélioration de la diastéréosélectivité (entrée 2). Nous avons ensuite utilisé $[Fe(ClO_4)_2.PhBOX]$ comme complexe chiral (entrée 3), mais cette modification s'est avérée contre-productive puisque le rendement (17%) et la stéréosélectivité (79:21) du produit **2** ont nettement chuté.

[28] a) Jankowska, J.; Paradowska, J.; Mlynarski, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5281–5284 ; b) Jankowska, J.; Paradowska, J.; Rakiel, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2228-2231.
[29] Ollevier, T.; Plancq, B. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2289–2291

Schéma 16

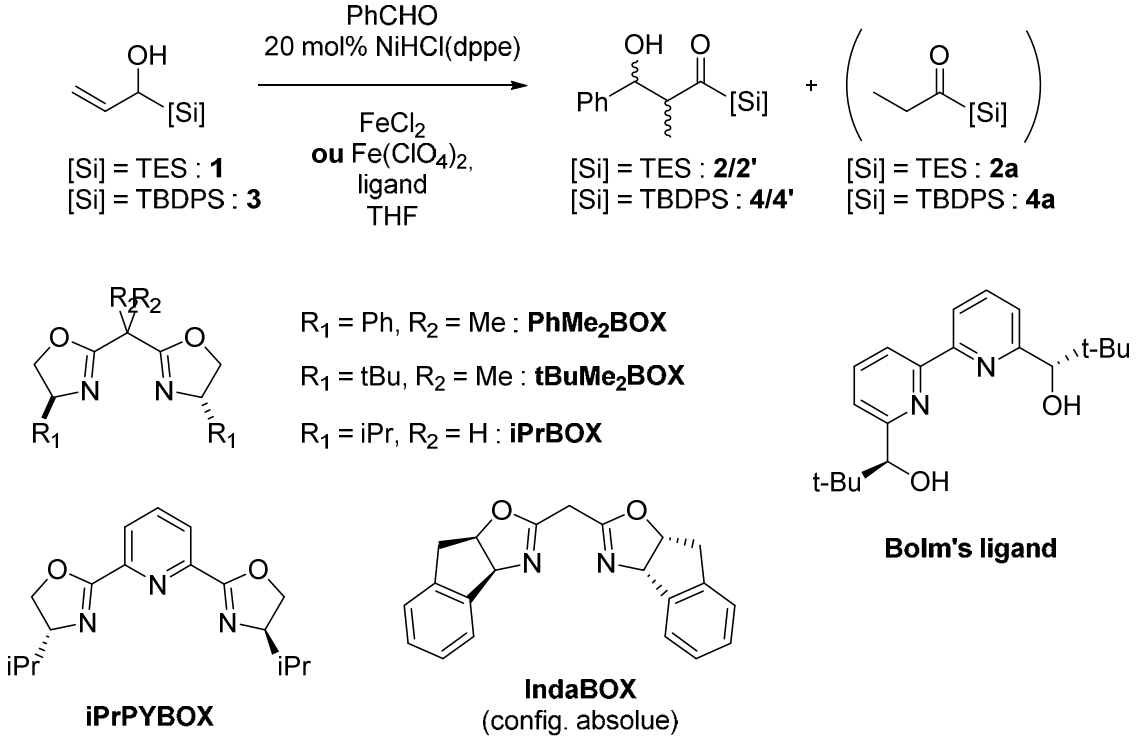


Tableau 3

Entrée	Cocatalyseur		Charge	T°	Δt	rdt	d.r.
	Sel métallique	Ligand	cat. (%)	(°C)			(syn/anti)
1	$FeCl_2$	(R)-$PhMe_2BOX$	10 (≥10)	-35	1,5 j	64%	85:15
2	$FeCl_2$	IndaBOX	10 (≥10)	-35	15 h	41%	90:10
3	$Fe(ClO_4)_2.$ H_2O	PhBOX	10 (≥10)	-35	5,5 j	17%	79:21
4	*$FeCl_2$*	*(R)-iPrPYBOX*	*10 (≥10)*	*-35*	*6,5 j*	*85%*	*93:7*
5	*$FeCl_2$*	*Bolm's ligand*	*10 (≥10)*	*-20*	*7,5 j*	*64%*	*96:4*

Entrées 1-3 : Réactions effectuées avec **1** ; *Entrées 4-5 : Réactions effectuées avec **3***

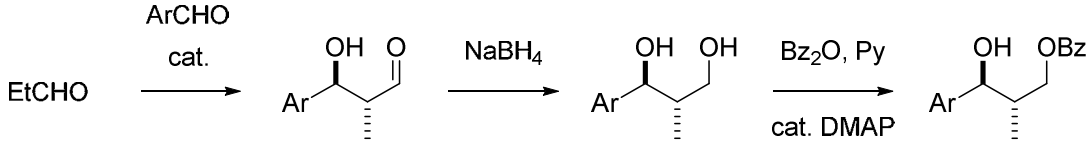
Enfin, nous avons effectué comme précédemment des tentatives d'aldolisation à partir de l'α-hydroxyallylsilane **3**, avec $FeCl_2$ comme source de fer et deux ligands chiraux (entrées 4 et 5). Dans le premier cas, le produit **4** a été obtenu après purification avec un excellent rendement (85%) et une bonne diastéréosélectivité (93:7). Dans le deuxième cas, le rendement a été légèrement moins performant (64%) mais la diastéréosélectivité reste très satisfaisante (96:4)

2.2. Dérivatisation des β-hydroxyacylsilanes pour l'analyse par HPLC chirale

Les composés **2** et **4** ont d'abord été analysés par HPLC chirale avec une colonne AD-H. pour déterminer l'excès énantiomérique obtenu lors de l'aldolisation avec l'emploi d'un complexe chiral. Néanmoins, nous avons constaté qu'au moins un des deux pics correspondant aux deux énantiomères *syn* se superposait avec l'un des pics correspondant à énantiomères *anti*. Nous avons donc testé différentes colonnes avec l'objectif de séparer au moins les deux énantiomères *syn*, sans succès.

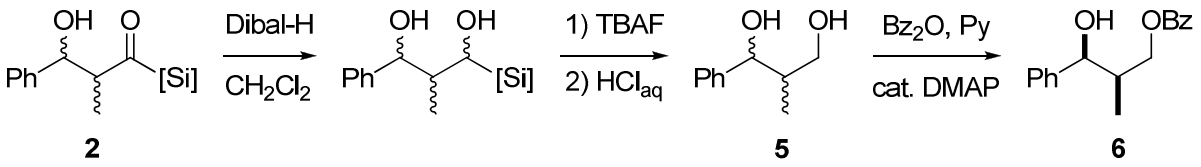
En raison des difficultés rencontrées pour analyser les β-hydroxyacylsilanes par HPLC, nous avons décidé de dérivatiser **2** en un composé dont les conditions d'analyse par HPLC seraient connues. Après une recherche bibliographique, nous avons trouvé des conditions d'analyse de diols 1,3, obtenus par réaction d'aldolisation directe de deux aldéhydes, suivie de la réduction de l'aldol et de sa mono-protection par un groupe benzoyle (Schéma 17).[30]

Schéma 17



Nous avons donc décidé de transformer le composé **2** en diol 1,3 par réduction, protodésilylation puis protection de l'alcool primaire par un benzoyle (Schéma 18).

Schéma 18



Nous avons commencé par réduire la fonction acylsilane par 3 équivalents de Dibal-H, dans le dichlorométhane à 0°C, étape suivie de la protodésilylation du produit brut par TBAF dans le THF, puis traitement aqueux acide. Néanmoins, le rendement a été peu satisfaisant

[30] Gao, Q.; Liu, Y.; Lu, S.-M.; Li, J.; Li, C. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1983-1985

(29%) et nous avons constaté par RMN ^{1}H l'épimérisation du diol **5**. Ce phénomène est probablement la conséquence de réactions de rétro-aldolisation-aldolisation dues au caractère acide de Lewis du Dibal-H. Nous avons donc effectué plusieurs modifications du mode opératoire ; nous avons notamment diminué la température de la réaction (-50°C) pendant l'étape de réduction, et nous avons augmenté la température à environ 50°C pendant l'étape de protodésilylation. Ainsi, nous avons obtenu le diol **5** avec des rendements de 56-59% sur 2 étapes. Toutefois, nous avons toujours observé une épimérisation partielle du diol.

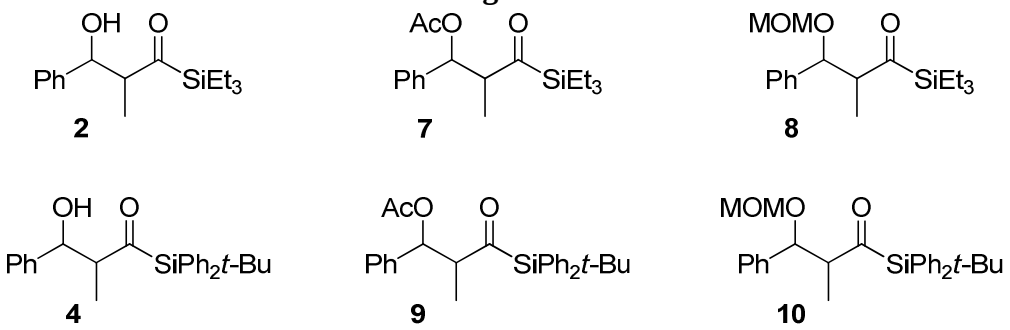
Ensuite, la mono-protection du diol **5** a permis d'obtenir le composé **6** avec un rendement de 54-66% pour l'isomère majoritaire *syn*. Nous avons analysé les composés ainsi obtenus par HPLC chirale d'après les conditions décrites par Li et coll.[30] Malheureusement, les excès énantiomériques obtenus ont été à chaque fois très faibles (< 18%). Ceux-ci peuvent être imputables à deux facteurs : soit une faible induction asymétrique de la part du ligand chiral, soit la réaction de rétro-aldolisation-aldolisation au cours de la réduction, soit une combinaison des deux facteurs. Quelle que soit la raison prépondérante, cette série de transformations du composé **2** ne permettait pas de conclure si le complexe chiral permettait une bonne induction asymétrique du produit. Par conséquent, nous avons décidé de modifier notre stratégie pour analyser ces produits.

2.3. Analyse des β-hydroxyacylsilanes par HPLC chirale

En parallèle de nos essais de dérivatisation, nous avons fait appel à un laboratoire extérieur spécialisé[31] pour analyser par HPLC chirale les β-hydroxyacylsilanes **2** et **4**, ainsi que leurs dérivés protégés **7**, **8**, **9**, et **10** (Figure 1). Le rapport d'analyse nous a fourni les conditions permettant de séparer nettement les quatre énantiomères pour chacun des six composés.

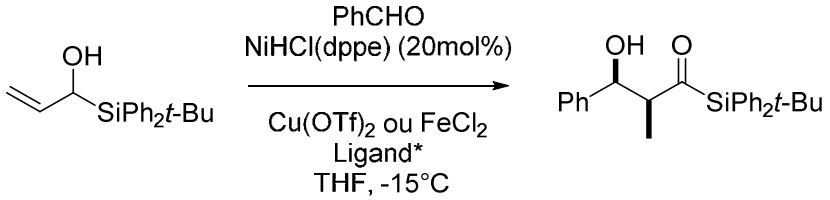
[31] Laboratoire de Stéréochimie Dynamique et Chiralité, ISM2, Aix Marseille Université.

Figure 1



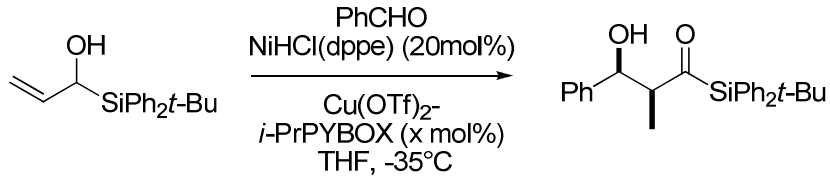
Nous avons donc pu analyser quatre échantillons du composé **4** obtenu par isomérisation-aldolisation asymétrique catalysée par deux complexes de Fe (II) et deux complexes de Cu (II) (Schéma 19, Tableau 2**,** entrées 7 et 8, Tableau 3**,** entrées 4 et 5). Leurs dérivés **9** et **9** , ont également été analysés.

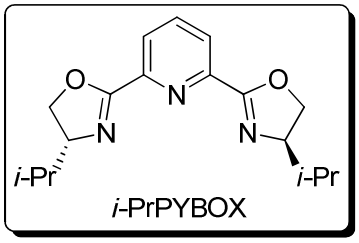
Schéma 19



Malheureusement, un seul échantillon de **4** parmi ces quatre - obtenu par réaction avec le complexe [Cu(OTf)$_2$-PYBOX] - a montré une activité optique, pour un excès énantiomérique très modeste de 15%. Suite à ce résultat décevant, nous avons répété cette réaction avec différentes charges catalytiques de co-catalyseur chiral, de 0 à 100% (Schéma 20), afin d'évaluer si celle-ci avait une influence sur l'énantiosélectivité de la réaction.

Schéma 20



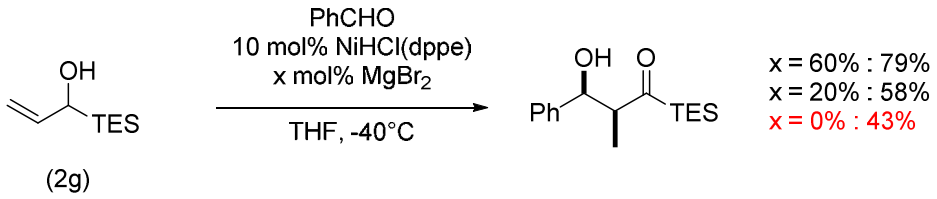


x = 100 : 0%
x = 50 : 0%
x = 20 : 0%
x = 10 : 11% ; 15% ee
x = 0 : 76%

De manière inattendue, nous avons constaté qu'une quantité de co-catalyseur chiral supérieure ou égale à la charge catalytique de NiHCl(dppe) inhibait totalement la réaction. En effet, le suivi par CCM de ces réactions ne montrait aucune évolution des réactifs. Nous en avons déduit que le complexe [Cu(OTf)$_2$-*i*PrPYBOX] empoisonne le catalyseur d'isomérisation NiHCl(dppe). La réaction entre les deux catalyseurs a même pu être constatée visuellement : lorsque la quantité de complexe de nickel était supérieure à celle de complexe de cuivre (x = 0 ou 10), la solution gardait la couleur brune de NiHCl(dppe). Dans le cas contraire (x = 50 ou 100), la solution prenait la couleur verte du complexe de cuivre [Cu(OTf)$_2$-*i*PrPYBOX]. Enfin, lorsque ces deux espèces étaient équimolaires (x = 20), la solution devenait incolore, ce qui indique qu'aucune de ces deux espèces n'était en solution et que ces deux complexes ont réagi vraisemblablement selon une réaction d'oxydoréduction. Ce phénomène n'a pas été observé précédemment car le co-catalyseur chiral a toujours été introduit en quantité inférieure à NiHCl(dppe).

Cette expérience nous a également confirmé que la réaction d'aldolisation était également possible sans co-catalyseur (Schéma 20). Par ailleurs, nous avons constaté un phénomène comparable en effectuant la réaction d'isomérisation-aldolisation avec différentes charges catalytiques de $MgBr_2$ (Schéma 21). Dans ce cas, la présence de $MgBr_2$ permet d'augmenter sensiblement le rendement, mais son absence n'inhibe pas totalement la réaction d'aldolisation.

Schéma 21



Ces résultats sont susceptibles d'expliquer en grande partie pourquoi les excès énantiomériques obtenus étaient très faibles ou nuls dans la mesure où il existe une forte compétition entre l'addition faiblement accélérée par le co-catalyseur et l'addition non catalysée. De plus, il est possible que les ligands chiraux modifient la réactivité du co-catalyseur métallique, en raison d'effets électroniques ou stériques.

En raison de ces écueils, nous avons décidé d'interrompre nos efforts pour mettre au point une version asymétrique de la réaction d'isomérisation-aldolisation par modification du co-catalyseur et avons poursuivi nos recherches dans d'autres directions.

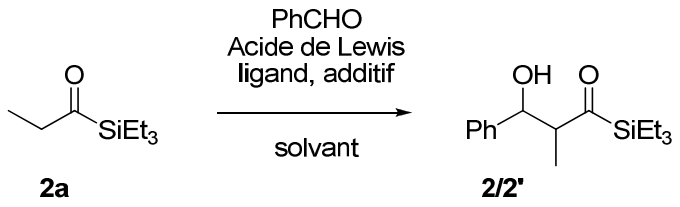
3. Aldolisation directe

Nous avons mentionné dans l'introduction générale les précédentes méthodes de synthèse de β-hydroxyacylsilanes ou leurs dérivés. Au cours de nos recherches bibliographiques, nous avons constaté qu'il existait très peu de méthodes de synthèse de ces dérivés. Par ailleurs, des résultats préliminaires prometteurs ont été obtenus par nos partenaires indiens du laboratoire international associé (LIA) de Hyderabad, à l'aide de catalyseurs acides de Brønsted. Ils ont de plus employé avec succès le $TiCl_4$ pour effectuer cette réaction. Nous avons donc effectué quelques essais d'aldolisation directe d'acylsilanes avec le benzaldéhyde indépendamment de nos recherches sur l'isomérisation-aldolisation asymétrique. Ces tentatives ont été effectuées en présence d'un réactif acide ou basique, chiral ou non, en quantité stœchiométrique ou catalytique. Cette voie de synthèse de β–hydroxyacylsilanes a pris d'autant plus d'intérêt que la réaction d'isomérisation-aldolisation asymétrique avait montré des limites importantes.

3.1. Catalyse par des acides de Lewis

Parmi toutes les méthodes d'aldolisation directe de deux composés carbonylés, la catalyse en conditions acides est la plus documentée après la catalyse par les dérivés de la proline.[26] Pour cette raison, nous avons privilégié cette option pour effectuer nos premiers essais (Schéma 22).

Schéma 22

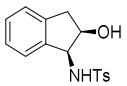


Nous avons en premier lieu effectué une tentative d'aldolisation directe à l'aide de $MgBr_2$ d'après le mode opératoire d'Evans et coll.[32] (Tableau 4 entrée 1). Toutefois, nous n'avons constaté aucune formation du produit **2**. Nous avons ensuite tenté d'effectuer la

[32] Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem.* Soc. **2002**, *124*, 392-393.

réaction d'aldolisation directe en milieu aqueux à l'aide de complexes de Zn (II), par analogie avec les travaux de Mlynarski et coll.28[b,33] (entrées 2-6), mais cette tentative n'a pas rencontré davantage de succès. Enfin, nous avons employé $Mg(OAr)_2$, - généré *in situ* par $Mg(OEt)_2$ et le para-méthoxyphénol - comme catalyseur, selon un mode opératoire analogue à celui décrit par Kobayashi et coll.[34] (entrée 7) Cependant, cette modification a été inefficace et seuls les réactifs ont été récupérés.

Tableau 4

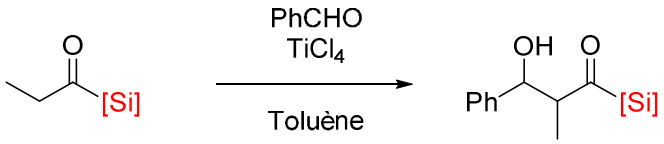
Entrée	Acide de Lewis (mol%)	Ligand	Base (mol%)	Solvant	Additif (mol %)	T (°C)	Rdt (%)	d.r.
1	$MgBr_2$ (20)	-	NEt_3 (200)	AcOEt	TMSCl (150)	t.a.	-	
2	$Zn(OTf)_2$ (10)	Bolm	-	THF/H_2O 9:1	-	t.a.	-	
3	$Zn(OTf)_2$ (10)	Bolm	-	$EtOH/H_2O$ 9:1	-	t.a.	-	
4	$Zn(OTf)_2$ (10)	Bolm	-	DMF/H_2O 9:1	-	t.a.	-	
5	$Zn(OTf)_2$ (10)	Bolm	-	$DMSO/H_2O$ 9:1	-	t.a.	-	
6	$Zn(OTf)_2$ (10)	Bolm	-	CH_3CN/H_2O 9:1	-	t.a.	-	
7	$Mg(OEt)_2$ (10)	-	-	THF/DMF	4-méthoxy phénol (25)	t.a.	-	
8[a]	$TiCl_4$ (100)	-	-	Toluène	-	-30°C	42	93:7
9	$TiCl_2(OiPr)_2$ (100)	(S)-BINOL	-	Toluène	-	t.a.	traces	
10	$TiCl_2(OiPr)_2$ (100)	(S)-BINOL	TBD	Toluène	-	-		
11	$TiCl_2(OiPr)_2$ (100)		-	Toluène	-	*t.a.*	-	
12	BBr_3 (100)	-	-	Toluène	-	-30°C	29	80:20
13[b]	*$TiCl_4$ (100)*	-	--	*Toluène*	-	*-30°C*	*32*	*77:23*

Réactions effectuées à l'échelle de 0,1 mmol, sauf mention contraire ; a) Réaction effectuée avec 1 mmol d'acylsilane ; b) Réaction effectuée avec 1 mmol d'acylsilane **4a**

[33] a) Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. *Adv. Synth. Catal*. **2007**, *349*, 1041 – 1046 ; b) Paradowska, J.; Mlynarski, J. *Chem. Soc. Rev*. **2008**, *37*, 1502–1511 ; c) Molenda, M. A.; Bas, S.; El-Sepelgy, O.; Stefaniak, M.; Mlynarski, J. *Adv. Synth. Catal*. **2015**, *357*, 2098 – 2104.
[34] Saito, S. Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8704-8705

Par ailleurs, nous avons effectué des expériences en utilisant $TiCl_4$ comme acide de Lewis afin de compléter les résultats obtenus par nos partenaires du LIA (Schéma 23). Notre objectif était d'évaluer la portée de cette réaction avec des substituants silylés autres que $SiMe_2Ph$ (DMPS). Nous avons donc reproduit le protocole expérimental pour deux autres substituants silylés (entrées 8 et 13). Les composés **2** et **4** ont ainsi été obtenus avec des rendements respectifs de 42% et 32%, et des d.r. de 93:7 et 77:23 respectivement.

Schéma 23



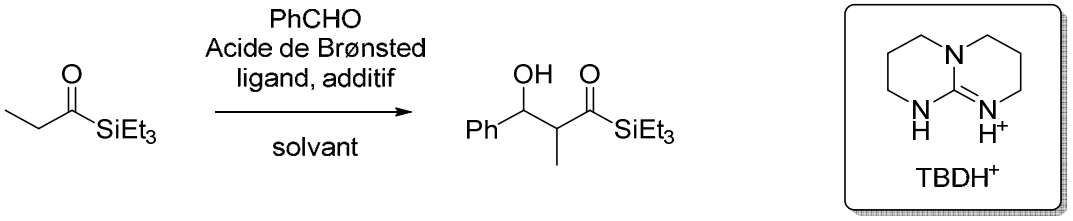
[Si] = $SiMe_2Ph$, $SiEt_3$, $SiPh_2t$-Bu

Des essais d'aldolisation directe ont également été effectués avec $TiCl_2(OiPr)_2$ en présence de ligands chiraux (entrées 9-11), mais seules des traces du composé **2** ont été obtenues dans le meilleur des cas. Enfin, nous avons effectué un essai avec BBr_3 à la place de $TiCl_4$, toutes conditions égales par ailleurs. Le composé **2** a été obtenu avec un rendement de 29% et un d.r. de 80:20, résultat légèrement moins performant que la réaction avec $TiCl_4$.

3.2. Catalyse par des acides de Brønsted

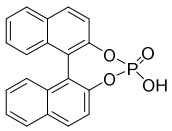
En second lieu, nous avons effectué quelques tentatives d'aldolisation directe à l'aide d'acides de Brønsted (Schéma 24). Comme précédemment, ce choix était motivé par les résultats préliminaires prometteurs obtenus par nos partenaires de Hyderabad.

Schéma 24



Nous avons d'abord fait le choix de la catalyse par liaisons hydrogène au moyen d'ions guanidinium. Nous avons effectué ces réactions en milieu hydroorganique comme pour les réactions catalysées par Zn (II) (Tableau 5, voir § 3.1) et dans le THF seul (entrées 1-3). Cependant, nous n'avons pas observé de conversion des réactifs, quel que soit le(s) solvant(s) employé(s). Nous en avons déduit que les liaisons H seules étaient peut-être insuffisantes pour effectuer une catalyse acido-basique. Nous avons donc tenté de catalyser la réaction avec un acide phosphorique chiral, le BNDHP, dans le toluène (entrée 4). Néanmoins, cette modification n'a pas eu l'effet escompté et nous n'avons constaté aucune conversion des réactifs.

Tableau 5

Entrée	Acide de Brønsted (mol%)	Ligand	Base (mol%)	Solvant	Additif (mol %)	T. (°C)	Rdt.
1	$TBDH^+$ (10)	-	TsO^-	THF/H_2O 9:1	-	t.a.	-
2	$TBDH^+$ (10)	-	TsO^-	$EtOH/H_2O$ 9:1	-	t.a.	-
3	$TBDH^+$ (10)	-	TsO^-	THF	-	t.a.	-
4	 (20)	-	-	Toluène	-	t.a.	-

Réactions effectuées à l'échelle de 0,1 mmol, sauf mention contraire

3.3. Catalyse par des bases de Lewis

Constatant les faibles performances obtenues au moyen d'acides de Lewis, et l'absence de réactivité avec les acides de Brønsted, nous avons essayé de catalyser cette réaction par des bases de Lewis (Schéma 25, Tableau 6). Notre choix s'est orienté envers le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (TBD), une base de Lewis de la famille des guanidines. En effet, des guanidines ont été préalablement utilisées par Tang et coll.[35] comme catalyseurs pour des réactions de Michael entre des acylsilanes et des nitroalcènes.

[35] Wu, L.; Li, G.; Fu, Q.; Yu, L.; Tang, Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 443-447.

Schéma 25

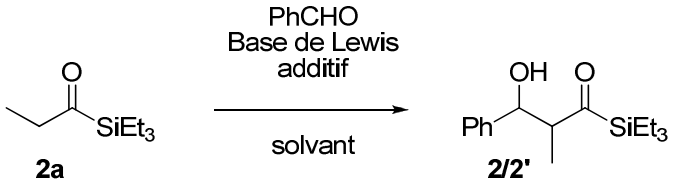


Tableau 6

Entrée	Base de Lewis (mol%)	Solvant	Additif (mol %)	T. (°C)	Rdt. (%)
1	TBD (20)	Toluène	-	t.a.	29
2	TBD (100)	Toluène	$Cu(OTf)_2$ (100)	t.a.	-
3	TBD (100)	Toluène	$Mg(OTf)_2$ (100)	t.a.	-
4	TBD (20)	Toluène	(*S*)-BINOL (20)	t.a.	-
5	TBD (20)	Toluène	acide (*R*)-mandélique	t.a.	traces
6	TBD (20)	DMF	acide (*R*)-mandélique	t.a.	-

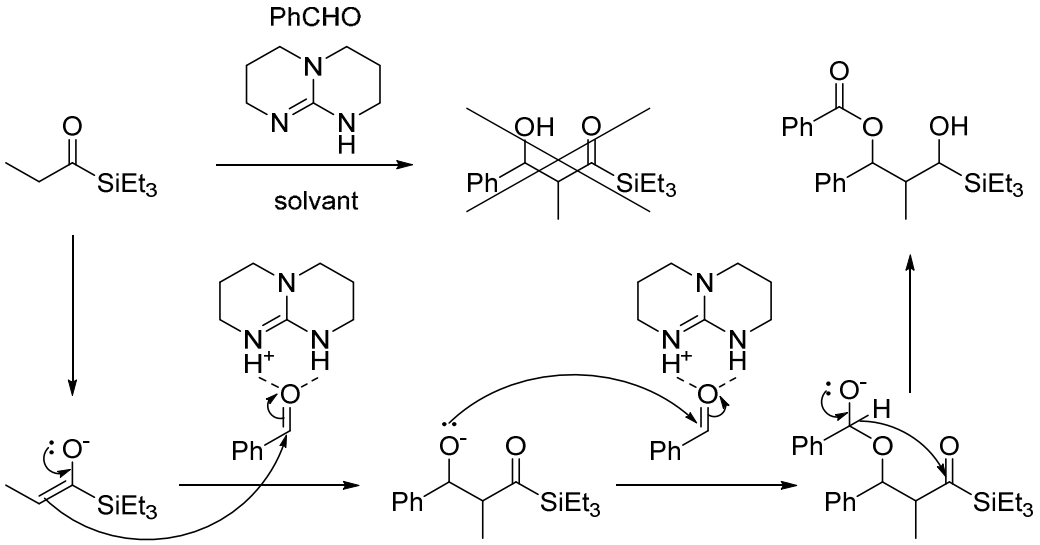
Réactions effectuées à l'échelle de 0,1 mmol, sauf mention contraire

Nous avons commencé par utiliser une quantité catalytique de TBD en présence des deux réactifs dans le toluène (entrée 1). Nous avons rapidement constaté l'apparition d'un nouveau produit, mais sans observer une conversion totale de la réaction, probablement due à une étape irréversible qui interrompt le cycle catalytique. Après purification par chromatographie, nous avons constaté que le produit n'était pas l'aldol **2** mais le produit de réaction d'aldolisation-Tischenko **11**. Le mécanisme supposé de la formation de ce composé est représenté dans le Schéma 26.

Nous avons ensuite répété cette réaction en présence de différents additifs acides de Lewis ou de Brønsted afin de diminuer la basicité du TBD, et donc d'obtenir l'aldol **2** au lieu du composé **11**. . Nous avons commencé par ajouter $Cu(OTf)_2$ (entrée 2) et $Mg(OTf)_2$ (entrée 3), mais nous n'avons pas constaté d'avancement de la réaction. Nous avons ensuite remplacé ces acides de Lewis par des acides de Brønsted (entrées 4 - 6). Nous avons d'abord utilisé le (*S*)-BINOL, mais les réactifs ont été récupérés inchangés. L'utilisation d'acide (*R*)-mandélique

a permis d'obtenir une légère conversion mais en quantité insuffisante pour justifier une purification. Enfin, nous avons répété cette dernière réaction en modifiant le solvant (entrée 6) avec l'intention de favoriser la conversion du produit, mais cette modification s'est avérée contre-productive et il n'y a pas eu d'évolution de la réaction.

Schéma 26



Après avoir exploré quelques pistes, nous avons décidé de suspendre notre travail sur le thème de l'aldolisation directe. En effet, les résultats les plus intéressants que nous ayons obtenu - l'aldolisation directe par $TiCl_4$ - ont été intégrés aux résultats d'une publication en partenariat avec Hyderabad. [36]

4. Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons essayé de mettre en place une version de catalyse asymétrique pour notre réaction tandem isomérisation-aldolisation. L'option retenue a été d'introduire des ligands chiraux sur l'acide de Lewis qui joue le rôle de cocatalyseur dans cette réaction. Les résultats négatifs obtenus, que l'on peut cumuler avec les travaux antérieurs du laboratoire, confirment le mécanisme proposé antérieurement: le premier catalyseur organométallique induit la transposition de l'alcool allylique en énol et c'est ce dernier qui est

[36] Marri, G.; Reddy, J. S.; Ruiz, J.; Das, S.; Grée, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 840–846

responsable de la réaction d'aldolisation. Ce processus tandem est déjà efficace sans le cocatalyseur puisque la réaction se produit dès -40°C. L'effet du cocatalyseur chiral, s'il n'est éventuellement pas négligeable en termes de rendements, est néanmoins insuffisant pour conduire à des excès énantiomériques synthétiquement intéressants. En complément de cette étude dans la seconde partie nous avons exploré quelques pistes de catalyse d'aldolisation directe à partir d'acylsilanes et la réaction induite par $TiCl_4$ a donné d'excellents résultats.

CHAPITRE 1

Partie expérimentale

General Information:

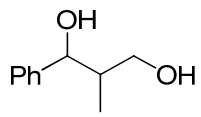
All anhydrous reactions were performed in heat gun-dried round-bottomed flasks or Schlenk tubes under a dry argon or nitrogen atmosphere. Air and moisture-sensitive compounds were introduced via syringes or cannulae, using standard inert atmosphere techniques. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using E. Merck silica gel plates and components were visualized by illumination with short-wavelength UV light and/or staining (*p*-anisaldehyde or basic $KMnO_4$). All reagents were used as they received from commercial suppliers, unless otherwise noted. THF was dried over sodium-benzophenone and distilled prior to use. Anhydrous CH_2Cl_2 was prepared by refluxing in the presence of CaH_2 and distilled right before use. ^{1}H NMR spectra were recorded at 300 and 400 MHz, and ^{13}C NMR spectra were recorded at 75 and 100 MHz, respectively in $CDCl_3$, C_6D_6 or CD_2Cl_2. All ^{13}C data correspond to proton decoupled spectra $^{13}C\{^1H\}$ NMR. $CDCl_3$ was systematically deactivated through a short pad of alumina prior to any analysis. The residual peak of $CHCl_3$ was set at 7.26 ppm for ^{1}H NMR and the central peak of $CDCl_3$ was set at 77.16 ppm for ^{13}C NMR. The residual peak of C_6D_6 was set at 7.15 ppm for ^{1}H NMR and the central peak for C_6D_6 was set at 128.06 ppm for ^{13}C NMR. The residual peak of CD_2Cl_2 was set at 54.00 ppm for ^{13}C NMR. Chiral HPLC analyses were done by Laboratoire de Stéréochimie Dynamique et Chiralité, ISM2, Aix Marseille Université. All acylsilanes were purified by flash column chromatography on silica gel (100 – 200 mesh) unless otherwise noted.

General procedure for asymmetric isomerization-aldol reaction of α-hydroxyallylsilanes

The metal salt, the chiral ligand and an egg-shaped magnetic stir bar are introduced in a round-bottom flask. The flask is then sealed with a septum and flushed with nitrogen or argon. Next, a small volume of freshly distilled CH_2Cl_2 is introduced with a syringe. The solution is stirred at room temperature for 30-60 min and CH_2Cl_2 is then removed by a vigorous stream of inert gas. Then, a freshly prepared solution of NiHCl(dppe) (formed by reaction of $NiCl_2$(dppe) with 1.2 – 1.5 equiv. of lithium triethylborohydride in THF) is introduced in the flask with a syringe under nitrogen or argon. The solution is cooled to -15 / -40°C and benzaldehyde and the α-hydroxyallylsilane are successively introduced under nitrogen or argon. The inert gas flush is then stopped and the reaction is monitored by TLC using 95:5 pentane/AcOEt as eluent. After completion, the reaction is quenched by a saturated NH_4Cl

solution and the mixture is diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases are separated. The aqueous phase is extracted with Et_2O and the combined organic layers are dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by silica gel column chromatography with pentane/AcOEt 98.5:1.5 / 97:3 gradient, affording the β-hydroxyacylsilane as major *syn* compound.

(+/-)-2-methyl-1-phenylpropane-1,3-diol (5)

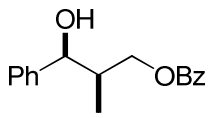


Chemical Formula: $C_{10}H_{14}O_2$
Exact Mass: 166,10
Molecular Weight: 166,22

A 10 mL round-bottom flask is charged with **2/2'** and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask is sealed with a septum and flushed with nitrogen. Freshly distilled CH_2Cl_2 is introduced with a syringe and the solution is then cooled at -50 / 0°C. Dibal-H (3 equiv, 1M in CH_2Cl_2) is added dropwise and the reaction is monitored by TLC using 90:10 pentane/AcOEt as eluent. After completion, the reaction is quenched with a saturated potassium sodium tartrate aqueous solution, diluted with CH_2Cl_2, and the aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture is introduced in a two-neck round-bottom flask with TBAF.H_2O (3 equiv) and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask is equipped with a reflux condenser at the top neck and a septum at the side neck. Then, THF (3-5 mL) is introduced and the reaction heated at 50°C for 48 h. The reaction is monitored by TLC using 70:30 pentane/AcOEt as eluent. After completion, the reaction is poured in another round-bottom flask and concentrated in vacuo. The crude mixture is purified by column chromatography, affording **5/5'** in 56-59 yield as a mixture of diastereoisomers (approx. 60/40 to 70/30).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.04 (m, 3H), 4.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 3H), 3.22 (brs, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 2H), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).
The characteristic peaks for the minor diastereomer were found at 4.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 0.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) in the 1H NMR spectrum.

(+/-)-(*syn*)-3-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropyl benzoate (6)

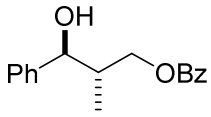


Chemical Formula: $C_{17}H_{18}O_3$
Exact Mass: 270,13
Molecular Weight: 270,32

A 10 mL round-bottom flask is charged with **5/5'**, Bz_2O (1.2 equiv.) and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask is sealed with a septum and flushed with nitrogen. Freshly distilled CH_2Cl_2 (3-5 mL), and pyridine (5 equiv.) are then introduced with a syringe, followed by 2 crystals of DMAP. Next, the reaction is stirred at room temperature for 2h and monitored by TLC using 80:20 pentane/AcOEt as eluent. After completion, the reaction is quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and poured in a separatory funnel. The phases are separated and the aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2; the combined organic fractions are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture is purified by silica gel column chromatography by using a pentane/AcOEt 95:5 – 80:20 as eluent, affording **6/6'** in 54 – 66% yield of both diastereomers.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 8.15 – 8.08 (m, 2H), 7.21 – 7.02 (m, 8H), 4.55 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.0, 7.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.33 (brs, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 166.5, 143.7, 133.0, 131.0, 129.9, 128.6, 127.3, 126.3, 74.0, 67.4, 40.6, 11.0.

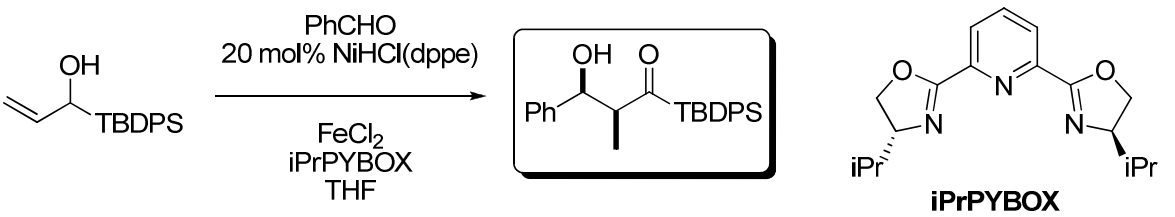
(+/-)-(*anti*)-3-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropyl benzoate (6')



Chemical Formula: $C_{17}H_{18}O_3$
Exact Mass: 270,126
Molecular Weight: 270,328

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 8.12 (ddt, *J* = 9.3, 7.5, 2.1 Hz, 5H), 7.12 – 6.94 (m, 5H), 4.49 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 11.0, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 2.11 (dqd, *J* = 14.0, 6.9, 4.5 Hz, 1H), 1.33 (brs, 1H), 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

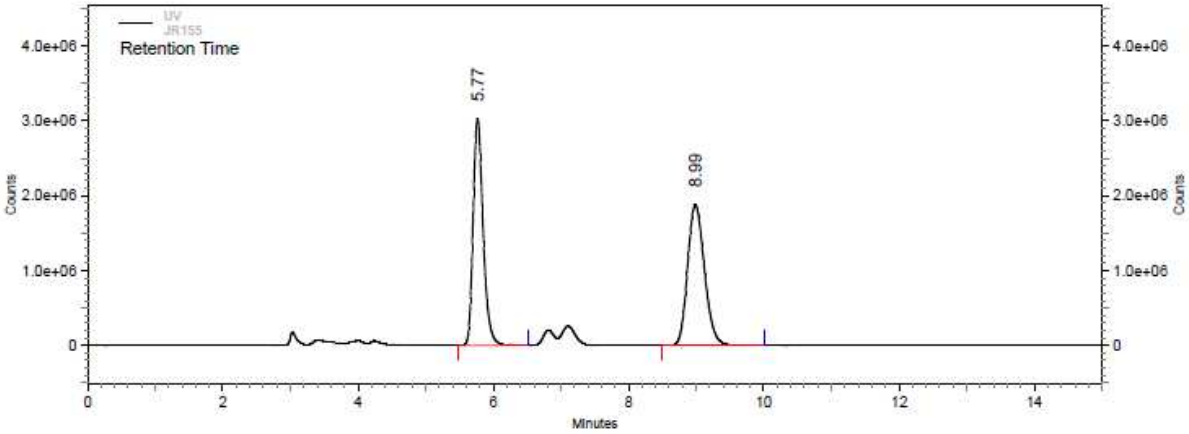
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D6) δ 166.6, 143.4, 133.7, 132.9, 130.5, 129.9, 128.6, 127.0, 76.2, 66.9, 40.6, 13.9.



Rapport d'analyse

Sample : JR155

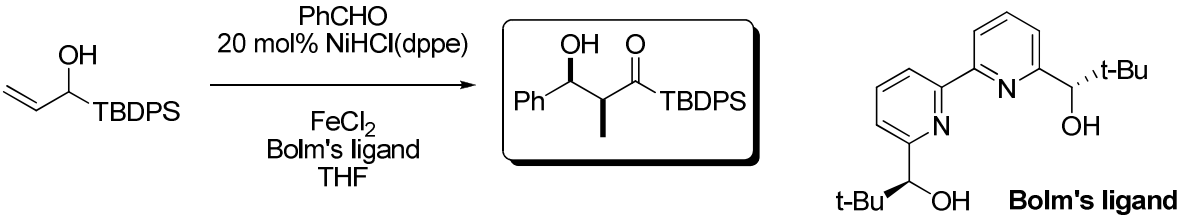
Method description : Heptane/Isopropanol 95/5, 1 ml/min, UV 220 nm et CD220nm



UV Results

Retention Time	Area	Area %	Capacity factor	Relative RT	Resolution (USP)
5.77	31218901	49.02	0.92	1.00	0.00
8.99	32467578	50.98	2.00	2.16	8.85
Totals	63686479	100.00			

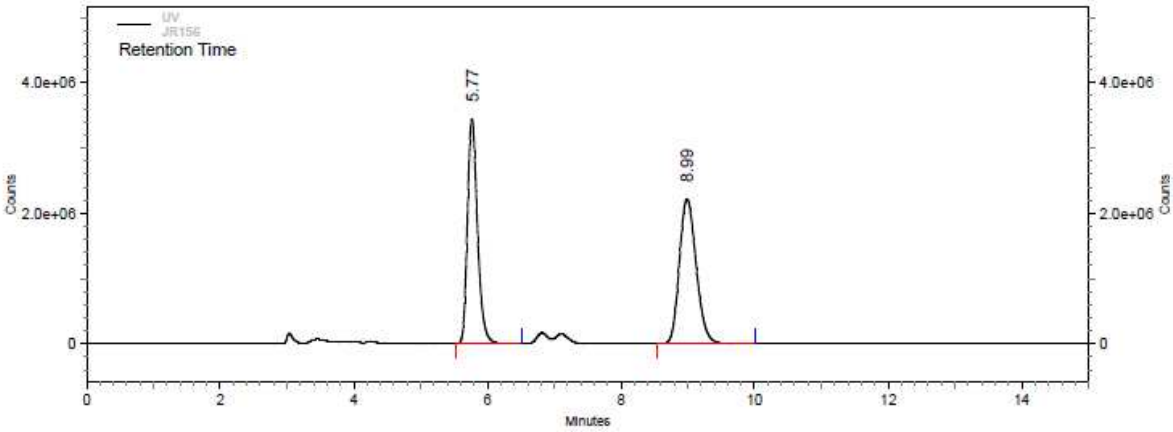
Data File: D:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Gree\Data\JR155-LuxC2-b.dat
Method: D:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Gree\Method\LuxC2 Hpt-I 95-5 220+CD220nm-15min-rapRG-SR-002.met



Rapport d'analyse

Sample : JR156

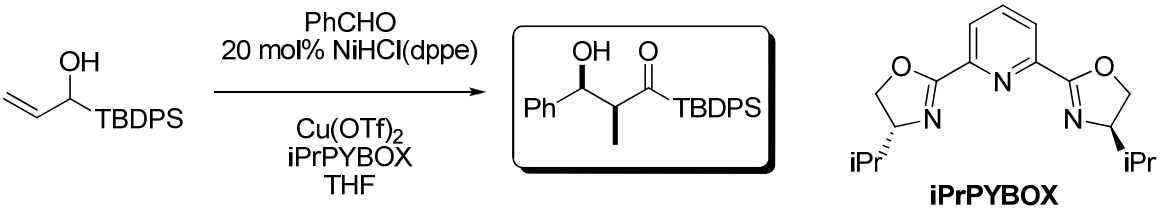
Method description : Heptane/Isopropanol 95/5, 1 ml/min, UV 220 nm et CD220nm



UV Results

Retention Time	Area	Area %	Capacity factor	Relative RT	Resolution (USP)
5.77	35902627	48.03	0.92	1.00	0.00
8.99	38845330	51.97	2.00	2.16	8.74
Totals	74747957	100.00			

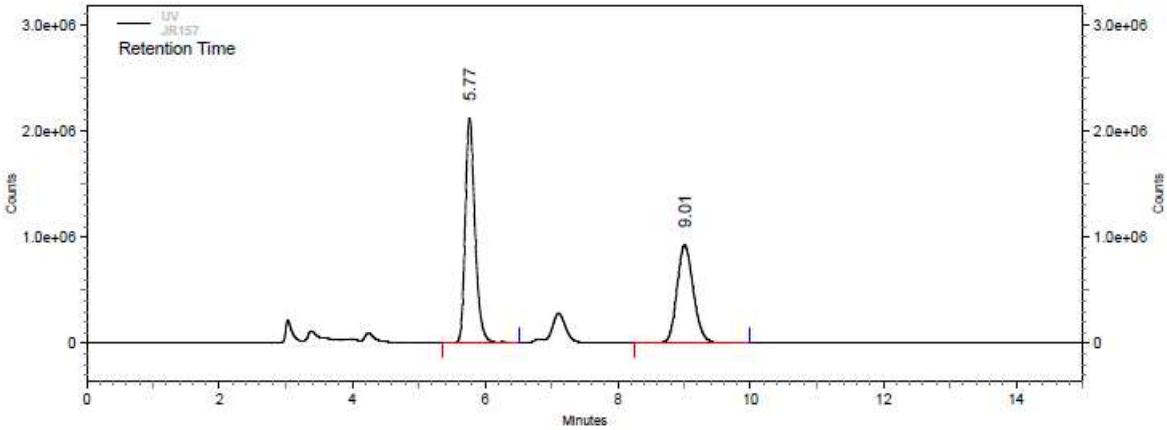
Data File: D:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Gree\Data\JR156-LuxC2-b.dat
Method: D:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Gree\Method\LuxC2 Hpt-I 95-5 220+CD220nm-15min-rapRG-SR-002.met



Rapport d'analyse

Sample : JR157

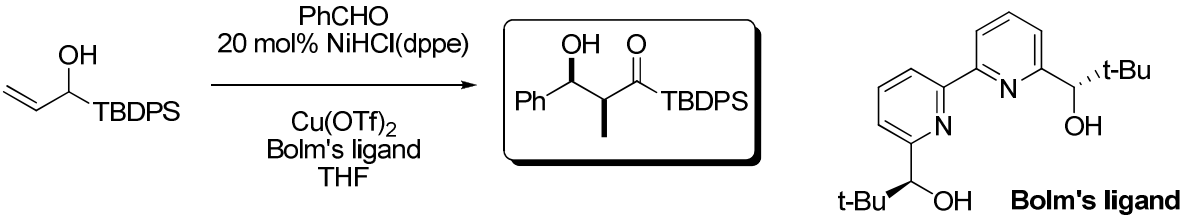
Method description : Heptane/Isopropanol 95/5, 1 ml/min, UV 220 nm et CD220nm



UV Results

Retention Time	Area	Area %	Capacity factor	Relative RT	Resolution (USP)
5.77	21616069	57.65	0.92	1.00	0.00
9.01	15880045	42.35	2.00	2.17	8.99
Totals	37496114	100.00			

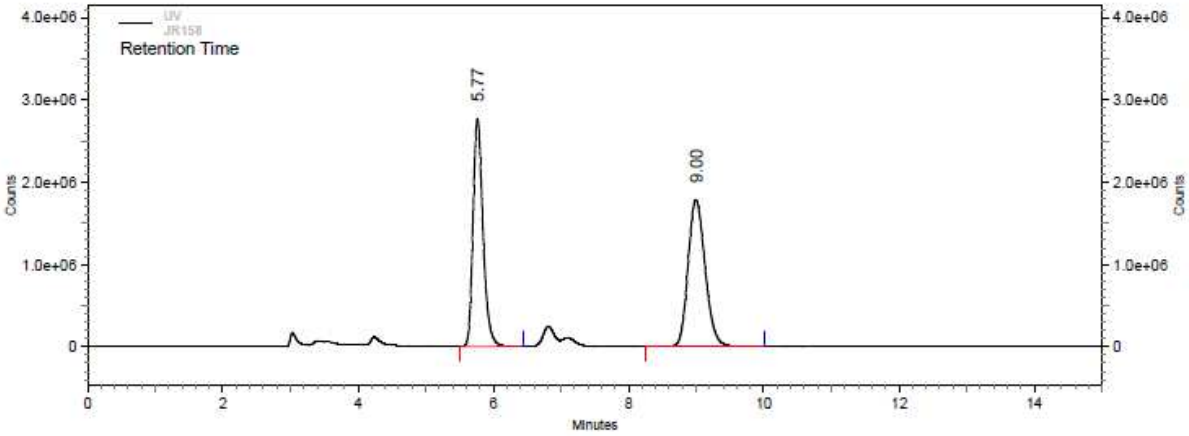
Data File: D:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Gree\Data\JR157-LuxC2-b.dat
Method: D:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Gree\Method\LuxC2 Hpt-I 95-5 220+CD220nm-15min-rapRG-SR-002.met



Rapport d'analyse

Sample : JR158

Method description : Heptane/Isopropanol 95/5, 1 ml/min, UV 220 nm et CD220nm



UV Results

Retention Time	Area	Area %	Capacity factor	Relative RT	Resolution (USP)
5.77	28450424	47.67	0.92	1.00	0.00
9.00	31228931	52.33	2.00	2.17	8.83
Totals	59679355	100.00			

Data File: D:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Gree\Data\JR158-LuxC2-b.dat
Method: D:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\Gree\Method\LuxC2 Hpt-I 95-5 220+CD220nm-15min-rapRG-SR-002.met

CHAPITRE 2

Valorisation d'α-hydroxyallylsilanes pour la synthèse d'aldols et pour la formation de liaisons C-C

1. Introduction générale

Le premier chapitre a été consacré au thème initial de ce travail de thèse, c'est-à-dire aux essais de mise au point d'une version asymétrique de la réaction tandem d'isomérisation-aldolisation. Suite aux difficultés d'origines diverses rencontrées pour effectuer une aldolisation asymétrique à partir de l'énol, nous avons décidé d'exploiter le potentiel synthétique des α-hydroxyallylsilanes, intermédiaires prometteurs mais peu connus, pour diverses applications synthétiques.

L'examen de la littérature montre que les α-hydroxyallylsilanes ont été majoritairement utilisés comme précurseurs d'acylsilanes α,β-insaturés par oxydation de l'alcool, mais les autres applications ont été limitées. Les plus intéressantes concernent la formation de liaisons C-C : ces composés ont été utilisés comme précurseurs d'homoénolates pour des réactions d'alkylation ou addition de Michael[37], et comme substrats pour des réactions de Simmons-Smith[38], et de cycloadditions 1,3-dipolaires[39].

2. Synthèse d'α-hydroxyallylsilanes

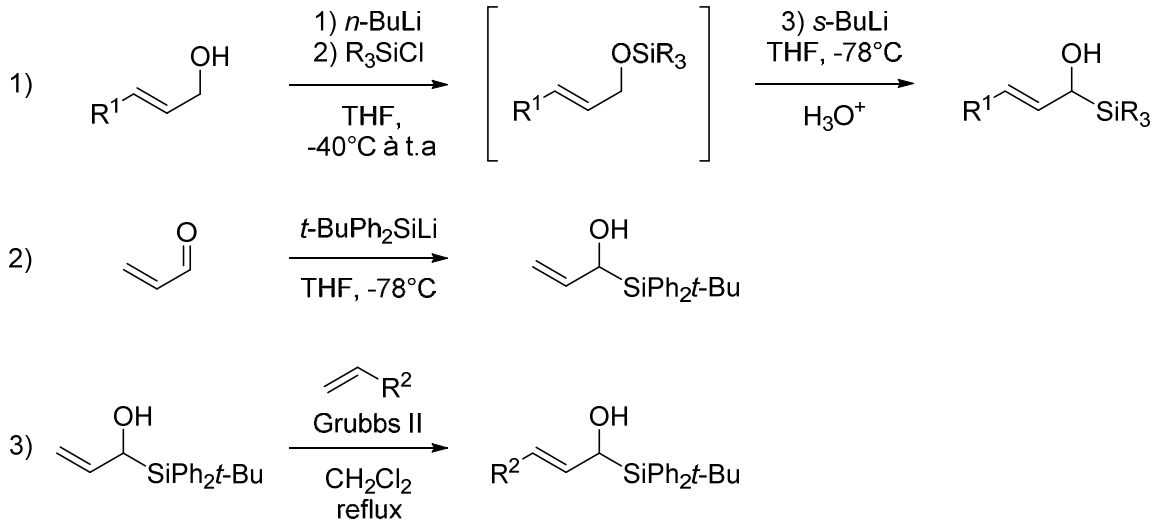
2.1. Résultats précédents

Les α-hydroxyallylsilanes préalablement synthétisés dans notre laboratoire avaient pour finalité de servir de précurseurs d'acylsilanes par isomérisation – éventuellement suivie d'une aldolisation – catalysée par des complexes de nickel.[40] Ils avaient été synthétisés selon trois méthodes (Schéma 27). La première reprend le mode opératoire de Danheiser et coll.[41] (équation 1) ; l'alcool allylique est d'abord transformé en éther silylé, puis l'addition de *s*-BuLi forme un carbanion allylique. La migration du groupe silylé de l'oxygène vers le carbone

[37] Kuwajima, I.; Kato, M. *Chem. Comm.* **1979**, *16*, 708-709; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107(19), 5495-5501; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117(23), 6400-1;
[38] Scheller, M. E. Iwasaki, G. ; Frei, B. *Helv. Chimica Acta*, **1986**, 69, 44-52 ; Sakaguchi, K.; Mano, H.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4311-4312;
[39] Curran, D. P.; Gothe, S. A. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3945-3952.
[40] Pavan Kumar Reddy, G.; Satyanarayana Reddy, J.; Das, S.; Roisnel, T.; Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1524-1527.
[41] Danheiser, R. L.; Fink, D. M.; Okano, K.; Tsai, Y-M.; Szczepanski, S. W.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5393-5396.

allylique, selon un réarrangement de rétro-Brook, donne un alcoolate qui est piégé par une solution aqueuse d'un acide faible (équation 1).

Schéma 27



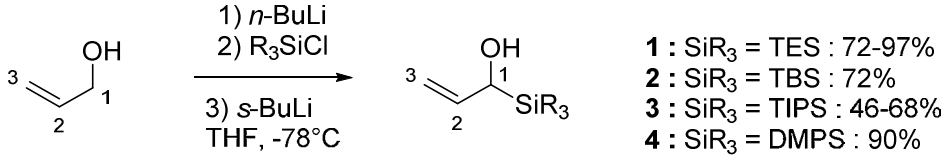
Certains α-hydroxyallylsilanes ont été synthétisés par addition d'un silyl-lithien sur un énal (équation 2). Cette méthode est applicable à condition que le silane soit substitué par au moins un cycle aromatique. Enfin, un α-hydroxyallylsilane a pu être synthétisé par métathèse d'oléfines à l'aide du catalyseur de Grubbs de 2ème génération.

2.2. Nos résultats

2.2.1. Synthèse d'α-hydroxyallylsilanes à partir d'alcools allyliques

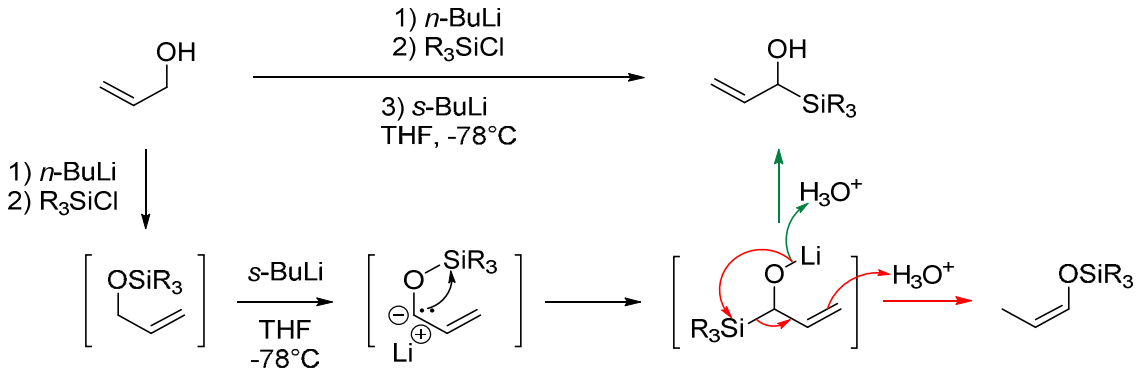
Une première partie non négligeable de notre travail avait pour but de synthétiser une large gamme d'α-hydroxyallylsilanes selon les méthodes décrites précédemment. Ces composés se différencient entre eux par la nature des substituants sur le silicium (Schéma 28), ou sur le carbone C^3, et donc la synthèse de ces composés a mis en évidence les effets de ces substituants sur la réactivité et la sélectivité de cette réaction.

Schéma 28



Nous avons synthétisé à partir de l'alcool allylique les composés **1**, **2**, **3** et **4** avec des rendements et sélectivités variables ; en particulier, la synthèse de **1** a fait l'objet d'une optimisation très poussée. Nous avons notamment ajouté un léger excès (0.05 éq.) d'alcool allylique pour éviter d'avoir à séparer le triéthylsilanol du reste du milieu réactionnel. De plus, le *t*-BuLi a pu également être utilisé avec succès pour la deuxième étape de la réaction. Nous avons également adapté le mode opératoire du traitement aqueux pour éviter la formation de l'éther d'énol silylé **5** selon le mécanisme décrit ci-dessous (Schéma 29). Ainsi, le composé **1** a pu être obtenu avec d'excellents rendements et un haut degré de pureté, sans besoin de purification ; ceci représente un grand avantage pratique, surtout à grande échelle. Le même protocole a pu être employé avec succès pour la synthèse de **3**.

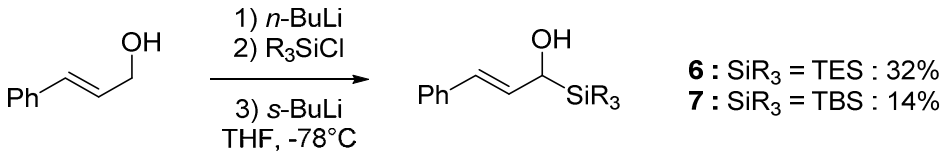
Schéma 29



Nous avons cependant remarqué que cette réaction était moins sélective pour les composés **2** et **3**, et la purification par chromatographie demeure indispensable dans ces deux cas. Nous en avons conclu que la migration du silane est plus difficile dans ces deux cas en raison de l'encombrement stérique sur l'atome de silicium. De plus, nous avons remarqué que le *t*-BuLi ne pouvait pas être utilisé dans ces deux cas, sans doute pour la même raison. Enfin, l'α-hydroxyallylsilane **3** s'est montré très volatil, phénomène qui explique en partie le rendement modéré obtenu lors de la synthèse de ce composé.

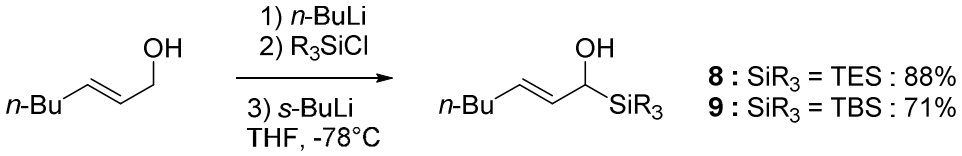
La synthèse des composés **6** et **7** a mis en évidence l'influence prépondérante de la nature du substituant en γ sur le rendement et la sélectivité de la réaction. (Schéma 30) En effet, ces composés ont été obtenus avec des rendements très modestes (32% et 14% respectivement). Ce phénomène a été attribué à la délocalisation du carbanion allylique sur l'ensemble du noyau aromatique, ce qui provoque une stabilisation de la charge négative qui pénalise la migration du silane vers le carbone. De plus, la synthèse de **7** a été extrêmement difficile à reproduire ; pour ces deux raisons, ces substrats ont été assez peu exploités

Schéma 30



De façon attendue, l'échange du substituant aromatique par une chaîne alkyle augmente très nettement le rendement (Schéma 31). Dans ce cas, l'effet inductif donneur de la chaîne alkyle déstabiliserait le carbanion allylique et favoriserait la migration du silane. Par conséquent, les composés **8** et **9** ont été abondamment utilisés comme substrats modèles

Schéma 31

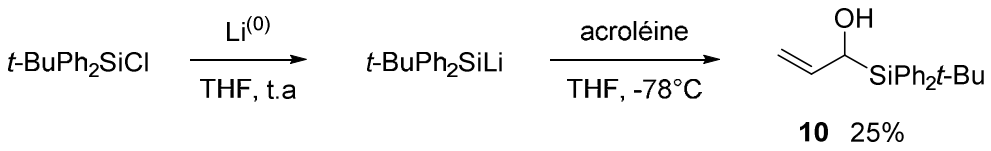


2.2.2. Synthèse d'α-hydroxyallylsilanes à partir d'énals

La synthèse d'α-hydroxyallylsilanes par le procédé de Danheiser et coll.41 n'est cependant pas applicable dans tous les cas. Nous avons vu précédemment que le réarrangement de rétro-Brook était moins efficace pour des substituants silylés assez encombrés (TBS, TIPS) et il est impossible de synthétiser le composé **10** par ce moyen. Toutefois, la présence de deux substituants phényle sur le silicium permet de synthétiser le silyl-lithien à partir du chlorosilane correspondant, suivi de l'addition 1,2 de cet intermédiaire

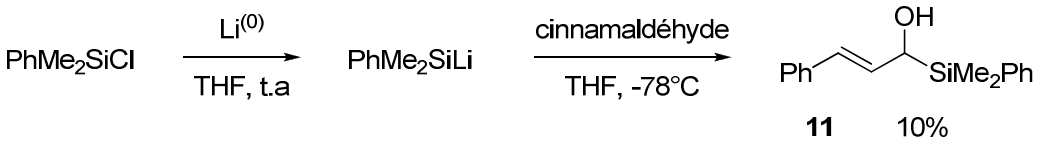
sur l'acroléine (Schéma 32). L'α-hydroxyallylsilane **10** a ainsi pu être obtenu avec un rendement modeste de 25%.

Schéma 32



De même, le composé **11** a été synthétisé selon cette procédure à partir de $PhMe_2SiCl$ et du cinnamaldéhyde (Schéma 33). Néanmoins, le rendement obtenu pour ce composé est également très faible. De manière générale, cette voie de synthèse ne nous a pas donné des rendements à la hauteur de la méthodologie décrite au paragraphe précédent (§2.2.1).

Schéma 33



2.2.3. Autres tentatives de synthèse

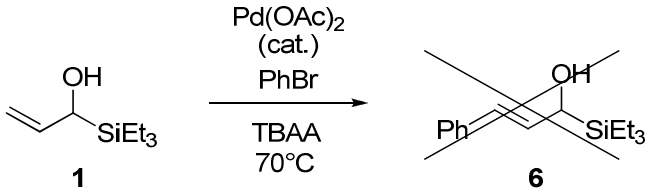
En raison de la difficulté de synthétiser les composés **7** et **6** par le procédé de Danheiser[41] , nous avons tenté de synthétiser ce dernier par d'autres méthodes.

** Par réaction de Heck*

Nous avons tout d'abord essayé de synthétiser **6** par réaction de Heck d'après le mode opératoire de Nacci et coll.[42] (Schéma 34). Pour éviter au maximum l'isomérisation de la double liaison, la réaction a été effectuée dans un liquide ionique, l'acétate de tétrabutylammonium (TBAA). Malheureusement, le suivi par CCM n'a montré que des produits de dégradation.

[42] Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ferola, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2596-2601.

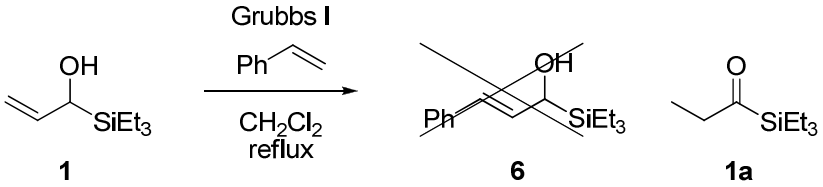
Schéma 34



** Par métathèse d'oléfines*

Nous avons également tenté de synthétiser **6** à partir de **1** et du styrène par métathèse d'oléfines en présence du catalyseur de Grubbs de 1ère génération. (Schéma 35). Toutefois, seul l'acylsilane **1a**, produit de l'isomérisation de **1**, a pu être observé.

Schéma 35



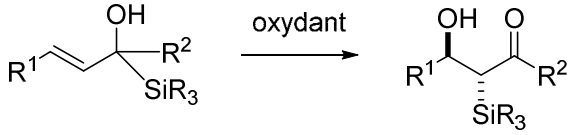
3. Epoxydation des α-hydroxyallylsilanes

3.1 Introduction

Parmi les applications synthétiques des α-hydroxyallylsilanes, nous avons choisi comme objectif d'étudier leurs réactions d'époxydation. En présence de certains oxydants, ces composés donnent un époxyde instable qui se réarrange spontanément en aldol α-silylé. Cette réaction a été préalablement étudiée par Frei et coll.[43] et Bienz et coll.[44] (Schéma 36). Néanmoins, la quasi-totalité des réactions ont été effectuées avec des alcools tertiaires (avec R^2 = alkyle).

[43] Scheller, M. E.; Schweizer W. B.; Frei, B. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 264-270.
[44] Fässler, J.; Enev, V.; Bienz, S. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 561-587.

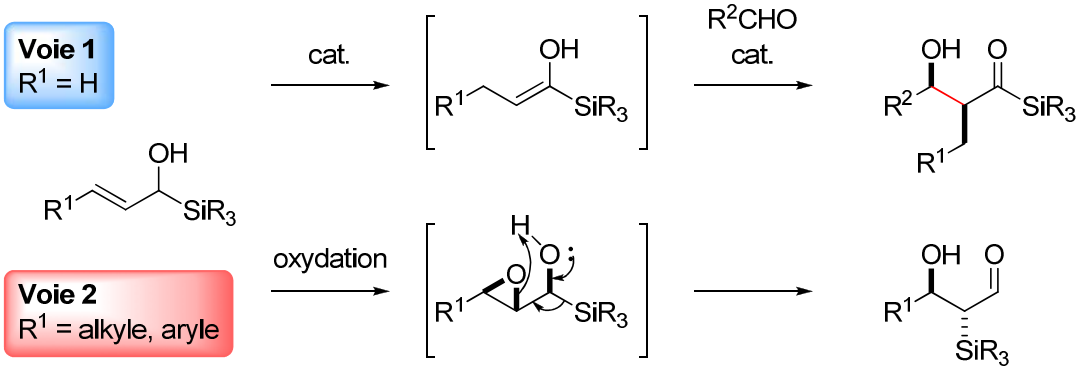
Schéma 36



oxydant = *m*CPBA, DMDO
TBHP + VO(acac)/Ti(O*i*-Pr$_4$)

Dans le contexte de notre travail, cette transformation nous semblait prometteuse car elle permettait de synthétiser des aldols α-silylés par une voie distincte de celle que nous avons utilisée jusqu'ici (Schéma 37). Des travaux préliminaires en ce sens ont été effectués dans notre laboratoire par Gangireddy Pavan Kumar Reddy, un post-doctorant ayant travaillé sur la synthèse de β-hydroxyacylsilanes.[40]

Schéma 37

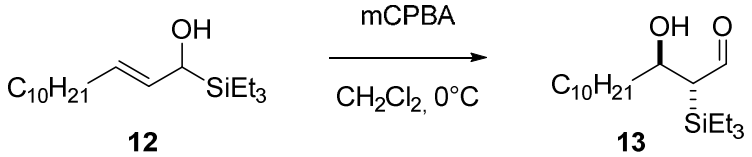


3.2. Nos résultats

3.2.1. Epoxydation au *m*CPBA

Nos premières tentatives d'époxydation ont été réalisées à partir du composé **12**, disponible au laboratoire. Nous avons sélectionné comme oxydant le *m*CPBA, réactif très courant et facile à manipuler (Schéma 38).

Schéma 38

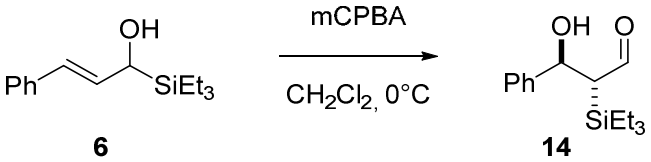


Nous avons d'abord effectué la réaction avec un léger excès de *m*CPBA (1.5éq.) dans le dichlorométhane à 0°C, et la réaction a été achevée au bout de 30 min. Nous avons d'abord tenté de purifier le produit **13** par chromatographie, mais le produit s'est dégradé sur silice. Puisque ce composé était trop instable pour être purifié, nous avons effectué un certain nombre de fonctionnalisations afin d'obtenir un ou plusieurs composé(s) stable(s) afin de le(s) caractériser complètement. Le détail de ces réactions est rapporté ci-dessous (§ 3.2.2). Il est également impossible de conserver ce composé pour une durée de plusieurs jours, et donc **13** et ses composés analogues ont toujours été synthétisés juste avant leur fonctionnalisation.

Afin de limiter la quantité de sous-produits, nous avons d'abord diminué la quantité de *m*CPBA ajoutée. Des réactions effectuées avec respectivement 1,2, 1,1 et 1 équivalent de *m*CPBA n'ont montré aucune baisse de la conversion ou de la vitesse de la réaction. Pour cette dernière, l'aldol **13** a été isolé avec un rendement de 93% et sous forme d'un seul diastéréoisomère. Cependant, nous avons noté que, à l'état pur, ce composé a tendance à se dégrader progressivement ; de manière générale, les aldols a-silylés font preuve d'une grande fragilité, ce qui rend leur analyse incertaine pour des expériences longues (RMN ^{13}C, masse).

Notre objectif suivant était de synthétiser une série d'aldols avec différents substituants en β, et d'évaluer leur compatibilité avec les conditions réactionnelles. Nous avons donc sélectionné le composé **6** comme substrat pour la réaction (Schéma 39).

Schéma 39

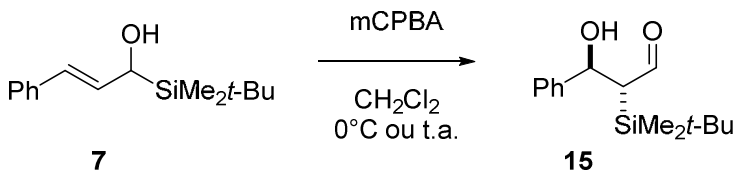


La réaction avec 1,1 équivalent de *m*CPBA a donné l'aldol **14** avec des rendements de 90-98% sous forme d'un seul isomère, pour une durée de réaction de 45 min environ. La modification de la chaîne aliphatique par un substituant aromatique ne constitue donc pas un

obstacle à la réaction. De plus, le composé **14** se présente sous forme d'un solide cristallin dont la structure nous a été confirmée par cristallographie aux rayons X. Néanmoins, s'agissant d'un produit non recristallisé, sa résolution était insuffisante pour les impératifs d'une publication.

Suite aux résultats prometteurs obtenus avec le substrat précédent, nous avons également effectué l'époxydation de l'α-hydroxyallylsilane **7** (Schéma 40). Nos objectifs étaient de vérifier la compatibilité de cette réaction avec d'autres substituants silylés et, le cas échéant, de synthétiser un aldol plus robuste que **6**.

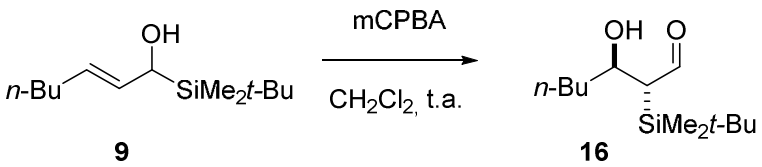
Schéma 40



Nous avons effectué un premier test dans les conditions habituelles avec 1.05 équivalent de *m*CPBA. Nous avons d'abord remarqué que la réaction était plus lente (2,5h) que pour son composé analogue **6**. Il est probable que l'augmentation de l'encombrement stérique autour du silicium diminue la vitesse du réarrangement sila-pinacolique. Cependant, le composé **15** a été obtenu à chaque fois avec de très bons rendements (91-96%) et une excellente sélectivité (un seul diastéréomère observé par RMN ^{1}H). Enfin, nous sommes parvenus à diminuer la durée de la réaction à une heure en effectuant la réaction à température ambiante, sans affecter le rendement ou la sélectivité.

En raison des difficultés rencontrées pour synthétiser le composé **7**, nous avons changé de substrat et poursuivi nos travaux sur le substrat **9** (Schéma 41).

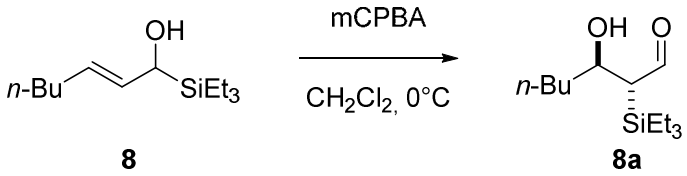
Schéma 41



Nous avons effectué cette époxydation comme précédemment à température ambiante. Dans ce cas, la modification du substituant aromatique par une chaîne alkyle a légèrement accéléré la réaction : celle-ci a été achevée en 30 min. Nous avons une fois de plus obtenu l'aldol **16** avec de très bons rendements (88-97%) sous forme d'un isomère pur. Ce composé a été largement utilisé comme substrat pour des fonctionnalisations ultérieures (§ 3.2.2).

Nous avons également utilisé **8** comme substrat pour des réactions d'époxydation (Schéma 42). En effet, la présence d'un groupe silylé moins encombré comportait certains avantages synthétiques, notamment pour la protection de l'alcool et/ou la fonctionnalisation du carbonyle.

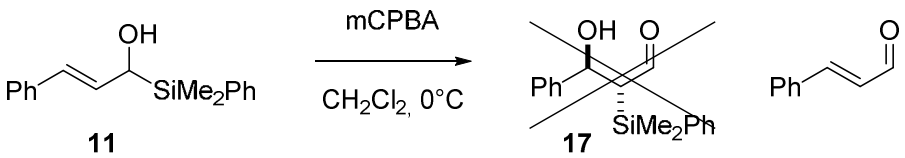
Schéma 42



Pour ce composé, nous avons repris les conditions employées précédemment pour **12** et effectué la réaction à 0°C avec 1.05 équivalent de dichlorométhane. L'aldol **8a** a été obtenu avec un rendement de 91% sous forme d'un seul isomère.

Enfin, nous avons également sélectionné le composé **11** pour effectuer la réaction d'époxydation (Schéma 43). Nous avons choisi ce substrat avec l'espoir de remplacer le composé **6** et **7** dont la synthèse donnait des rendements faibles et posait des problèmes de reproductibilité. En particulier, nous espérions obtenir un composé cristallin comme **14** que l'on puisse caractériser complètement par cristallographie aux rayons X.

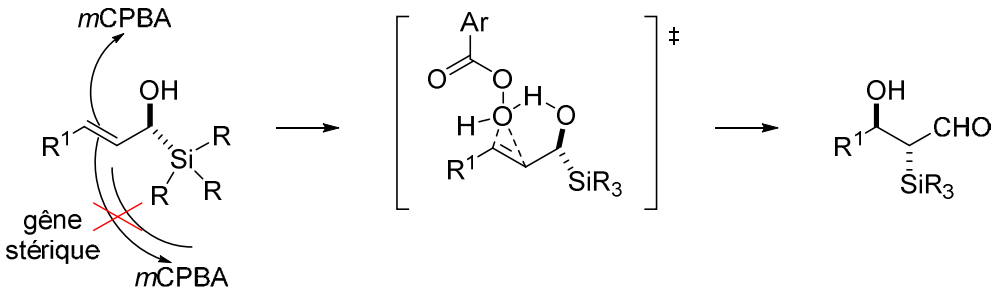
Schéma 43



Nous avons effectué cette réaction d'époxydation à 0°C comme dans les conditions initiales. Malheureusement, le réactif **11** s'est montré trop sensible aux conditions réactionnelles et s'est rapidement dégradé en plusieurs sous-produits dont le cinnamaldéhyde ; en revanche, nulle trace de l'aldol **17** n'a été détectée dans le milieu réactionnel. Nous en avons conclu que le substituant silylé DMPS était probablement trop peu encombré, facilitant ainsi l'oléfination de Peterson. De plus, en raison de la présence d'un substituant aromatique sur le silicium, il existe un risque d'oxydation de Tamao-Fleming.

Suite à ces expériences, nous avons dressé un bilan de nos résultats. Cette réaction s'effectue rapidement avec de très bons rendements, mais l'aspect le plus intéressant de cette réaction est son excellente stéréosélectivité. En effet, la diastéréosélectivité faciale de l'époxydation de α-hydroxyallylsilane doit résulter de l'influence combinée des effets électroniques et stériques du silane et de l'hydroxyle (Schéma 44).

Schéma 44



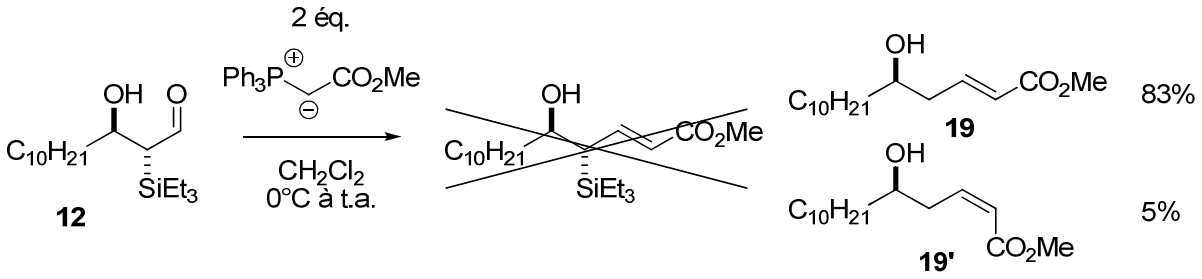
Premièrement, l'approche de l'électrophile est défavorisée du côté du silane en raison de son encombrement stérique ; deuxièmement, son approche est favorisée du côté du groupe hydroxyle en raison des liaisons hydrogène qui se créent entre les deux partenaires de la réaction. Enfin, la conjugaison entre l'orbitale σ de la liaison C-Si et le système π favorise l'approche de l'électrophile par le côté opposé au silane. La combinaison de ces facteurs pourrait expliquer la grande stéréosélectivité de cette réaction.

3.2.2. Fonctionnalisation des aldols α-silylés

3.2.2.1. Oléfination de Wittig

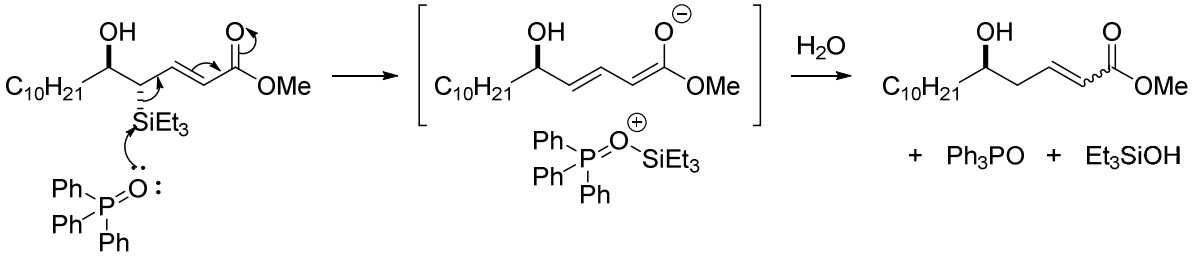
Afin de convertir les aldols α-silylés en dérivés stables, nous avons commencé par effectuer une oléfination de Wittig entre le composé **13** et l'ylure de phosphore Ph_3PCHCO_2Me. Afin d'éviter de dégrader le produit pendant le traitement aqueux, l'ylure est ajouté directement dans le milieu réactionnel. Après une nuit d'agitation, le suivi par CCM a montré une conversion totale. Après chromatographie, le composé isolé n'est cependant pas l'allylsilane **18** attendu, mais le produit de protodésilylation *E* (**19)** et son isomère minoritaire *Z* (**19'**), obtenus avec un rendement global de 62% (Schéma 45). Pour éviter la réaction de protodésilylation, nous avons effectué un suivi par CCM en répétant la réaction soit dans les mêmes conditions, soit après avoir isolé l'aldol au préalable. Ces modifications n'ont malheureusement pas eu d'incidence sur l'issue de la réaction, et les mêmes composés **19** et **19'** ont été isolés avec des rendements respectifs de 83% et 5%.

Schéma 45



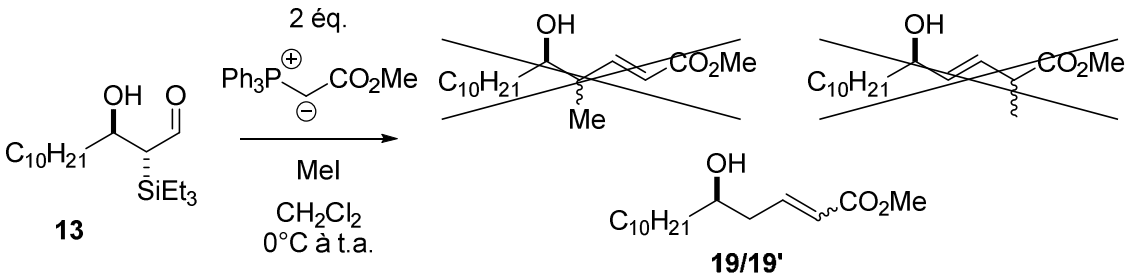
Ces deux dernières expériences prouvaient que la désilylation s'effectuait au fur et à mesure de l'avancement de la réaction d'oléfination et/ou que sa cinétique était plus rapide. Ce résultat n'est pas particulièrement étonnant en soi, sachant que le silane est en position allylique par rapport à une oléfine pauvre en électrons. Nous avons supposé que cette réaction non désirée pouvait être due à la présence de Ph_3PO, qui peut effectuer une substitution sur le silane (Schéma 46). En revanche, il est plus étonnant que cette réaction se fasse préférentiellement à l'élimination de Peterson ou l'élimination $E1_{cb}$. Il est possible toutefois que l'anion, conjugué sur l'ensemble du système π, soit trop stable pour provoquer le départ de l'ion hydroxyde.

Schéma 46



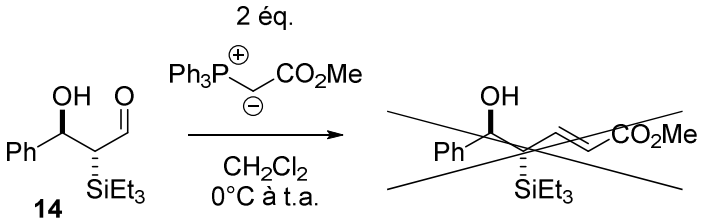
Enfin, nous avons effectué la même réaction en introduisant 1 équivalent de MeI dans la solution, avec l'intention de piéger le carbanion et d'effectuer au final une réaction cascade Wittig/alkylation (Schéma 47). Cependant, l'alkylation n'a pas eu lieu et seuls les composés **19** et **19'** ont été observés par RMN ^{1}H dans le produit brut.

Schéma 47



De façon similaire, nous avons effectué quelques tentatives d'oléfination de Wittig avec le composé **14** (Schéma 48). Nous avons diminué la température de la réaction (-30 à 0°C) ; cette fois, aucune conversion n'a été constatée par CCM.

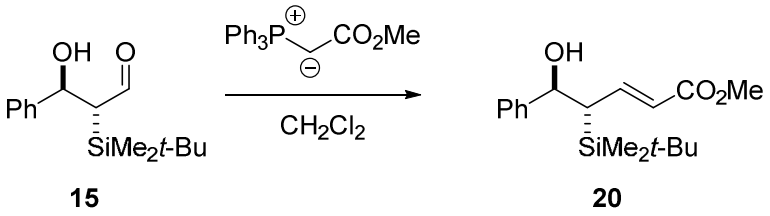
Schéma 48



Nous avons préalablement émis l'hypothèse que la perte du groupe triéthylsilyle lors des réactions d'oléfination de Wittig était due à la polarisation de la liaison C-Si par

interaction avec l'ester α,β-insaturé qui facilitait l'addition de Ph_3PO sur le silane. En admettant que cette hypothèse soit juste, nous avons estimé que cette désilylation pouvait être évitée en augmentant l'encombrement stérique autour de l'atome de silicium ; nous avons donc effectué l'oléfination de Wittig sur l'aldol **15** (Schéma 49).

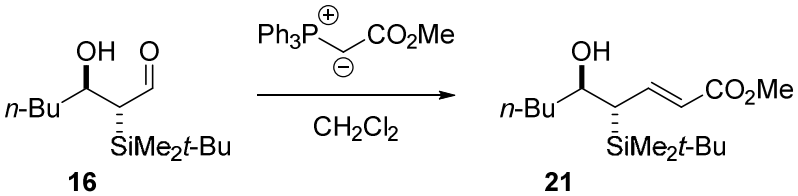
Schéma 49



Cette réaction a été d'abord effectuée avec un équivalent d'ylure de phosphonium à température ambiante. Le suivi par CCM a montré l'apparition de nouveaux produits mais la conversion restait incomplète après 22 h ; la température a donc été portée à 30°C et nous avons ajouté 0,5 équivalent d'ylure. Après 1,5 h, la réaction a été arrêtée et le produit purifié par chromatographie. Nous avons obtenu ainsi le produit **20** sous forme d'un diastéréomère *E* pur avec un rendement modeste de 33%. Nous avons ensuite légèrement augmenté la quantité d'ylure de phosphonium (2 éq.) et laissé la solution à température ambiante en augmentant la durée de celle-ci (62,5 h) pour éviter la dégradation du composé. Après purification par chromatographie, nous avons obtenu **20** avec un rendement de 50%. En raison de cette évolution positive, nous avons effectué la réaction suivante avec 4 équivalents d'ylure ; néanmoins, cette modification n'a permis qu'une amélioration négligeable puisque le rendement obtenu n'était que de 53%.

Nous avons ensuite poursuivi nos tests d'oléfination avec le composé **16**, suite aux difficultés rencontrées pour synthétiser l'α-hydroxyallylsilane **7** (Schéma 50).

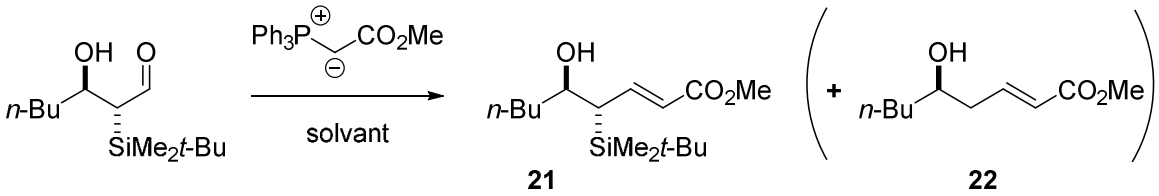
Schéma 50



D'après les résultats obtenus précédemment, nous avons décidé d'effectuer la réaction de Wittig à température ambiante dans le dichlorométhane, avec 2 équivalents d'ylure de phosphonium. De façon attendue, la réaction a été assez longue (96 h) ; après chromatographie, nous avons obtenu l'allylsilane **21** pour un rendement moyen (49%). Afin de simplifier le protocole, nous avons également tenté d'effectuer l'époxydation et l'oléfination en "one pot". Pour cela, nous avons introduit 1,2 équivalent de DIPEA après l'étape d'époxydation - afin de neutraliser l'acide *m*-chlorobenzoïque - puis l'ylure de phosphonium. Cependant, cette modification a complètement inhibé la deuxième étape.

Pour les réactions suivantes, nous avons tenté de modifier le solvant afin d'améliorer le rendement et/ou la vitesse de la réaction (Schéma 51). En effet, les réactions de Wittig d'ylures stabilisés sont connues pour être fortement dépendantes de la nature du solvant.[45]

Schéma 51



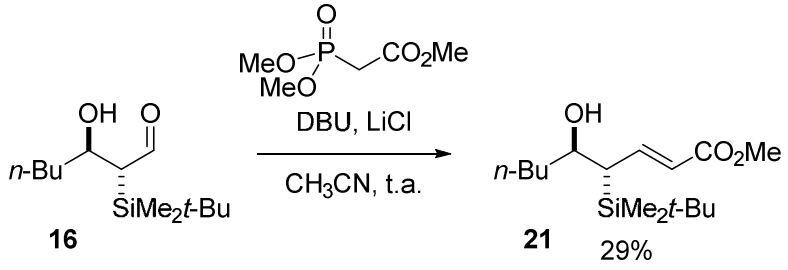
Nous avons commencé par effectuer cette réaction dans le méthanol, mais nous avons rapidement observé par CCM la disparition de l'aldol et l'apparition de sous-produits au lieu de la formation du composé attendu. La même réaction effectuée dans l'isopropanol a donné le produit **21** avec un rendement de 52% mais au prix d'une durée de 144 h. L'utilisation de toluène a nettement diminué la cinétique de la réaction, celle-ci étant incomplète après 7 jours. Enfin, nous avons effectué la réaction dans l'eau, mais nous avons observé par CCM l'apparition du produit de protodésilylation **22**.

[45] El-Batta, A.; Jiang, C.; Zhao, W.; Anness, R.; Cooksy, A. L.; Bergdahl, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5244-5259

3.2.2.2. Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons

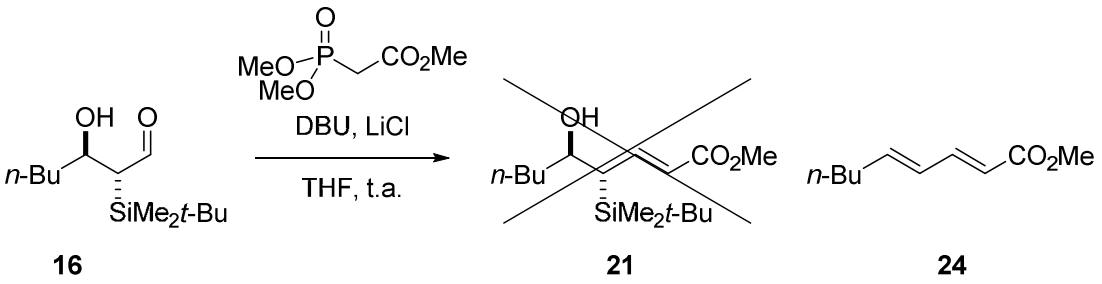
En raison du succès mitigé des différentes tentatives d'oléfination de Wittig, nous avons modifié notre approche et avons choisi de synthétiser le produit **21** par oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons. Pour éviter les éventuels problèmes de rétro-aldolisation dus à l'utilisation d'une base forte, nous avons effectué cette réaction dans les conditions de Masamune et coll.[46]

Schéma 52



Nous avons tout d'abord effectué cette réaction dans l'acétonitrile distillé (Schéma 52). Le suivi par CCM a montré la formation progressive de deux produits, l'allylsilane **21** et l'énal **23**. La réaction est cependant plus lente que la réaction d'oléfination de Wittig, et celle-ci n'a été traitée qu'après 7 jours. Enfin, après purification, **21** a été obtenu avec un rendement modeste de 29%. En parallèle, nous avons effectué la même réaction dans le THF (Schéma 53), mais au lieu du produit désiré nous avons obtenu le diène **24** issu de l'élimination de Peterson de **21**.

Schéma 53

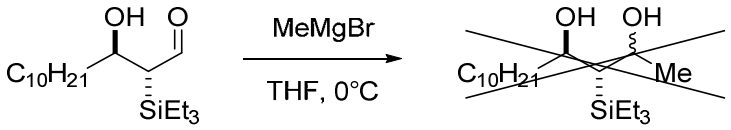


[46] Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186

3.2.2.3. Réaction de Grignard

Parmi les autres fonctionnalisations possibles, nous avons envisagé de synthétiser des diols 1,3 par addition d'un organomagnésien sur l'aldéhyde (Schéma 54). Nous souhaitions en particulier évaluer l'influence du groupe silylé sur la diastéréosélectivité faciale de l'addition sur l'aldéhyde.

Schéma 54

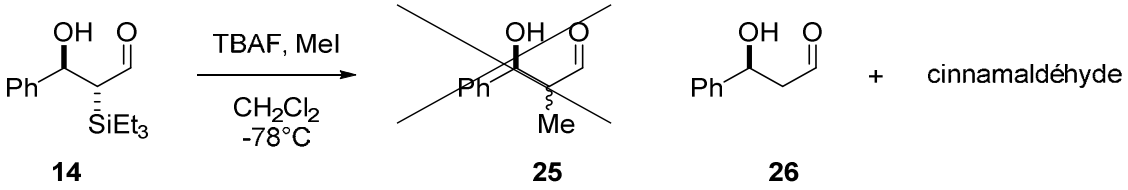


Nous avons donc effectué cette réaction avec 3 équivalents de MeMgBr dans le THF à 0°C. Le réactif a été rapidement consommé, et nous avons observé par CCM la présence de plusieurs sous-produits. L'analyse du brut par RMN ^{1}H du brut a montré, entre autres, les produits de rétro-aldolisation. Nous en avons conclu que nous devions impérativement protéger la fonction alcool avant d'effectuer cette addition. L'étude des réactions de protection a donc fait l'objet d'un paragraphe distinct (§ 3.2.2.5).

3.2.2.4. Alkylation de l'aldéhyde

Suite aux observations faites au paragraphe (*3.2.2.1*), notamment la désilylation du groupe triéthylsilyle, nous avons envisagé de tirer profit cette réaction inattendue avec l'objectif de générer un énolate d'aldéhyde par addition d'un ion fluorure sur le silane (Schéma 55). Nous avons donc introduit 5 équivalents de MeI et 1.1 équivalent de TBAF dans le milieu réactionnel ; le substrat a été consommé rapidement (<30 min). Après purification, nous avons isolé le produit de désilylation **26** et du cinnamaldéhyde mais l'aldol **25** n'a pas été détecté.

Schéma 55

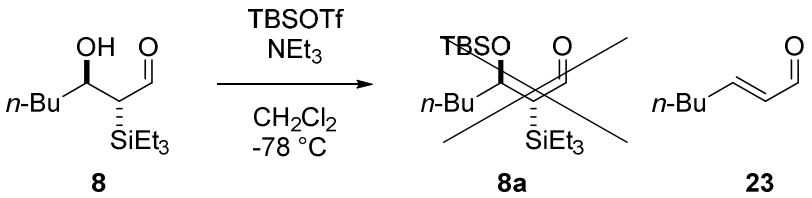


3.2.2.5. Protection

Compte tenu des résultats précédents, nous nous sommes efforcés en parallèle de protéger la fonction alcool en vue d'une fonctionnalisation ultérieure de l'aldéhyde. L'essentiel des réactions de protection ont été tentées avec les composés **8** et **16**.

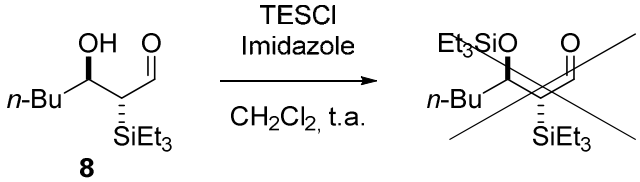
Nous avons tout d'abord tenté de protéger la fonction alcool par TBSOTf/NEt_3 dans le dichlorométhane -78°C (Schéma 56). Cependant, nous avons très rapidement observé la décomposition de **8a** en énal **23** par élimination de Peterson.

Schéma 56



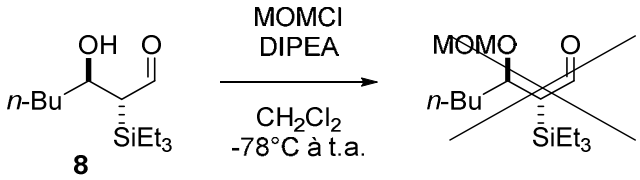
Nous avons tenté ensuite de protéger la fonction alcool par TESCl/imidazole dans le dichlorométhane à température ambiante, mais nous n'avons malheureusement pas constaté d'évolution de la réaction (Schéma 57). Il est probable que la présence du groupe triéthylsilyle à proximité de l'alcool provoque un encombrement stérique important qui inhibe fortement sa réactivité.

Schéma 57



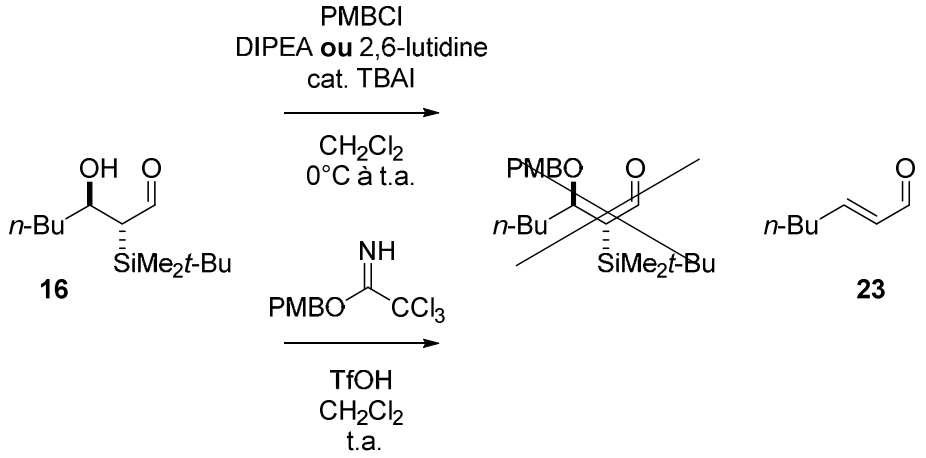
Enfin, nous avons choisi de protéger l'aldol **8a** par un groupe méthoxyméthyle (Schéma 58), à priori moins sensible à l'encombrement du substrat que les groupes protecteurs silylés. Pour éviter la dégradation du produit, nous avons introduit les réactifs à -78°C. Cependant, nous n'avons pas observé par CCM d'évolution de la réaction, hormis un début de dégradation du substrat en énal.

Schéma 58



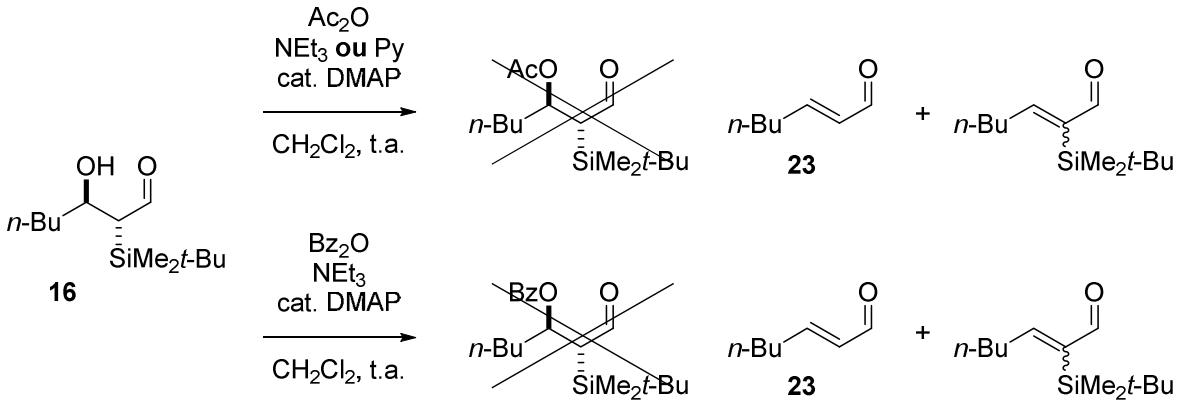
Compte tenu de ces résultats, nous avons décidé de changer de substrat modèle au profit d'un composé plus robuste et nous avons sélectionné l'aldol **16**. Nous avons d'abord choisi de protéger **16** par PMBCl/DIPEA en présence d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) ; toutefois, nous n'avons pas constaté d'évolution de la réaction à l'exception d'une lente dégradation en énal **23** (Schéma 59). La même réaction reproduite en présence de 2,6-lutidine n'a pas modifié le résultat et une fois de plus, seul le substrat et l'énal ont été observés. Nous avons tenté ensuite de protéger le substrat par le trichloroacétimidate de para-méthoxybenzyle en présence d'une quantité catalytique de TfOH. Malheureusement, le substrat s'est rapidement dégradé dans ces conditions.

Schéma 59



Nous avons ensuite tenté de protéger **16** sous forme d'acétate et de benzoate (Schéma 60). Dans le premier cas, le réactif a été consommé en 2 h, mais la RMN du brut a montré la présence de 2 énals issus de l'élimination de Peterson ou de l'élimination $E1_{cb}$ du produit de la réaction. L'emploi de pyridine, base plus faible, à la place de la triéthylamine n'a pas permis de limiter ces réactions non désirées. Dans le deuxième cas, la réaction a été plus lente (inachevée après 24 h) et les mêmes sous-produits ont été observés.

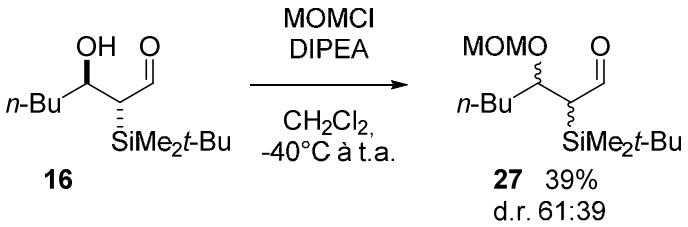
Schéma 60



Ces derniers résultats nous ont prouvé que les aldols α-silylés esters ne pouvaient pas être protégés sous forme d'esters. En effet, cette réaction transforme l'hydroxyle en groupe partant ce qui le rend d'autant plus sensible aux réactions d'élimination. De plus, ces résultats nous ont prouvé que la modification du groupe silylé n'empêchait pas ces réactions parasites, contrairement à ce qu'on a pu observer pour les réactions d'oléfination de Wittig. Nous avons

finalement choisi de protéger **16** par un groupe méthoxyméthyle. Par rapport à la même réaction effectuée précédemment avec **16**, nous avons introduit un large excès de MOMCl (6 éq.) et de DIPEA (10 éq.) afin de favoriser la réaction. Le suivi par CCM a montré une conversion significative ; après 40 h, la réaction a été arrêtée et purifiée par chromatographie. Après analyse du produit brut puis du produit purifié par RMN ^{1}H, nous avons cependant observé que le produit **27** s'était épimérisé pendant la réaction (Schéma 61).

Schéma 61



Au vu de dernier résultat, nous avons décidé d'arrêter nos recherches sur la synthèse et la fonctionnalisation d'aldols α-silylés. En effet, nos résultats ont mis en évidence le fait que ces réactions représentaient un défi synthétique où la marge de manœuvre est faible. D'une part, l'accès à la fonction alcool ou au carbonyle est difficile en raison de l'encombrement stérique du silane. D'autre part, il est connu que les composés carbonylés α-silylés sont assez fragiles, particulièrement aux conditions acides.[47] Ceci explique la difficulté de purifier ces composés par chromatographie, y compris après protection de l'alcool. L'ensemble de ces limites nous a donc amenés à consacrer nos efforts sur d'autres sujets d'étude, développés ci-dessous et dans les chapitres suivants.

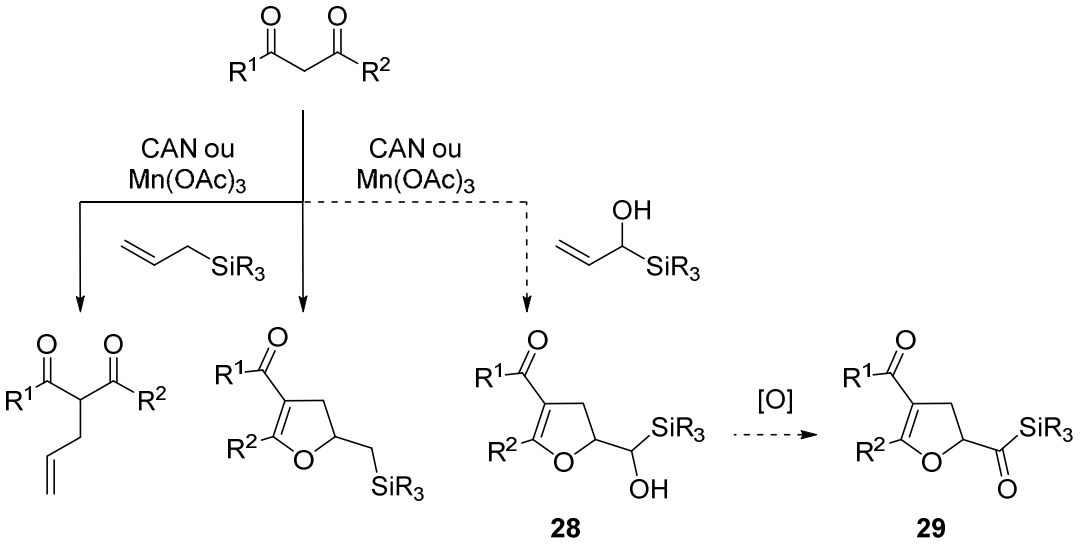
[47] Landais, Y. *Science of Synthesis* **2002**, *4*, 757-771.

4. Allylation radicalaire des α-hydroxyallylsilanes

4.1. Introduction

Les allylsilanes sont connus pour être des réactifs d'allylation très polyvalents, permettant d'effectuer cette réaction dans des conditions variées. Pourtant, la littérature ne fait aucune mention de l'usage des α-hydroxyallylsilanes pour des réactions d'allylation. Parmi l'ensemble des options possibles, nous nous sommes intéressés aux réactions d'allylation radicalaire de composés dicarbonylés 1,3 (Schéma 62).Cette réaction a été préalablement étudiée par les équipes de Hwu[48] et Flowers[49] ; ceux-ci ont pu mettre en évidence la formation de deux produits distincts, en fonction de la nature du substituant silylé et des conditions de la réaction (oxydant, solvant). Notre objectif était de mettre au point, par analogie, une méthode nous permettant de synthétiser un dihydrofuranne **28** pouvant être oxydé en acylsilane hétérocyclique **29** (Schéma 62).

Schéma 62

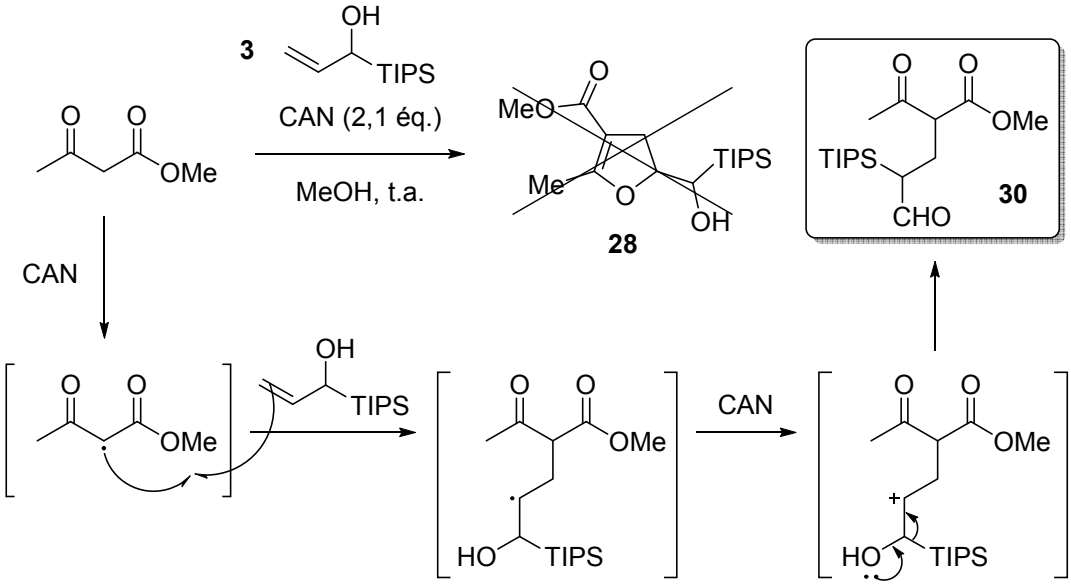


4.2. Nos résultats

[48] Hwu, J. R.; Chen, C. N.; Shiao, S.-S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 856-862.
[49] Zhang, Y. ; Raines, A. J. ; Flowers, R. A. II *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2363-2365.

Nous avons donc sélectionné le composé **3** car ce substituant silylé est connu pour favoriser la cyclisation des allylsilanes[48]. Nous avons donc effectué le couplage entre **3** et l'acétoacétate de méthyle en présence de CAN dans le méthanol à température ambiante. (Schéma 63) ; la réaction est extrêmement rapide et le réactif est consommé en moins de 5 min. Après purification, et analyse par RMN ^{1}H, nous n'avons pas obtenu le composé attendu mais un aldéhyde α-silylé **30** avec un rendement de 29%.

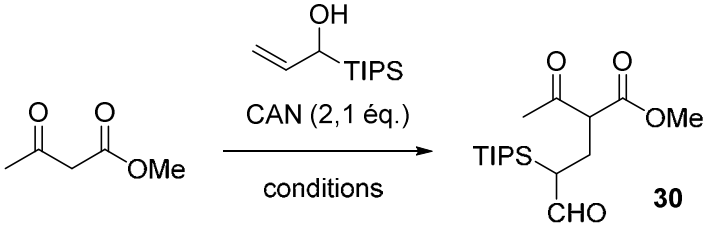
Schéma 63



A partir du composé obtenu, nous avons émis l'hypothèse d'un mécanisme permettant d'expliquer la formation de l'aldéhyde **30**. Les trois premières étapes seraient identiques à celle d'une allylation classique. Le premier équivalent de CAN oxyde le méthylène actif de l'acétoacétate de méthyle ; cette première étape est suivie de la formation de la liaison C-C par allylation radicalaire du composé **3**, suivie de l'oxydation du radical en carbocation. La dernière étape diffèrerait d'une allylation classique en raison de la présence du groupe hydroxyle et consisterait en un réarrangement sila-pinacolique en aldéhyde α-silylé (Schéma 63).

Nous avons choisi d'optimiser les conditions réactionnelles employées afin d'explorer la portée et les limites de cette nouvelle réaction (Schéma 64).

Schéma 64



Afin d'améliorer la sélectivité de l'allylation, nous avons commencé par abaisser la température à -15°C, toutes conditions égales par ailleurs. La cinétique de la réaction n'a pas été affectée et celle-ci s'est achevée aussi rapidement que précédemment. Après chromatographie, nous avons obtenu le composé **30** avec un rendement de 24%, valeur légèrement inférieure à celle obtenue précédemment. Ensuite, nous avons effectué une réaction à -78°C et introduit le CAN en solution par addition lente. Bien que la réaction soit toujours aussi rapide, cette modification n'a pas permis d'améliorer sa sélectivité et le rendement obtenu a été très faible (15%).

Puisque la diminution de la température ne permettait pas d'améliorer les rendements assez modestes de cette réaction, nous avons supposé que ceux-ci étaient dus principalement à l'acidité du CAN et de ses sous-produits. En effet, puisque les aldéhydes α-silylés sont assez sensibles aux conditions acides, il est probable que le produit de la réaction soit peu compatible avec les conditions réactionnelles. Nous avons donc décidé de revenir à température ambiante et d'effectuer la réaction en milieu diphasique CH_2Cl_2/H_2O afin de limiter le contact entre l'aldéhyde **30** et les sels de cérium. Nous avons ajouté une petite quantité de sulfate de tétrabutylammonium comme catalyseur de transfert de phase. Malheureusement, nous n'avons constaté aucun avancement par CCM.

Enfin, nous avons une fois de plus changé de solvant et effectué la réaction dans l'isopropanol. Cette modification du solvant avait pour objectif de limiter la protodésilylation du produit **30** par addition de méthanol sur le silane. En raison de la faible solubilité du CAN dans ce milieu, celui-ci a été ajouté sous forme solide directement dans la solution. Après 20 min de réaction, le brut a été purifié par chromatographie, et nous avons obtenu **30** avec un rendement de 12%.

Compte tenu de l'absence de progrès réalisés, nous n'avons pas cherché à optimiser davantage cette réaction. En effet, nous avons estimé que nous ne pourrions pas éviter la décomposition partielle du produit due aux conditions inhérentes de la réaction, et que l'aspect novateur de cette allylation particulière ne compensait pas ses importantes limites pratiques.

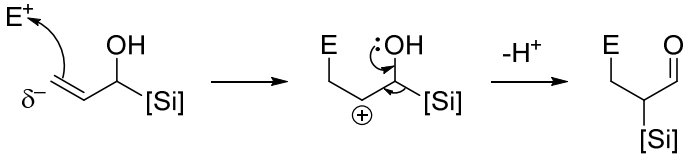
5. Conclusion générale

Dans ce chapitre, nous avons exploré plusieurs pistes afin d'exploiter le potentiel synthétique des α-hydroxyallylsilanes. En particulier, la synthèse d'aldols par une voie complémentaire s'inscrivait naturellement dans notre thème principal de recherche - la synthèse d'aldols au moyen de dérivés organosilylés. Nous avons donc synthétisé une série d'aldols α-silylés avec d'excellents rendements et sélectivités. Néanmoins, la fonctionnalisation de ces composés a montré d'importantes limites synthétiques et pratiques.

Indépendamment, nous avons découvert que ces α-hydroxyallylsilanes pouvaient servir de substrats pour des réactions d'allylation radicalaires, et donner ainsi des aldéhydes α-silylés. Cette réaction inattendue et intéressante à première vue, a le défaut de donner un produit peu compatible avec les conditions réactionnelles.

En dépit de ces limitations, ce travail a nous permis de mettre en évidence certaines tendances générales de la réactivité des α-hydroxyallylsilanes. En particulier, la réaction de ces composés avec des électrophiles donne un intermédiaire instable qui se réarrange spontanément en composé carbonylé α-silylé (Schéma 65).

Schéma 65



D'après ces observations, les α-hydroxyallylsilanes peuvent être donc considérés comme des synthons d'homoénolates, rejoignant ainsi le constat de Kuwajima et coll.37

CHAPITRE 2

Partie expérimentale

General Information:

All anhydrous reactions were performed in heat gun-dried round-bottomed flasks or Schlenk tubes under a dry argon or nitrogen atmosphere. Air and moisture-sensitive compounds were introduced via syringes or cannulae, using standard inert atmosphere techniques. In addition, the gas stream was passed through glass cylinder filled with P_2O_5 to remove any traces of residual moisture. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using E. Merck silica gel plates and components were visualized by illumination with short-wavelength UV light and/or staining (*p*-anisaldehyde or basic $KMnO_4$). All aldehydes were distilled right before use. All other reagents were used as they received from commercial suppliers, unless otherwise noted. THF was dried over sodium-benzophenone and distilled prior to use. Anhydrous CH_2Cl_2 was prepared by refluxing in the presence of CaH_2 and distilled right before use unless otherwise noted.

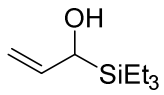
^{1}H NMR spectra were recorded at 300 and 400 MHz, and ^{13}C NMR spectra were recorded at 75 and 100 MHz, respectively in $CDCl_3$ or C_6D_6. All ^{13}C data correspond to proton decoupled spectra $^{13}C\{^1H\}$ NMR. $CDCl_3$ was systematically deactivated through a short pad of alumina prior to any analysis. The residual peak of $CHCl_3$ was set at 7.26 ppm for ^{1}H NMR and the central peak of $CDCl_3$ was set at 77.16 ppm for ^{13}C NMR. The residual peak of C_6D_6 was set at 7.15 ppm for ^{1}H NMR and the central peak for C_6D_6 was set at 128.06 ppm for ^{13}C NMR.

General procedure for the synthesis of α-hydroxyallylsilanes

A round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar is sealed with a septum and the allylic alcohol (1.05 equiv.) is introduced under nitrogen flush. Then freshly distilled THF is introduced and the solution cooled down in an acetone/liquid nitrogen bath at -50°C. Then *n*-BuLi (1.1 equiv.) is added with a syringe. The reaction is stirred during approximately 30 min, warming up to -20°C. Next, the chlorosilane (1 equiv) is added with a syringe and the reaction is stirred overnight, warming up to room temperature. The reaction is monitored by TLC with a 95:5 pentane/Et_2O mixture. The solution is cooled down at -78°C under nitrogen flush, and then *s*-BuLi (1.1 equiv) is added dropwise with a syringe pump. After addition, the reaction is stirred during 5 to 45 min, and allowed to warm to -60°C. The reaction is monitored by TLC with a 95:5 pentane/Et_2O mixture. When the silylated allylic alcohol is

consumed, the cold solution is quenched with a saturated NH_4Cl solution. Special attention must be paid to the solution pH, and the latter must be immediately neutralized if necessary with a mild acidic or basic solution. The solution is introduced in a separatory funnel and the organic layer is washed with H_2O to remove the remaining THF. The organic layer is dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated at reduced pressure (40°C, 700 mbar) then shortly (2-5 min) at high vacuum to remove the residual hexanes.

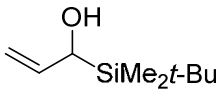
(+/-)-1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (1)



Chemical Formula: $C_9H_{20}OSi$
Exact Mass: 172,128
Molecular Weight: 172,343

Following the general procedure, allyl alcohol (1.994g, 34.4 mmol) is introduced in a 100 mL flask. Then 34 mL of freshly distilled THF are introduced and the solution is cooled to -50°C. Then *n*-BuLi (24 mL, 37.8 mmol) is added, followed by TESCl (5.004 g, 33.2 mmol), and is stirred overnight at room temperature. The reaction is monitored by TLC with a 95:5 pentane/Et_2O mixture. Next, the solution is cooled down at -78°C then *s*-BuLi (27 mL, 37.8 mmol) is added dropwise with a syringe pump. After addition, the reaction is stirred during 5 min. Once the silylated allyl alcohol is consumed, the cold solution is transferred via a cannula by nitrogen overpressure in a 500 mL Erlenmeyer flask containing a saturated solution of NH_4Cl at 0°C under stirring. The solution is introduced in a separatory funnel and the organic layer is washed 6 times with 100 mL H_2O to remove the remaining THF. The organic layer is dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated at reduced pressure (40°C, 700 mbar) then at high vacuum (2-4 min) to remove the residual hexanes. The product appeared as colorless oil (4.950g, 28.7 mmol, 86%), and didn't need further purification.

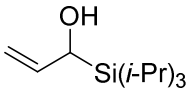
(+/-)-1-(*tert*-butyldimethylsilyl)prop-2-en-1-ol (2)



Chemical Formula: $C_9H_{20}OSi$
Exact Mass: 172,128
Molecular Weight: 172,343

For the reaction procedure, see *Org. Lett*. **2013**, *15***,** 1524-1527.

(+/-)-1-(triisopropylsilyl)prop-2-en-1-ol (3)

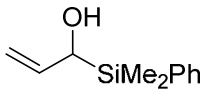


Chemical Formula: $C_{12}H_{26}OSi$
Exact Mass: 214,175
Molecular Weight: 214,424

Following the general procedure, the reaction was performed at 34.4 mmol scale of chlorosilane. After addition of *s*-BuLi, the reaction is stirred at -60°C for 45 min. The reaction is then quenched with a saturated NH_4Cl solution, diluted with pentane, washed three times with H_2O, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude mixture is then purified by column chromatography using pentane/Et_2O 100:0 to 95:5 as eluent, affording 4.047 g (18.9 mmol, 55%) of **3** as pale yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.20 (ddd, *J* = 17.1, 10.7, 5.1 Hz, 1H), 5.14 (ddd, *J* = 17.2, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 5.00 (ddd, *J* = 10.7, 2.2, 1.5 Hz, 1H), 4.37 (dq, *J* = 5.1, 2.4 Hz, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 3H), 1.11 (td, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 18H).

(+/-)-1-(dimethylphenylsilyl)prop-2-en-1-ol (4)

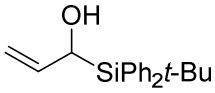


Chemical Formula: $C_{11}H_{16}OSi$
Exact Mass: 192,097
Molecular Weight: 192,333

Following the general procedure, the reaction was performed at 20.0 mmol scale of chlorosilane. After addition of *s*-BuLi, the reaction is stirred at -60°C for 10 min. The reaction is then quenched with a saturated NH_4Cl solution, diluted with pentane, washed three times with H_2O, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 3.482 g (18.1 mmol, 90%) of **4** as pale yellow, viscous oil. This compound didn't need further purification.

^{1}H NMR (300 MHz, Toluene-d_8) δ 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 5.84 (ddd, *J* = 17.2, 10.7, 5.0 Hz, 1H), 5.00 (dt, *J* = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 4.88 (dt, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 0.28 (s, 3H), 0.24 (s, 3H).

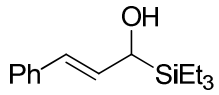
(+/-)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyl)prop-2-en-1-ol (10)



Chemical Formula: $C_{19}H_{24}OSi$
Exact Mass: 296,160
Molecular Weight: 296,485

For the reaction procedure, see *Org. Lett*. **2013**, *15***,** 1524-1527.

(+/-)-(*E*)-3-phenyl-1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (6)

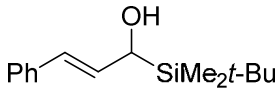


Chemical Formula: $C_{15}H_{24}OSi$
Exact Mass: 248,16
Molecular Weight: 248,44

Following the general procedure, the reaction was performed at 14.9 mmol scale of cinnamyl alcohol. After addition of *s*-BuLi, the reaction is stirred at -60°C for 1 hour. The reaction is then quenched with a saturated NH_4Cl solution, diluted with pentane, washed three times with H_2O, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude mixture is then purified by column chromatography using pentane/Et_2O 100:0 to 80:20 as eluent, affording 1.181 g (4.75 mmol, 32%) of compound **6** as pale yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.46 – 6.39 (m, 1H), 6.34 (dd, *J* = 15.9, 5.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 1.04 – 0.97 (m, 9H), 0.63 (dtd, *J* = 8.4, 7.5, 3.4 Hz, 6H).

(+/-)-(*E*)-3-phenyl-1-(tert-butyldimethylsilyl)prop-2-en-1-ol (7)

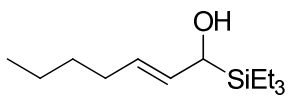


Chemical Formula: $C_{15}H_{24}OSi$
Exact Mass: 248,160
Molecular Weight: 248,441

Following the general procedure, the reaction was performed at 7.62 mmol scale of cinnamyl alcohol. After addition of *s*-BuLi, the reaction is stirred at -60°C for 1 hour. The reaction is then quenched with a saturated NH_4Cl solution, diluted with pentane, washed three times with H_2O, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude mixture is then purified by column chromatography using pentane/Et_2O 99.5:0.5 to 80:20 as eluent, affording 266 mg (1.07 mmol, 14%) of compound **7** as pale yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 15.9, 4.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 138.2, 133.3, 128.9, 127.1, 126.4, 125.8, 67.4, 27.2, 17.3, -7.2, -8.7.

(+/-)-(*E*)-1-(triethylsilyl)hept-2-en-1-ol (8)

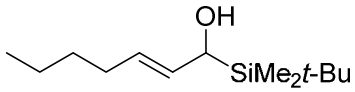


Chemical Formula: $C_{13}H_{28}OSi$
Exact Mass: 228,19
Molecular Weight: 228,45

Following the general procedure, the reaction was performed at 8.77 mmol scale of hept-2-ene-1-ol. After addition of *s*-BuLi, the reaction is stirred at -60°C for 30 min. The reaction is then quenched with a saturated NH_4Cl solution, diluted with pentane, washed three times with H_2O, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude mixture is then purified by column chromatography using pentane/Et_2O 99.5:0.5 to 95:5 as eluent, affording 1.757 g (7.69 mmol, 88%) of compound **8** as colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 5.63 (ddt, *J* = 15.3, 6.3, 1.3 Hz, 1H), 5.42 (dtd, *J* = 15.3, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 3.94 (dq, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.39 – 1.22 (m, 4H), 1.07 – 1.00 (m, 9H), 0.92 – 0.86 (m, 3H), 0.65 (dtd, *J* = 8.4, 7.5, 3.7 Hz, 6H).

(+/-)-(*E*)-1-(triethylsilyl)hept-2-en-1-ol (9)

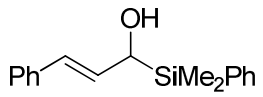


Chemical Formula: $C_{13}H_{28}OSi$
Exact Mass: 228,191
Molecular Weight: 228,451

Following the general procedure, the reaction was performed at 14.7 mmol scale of hept-2-ene-1-ol. After addition of *s*-BuLi, the reaction is stirred at -60°C for 7 h. The reaction is then quenched with a saturated NH_4Cl solution, diluted with pentane, washed three times with H_2O, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude mixture is then purified by column chromatography using pentane/Et_2O 99.5:0.5 to 95:5 as eluent, affording 2.367 g (10.4 mmol, 71%) of compound **9** as colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 5.60 (ddt, *J* = 15.3, 6.4, 1.3 Hz, 1H), 5.38 (dtd, *J* = 15.3, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.99 (dtt, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 1.35 – 1.19 (m, 5H), 1.03 (s, 9H), 0.90 – 0.85 (m, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.03 (s, 3H).

(+/-)-(*E*)-1-(dimethylphenylsilyl)-3-phenylprop-2-en-1-ol (11)

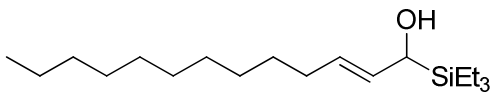


Chemical Formula: $C_{17}H_{20}OSi$
Exact Mass: 268,13
Molecular Weight: 268,43

A 50 mL round-bottom flask is charged with 1.18 g (169 mmol, 5 equiv) of lithium pellets and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask is sealed with a septum and flushed with argon. Then 20 mL of freshly distilled THF are introduced with a syringe and the solution is sonicated by ultrasound to break the oxide layer from lithium pellets. Next, DMPSCl (5.756 g, 33.7 mmol, 1 equiv) is introduced with a syringe. The argon stream is stopped and the reaction is stirred for 72 h. This solution is then transferred by argon overpressure via cannula in a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stir bar. Freshly distilled THF is then added and the solution is cooled to -78°C. Then cinnamaldehyde (6.680 g, 50.6 mmol, 1.5 equiv) is introduced under argon flush. The reaction is monitored by TLC using a 90:10 pentane/Et_2O mixture. After 10 min, the reaction is quenched with a saturated NH_4Cl solution, diluted with pentane, washed three times with H_2O, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude mixture is then purified by column chromatography using pentane/Et_2O 100:0 to 0:100, affording 889 mg (3.31 mmol, 10%) of **11** as pale yellow/orange viscous oil.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.21 (td, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 6H), 7.13 – 6.96 (m, 2H), 6.39 (dd, *J* = 15.8, 1.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.32 (s, 3H), 0.28 (s, 3H).

(+/-)-(*E*)-1-(triethylsilyl)tridec-2-en-1-ol (12)



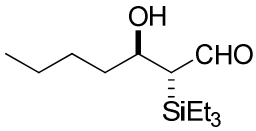
Chemical Formula: $C_{19}H_{40}OSi$
Exact Mass: 312,28
Molecular Weight: 312,61

For the reaction procedure, see *Org. Lett*. **2013**, *15***,** 1524-1527.

General procedure for the epoxydation of α-hydroxyallylsilanes

A round-bottom flask is charged with the α-hydroxyallylsilane and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask is sealed with a septum and flushed with nitrogen. Then, freshly distilled CH_2Cl_2 is added with a syringe; the solution is stirred and cooled at 0°C. Next, *m*CPBA (1.05 – 1.5 equiv, in solution in CH_2Cl_2) is added dropwise under nitrogen flush. The gas stream is then stopped and the reaction is monitored by TLC with a 80:20 pentane/Et_2O mixture. After completion, the solution is quenched with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The solution is poured in a separatory funnel, and the aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic phases are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The α-silyl aldol is used in the next step without further purification.

(+/-)-(*anti*)-3-hydroxy-2-(triethylsilyl)heptanal (8a)

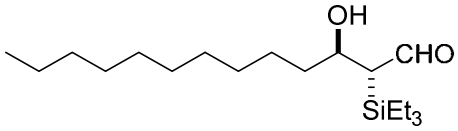


Chemical Formula: $C_{13}H_{28}O_2Si$
Exact Mass: 244,19
Molecular Weight: 244,45

Following the general procedure mentioned above, the reaction was performed at 0.440 mmol scale of compound **8** at 0°C. After 45 min, the reaction is quenched with a sodium bicarbonate solution. The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2, and the combined organic phases are dried, filtered and concentrated under reduced pressure, affording **8a** (99 mg, 0.405 mmol, 92%) as colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (dd, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 3.4, 2.6 Hz, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 1H), 1.56 – 1.22 (m, 6H), 1.03 – 0.95 (m, 9H), 0.93 – 0.86 (m, 3H), 0.79 – 0.69 (m, 6H).

(+/-)-(*anti*)-3-hydroxy-2-(triethylsilyl)tridecanal (13)

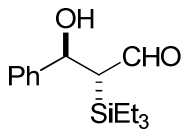


Chemical Formula: $C_{19}H_{40}O_2Si$
Exact Mass: 328,280
Molecular Weight: 328,612

Following the general procedure mentioned above, the reaction was performed at 0.624 mmol scale of compound **12** at 0°C. After 30 min, the reaction is quenched with a sodium bicarbonate solution. The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2, and the combined organic phases are dried, filtered and concentrated under reduced pressure, affording **13** (194 mg, 0.590 mmol, 95%) as pale yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.65 (dd, *J* = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.40 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 1.29 (s, 19H), 0.93 – 0.85 (m, 12H), 0.64 – 0.55 (m, 6H).

(+/-)-(*anti*)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(triethylsilyl)propanal (14)

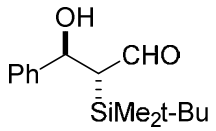


Chemical Formula: $C_{15}H_{24}O_2Si$
Exact Mass: 264,15
Molecular Weight: 264,44

Following the general procedure mentioned above, the reaction was performed at 0.394 mmol scale of compound **6** at 0°C → r.t. After 30 min, the reaction is quenched with a sodium bicarbonate solution. The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2, and the combined organic phases are dried, filtered and concentrated under reduced pressure, affording **14** (102 mg, 0.386 mmol, 98%) as white crystalline solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (dd, *J* = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.12 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 0.98 – 0.91 (m, 9H), 0.69 – 0.53 (m, 6H).

(+/-)-(*anti*)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(tert-butyldimethylsilyl)propanal (15)



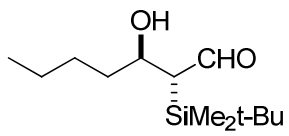
Chemical Formula: $C_{15}H_{24}O_2Si$
Exact Mass: 264,155
Molecular Weight: 264,440

Following the general procedure mentioned above, the reaction was performed at 0.242 mmol scale of compound **7** at r.t. After 30 min, the reaction is quenched with a sodium bicarbonate

solution. The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2, and the combined organic phases are dried, filtered and concentrated under reduced pressure, affording **15** (62 mg, 0.234 mmol, 97%) as colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.51 (dd, *J* = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (ddt, *J* = 7.5, 1.5, 0.7 Hz, 2H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 4.87 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 3.5, 3.0 Hz, 1H), 0.78 (s, 9H), 0.42 (brs, 1H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

(+/-)-(*anti*)-2-(tert-butyldimethylsilyl)-3-hydroxyheptanal (16)



Chemical Formula: $C_{13}H_{28}O_2Si$
Exact Mass: 244,19
Molecular Weight: 244,45

Following the general procedure mentioned above, the reaction was performed at 0.219 mmol scale of compound **7** at r.t. After 50 min, the reaction is quenched with a sodium bicarbonate solution. The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2, and the combined organic phases are dried, filtered and concentrated under reduced pressure, affording **16** (48 mg, 0.196 mmol, 90%) as colorless oil.

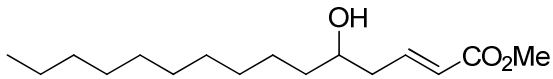
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.67 (dd, *J* = 2.9, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.43 – 1.12 (m, 5H), 0.88 – 0.82 (m, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

General procedure for olefination of α-silyl aldols

A round-bottom flask is charged with the α-silyl aldol and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask is sealed with a septum and flushed with nitrogen. Then, freshly distilled CH_2Cl_2 is added with a syringe and the preformed phosphorus ylide (1 – 4 equiv.) is added in solution in

CH_2Cl_2 with a syringe. The gas stream is stopped and the reaction is stirred at room temperature unless otherwise noted. The reaction is monitored by TLC using pentane/AcOEt 90:10 or 80:20. After completion, the reaction is quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2, the combined organic phases are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is then purified by column chromatography.

(+/-)-(*E*)-methyl 5-hydroxypentadec-2-enoate (19)

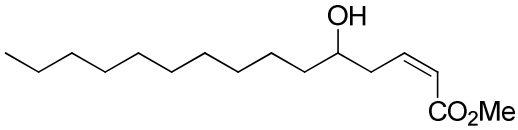


Chemical Formula: $C_{16}H_{30}O_3$
Exact Mass: 270,22
Molecular Weight: 270,41

Following the general procedure mentioned above, the reaction was performed at 0.597 mmol scale of compound **12** at 0°C → r.t. After 15 h, the solution is quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2, the combined organic phases are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is then purified by column chromatography with pentane/AcOEt 92:8 to 86:14, affording 130 mg (0.481 mmol, 81%) of *E* compound **19** and 8 mg (0.030 mmol, 5%) of *Z* compound **19'**.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.14 – 7.00 (m, 1H), 5.90 (dt, *J* = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 40.4 Hz, 18H), 0.91 (td, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H).

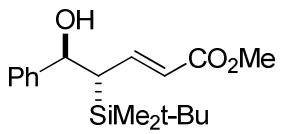
(+/-)-(*Z*)-methyl 5-hydroxypentadec-2-enoate (19')



Chemical Formula: $C_{16}H_{30}O_3$
Exact Mass: 270,22
Molecular Weight: 270,41

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 6.13 (dt, *J* = 11.5, 7.6 Hz, 1H), 5.85 (dt, *J* = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.83 – 2.76 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.44 – 1.18 (m, 17H), 0.95 – 0.88 (m, 3H).

(+/-)-(*anti,E*)-methyl 4-(tert-butyldimethylsilyl)-5-hydroxy-5-phenylpent-2-enoate (20)

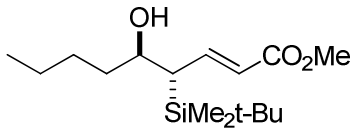


Chemical Formula: $C_{18}H_{28}O_3Si$
Exact Mass: 320,18
Molecular Weight: 320,50

Following the general procedure mentioned above, the reaction was performed at 0.182 mmol scale of compound **15** at r.t with 4 equivalents of phosphorus ylide. After 96 h, the solution is quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2, the combined organic phases are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is then purified by column chromatography with pentane/Et_2O 100:0 to 80:20, affording 31 mg (0.097 mmol, 53%) of *E* compound **20**.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.58 (dd, *J* = 15.7, 11.5 Hz, 1H), 7.16 – 6.94 (m, 5H), 5.65 (dd, *J* = 15.7, 0.7 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.13 (dtd, *J* = 11.5, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 1.17 (dd, *J* = 3.2, 1.7 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

(+/-)-(*anti,E*)- methyl 4-(tert-butyldimethylsilyl)-5-hydroxynon-2-enoate (21)

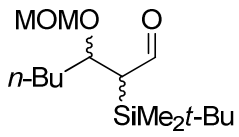


Chemical Formula: $C_{16}H_{32}O_3Si$
Exact Mass: 300,21
Molecular Weight: 300,51

Following the general procedure mentioned above, the reaction was performed at 0.196 mmol scale of compound **16** at r.t with 2 equivalents of phosphorus ylide. After 96 h, the solution is quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2, the combined organic phases are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is then purified by column chromatography with pentane/Et_2O 100:0 to 80:20, affording 29 mg (0.097 mmol, 49%) of *E* compound **21**.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.49 (dd, *J* = 15.7, 11.6 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 15.7, 0.7 Hz, 1H), 3.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.90 (ddd, *J* = 11.6, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 1.41 – 1.14 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.72 (dd, *J* = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

(+/-)-2-(tert-butyldimethylsilyl)-3-(methoxymethoxy)heptanal (27)



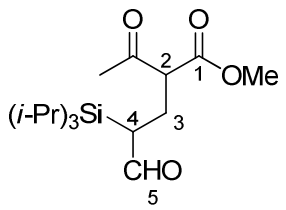
Chemical Formula: $C_{15}H_{32}O_3Si$
Exact Mass: 288,21
Molecular Weight: 288,50

A 10 mL round-bottom flask is charged with **16** (99 mg, 0.405 mmol), DIPEA (566 mg, 4.38 mmol) and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask is sealed with a septum, flushed with argon and 4 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 are introduced. Then MOMCl (200 µL, 2.63 mmol) are introduced with a syringe. The reaction is stirred at room temperature and the reaction is monitored by TLC using a 80:20 pentane/Et_2O mixture. After 6 days, the solution is quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2, the combined organic phases are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is then purified by column chromatography with pentane/Et_2O 100:0 to 90:10, affording **27/27'** as a 62:38 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.79 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.04 (dt, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.83 (dd, *J* = 4.5, 3.9 Hz, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.36 – 1.10 (m, 5H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (m, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

The characteristic peaks for the minor isomer were found at 9.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.57 (m, 1H), 3.94 (dt, J = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.65 – 2.61 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum.

(+/-)-methyl 2-acetyl-5-oxo-4-(triisopropylsilyl)pentanoate (30)



Chemical Formula: $C_{17}H_{32}O_4Si$
Exact Mass: 328,21
Molecular Weight: 328,52

A 25 mL round-bottom flask equipped with an egg-shaped magnetic stir bar is charged with **3** (100 mg, 0.464 mmol, 1.1 equiv.), methyl acetoacetate (49 mg, 0.422 mmol), and 4 mL MeOH. The flask is flushed with argon to eliminate O_2 and the solution is stirred at room temperature. Next, CAN (486 mg, 0.886 mmol, 2.1 equiv.) in solution in 5 mL of MeOH is added dropwise with a syringe. The orange colour of the CAN solution disappears immediately as the reactant is consumed, and remains when it is introduced in excess. The reaction is monitored by TLC with a pentane/AcOEt 90:10 mixture. After 5 min, the reaction is quenched with brine, diluted with Et_2O and the aqueous phase is extracted three times with Et_2O. The combined organic fractions are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated at reduced pressure, affording 208 mg of crude mixture. The latter is purified by column chromatography using pentane/AcOEt 99:1 to 80:20, affording 45 mg (0.118 mmol, 28%) of **30** as a 63:27 mixture of diastereomers.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.62 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.79 – 2.58 (m, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.15 – 1.08 (m, 3H), 0.98 (td, J = 1.7, 0.8 Hz, 18H).

The characteristic peaks for the minor diastereomer were found at 9.65 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 0.96 (s, 18H) in the ^{1}H NMR spectrum.

CHAPITRE 3

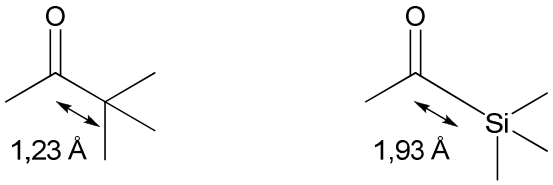
Synthèse d'aldols à partir de β-hydroxyacylsilanes et application à la synthèse de polycétides

1. Introduction

Au cours de nos travaux précédents, nous avons essayé en premier lieu de mettre au point une version énantiosélective de la réaction d'isomérisation-aldolisation, mais les résultats obtenus ont été en deçà de nos attentes, dus au moins en partie à la présence de nombreuses espèces réactives et compétitives dans le milieu réactionnel. Le deuxième chapitre avait pour objectif de valoriser les α-hydroxyallylsilanes, en particulier pour la synthèse d'aldols α-silylés au moyen de réactions d'époxydation. Dans ce troisième chapitre, nous avons souhaité tirer le meilleur parti des propriétés particulières des acylsilanes, dans l'objectif d'effectuer des réactions d'aldolisation itératives.

Du point de vue des applications synthétiques, les acylsilanes sont des groupes fonctionnels relativement peu employés, mais néanmoins connus pour leur grande polyvalence[50]. Afin de mieux comprendre leur réactivité, il semble logique de les comparer à d'autres composés carbonylés. Etant donné la place du silicium dans le tableau périodique (groupe 14), il est tentant de comparer les acylsilanes aux cétones, mais certaines caractéristiques propres aux acylsilanes tendent à les différencier. Tout d'abord, le silicium a une électronégativité de 1,9 contre 2,55 pour le carbone selon l'échelle de Pauling. Par comparaison avec celui d'une cétone, le carbonyle d'un acylsilane est donc électroniquement enrichi par un fort effet inductif donneur en provenance de l'atome de silicium, ce qui le rend moins réactif qu'une cétone vis-à-vis des nucléophiles. La longueur de la liaison $C_{(C=O)}$-Si (1,926 Å) est en revanche plus importante que celle d'une cétone (1,23 Å) (Figure 2). Ceci implique que pour deux espèces analogues portant les mêmes substituants, l'encombrement stérique autour du carbonyle est moindre pour un acylsilane que pour une cétone.

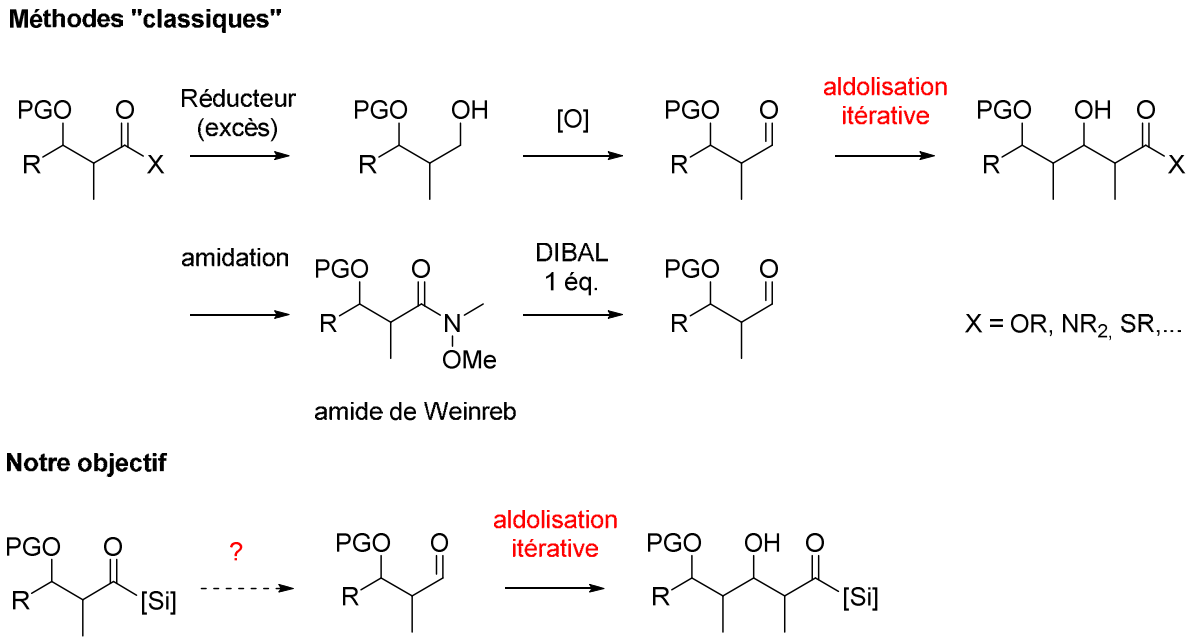
Figure 2



[50] Zhang, H.-J.; Priebbenow, D. L.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 8540

Surtout, les acylsilanes sont aussi des équivalents d'aldéhydes du point de vue du degré d'oxydation du carbonyle (C au degré d'oxydation +I). Ceci implique qu'il n'est à priori pas nécessaire de passer par une transformation impliquant des réactions d'oxydoréduction. Partant de ce constat, nous avons cherché à mettre au point et à valoriser la transformation d'acylsilanes en aldéhydes, afin d'effectuer des réactions d'aldolisation itératives sur un même substrat (Schéma 66). Pour rappel, l'introduction d'un substituant silylé sur ces analogues d'aldols avait, parmi d'autres objectifs, celui d'imposer la configuration *Z* de l'énol intermédiaire et obtenir ainsi un composé de configuration *syn*. Pour cela, nous avons repris des méthodes existantes pour réaliser cette transformation, et essayé de développer une méthode nouvelle plus appropriée.

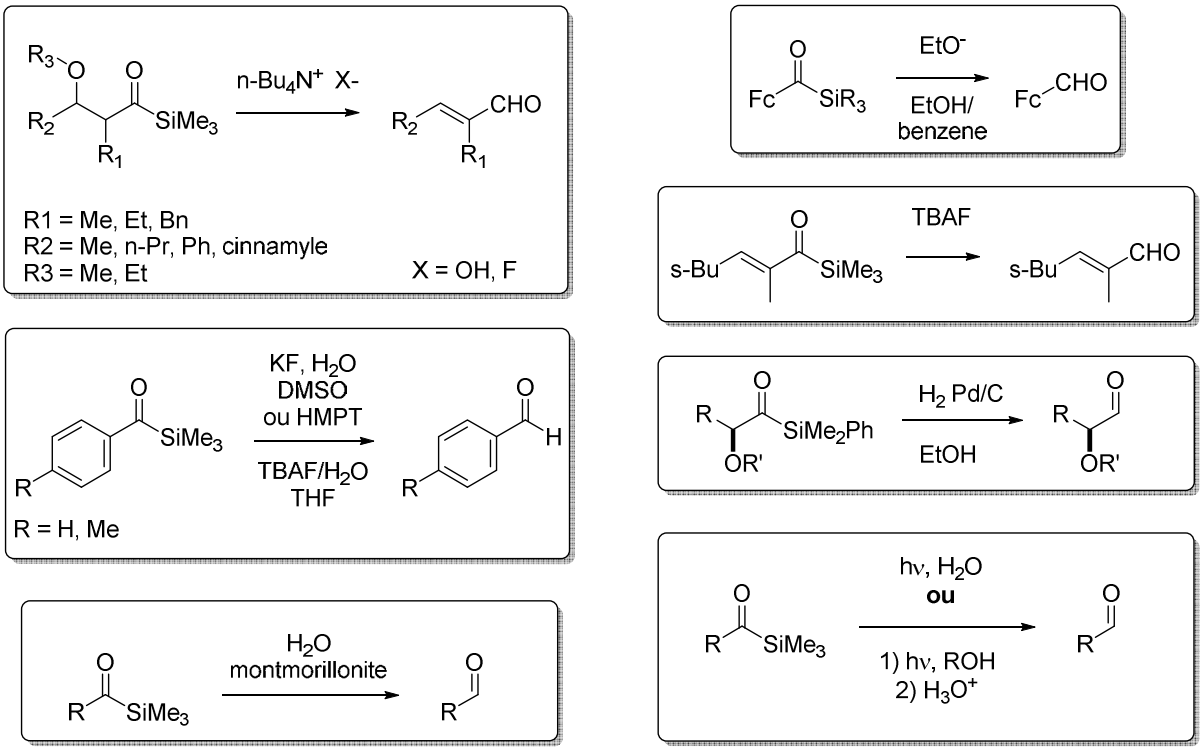
Schéma 66



2. Revue des méthodes existantes dans la littérature

En préambule de nos travaux, nous avons entrepris de lister et trier, parmi les méthodes de la littérature, celles qui permettent de transformer des acylsilanes en aldéhydes (Schéma 67).

Schéma 67



Une partie de ces méthodes s'appuie sur des réactions de protodésilylation en présence d'une base[51,52] ou d'ions fluorures[53]. Un exemple intéressant de clivage d'acylsilane par hydrogénation catalytique au Pd/C a été rapporté par Panek et coll.[54] Bonini et coll.[55] ont quant à eux utilisé l'aluminohydrure de lithium pour réduire des ferrocenoysilanes. Des acylsilanes ont été transformés en aldéhydes par hydrolyse en présence de montmorillonite[56]. Enfin, plusieurs groupes ont transformé des acylsilanes en aldéhydes par clivage photolytique en milieu protique.[57]

A première vue, nous avions un choix assez important pour transformer nos acylsilanes en leurs aldéhydes correspondants. Cependant, nous devions prendre en compte le

---

[51] Sato, T.; Arai, M.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *89*, 5827-5828.
[52] Sharma, H. K.; Vincenti, S. P.; Vicari, R.; Cervantes, F.; Pannell, K. H. *Organometallics* **1990**, *9*, 2109-2116.
[53] (a) Schinzer, D.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1881-1884. (b) Miller, J. A.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6217-6219. (c) Bulman Page, P. C.; Rosenthal, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2527-2528.
[54] (a) Cirillo, P. F.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 457-460. (b) Panek, J. S.; Cirillo, P. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3055-3063.
[55] Bonini, B. F.; Comes-Francini, M.; Fochi, M.; Mazzanti, G.;Ricci, A.; Alberti, A.; Macciantelli, D.; Marcaccio, M.; Roffia, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 543-550.
[56] Patrocinio, A. F.; Moran, P. J. S. *J. Chem. Res., Synop.* **2000**, 404-405.
[57] (a) Bourque, R. A.; Davis, P. D.; Dalton, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 697-699. (b) Svarovski, S. A.; Taraban, M. B.; Barchi, J. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3155-3161. (c) Wegert, A.; Behr, J.-B.; Hoffmann, N.; Mietchen, A.; Portella, C.; Plantier-Royon, R. *Synthesis* **2006**, 2343-2348. (d) Denmark, S.; Xie, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7050-7053

fait que nos composés étaient des dérivés silylés d'aldols. Or ces substrats sont nettement plus sensibles que leurs analogues aromatiques, α,β-insaturés, ou aliphatiques non fonctionnalisés. De ce fait, une grande partie des méthodes décrites n'était tout simplement pas applicable à nos composés, et nous avions anticipé que nous devrions adapter des méthodes pour les rendre compatibles avec nos produits.

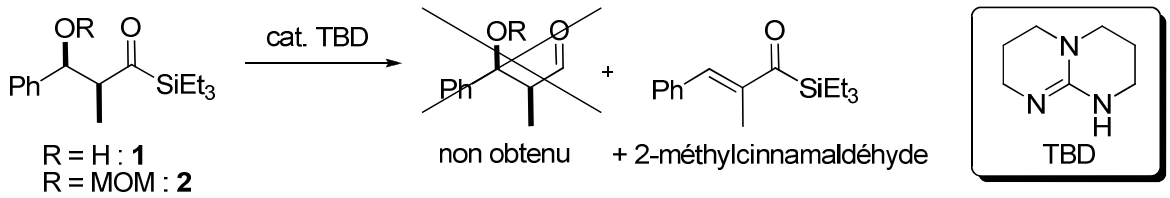
3. Nos résultats

3.1. Premiers essais de transformation d'acylsilanes en aldéhydes

3.1.1. Méthode non existante dans la littérature

La première tentative effectuée en ce sens a été l'activation du carbonyle par catalyse nucléophile en milieu alcoolique, en exploitant le gain enthalpique obtenu en remplaçant une liaison C-Si par O-Si. Le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (TBD), en raison de son fort caractère nucléophile dur, a été employé comme catalyseur en présence de méthanol sur le β–hydroxyacylsilane **1** à température ambiante. Cependant, en raison de son caractère fortement basique, nous n'avons pu identifier que les produits de rétro-aldolisation. Pour pallier à ce problème, la même réaction a été expérimentée sur **2**, d'abord à température ambiante, puis à 30°C. Cependant, au lieu de l'aldéhyde attendu, seuls deux produits α,β-insaturés ont pu être observés : le 2-méthylcinnamaldéhyde et son acylsilane analogue reconnaissable à son intense couleur jaune (Schéma 68). Cette réaction parasite est vraisemblablement issue d'une réaction d'élimination $E1_{cb}$ après déprotonation en α du carbonyle.

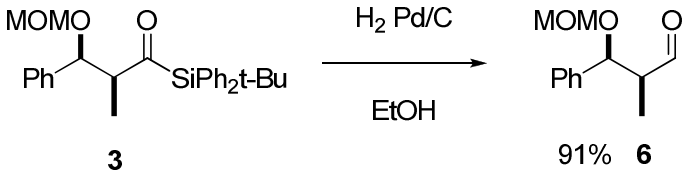
Schéma 68



3.1.2. Méthodes de la littérature

Le clivage C-Si par hydrogénation catalytique, décrit par Panek et coll.[54] semblait à priori la méthode la plus douce pour convertir les acylsilanes en aldéhydes. Ce procédé a d'ailleurs été utilisé par un doctorant indien, Sri Rama Murthy Akondi, en stage au sein de notre équipe pour transformer le composé **3** en aldol (Schéma 69**)**.

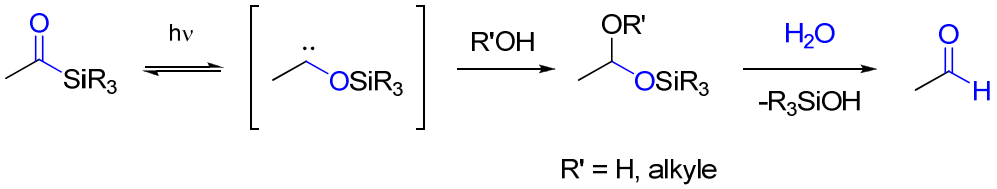
Schéma 69



Ce procédé a été testé, sans succès, par Panek et coll. sur un acyltriméthylsilane.[54a] Ces derniers ont justifié cet échec par l'absence de substituant aromatique sur le silicium, arguant que ce dernier était nécessaire pour s'adsorber à la surface du catalyseur. Ce mode opératoire n'était donc à priori pas applicable pour **1** ; cependant, nous voulions tout de même vérifier si le groupe phényle en β de l'acylsilane pouvait permettre au substrat de s'adsorber à la surface du catalyseur. Le substrat utilisé par Panek n'ayant aucun substituant aromatique, son exemple ne pouvait pas confirmer ou infirmer notre hypothèse. Par conséquent, des essais avec le β-hydroxyacylsilane **1** et son dérivé β-acétoxyacylsilane **4** ont été réalisés, tout d'abord au Pd/C dans EtOH sous 1 bar de H_2. Dans les deux cas, seules des traces d'aldéhyde ont été observées (phénomène ultérieurement expliqué par l'action de la lumière en milieu protique) et le substrat pratiquement inchangé. Un autre essai dans les mêmes conditions avec du nickel de Raney à la place du Pd/C sur le β-hydroxyacylsilane n'améliore pas le résultat. Nous en avons conclu que cette option n'était pas viable pour les trialkylsilanes et nous nous sommes tournés vers d'autres solutions.

L'option la plus intéressante qui nous restait était le réarrangement de Brook photochimique, suivi de l'insertion du carbène dans une liaison O-H et de l'hydrolyse de l'acétal ou de l'hémiacétal. (Schéma 70)

Schéma 70

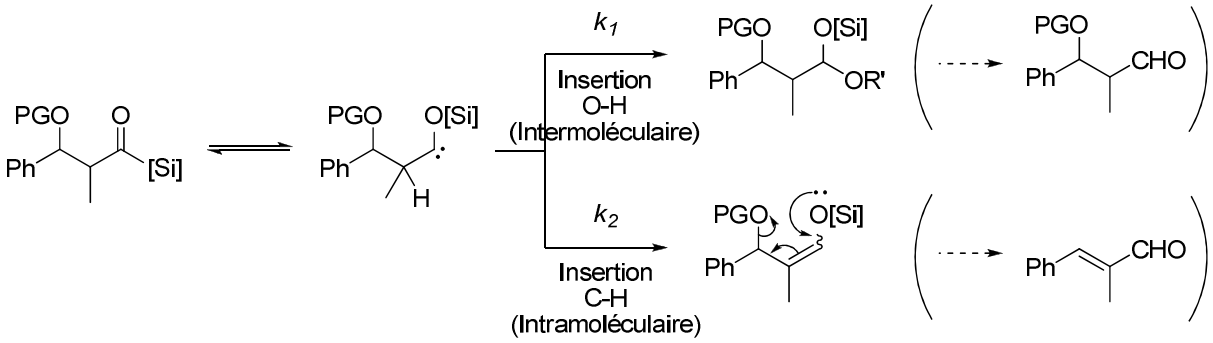


Bien que cette réaction soit connue, la quasi-totalité des travaux antérieurs concernaient des modèles simples, substitués soit par une chaîne alkyle linéaire ne comportant pas de groupes fonctionnels vicinaux, soit par des substituants comportant des insaturations. Or, il est connu que les acylsilanes aromatiques ou α,β-insaturés sont nettement plus réactifs que les acylsilanes aliphatiques, comme il a été illustré par Svarovski et coll.[57b] Les conditions employées pour ces substrats n'étaient donc pas directement transposables à nos composés et nécessitaient une adaptation.

3.2. Premiers succès : photolyse dans le méthanol avec une lampe de tungstène

En premier lieu, nous avons fait le choix d'effectuer la réaction dans le méthanol pour éviter les problèmes de solubilité des acylsilanes dans l'eau. En effet, notre première préoccupation a été d'éviter les réactions parasites qui découleraient de la formation du siloxycarbène, car ceux-ci sont connus pour donner lieu à des réactions d'insertion. Dans notre cas, le carbène formé, riche en électrons, est situé en α d'un proton acide et en β d'un groupe partant potentiel (Schéma 71)

Schéma 71

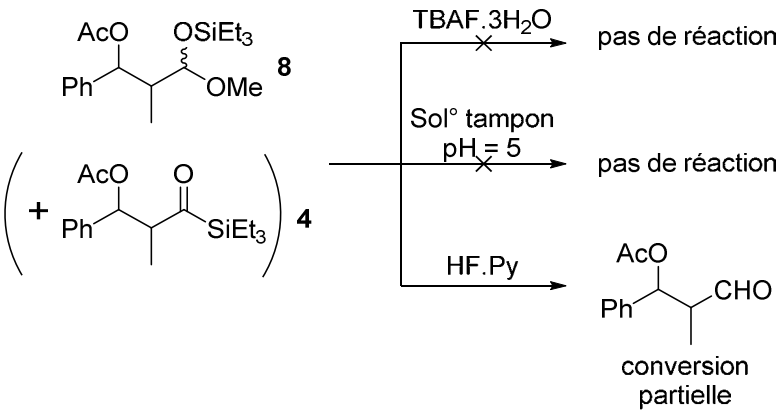


Pour éviter la dégradation du produit, nous devions mettre au point des conditions réactionnelles afin de favoriser la réaction d'insertion O-H, au détriment de l'insertion C-H. Autrement dit, nous devions faire en sorte que $k_1 >> k_2$ (Schéma 71).

Nous avons sélectionné comme substrat modèle **4** (avec PG = Ac) car celui-ci comporte deux avantages : contrairement à certains autres groupes protecteurs, il est facile à introduire sur le substrat ; mais surtout, il est possible d'isoler l'isomère *syn*, facteur essentiel pour effectuer des aldolisations itératives.

En premier lieu, nous avons fait réagir **4** (0,18 mmole) avec 10 équivalents de méthanol dans 2 mL de CH_2Cl_2 à température ambiante, en éclairant la solution à l'aide de deux lampes de tungstène de 75 W. Cependant, la température de la solution a rapidement augmenté de façon trop importante, et le réactif s'est rapidement dégradé. La même expérience, reconduite dans les mêmes conditions en thermostatant la solution à 0°C par une solution de glace + eau n'a pas rencontré plus de succès ; en effet, la chaleur dégagée par les lampes était encore trop importante pour refroidir la solution efficacement. Ensuite, nous avons répété l'expérience en refroidissant la solution avec un cryostat à -10°C ; ainsi, nous avons pu augmenter la durée de réaction à 18 h, puis analysé le contenu de la solution par RMN ^{1}H. Nous avons pu détecter la présence **4** et de 2 acétals avec un rapport d'environ 1:1. Nous en avons déduit une conversion d'environ 60 %. Même si la conversion n'était pas totale, nous avons traité la solution par 3 équivalents de TBAF, puis concentré la solution (Schéma 72). Le TBAF a été préféré dans un premier temps pour éviter l'hydrolyse de la fonction ester en même temps que l'acétal mixte. Cependant, l'acétal intermédiaire **8** s'est montré plus robuste que prévu et n'a pas donné l'aldéhyde attendu.

Schéma 72

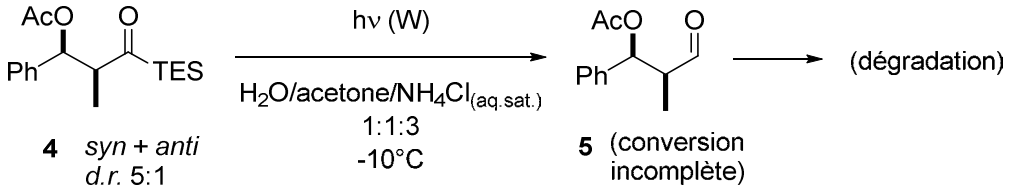


Nous avons donc effectué une hydrolyse plus conventionnelle par une solution tampon faiblement acide (pH = 5), à nouveau sans succès (Schéma 72). Enfin, nous avons procédé à une hydrolyse acide en présence d'ions fluorure : le mélange a été traité par 2 mL d'une solution MeOH/H_2O 1:10 et 2 équivalents de HF.Py. Cette fois, l'acétal n'a été que partiellement hydrolysé malgré l'utilisation de conditions *a priori* plus favorables (Schéma 72). Après cette première série d'expériences, nous avons eu la confirmation que nous étions sur la bonne voie, cependant de gros progrès d'optimisation restaient à faire pour améliorer le rendement et la reproductibilité de la réaction.

3.3. Premier essai de modification du solvant

Assez rapidement, nous avons cherché à apporter quelques modifications au mode opératoire pour essayer de contourner les problèmes précédemment rencontrés. Ainsi, afin de s'affranchir du problème de l'hydrolyse de l'acétal, nous avons eu effectué la photolyse en milieu aqueux faiblement acide afin de faciliter la réaction d'insertion O-H. Pour cela, nous avons effectué un essai avec une solution ternaire acétone/$NH_4Cl_{(aq.sat.)}$/H_2O dans un rapport volumique 1:3:1 (afin d'être soluble à -10°C) (Schéma 73).

Schéma 73

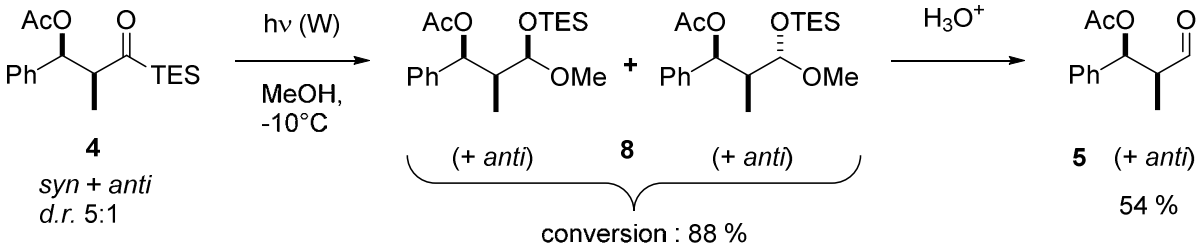


Un premier suivi par RMN ^{1}H après 22 h a semblé prometteur car nous avons pu aisément distinguer la présence de l'aldéhyde **5** avec un avancement de 22 % environ. Cependant, en augmentant la durée de réaction, nous avons pu observer l'apparition de nombreux sous-produits que nous n'avons pas pu identifier. Par conséquent, nous n'avons pas exploité davantage cette variante.

La toute première réaction qui avait abouti à un résultat positif a été effectuée sur **4** (sous forme d'un mélange 5:1 de 2 diastéréoisomères), à l'échelle de 0,16 mmole dans 2 mL

de méthanol **(**Schéma 74**)**. La solution a été éclairée à l'aide de 2 lampes de tungstène classiques de 75 W, en prenant soin de thermostater la solution à -10°C comme précédemment. Le suivi de la réaction a été effectué par RMN ^{1}H par tranche de 24 h, en concentrant la solution et en analysant la composition du mélange. Les deux premiers suivis par RMN ont montré une conversion assez lente ; par conséquent, nous avons laissé la solution réagir pendant une durée totale de 110 h. Après cette durée, nous avons pu relever une conversion de 88 %. Enfin, les différents acétals formés ont pu être transformés en aldéhyde, par hydrolyse acide à pH 3 avec l'acétone comme co-solvant.

Schéma 74



L'aldéhyde ainsi obtenu a pu être purifié par chromatographie sur silice, avec un rendement de 54 %, le principal sous-produit étant le 2-méthylcinnamaldéhyde issu de la dégradation partielle de **5** sur silice.

3.4. Premiers essais de photolyse à l'aide d'une lampe à UV

Afin d'améliorer les performances de la réaction, nous avons effectué pour la première fois une réaction de photolyse sur 0,16 mmol de produit avec une lampe UV, normalement utilisée pour révéler les plaques CCM, et réglée sur 365 nm. L'intérêt d'utiliser une lampe UV était double : d'une part, cela permettait d'irradier le substrat modèle **4** à une longueur d'onde appropriée (d'après les données de la littérature) ; d'autre part, cela limitait fortement l'émission de chaleur des lampes de tungstène. Encouragés par les premiers résultats observés lors de la réaction de photolyse en milieu aqueux, nous avons fait le choix d'utiliser une solution binaire eau/acétone 3:1 et d'effectuer la réaction dans un bain de glace + eau, soit à une température comprise entre 0 et 15°C. La durée cumulée d'irradiation a été de 26 h environ. L'analyse du brut par RMN ^{1}H nous a permis de mettre en évidence sans ambigüité la présence majoritaire de **5 (**avec le même rapport *syn*/*anti* que son précurseur **4**), bien que

toujours en présence d'une quantité non négligeable de sous-produits. Malheureusement, la purification de l'aldéhyde par chromatographie a dégradé une quantité importante de produit, et l'aldéhyde désiré n'a été isolé qu'avec un rendement de 31%.

A ce stade de nos recherches, nous n'étions pas en mesure de conclure si la présence de sous-produits était due à des réactions parasites concurrentes à l'insertion O-H du siloxycarbène ou à une hydrolyse de l'acétal peu sélective. La dernière expérience penchait plutôt pour la première hypothèse ; par conséquent, nous avons reproduit celle-ci dans le méthanol (5 mL) pendant 15 h. Encore une fois, la conversion de l'acylsilane a été incomplète et l'hydrolyse a partiellement dégradé l'intermédiaire en 2-méthylcinnamaldéhyde. Compte tenu des difficultés rencontrées précédemment, nous n'avons pas essayé de purifier le produit.

Suite à ces deux expériences, nous avons pu observer que l'utilisation d'une lampe à UV à 365 nm permettait bien d'accélérer la réaction (par comparaison aux lampes de tungstène. Cependant, cela ne réglait pas les problèmes des réactions parasites et de l'hydrolyse de l'acétal. Nous en avons d'abord conclu que le groupe acétyle était peut-être trop fragile pour effectuer cette transformation de façon reproductible. Par conséquent, le substrat **4** a été remplacé par **2** (avec PG = MOM), jugé plus robuste, à une échelle de 0.14 mmole. Nous avons repris les conditions ayant donné précédemment le meilleur résultat (MeOH, -10°C) et réutilisé les lampes de tungstène, pour une durée de 86 h. L'analyse par RMN ^{1}H du brut obtenu après hydrolyse a montré un produit très pur. Nous avons ensuite reproduit avec succès cette réaction à plus grande échelle (2,32 mmole, 860 mg), néanmoins au prix d'une durée de 182 h. L'analyse du produit brut a montré que la réaction était toujours aussi sélective, cependant nous avons fait le choix de purifier le produit pour l'en débarrasser du triéthylsilanol, sous-produit de la réaction. Cependant, la purification par chromatographie sur silice désactivée par NEt_3 s'est avéré être un très mauvais choix : le produit **6** s'est immédiatement épimérisé et décomposé en 2-méthylcinnamaldéhyde.

Ces deux dernières expériences nous ont fourni des informations capitales sur les avantages et inconvénients de la photolyse des acylsilanes : d'un point de vue pratique, les aldéhydes obtenus ne peuvent pas être purifiés par chromatographie sans subir de dégradation plus ou moins importante. En revanche, le triéthylsilanol peut être éliminé si on soumet le brut à un vide poussé (< 1 mbar, obtenu au moyen d'une pompe à palette) pendant une durée suffisante (au moins une heure, d'une durée variable en fonction de l'échelle de la réaction).

Mais surtout, la réaction est très sélective, ne donnant aucun sous-produit, et l'acétal mixte peut être hydrolysé sélectivement même en présence du groupe protecteur (MOM). *L'observation la plus importante est la suivante : bien que le siloxycarbène possède un proton labile en α, celui-ci n'est pas affecté et aucune épimérisation n'est observée lorsque la température est correctement maîtrisée.*

3.5. Photolyse d'un diastéréoisomère pur et première aldolisation itérative

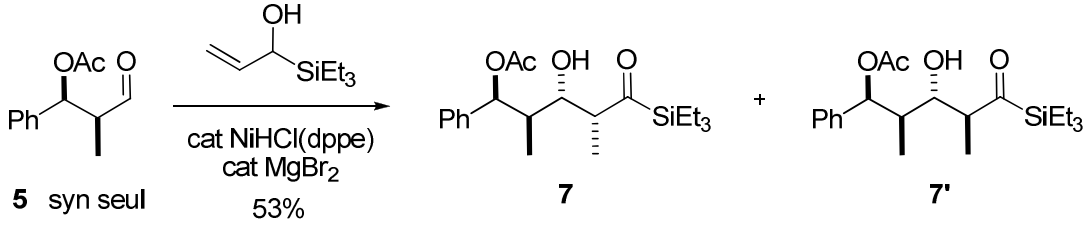
Ces derniers résultats nous ont encouragés à poursuivre nos efforts pour optimiser cette réaction avec **4** qui, pour rappel, possède l'avantage de pouvoir être isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère *syn*. Son aldéhyde dérivé **5** était donc un substrat plus intéressant pour effectuer une aldolisation itérative. Nous avons donc effectué la photolyse au moyen de deux lampes de tungstène de 75 W, dans le méthanol à -15°C et à l'échelle de 0,51 mmole, en prenant soin cette fois d'avoir conversion complète. Celle-ci a été atteinte au bout de 117 h de réaction ; après hydrolyse, nous avons obtenu **5** avec un bon rendement (80 %) et une pureté satisfaisante. Celui-ci a pu être utilisé pour une aldolisation itérative sans purification supplémentaire.

La première inconnue était de savoir si cette réaction allait être compatible avec la présence du groupe protecteur acétate. Le cas échéant, notre second objectif était de déterminer le rapport de diastéréoisomères, isoler le composé majoritaire et déterminer sa structure. Ensuite, par comparaison avec des résultats précédents,[58] nous voulions déterminer si le groupement silylé jouait un rôle sur la stéréosélectivité de la réaction.

Pour un premier essai, nous avons effectué une réaction d'isomérisation-aldolisation sur 0,41 mmole du composé **5**, d'après le mode opératoire décrit précédemment. (Schéma 75). Le suivi de la réaction par CCM a montré une conversion relativement lente mais toutefois assez sélective. Après 96 h de réaction, la réaction a été traitée et le brut analysé par RMN ^{1}H ; nous avons pu ainsi détecter la présence des 4 diastéréoisomères avec un rapport de 76:13:9:2. Ce constat montre que l'addition sur l'aldéhyde chiral est assez diastéréosélective.

[58] PavanKumar Reddy, G.; Satyanarayana Reddy, J.; Das, S.; Roisnel, T.; Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1524 - 1527

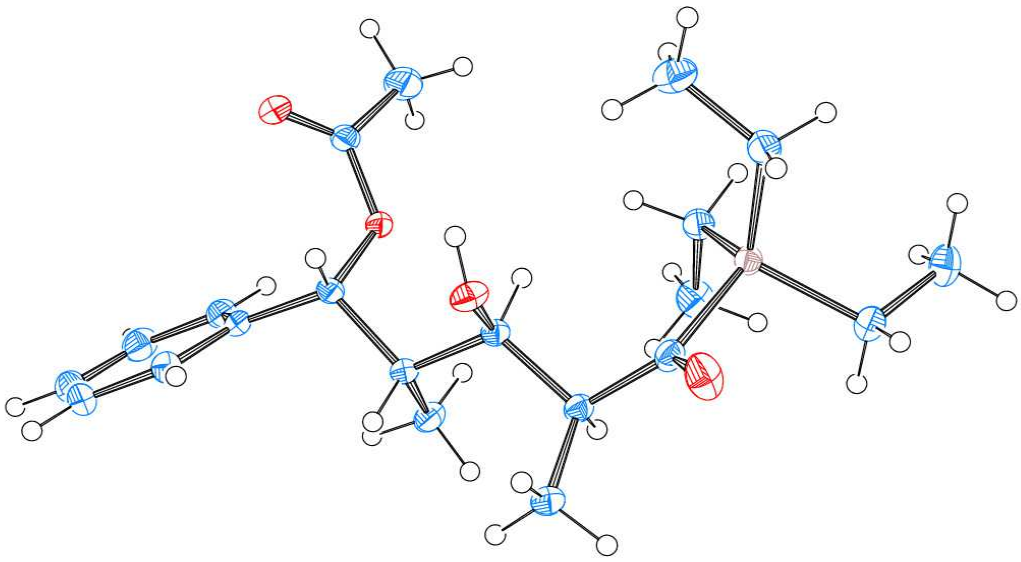
Schéma 75



Nous avons ensuite effectué deux purifications par chromatographie, obtenant le produit **7** et un diastéréoisomère non séparable **7'** avec un rendement de 53% et un d.r. de 85:15. Ce rapport de diastéréoisomères est très proche de ceux obtenus par addition sur un aldéhyde achiral ; nous en avons déduit qu'il s'agit de 2 épimères issus de l'addition sur la même face du carbonyle mais différenciés par leur configuration en α du carbonyle.

A notre satisfaction, nous avons constaté que ce mélange d'isomères formait un solide. Nous avons donc effectué une cristallisation fractionnée de l'isomère majoritaire **7** dans Et_2O afin de déterminer la configuration relative des quatre centres asymétriques. Nous avons pu ainsi obtenir un monocristal qui nous a permis de déterminer la configuration relative *syn*/*anti*/*syn* des 4 centres asymétriques créés (Figure 3).

Figure 3

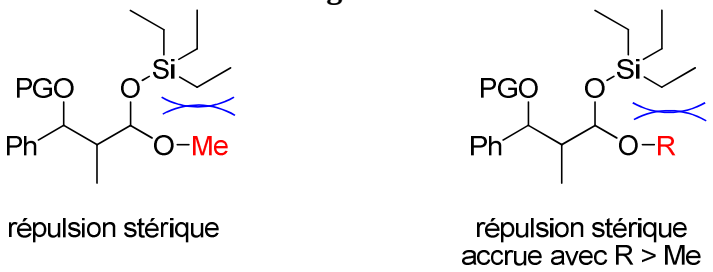


3.6. Modification du mélange de solvants

Les réactions décrites précédemment ont permis d'obtenir les aldéhydes désirés à partir d'acylsilanes, mais non sans rencontrer quelques difficultés pratiques. Notamment, la reproductibilité de l'hydrolyse de l'acétal mixte pouvait être améliorée. Nous avons fait le choix d'approfondir notre étude sur le choix du solvant, ou du mélange de solvants : cet aspect est particulièrement important car, dans notre cas, le(s) solvant(s) joue(nt) également le rôle de réactif(s).

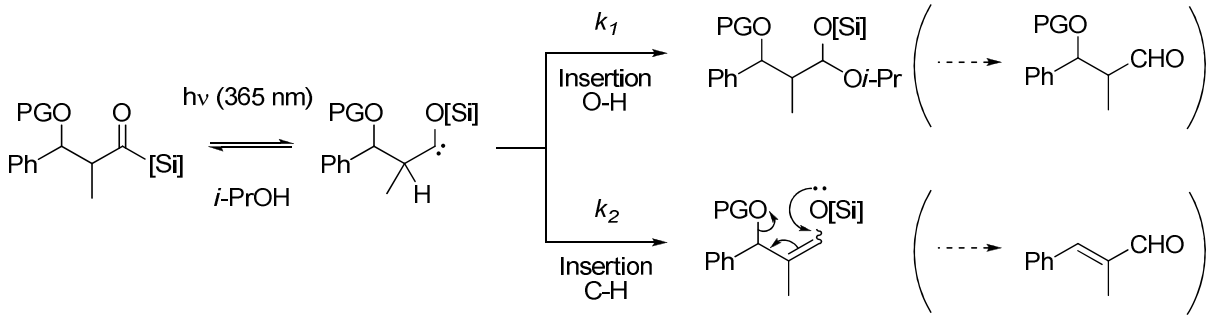
Nous avons essayé en premier lieu de faciliter l'hydrolyse de l'acétal en modifiant légèrement sa structure, afin d'augmenter la répulsion stérique entre le groupe triéthylsilyoxyle et le groupe alkoxyle (Figure 4).

Figure 4



Concrètement, nous effectué la réaction de photolyse dans l'isopropanol à la place du méthanol, à -15°C et à la longueur d'onde de 365 nm au moyen d'une lampe UV comme précédemment. Après 16 h de réaction, nous avons observé la formation de l'acétal et l'aldéhyde attendu, mais avec une proportion importante de 2-méthylcinnamaldéhyde (estimée à 20% par RMN ^{1}H). Nous en avons conclu que l'insertion du siloxycarbène dans la liaison O-H de l'isopropanol était défavorisée en raison du plus grand encombrement stérique autour de la fonction hydroxyle, et que le carbène préférait réagir avec le proton labile en α, selon le mécanisme décrit ci-dessous (Schéma 76). Ce changement de protocole était défavorable à la réaction, nous avons essayé d'autres modifications.

Schéma 76



Nous avons effectué une nouvelle tentative de photolyse à 365 nm sur 2,83 mmol (906 mg) en utilisant comme solvant un mélange H_2O/acétone 1:1, à une concentration de 0,2 M par rapport à H_2O. Afin de limiter les réactions parasites, nous avons abaissé la température à -15°C (contre 15°C à l'essai précédent). La solution n'est cependant pas homogène, et la réaction est lente : l'avancement n'est que de 5% après 5 heures. En se basant sur ces deux observations, nous en avons conclu que le contact entre **4** et l'eau était inefficace et qu'il fallait donc modifier le système de solvant. Nous avons donc concentré la réaction puis repris le même protocole expérimental en remplaçant l'acétone par l'isopropanol. Toutefois, la solution devient trouble dans ces conditions, sans doute en raison de la faible solubilité du substrat à cette température. Par conséquent, nous avons décidé d'ajouter un équivalent d'acétone pour abaisser le point de fusion du mélange. Ainsi, nous avons pu effectuer avec succès la photolyse de **4** dans un mélange ternaire acétone/H_2O/*i*-PrOH 1:1:1. Après 68 h de réaction, le brut (composé d'un mélange **5**/**8a** 4:1) a été facilement hydrolysé par une solution légèrement acide (pH = 3) de HCl dans l'eau. Ainsi, **5** a pu être isolé avec un rendement quantitatif et une excellente pureté. Nous avons retenu les conditions de cette dernière expérience comme référence pour les réactions suivantes.

3.7. Extension de la photolyse à d'autres groupes protecteurs de la fonction alcool

Dans la suite de nos travaux, nous avons effectué plusieurs essais de protection du groupe hydroxyle. Notre intention était de synthétiser une série d'acylsilanes protégés qui nous permette de tester la compatibilité de la photolyse de l'acylsilane avec divers groupes protecteurs. Notre second objectif était de synthétiser des dérivés qui nous permettent de

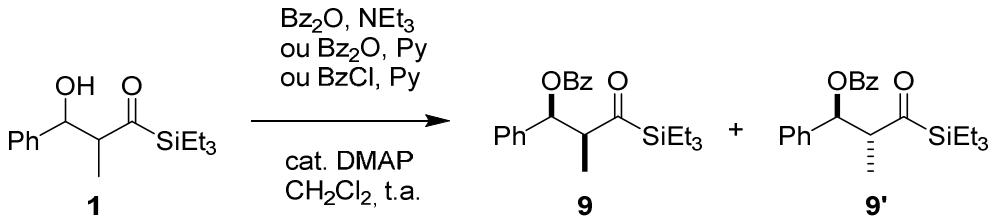
séparer les deux diastéréomères et d'effectuer des aldolisations itératives sur les aldols ainsi obtenus.

3.7.1 Groupe protecteur benzoyle

Nous avons commencé par protéger la fonction alcool sous forme de benzoate, plus stable à l'hydrolyse que l'acétate. Nous étions de plus intéressés par la possibilité de mieux séparer les isomères *syn* et *anti*.

Nous avons donc fait réagir **1** de même façon que pour la synthèse de **4** (Schéma 77). Le suivi par CCM a montré que la réaction était considérablement plus lente qu'une acylation dans les mêmes conditions, suggérant que l'encombrement stérique autour de la fonction alcool était significatif. Cependant, une nette séparation entre les deux diastéréoisomères était visible par CCM. Après chromatographie, chacun des deux diastéréoisomères a pu être obtenu sous forme pure avec de bons rendements (*syn* : 73%, *anti* : 18%).

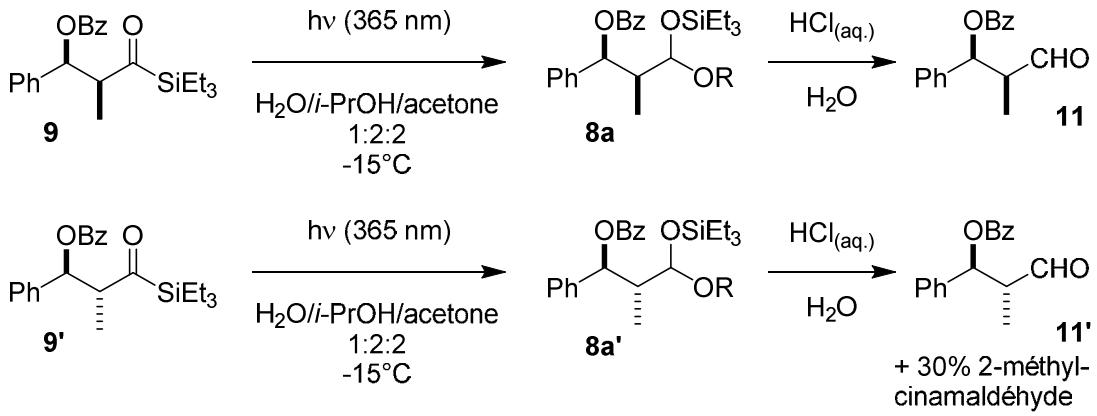
Schéma 77



Nous avons donc retenu **9** comme modèle pour effectuer la réaction de photolyse et la réaction d'isomérisation-aldolisation itérative. En suivant le protocole référence que nous avons mis au point, nous avons effectué la photolyse sur 93 h, à l'échelle de 3,24 mmol (1,24 g) de l'isomère majoritaire *syn* dans un mélange ternaire H_2O/*i*-PrOH/acétone. Pour augmenter la solubilité du composé, les proportions d'acétone et d'isopropanol ont été augmentées (rapport 1:2:2). Cette réaction a été suivie de l'hydrolyse dans un mélange acétone/eau à pH = 4. Ainsi, nous avons obtenu l'aldéhyde **11** avec un excellent rendement de 99%, et utilisé ce produit pour des réactions d'aldolisation itératives (Schéma 78). Cependant, la même réaction effectuée sur l'isomère *anti* **9'** n'a pas eu le même succès : en effet, après avoir employé le même mode opératoire, nous avons obtenu une proportion importante de 2-

méthylcinnamaldéhyde (~30%). Nous n'avons donc pas pu utiliser ce composé comme substrat *anti* pour une réaction d'aldolisation itérative.

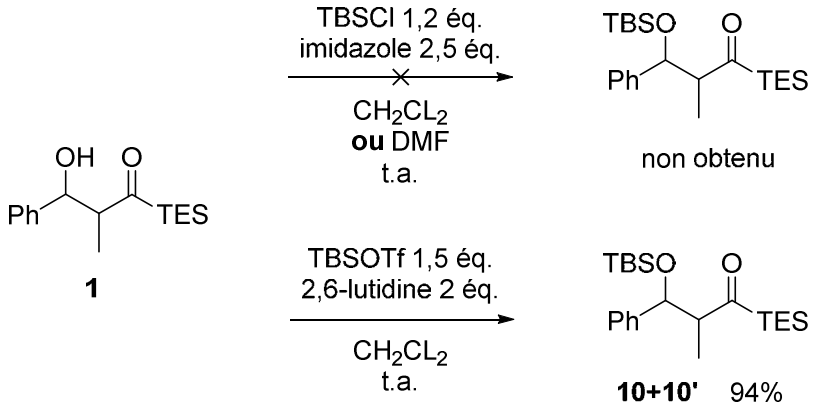
Schéma 78



3.7.2. Groupe protecteur tert-butyldiméthylsilyle

Nous avons également procédé à plusieurs essais de protection par un substituant silylé (Schéma 79). Pour commencer, nous avons employé la méthode la plus courante : TBSCl/imidazole dans le dichlorométhane. Cependant, aucune évolution de la réaction n'a été constatée par CCM. Ensuite, nous avons remplacé CH_2Cl_2 par le DMF pour essayer d'améliorer la cinétique de l'étape de substitution proprement dite, mais cette modification n'a pas suffi pour permettre la protection de la fonction alcool.

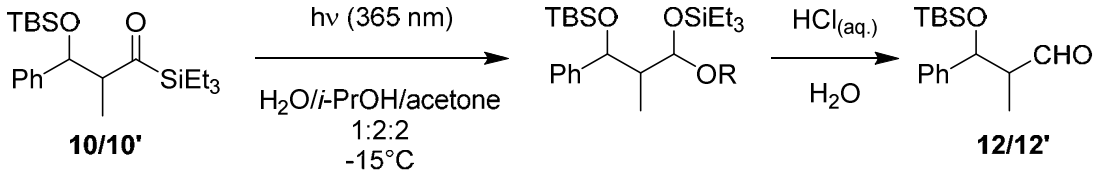
Schéma 79



Nous avons donc choisi d'employer TBSOTf, agent silylant plus réactif que TBSCl. Nous avons également modifié la base, en accord avec les procédures de la littérature, et utilisé la 2,6-lutidine. La réaction s'est achevée en moins d'une heure et le composé **10** a été obtenu avec un rendement de 94%. Contrairement aux esters **4** et **9**, les deux diastéréomères n'ont pas été séparables. Même s'il n'est pas possible d'utiliser ce groupe protecteur pour obtenir un acylsilane diastéréoisomériquement pur, nous avons effectué la réaction de photolyse avec la seule intention de vérifier la compatibilité de ce groupe protecteur avec les conditions de la photolyse.

Les composés **10/10'** (sous forme de mélange de 2 diastéréoisomères) ont été transformés en aldéhydes selon le même mode opératoire précédemment décrit pour **9**. La réaction, effectuée à l'échelle de 0,32 mmole, a été achevée en 14 h avec un rendement quantitatif (Schéma 80). Les aldols **12/12'** ont été obtenus sous forme de mélange de diastéréoisomères dans le même rapport que **10/10'** (d.r. 83:17). Cette réaction est donc compatible avec les deux isomères, sans épimérisation ou réaction d'élimination pour chacun des isomères.

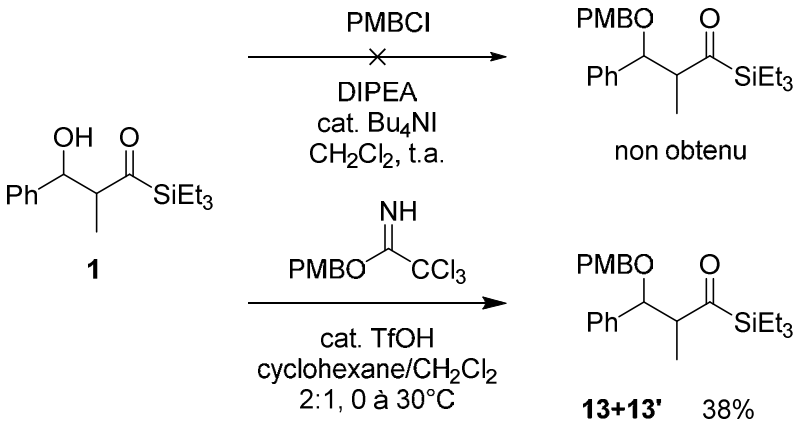
Schéma 80



3.7.3. Groupe protecteur para-méthoxybenzyle

Nous avons protégé la fonction alcool par un groupe para-méthoxybenzyle (PMB), très largement employé en synthèse de polycétides. Pour cela, nous avons effectué une première tentative de protection par PMBCl/DIPEA dans le dichlorométhane, en présence d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium afin de faciliter la réaction SN_2 (Schéma 81); toutefois, nous n'avons constaté aucune évolution de la réaction.

Schéma 81

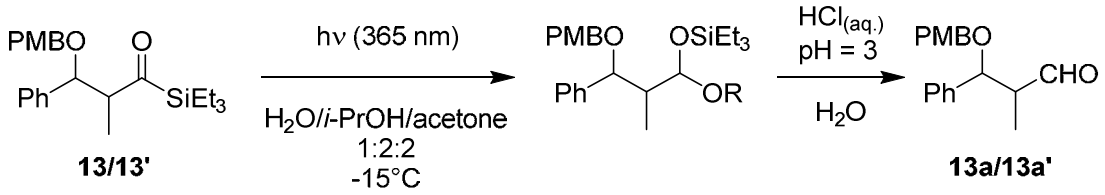


Nous avons ensuite modifié les conditions et effectué la protection avec le trichloroacétimidate de para-méthoxybenzyle en présence d'une quantité catalytique (10%) d'acide triflique dans un mélange cyclohexane/CH_2Cl_2, suivant les conditions décrites par Gosh et coll.[59] La réaction, effectuée d'abord à température ambiante, a évolué lentement. Après deux heures de réaction, nous avons légèrement augmenté la température pour la porter à 30°C. Nous avons observé par CCM la formation du produit **13** mais également de sous-produits issus de la décomposition de l'acétimidate. Enfin, nous avons détecté la présence de l'acylsilane α,β-insaturé, formé par réaction d'élimination à partir de **1** ou de **13**. De façon attendue, le produit a été isolé avec un rendement assez modeste de 38%. Une fois de plus, les deux isomères n'ont pu être séparés par chromatographie. Enfin, en raison du rapport frontal très proche entre **13** et des impuretés issues de la décomposition de l'acétimidate, le mélange d'isomères **13** et **13'** a été obtenu-avec une pureté limitée (85-90%).

Malgré les nombreuses limitations de cette protection, nous avons effectué la réaction de photolyse sur le mélange de diastéréoisomères précédent (Schéma 82). Si la RMN ^{1}H du produit brut après photolyse a montré un mélange relativement propre, nous avons constaté que l'hydrolyse acide a provoqué une dégradation partielle du produit.

[59] Athe, S.; Chandrasekhar, B.; Roy, S.; Pradhan, T. K.; Ghosh, S. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9840-9846

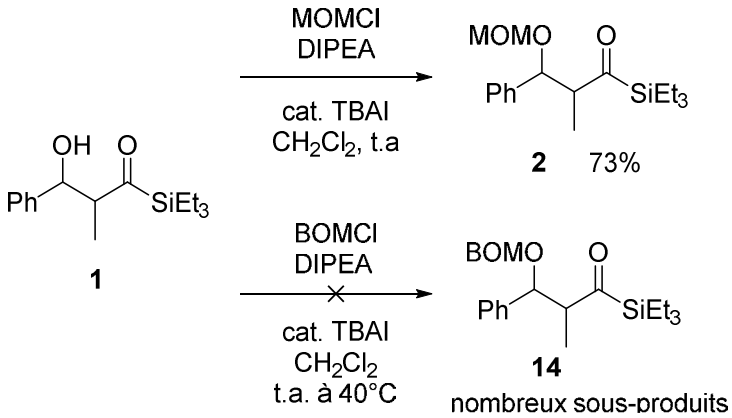
Schéma 82



3.7.4. Groupe protecteur alkoxyméthyle

Nous avons utilisé précédemment le composé **2** pour des essais de photolyse/hydrolyse d'acylsilanes, car ce groupe MOM est plus résistant aux réactions d'élimination (étant un mauvais groupe partant), et largement employé comme groupe protecteur d'aldols. Le dérivé **2** a été synthétisé à partir de **1** par MOMCl/DIPEA avec une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium (Schéma 83), avec un rendement de 73%.

Schéma 83



Puisque le composé **2** n'a pas pu être obtenu sous forme d'un diastéréomère pur, nous avons envisagé de synthétiser un dérivé substitué par un groupe aromatique. En effet, nous avions remarqué que le groupe benzoyle (Bz) permettait de séparer plus facilement les diastéréomères que le groupe acyle (Ac). Pour cela, nous avons appliqué le même mode opératoire que pour l'introduction du groupe MOM (Schéma 83). Cette fois, aucune évolution n'a été constatée à température ambiante. Nous avons donc augmenté la température et porté la réaction à reflux dans le dichlorométhane. Nous avons peu à peu constaté l'apparition de plusieurs sous-produits, avec un réactif qui n'avait pas été consommé, mais partiellement

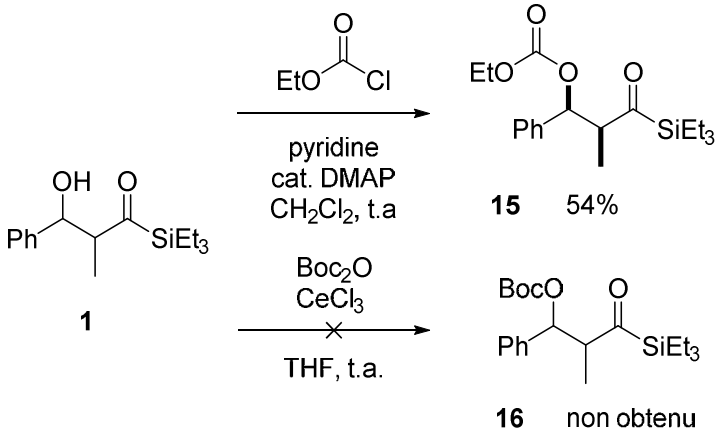
dégradé. Nous n'avons pas retenté ultérieurement cette protection avec un réactif neuf car nous avons constaté peu après que le groupe PMB, de structure comparable, ne permettait pas de séparer les diastéréomères.

3.7.5. Groupe protecteur carbonate

Pour clore notre revue des groupes protecteurs, nous avons protégé la fonction alcool par un groupe carbonate. Même si les chloroformiates sont plus employés pour protéger des amines que des alcools, leur usage pour protéger ces derniers sous forme de carbonates reste assez fréquent ; en particulier, ils restent plus résistants à l'hydrolyse que les esters.

Nous avons d'abord protégé l'alcool par le chloroformiate d'éthyle dans la pyridine, avec une quantité catalytique de DMAP (Schéma 84). Nous avons remarqué par CCM une séparation ténue entre les des deux diastéréomères, bien que moins nette que pour le groupe protecteur benzoyle. Après purification par chromatographie, nous avons isolé le composé **15** avec un rendement de 54% pour le seul produit *syn*.

Schéma 84

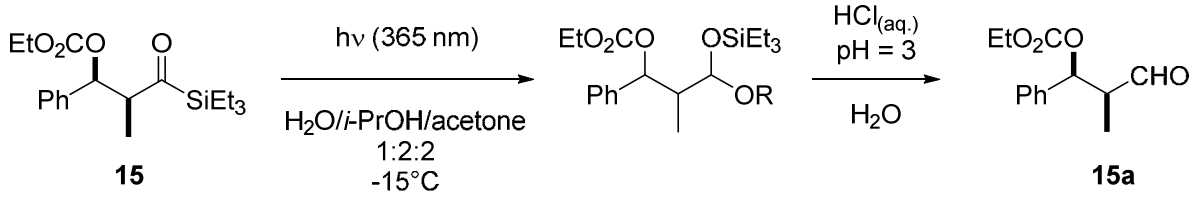


Nous avons ensuite essayé de protéger **1** par un groupe protecteur Boc selon un mode opératoire décrit dans la littérature[60] , mais nous n'avons constaté aucune évolution. Nous avons jugé que le dicarbonate de *tert*-butyle était sans doute trop encombré pour pouvoir être introduit sur cet alcool assez peu accessible comme nous l'avons constaté précédemment en

[60] Holton, R. A. ; Zhang, Z. ; Clarke, P. A. ; Nadizadeh, H. ; Procter, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2883-2886

transformant les alcools libres en benzoates. Enfin, nous avons transformé le composé **15** en son aldéhyde correspondant **15a** (Schéma 85).

Schéma 85



La réaction, effectuée à assez faible échelle (0.19 mmol) a été achevée en un temps assez court (6h). Nous avons ensuite effectué une première hydrolyse comme précédemment par $HCl_{(aq.)}$/acétone, mais sans succès : la proportion d'acétal et d'aldol est restée identique. Nous avons donc échangé la solution de HCl à pH = 3 contre une solution d'APTS à 1% et effectué l'hydrolyse dans les mêmes conditions. Cette fois, nous avons bien obtenu l'aldéhyde **15a** avec une très bonne pureté et un rendement de 81%. Ce rendement, très bon dans l'absolu, est sensiblement inférieur à ce que nous avons obtenu jusqu'à présent. Il est possible que des traces d'acide provoquent une décarboxylation partielle du carbonate, soit en milieu aqueux, soit sous l'action d'un vide poussé pendant une assez longue durée (1 à 3 heures).

3.8. Extension à d'autres substituants en β de l'acylsilane (PG = Bz)

A partir des résultats encourageants obtenus précédemment par la photolyse d'acylsilanes, nous avons fait le choix de synthétiser par ce moyen une série d'aldols portant plusieurs substituants en β. Afin de pouvoir comparer les résultats obtenus, nous avons sélectionné un groupe protecteur commun pour tous ces composés. Notre choix s'est porté sur le groupe protecteur benzoyle (Bz) ; en effet, nous voulions pouvoir séparer facilement les deux diastéréoisomères afin d'effectuer la photolyse sur un isomère *syn* pur, pour ensuite effectuer une réaction d'aldolisation itérative sur l'aldol ainsi obtenu.

Une série de β-hydroxyacylsilanes a été synthétisée par réaction d'isomérisation-aldolisation **(**Schéma 86**)** et (Tableau 7)

Schéma 86

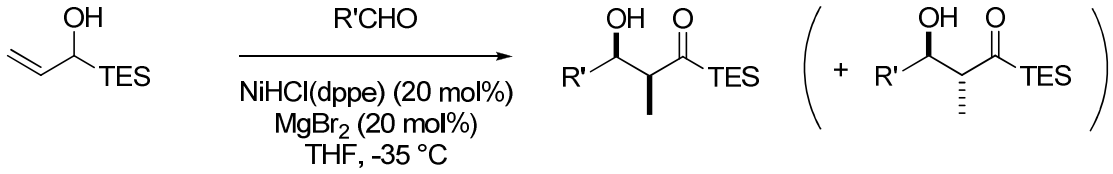
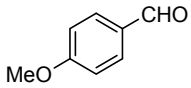
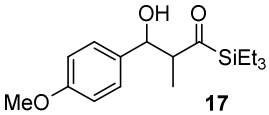
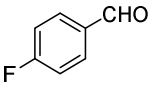
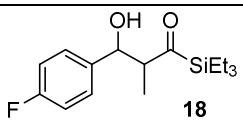
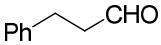
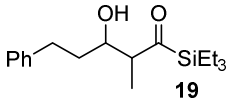
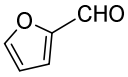
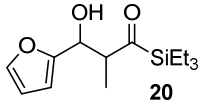
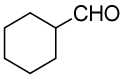
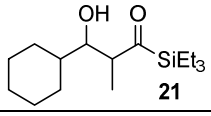
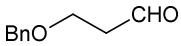
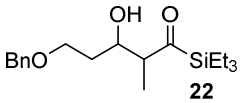
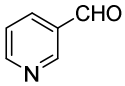
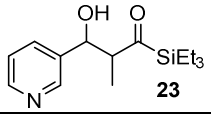
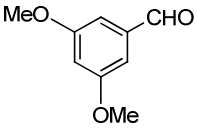
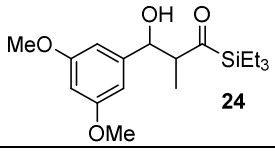


Tableau 7

	Réactif	$n_{éq.}$[a]	Δt (h)	$MgBr_2$ (mol%)	Produit	Rdt (%)	d.r. (*syn*:*anti*)
1		1.05	79	20	 **17**	37	83:17
2		1.05	36.5	20	 **18**	79	83:17
2a		0.95	21	60		85	84 :16
3		1.05	86	20	 **19**	28	84:16
4		1.05	72.5	60	 **20**	n.p.[d]	-
5		0.95	24	60	 **21**	75	87:13
6		0.95	35	60	 **22**	77	83:17
7		0.95	16	60	 **23**	91	82:18
8		0.95	72	60	 **24**	87	73:27

Nous avons d'abord préparé les composés **17 – 19** substitués respectivement par un groupe donneur, un groupe attracteur et une chaîne alkyle, avec un léger excès de l'aldéhyde. (Entrées 1, 2, 3). Nous avons rapidement constaté que les rendements étaient assez modestes à l'exception de la réaction avec le 4-fluorobenzaldéhyde. Nous avons donc augmenté la charge catalytique en $MgBr_2$ à 60 mol% pour la deuxième série de composés (entrées 2a, 4-8). De plus, nous avons choisi l'aldéhyde comme réactif limitant (entrées 5-8) car certains acylsilanes étaient difficiles à séparer de leur aldéhyde précurseur en excès. C'est le cas

notamment pour le produit **20** (entrée 4). Ainsi, nous avons obtenu les β-hydroxyacylsilanes **20 - 24** avec des rendements plus satisfaisants et une diastéréosélectivité assez stable pour tous les composés. Nous avons ensuite protégé la fonction alcool par benzoylation (Schéma 87**,** Tableau 8).

Schéma 87

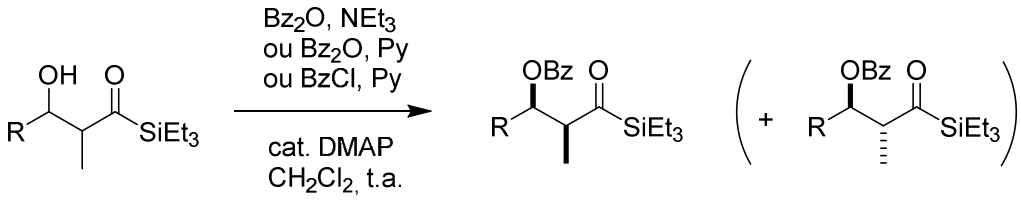
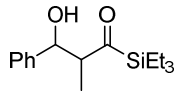
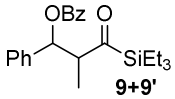
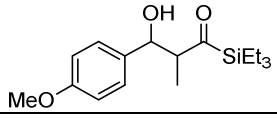
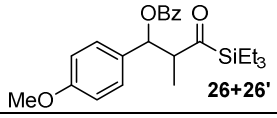
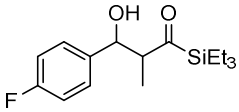
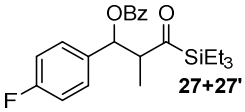
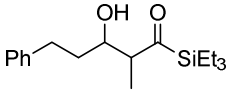
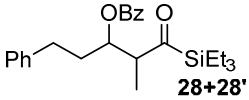
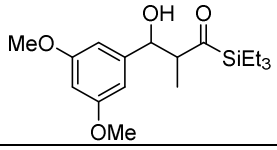
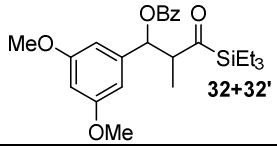
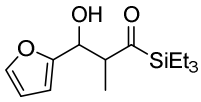
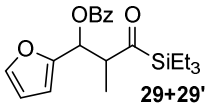
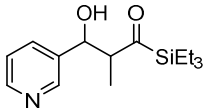
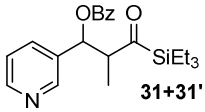
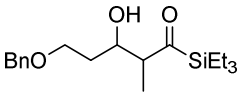
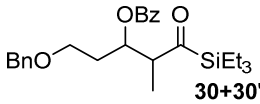


Tableau 8

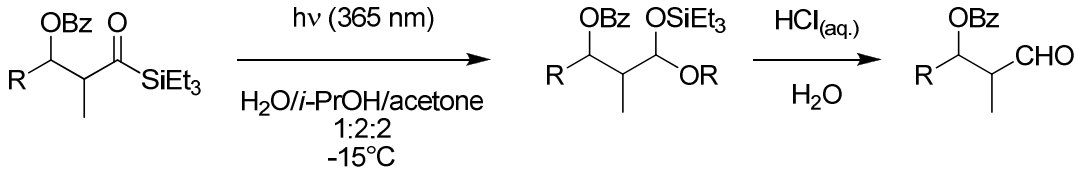
	Substrat	$N_{éq}$[a]	Produit	Rdt (*syn*)	Rdt (*anti*)
1		2	 **9+9'**	73	15
2		1.05	 **26+26'**	62	n.i.
3		1.5	 **27+27'**	75	16
4		1.5	 **28+28'**	40[b]	
5		1.5	 **32+32'**	65	26
6		1[c]	 **29+29'**	50[b]	N.I.
7		1.5	 **31+31'**	53	12
8		1.5	 **30+30'**	74[b]	

a : $n_{Bz2O}/n_{substrat}$; *b* : Composé isolé sous forme de mélange de 2 diastéréomères ; n.i. : non isolé

Pour les dérivés possédant un noyau aromatique en β, nous avons pu isoler l'isomère majoritaire *syn* dans chaque cas. L'isomère minoritaire *anti* a aussi pu être isolé dans quelques cas. Cependant, nous avons rapidement remarqué que cette méthode de protection était inefficace pour séparer des composés ayant une chaîne alkyle en β (entrées 4 et 8). Au mieux, nous avons pu enrichir le mélange en isomère majoritaire (entrée 8). Nous avons aussi remarqué la fragilité du composé **31** comportant un noyau pyridine. Une proportion non négligeable de ce produit a subi une réaction d'élimination lors de la purification, d'où le rendement global inférieur à celui obtenu pour les autres dérivés (entrée 7).

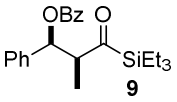
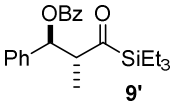
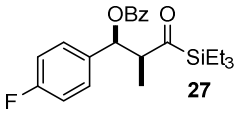
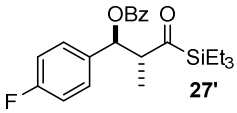
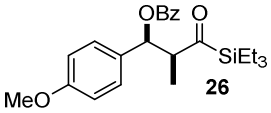
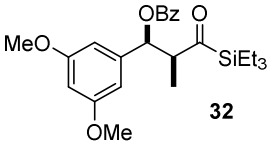
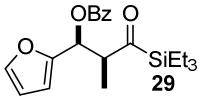
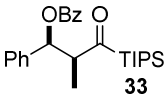
Enfin, nous avons transformé les β-hydroxyacylsilanes ainsi protégés en les aldéhydes correspondants par photolyse selon le mode opératoire décrit précédemment (Schéma 88). Les résultats obtenus ont été rapportés dans le Tableau 9.

Schéma 88



Ceux-ci sont révélateurs de l'influence qu'exerce le substituant en β sur cette transformation. Les composés ayant un groupe électroattracteur (entrées 3 et 4) ont subi une élimination limitée mais non négligeable (environ 10%) après hydrolyse acide de l'acétal. Il est probable que le substituant électroattracteur exacerbe l'acidité du proton en α du carbonyle, facilitant ainsi l'élimination d'acide benzoïque à partir de ce composé. L'exemple suivant de cette série était le composé **29**. Dans les mêmes conditions, de façon inattendue, nous n'avons observé aucune conversion du substrat en aldéhyde (entrée 7), pour des raisons qui n'ont pu être éclaircies jusqu'à présent.

Tableau 9

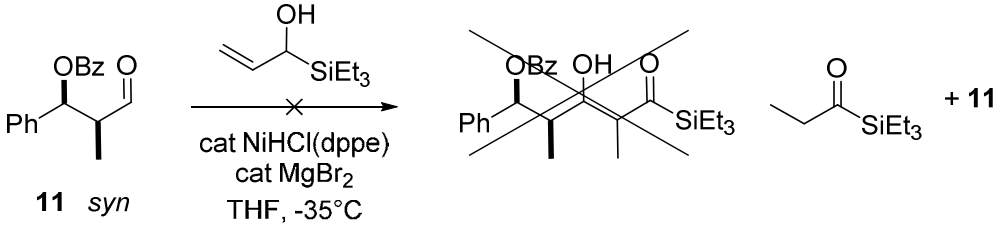
	Réactif	Photolyse durée (h)	Photolyse aldol/énal (av. hydrolyse)	Hydrolyse durée (h)	Hydrolyse aldol/énal (ap. hydrolyse)	Rdt (%)	Prod.
1	 **9**	69	99:1	2	97:3	99	**11**
2	 **9'** [1]	71,5	93:7	2	92:8	99	**11'**
3	 **27**	47	98:2	3	90:10	quant.	**35**
4	 **27'**	46,5	96:4	3	90:10	87	**35'**
5	 **26**	43	82:18	1	74:26	incomplet	**34**
6	 **32**	44+ 67,5	98:2	1	92:8	incomplet[2]	**40**
7	 **29**	42,5	~0 [3]	-	-	-	-
8	 **33**	11	100:0	2+2	-	incomplet	**11**

[1] : présence de 5% de β-hydroxyacylsilane non protégé
[2] : acétal (mixte) non hydrolysé majoritaire
[3] : conversion très faible

Afin d'évaluer la portée de notre méthodologie, nous avons effectué cette réaction avec un acylsilane dérivé d'un autre groupe silylé ; ainsi, le composé **33** a été employé comme substrat pour cette réaction. Une fois la réaction achevée, l'analyse RMN ^{1}H a montré la présence de l'aldéhyde **11** et de 10% d'acétal environ. Nous avons donc essayé d'hydrolyser ce dernier par une solution à 0.1% d'APTS, mais sans succès : nous n'avons constaté que l'apparition de l'énal par perte d'acide benzoïque.

Enfin, nous avons effectué un premier essai d'aldolisation itérative sur le composé **11** suivant le mode opératoire décrit précédemment (Schéma 24).

Schéma 89



De manière inattendue, ce composé n'a donné aucune trace de produit d'aldolisation après dix jours de réaction. Nous ne pouvions remettre en cause la qualité des catalyseurs NiHCl(dppe) ou $MgBr_2$, ou de l'α-hydroxyallylsilane, car ces composés ont été utilisés avec succès au même moment pour une autre réaction. Nous avons tout d'abord ajouté un excès d'α-hydroxyallylsilane en cours de réaction, puis remplacé $MgBr_2$ par $BF_3.Et_2O$. Dans le premier cas, nous avons observé la présence de l'aldéhyde et du propionyltriéthylsilane – produit d'isomérisation de l'α-hydroxyallylsilane. Dans le deuxième cas, de nombreux sous-produits ont été observés, mais pas de produit d'aldolisation.

Après cette série de réactions, nous avons conclu que le substituant en β de l'acylsilane jouait un rôle non négligeable dans l'issue de la photolyse. Les effets électroniques, qu'ils soient donneurs ou attracteurs, favorisent l'élimination du groupe benzoate en particulier lors de l'hydrolyse acide de l'acétal. Le groupe protecteur joue également un rôle important, et nous avons malheureusement appris que le groupe protecteur benzoate paralyse totalement la réaction d'aldolisation. La série d'aldols que nous avons synthétisée ne pouvait donc pas être utilisée comme substrat.

Nous avons jugé que le mode opératoire pour transformer les acylsilanes en aldéhydes n'était pas encore au point, et que le groupe benzoate n'était pas adapté pour notre substrat modèle. Nous avons donc choisi de reprendre le travail effectué en modifiant une fois de plus les conditions d'hydrolyse de l'acylsilane. De plus, nous avons sélectionné le groupe protecteur acétate pour la série de composés avec différents substituants en β.

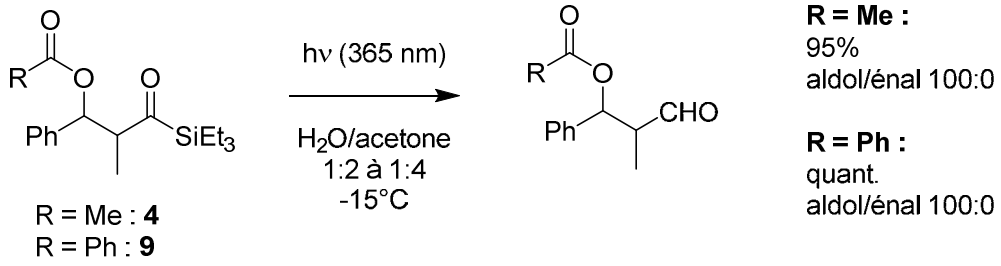
3.9. Photolyse en milieu hydroorganique non alcoolique

Dans le paragraphe précédent, nous avons pu observer que la principale réaction parasite ayant lieu pendant la photolyse était la formation d'énals par élimination du groupe protecteur de l'aldol nouvellement formé. Souvent, cette réaction parasite était amplifiée par l'hydrolyse acide de l'acétal. De plus, lorsque le substituant silylé était trop encombrant (dans le cas du TIPS), l'hydrolyse de l'acétal devenait impossible sans provoquer l'élimination du benzoate. Nous avions donc souhaité nous affranchir de l'étape d'hydrolyse de l'acétal, et par conséquent effectuer la photolyse en milieu aqueux, mais en absence d'alcool.

Pour rappel, les deux essais précédents de photolyse en milieu aqueux n'avaient pas abouti à un résultat satisfaisant. La première réaction, effectuée à 365 nm dans un mélange acétone/H_2O à température ambiante (15 à 20°C), a été peu sélective. La deuxième a été effectuée dans un mélange acétone/H_2O 1:1 à -15°C et à la concentration de 0,2 M par rapport à H_2O. Dans ce cas, la sélectivité n'était pas à mettre en cause, mais la lenteur de la réaction – peut-être due à la mauvaise solubilité du composé **4** – nous a dissuadés dans un premier temps de poursuivre cette voie. Pourtant, c'est bien en ce sens que nous avons réorienté nos recherches.

Afin de pallier au problème de solubilité et/ou au mauvais contact entre l'acylsilane et H_2O, nous avons choisi de diminuer la concentration du substrat et d'augmenter le rapport acétone/H_2O. Nous avons donc préparé une solution à 0,05 M par rapport à H_2O, et ajouté 2 à 4 équivalents (en volume) d'acétone afin d'obtenir une solution limpide à -15°C.

Schéma 90

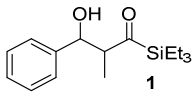
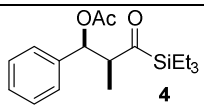
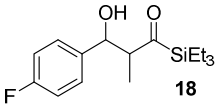
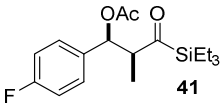
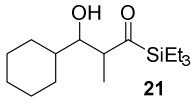
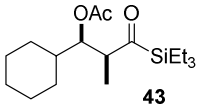
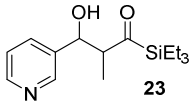
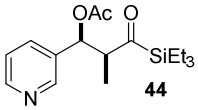
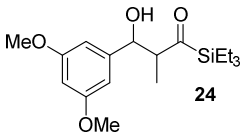
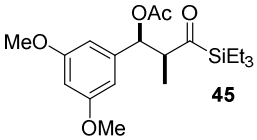
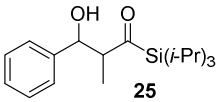
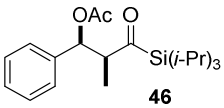


Nous avons choisi les composés **4** et **9** comme modèles pour étudier cette variante (Schéma 90). Le premier substrat a donné le composé **5** avec rendement de 95% et une excellente pureté, à l'échelle de 1,56 mmole (500 mg) ; ce produit a d'ailleurs été employé

ensuite pour une réaction d'aldolisation itérative (§ 3.10). Le second (**9**) a donné l'aldol **11** avec une aussi bonne pureté et un rendement quantitatif. Toutefois, nous avons remarqué qu'il était impératif de choisir soigneusement le solvant deutéré pour l'analyse RMN : alors que le spectre RMN ^{1}H de **11** dans C_6D_6 montrait sans ambigüité la seule présence de ce composé, le même produit analysé dans $CDCl_3$ montrait la présence d'environ 7% de 2-méthylcinnamaldéhyde. Il est donc possible que la dégradation de **11** et de ses composés analogues soit en partie imputable aux traces de HCl souvent présents dans le $CDCl_3$.

Nous avons ensuite repris notre travail précédent en tenant compte des informations tirées des derniers résultats. Nous avons commencé par synthétiser une série de β-acétoxyacylsilanes (Tableau 10), mais en écartant certains substrats inadaptés aux conditions réactionnelles. C'est le cas notamment des composés comportant un groupe furyle en raison de son incompatibilité avec la réaction, du groupe para-méthoxyphényle (en raison de son caractère donneur qui rend le groupe acétate trop labile) et du groupe 3-phénylpropyle (en raison de la difficulté à séparer ses deux diastéréomères).

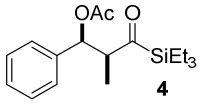
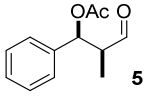
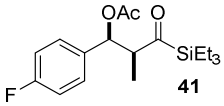
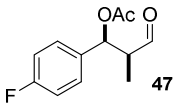
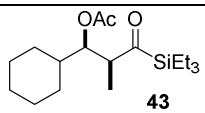
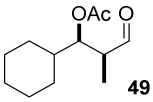
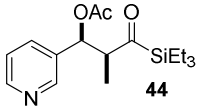
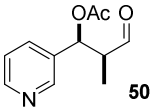
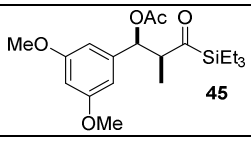
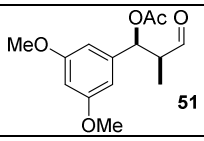
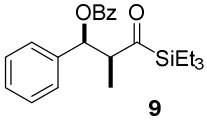
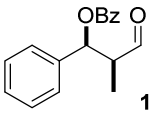
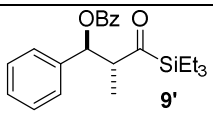
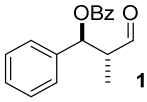
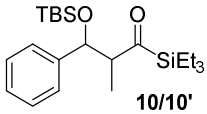
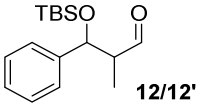
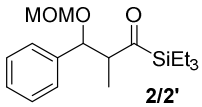
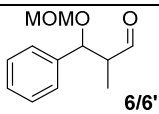
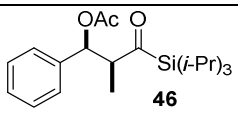
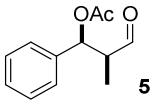
Tableau 10

Entrée	Réactif	Produit	Rdt.[a] (%)	d.r [b]
1.	 **1**	 **4**	70	100:0
2.	 **18**	 **41**	58	100:0
3.	 **21**	 **43**	78	100:0
4.	 **23**	 **44**	55	97:3
6.	 **24**	 **45**	59	100:0
7.	 **25**	 **46**	63	100:0

a : rendement isolé de l'isomère majoritaire *syn* ; b) d.r. *syn*/*anti*

Comme précédemment, nous avons essayé d'obtenir à chaque fois un isomère pur du composé protégé. Nous n'avions pas l'intention d'isoler par ce moyen l'isomère *anti*, mais nous projetions tout de même de tester notre dernière modification avec le composé **9'**. Nous avons donc obtenu les composés **41** – **46** avec des rendements de 55-70% en fonction du d.r. du réactif et de la facilité de séparation de chaque produit. Nous avons ensuite transformé ces composés dans les conditions décrites précédemment. Les résultats obtenus sont rapportés dans le Tableau 11, ainsi que les rendements des réactions menées avec **4** et **9**.

Tableau 11

Entrée	Réactif	Produit	Rdt (%)
1.	 **4**	 **5**	95
2.	 **41**	 **47**	98
3.	 **43**	 **49**	99
4.	 **44**	 **50**	95
5.	 **45**	 **51**	quant.
6.	 **9**	 **11**	quant.
7.	 **9'**	 **11'**	97
8.	 **10/10'**	 **12/12'**	89
9.	 **2/2'**	 **6/6'**	93
10.	 **46**	 **5**	96

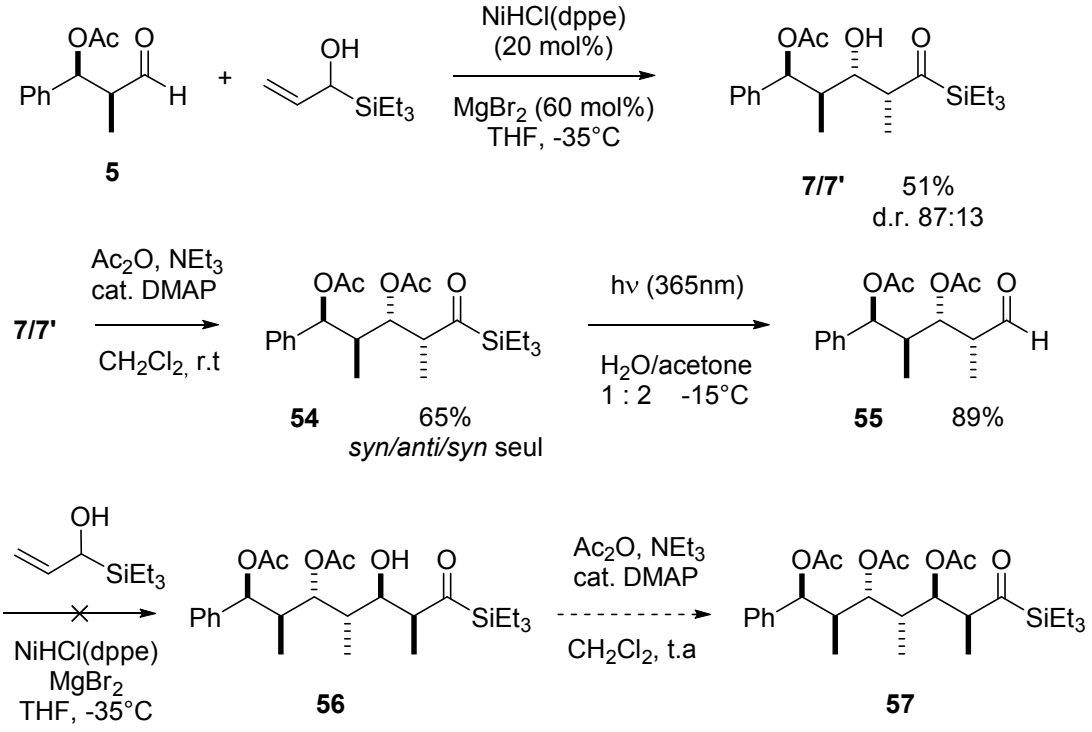
Nous avons pu obtenir les aldols (protégés) à partir de leurs précurseurs avec d'excellents rendements dans tous les cas de figure, y compris avec des substituants électroattracteurs (entrées 2 et 4), électrodonneurs (entrée 5) ou substitués par un groupe aliphatique (entrée 3). De plus, nous avons constaté que la modification du groupe protecteur n'a pas affecté négativement le rendement et la sélectivité de la réaction (entrées 7 - 9) ; en outre, l'isomère *anti* **9'** a également pu être transformé en aldol sans difficulté, contrairement à l'expérience précédente (§ 3.10). Enfin, nous avons appliqué ce mode opératoire sur le composé **46** afin d'évaluer la portée et les limites de notre méthodologie (entrée 10). De façon assez remarquable, ce substrat a donné le composé **5** avec un rendement et une sélectivité intacts.

3.10. Augmentation d'échelle et synthèses itératives

A partir du composé **5** synthétisé grâce à cette dernière modification, nous avons voulu incrémenter d'une itération notre méthodologie d'aldolisations itératives, pour obtenir au final une stéréohexade.

Nous avons commencé par effectuer une isomérisation-aldolisation sur 1,56 mmole et le composé **7** a été isolé avec **7'** avec un rendement de 51% et un d.r. de 87:13, résultat très proche à celui obtenu précédemment (§ 3.5). Cette première réaction nous a permis de constater la bonne reproductibilité de cette méthodologie à cette échelle. Nous avons ensuite protégé la fonction alcool par l'anhydride acétique. Nous avons constaté en suivant l'évolution par CCM que la réaction était plus lente que précédemment, mais que les deux diastéréomères étaient très nettement séparables. Après purification, nous avons ainsi obtenu le composé **54** seul avec un rendement de 65%.

Schéma 91



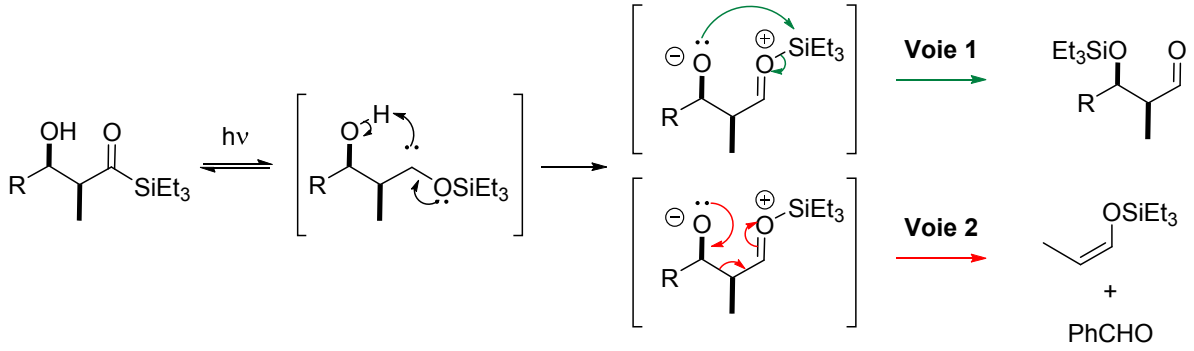
Nous avons ensuite transformé le composé protégé **54** en aldol **55** par photolyse dans les mêmes conditions que pour **5**. Cette réaction était l'occasion de tester la fiabilité de notre mode opératoire avec un substrat relativement complexe et fonctionnalisé, et nous avons obtenu l'aldol désiré avec un rendement de 89% et une excellente pureté (Schéma 26).

Enfin, nous avons tenté une aldolisation sur le produit **55** dans les conditions habituelles. Le suivi par CCM n'a montré aucune évolution de la réaction, hormis l'isomérisation de l'α-hydroxyallylsilane. La même réaction, reproduite avec des réactifs neufs, a abouti au même résultat. Nous en avons conclu que nous avions atteint les limites de notre méthodologie : en effet, il est probable qu'un énol soit une espèce trop peu réactive pour la complexité du substrat. Nous avons donc interrompu à ce stade nos essais d'aldolisation itérative. Naturellement l'aldéhyde obtenu **55** pourrait être utilisé en aldolisation itérative mais en mettant en œuvre d'autres méthodes plus traditionnelles comme les énolates de bore par exemple.

3.11. Migration intramoléculaire du substituant silylé

En partant du mécanisme de la photolyse, nous avons envisagé la possibilité de transférer le silane du carbonyle sur sa propre fonction hydroxyle en β au moyen d'une réaction intramoléculaire (Schéma 92). D'après notre hypothèse, le carbène – qui, est électroniquement enrichi par effet mésomère donneur de l'oxygène voisin – devrait, en premier lieu, capturer le proton de sa propre fonction hydroxyle ; ce proton est situé à 5 atomes de distance du carbène, scénario très favorable à une réaction intramoléculaire.

Schéma 92

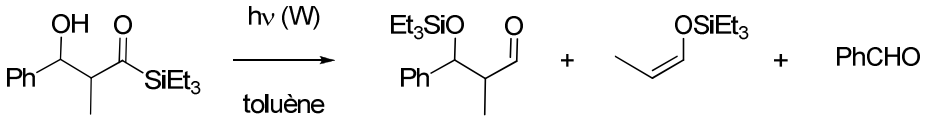


L'intermédiaire formé est un zwitterion très instable constitué d'un alcoolate et d'un ion oxonium. A partir de cet intermédiaire, nous avons envisagé deux mécanismes possibles. Dans le cas favorable, il se produit une substitution nucléophile de l'alcoolate sur le silane, avec régénération du carbonyle sous forme d'aldéhyde (**Voie 1**). Cette réaction paraît plausible, puisque l'alcoolate et le silane sont situés à 6 atomes de distance l'un de l'autre. Le cas échéant, le produit obtenu serait l'aldol protégé par le silane. Dans le cas défavorable, il se produit une réaction de rétro-Mukaiyama qui détruit irréversiblement le substrat. Cependant, en cas de succès, cette réaction aurait le gros avantage de combiner en une étape la protection de l'alcool par un substituant silylé et la formation de l'aldéhyde, « prêt à l'emploi » pour une aldolisation itérative. Nous avons donc déployé d'importants efforts afin de mener à bien cette réaction.

Nous avons choisi **1** - sous forme de mélange *syn*/*anti* 5:1 environ) comme modèle pour étudier cette réaction (Schéma 93). Etant donné que cette idée était apparue assez tôt au cours de nos recherches, nous avons effectué nos premiers essais à l'aide de plusieurs lampes de tungstène. Afin de favoriser un état de transition à 6 centres, nous devions à priori utiliser

un solvant apolaire, et notre choix s'est porté sur le toluène. Enfin, pour favoriser une réaction intramoléculaire, nous avons hautement dilué la solution, c'est-à-dire à 0,01 M.

Schéma 93



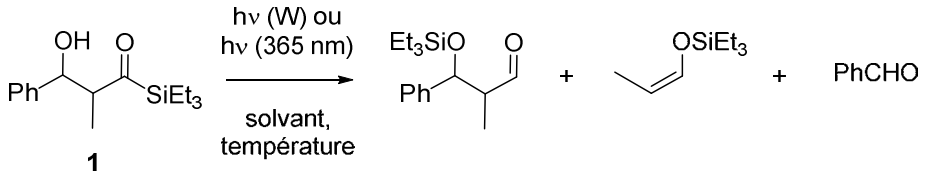
La première variable que nous avons choisi d'évaluer est la température de la solution. Nous avons effectué trois réactions à -10°C, -50°C, et -30°C respectivement, pour des durées de 16 h, 20 h et 15 h. Dans le premier cas, à la fois des produits de rétro-aldolisation et deux aldéhydes - avec un rapport 5:1 - ont été identifiés dans une fraction, mais nous n'avons pas pu déterminer avec certitude qu'il s'agissait du produit attendu ou de l'aldol au sens strict, c'est-à-dire avec la fonction alcool libre. Néanmoins, la polarité du composé penchait pour la seconde hypothèse, ce qui implique que la réaction devait comporter des traces d'eau. Dans le deuxième cas, nous avons récupéré le réactif **1** et un autre produit de structure analogue, plus polaire mais qui ne pouvait aucunement être un aldéhyde. Nous avons soupçonné qu'il s'agissait de l'acide carboxylique issu de l'oxydation aérobie de l'acylsilane, mais sa pureté était insuffisante pour le caractériser sans ambigüité par spectrométrie de masse. Nous avons ultérieurement pris le soin d'éviter toute trace d'oxygène en dégazant la solution. Au cours du troisième essai, le composé s'est fortement dégradé en énal en raison de l'évaporation partielle du solvant de réfrigération sous l'effet de la chaleur provenant des lampes à incandescence. Les produits restants montraient cependant à peu près la même composition que la réaction précédente et cette réaction n'a pas été reproduite dans ces mêmes conditions.

Nous avons répété la réaction à cette dernière température en éliminant purement et simplement le solvant pour observer en quoi cette modification allait affecter la réaction. Le suivi, réalisé par analyses RMN ^{1}H successives, a montré une progression quasi nulle et une très lente dégradation du produit. La réaction a été interrompue après 39 h d'irradiation.

Nous avons par la suite cherché modifier la nature du solvant, et nous avons fait un premier essai de réarrangement photolytique dans le cyclohexane à température ambiante à la longueur d'onde de 365 nm, pour une nuit (14 h environ). Ce changement de conditions a été défavorable et seuls des produits de rétro-aldolisation ont été observés (Schéma 94). Puisque

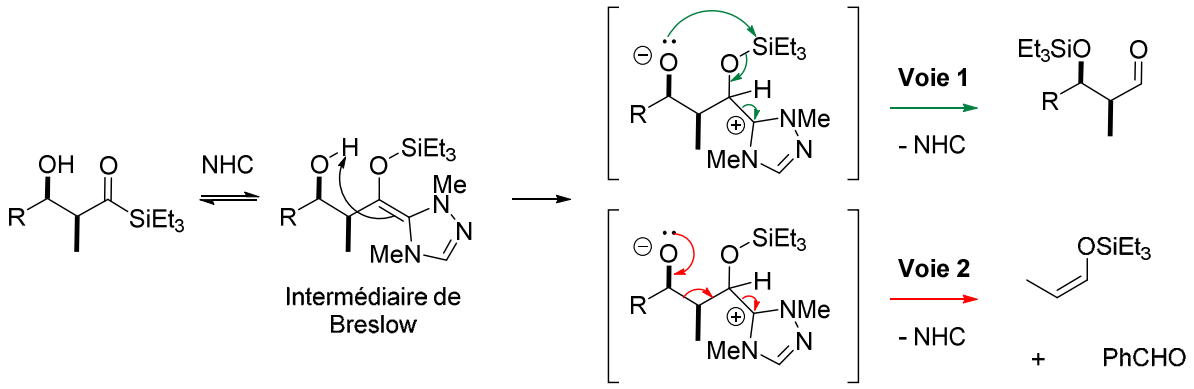
les résultats évoluaient négativement, nous avons effectué la réaction dans l'acétonitrile distillé, à -10°C et de nouveau à l'aide de lampes à incandescence. Cependant, nous avons détecté une multitude de produits qui rendaient toute analyse par RMN ^{1}H illisible. La même réaction a été répétée à température ambiante à la longueur d'onde de 365 nm sur une durée de 19 h, mais seul le réactif **1** et les produits de rétro-aldolisation ont été observés.

Schéma 94



Enfin, nous avons tenté de forcer le réarrangement du silane au moyen d'un mécanisme totalement différent (Schéma 95). Avec une quantité catalytique d'un NHC généré in situ, notre intention était de former l'intermédiaire de Breslow qui, après déprotonation de l'alcool, donnerait un autre zwitterion instable, constitué d'un imidazolium et d'un alcoolate. Notre but était de faire en sorte que ce dernier réagisse sur le silane, éliminant l'imidazolium et régénérant le NHC (**Voie 1**). Une fois de plus, la rétro-Mukaiyama reste possible comme nous l'avons illustré ci-dessous (**Voie 2**).

Schéma 95



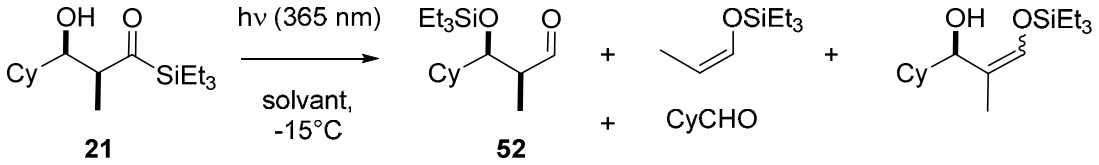
Le problème principal consistait à former le NHC dans des conditions compatibles avec le substrat. Nous avons donc choisi comme précurseur l'iodure de triazolium en raison de l'acidité de son proton, qui peut être déprotoné par une base assez faible ; pour cela, nous avons choisi la diisopropyléthylamine. La réaction n'a montré aucune évolution. La base était certainement trop faible pour déprotoner le sel d'imidazolium, mais nous ne pouvions pas

utiliser une base plus forte sans risquer une élimination $E1_{cb}$ du substrat. Cette méthode n'a donc pas fait l'objet de recherches plus approfondies.

Suite à ces résultats infructueux, nous avons décidé ultérieurement de changer de modèle. En effet, le composé **1** a deux défauts qui perturbent l'étude de la réaction. Tout d'abord, il est présent sous forme de deux diastéréomères dans un rapport 5:1 ce qui complexifie grandement le suivi par RMN. Ensuite, le substituant en β est aromatique, ce qui facilite les réactions de rétro-aldolisation en raison de la conjugaison entre le carbonyle de l'aldéhyde et le noyau aromatique.

Nous avons donc sélectionné le composé **21** car il est substitué par un groupe alkyle, mais aussi car il est le seul β-hydroxyacylsilane dont on peut séparer l'isomère majoritaire. (Schéma 96) Nous avons choisi d'effectuer cette réaction à -15°C, à la longueur d'onde de 365 nm, sur une échelle de 5 – 6 mg et avec le solvant pour variable.

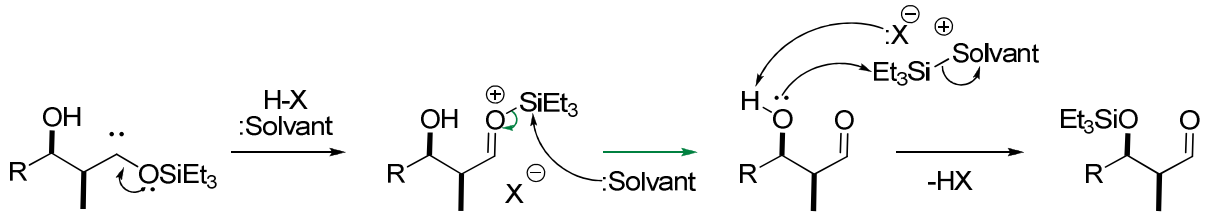
Schéma 96



Nous avons donc effectué, directement dans un tube de RMN, quatre réactions en parallèle respectivement dans le toluène D_8, l'acétone D_6, CD_3CN, et $CDCl_3$ en présence de tamis moléculaire. Dans le tous les cas, nous avons obtenu un mélange de produits, dont un aldol (silylé ou non), des produits de rétro-aldolisation, mais également le produit d'insertion C-H (Schéma 96).

Nous avons ensuite essayé d'utiliser un acide de Brønsted faible pour faciliter cette réaction par le biais d'un autre mécanisme (Schéma 97). L'objectif était de piéger le carbène par un proton plus acide que celui de la fonction hydroxyle, d'assister le départ du silane par le biais du solvant ou du contre-ion X^-, puis de protéger la fonction alcool libre. Pour cela, il était nécessaire que le solvant ou X^- soient nucléophiles et faiblement basiques.

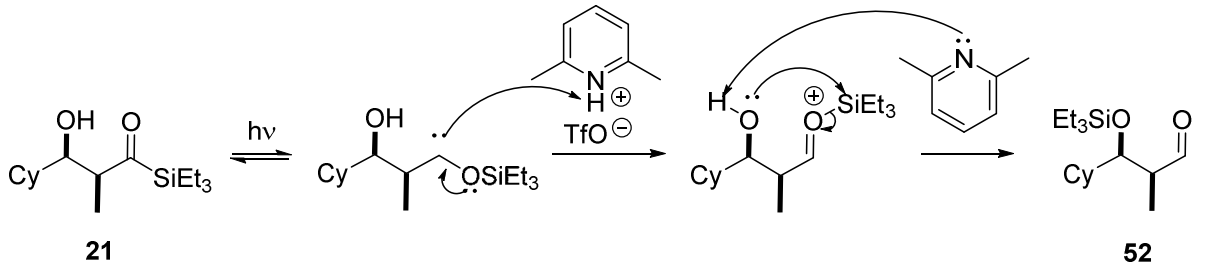
Schéma 97



Nous avons effectué deux réactions dans la pyridine, pendant 1 h en présence de 5 équivalents de triflate de pyridinium (TfOH.Py) et de PPTS, respectivement. Bien que la deuxième réaction soit peu efficace, la première a montré la seule présence du réactif et d'un aldol dans un rapport 4:1. Nous avons poursuivi la réaction pendant 8 h et constaté la disparition du réactif et la présence très majoritaire d'un aldol. Après purification par chromatographie, nous avons obtenu un produit de pureté suffisante pour constater par RMN ^{1}H que le groupe triéthylsilyle n'était pas présent dans le produit. Cependant, ce résultat était déjà un progrès en soi étant donné que nous étions parvenus à supprimer les réactions parasites. Nous avons ensuite échangé la pyridine par l'acétonitrile (distillé sur CaH_2) et effectué cette réaction à 0°C, pour le même résultat. Une réaction témoin effectuée dans un mélange H_2O/THF – dans le but d'obtenir l'aldol **53** – a donné le même composé, prouvant que nous avions bien obtenu à chaque fois ce dernier produit.

En raison de cette désilylation persistante du réactif **21**, nous nous sommes demandé si ce phénomène était simplement dû à la trop grande stabilité du complexe [Py.SiEt$_3^+$TfO$^-$] ou au mauvais séchage du solvant, ou des deux. Pour résoudre ce problème, nous avons remplacé Py.HOTf par son analogue préparé *in situ* à partir de 2,6-lutidine et de TfOH (Schéma 33). De plus, nous avons rajouté 0,2 équivalent d'Et$_3$SiOTf pour piéger les traces d'eau résiduelles et/ou régénérer TfOH dans le milieu réactionnel. Enfin, nous avons remplacé le solvant par CH_2Cl_2, moins hygroscopique que la pyridine ou l'acétonitrile.

Schéma 98



Nous avons effectué cette réaction avec 1,5 équivalent de Lut.HOTf et 1,5 équivalent supplémentaire de 2,6-lutidine, à 0°C pendant 7 h. Cette fois, nous avons identifié deux produits dont l'aldol **53** et un composé inconnu, que nous avons supposé être le β–hydroxyacylsilane protégé.

Malgré les progrès effectués, nous avons décidé de suspendre à ce stade nos efforts pour mener à bien cette transformation. En effet, il nous semblait inévitable que l'optimisation de cette réaction allait demander un long travail de méthodologie pour trouver la bonne combinaison entre le solvant et l'additif employé. Nous avons jugé que l'enjeu était insuffisant au regard des efforts à accomplir : en effet, ses avantages synthétiques (économie d'atomes et protection/fonctionnalisation en une étape) étaient contrebalancés par la nécessité d'introduire un excès additif(s) et par la nécessité de travailler dans des conditions rigoureusement anhydres que nous n'étions pas parvenus à réunir.

3.12. Synthèse de fragments de produits naturels

Afin d'illustrer l'efficacité et la fiabilité de la méthodologie que nous avions développée, nous avons choisi de synthétiser un fragment d'un produit naturel appartenant à la famille des polypropionates, la pironetine. Ce composé possède des propriétés immunosuppressives[61], et inhibitrices de croissance de certaines lignées de cellules cancéreuses[62]. Il comporte une stéréotétrade de structure caractéristique *syn*/*anti*/*syn* que nous avons précédemment obtenue par réaction d'aldolisation itérative.

La pironetine a fait l'objet de plusieurs synthèses totales énantiosélectives par différents groupes de recherche.[63] Notre n'avions donc pas l'intention d'effectuer une

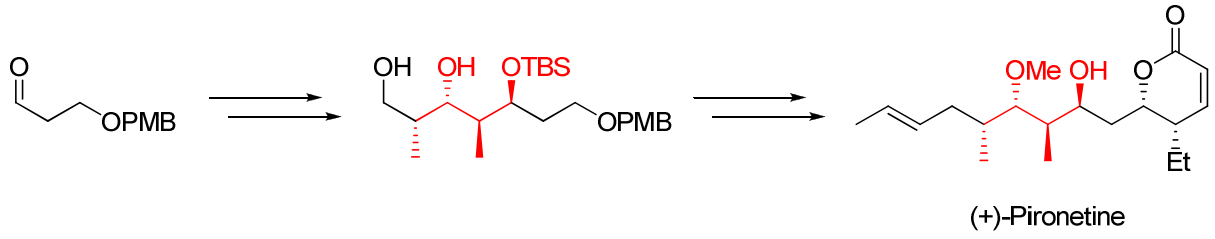
[61] Kobayashi, S.; Tsuchiya, K.; Harada, T.; Nishide, M.; Kurokawa, T.; Nakagawa, T.; Shimada, N.; Iitake, T.; Kobayashi, K. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 697

[62] Kondoh, M.; Usui, T.; Kobayashi, S.; Tsuchiya, K.; Nishikawa, K.; Kiyohiro, N.; Nishikiori, T.; Mayumi, T.; Osada, H. *Cancer Lett.* **1998**, *126*, 29.

[63] a) Gurjar, M. K. ; Henri J. T. Jr, Bose, D. S. ; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6615-6618 ; b) Chida, N. ; Yoshinaga, M. ; Tobe, T. ; Ogawa, S. *Chem. Commun.*, **1997**, 1043-1044 ; c) Watanabe, H. ; Watanabe, H. ; Bando, M. ; Kido, M. ; Kitahara T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9755-9776 ; d) Keck, G. E. ; Knutson, C. E. ; Wiles, S. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 707-710 ; e) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Souza, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265-268 ; f) Shen, X. ; Wasmuth, A. S. ; Zhao, J. ; Zhu, C. ; Nelson, S. G. *J. Am. Chem ; Soc.* **2006**, *128*, 7438-7439 ; g) Enders, D. ; Dhulut, S. ; Steinbusch, D. ; Herrbach, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3942 – 3949 ; h) Bressy, C. ; Vors, J.-P. ; Hillebrand, S. ; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10137-10140; i) Crimmins, M. T.; Dechert, A-M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1635-1638.

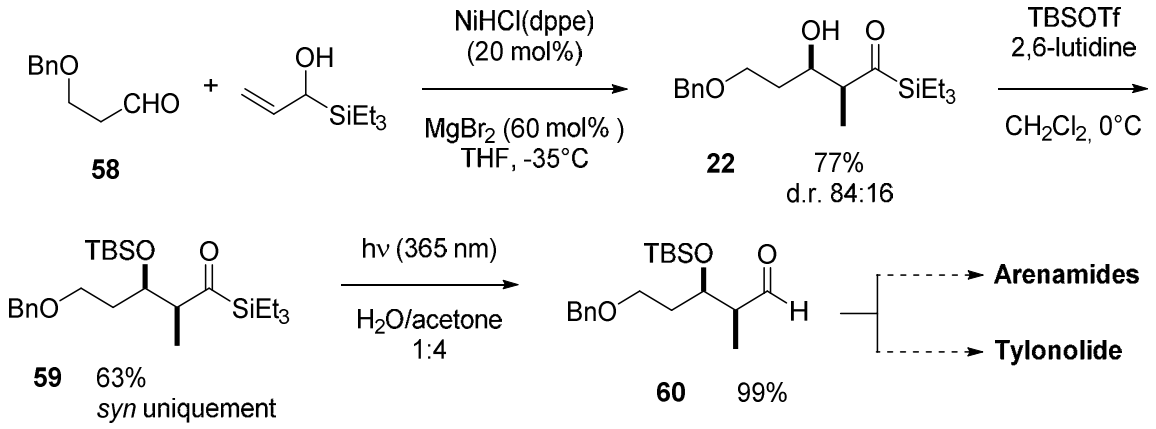
synthèse totale de ce composé mais de préparer un fragment décrit dans la synthèse de Dias et coll.[63e] (Schéma 99).

Schéma 99



Puisque l'aldéhyde **63** n'est pas commercialement disponible, nous avons effectué les premières étapes de la synthèse avec son analogue **22** afin de tester la faisabilité de la synthèse (Schéma 100). Cette précaution nous semblait utile car nous avions anticipé que la séparation des diastéréomères après la réaction d'aldolisation pouvait poser problème, comme nous l'avions constaté pour les composés **10** et **10'**.

Schéma 100



Nous avons effectué une première réaction d'aldolisation sur l'aldéhyde **58**. Après 41 h, nous avons arrêté la réaction et obtenu le β-hydroxyacylsilane **22** avec un rendement de 77% et un d.r. de 84:16. Nous avons ensuite protégé la fonction alcool par TBSOTf/2,6-lutidine, avec l'intention de dérivatiser ensuite l'acylsilane en composé solide afin de séparer les isomères. De façon inattendue, nous avons observé par CCM que les deux diastéréomères étaient partiellement séparables ; la dérivatisation de **59** devenait donc inutile. Ce dernier a été isolé avec un rendement de 63% après trois purifications. Ensuite, la photolyse de **59** a donné l'aldéhyde **60** avec un rendement de 99%. Celui-ci a été identifié sans ambigüité par

comparaison avec les données spectrales de la littérature, car ce composé a déjà été utilisé pour la synthèse d'arenamides et du tylonolide.[64, 65]

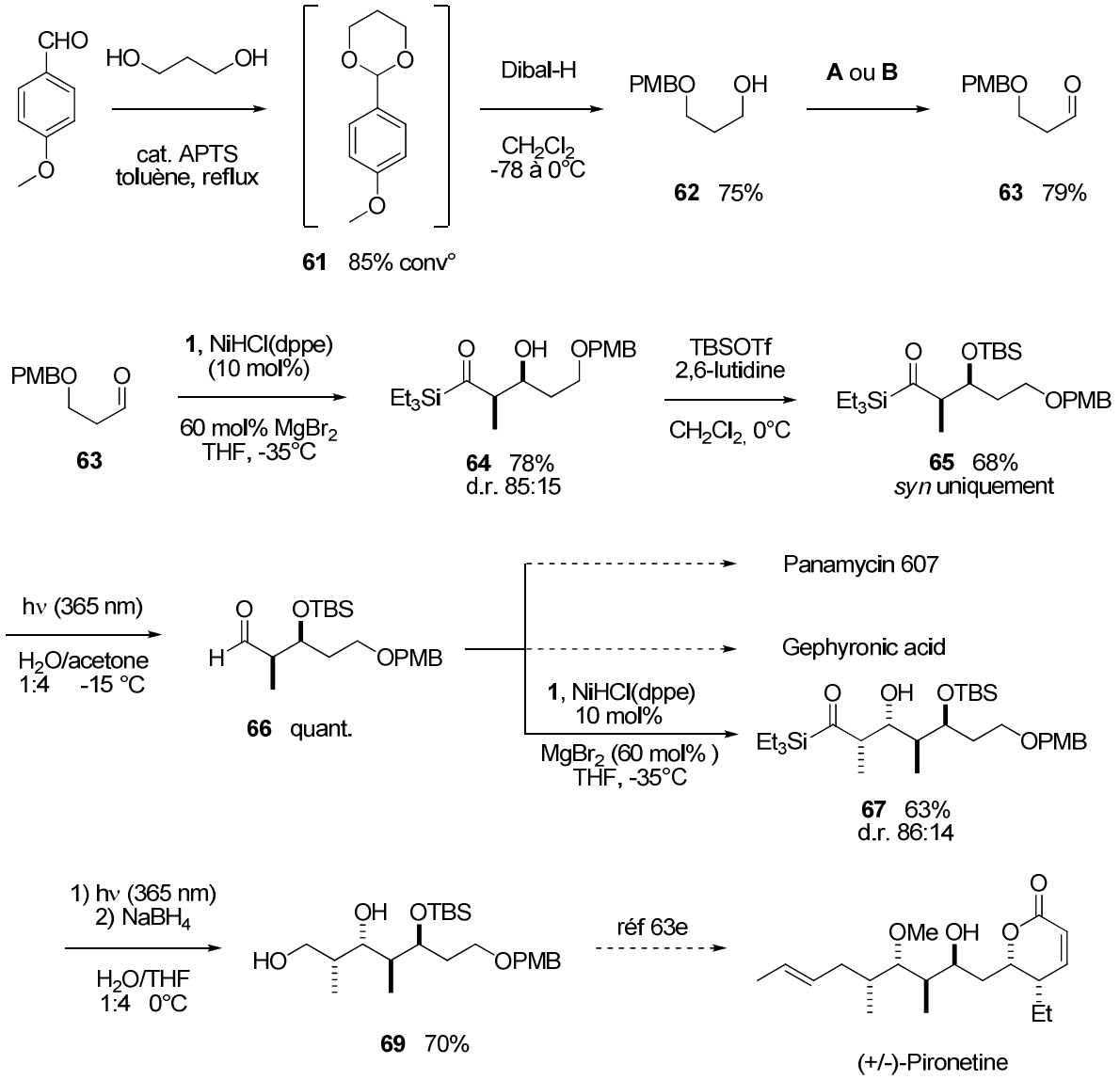
Encouragés par ces bons résultats préliminaires, nous avons effectué la synthèse du fragment de pironetine (Schéma 101). Nous avons donc préparé l'intermédiaire **63** d'après le mode opératoire de Menche et coll.[66] Nous avons commencé par faire réagir le 1,3-propanediol et l'anisaldéhyde en présence d'une quantité catalytique d'APTS, à reflux dans le toluène. Nous avons obtenu ainsi le composé **61** avec un avancement de 85% environ. Ensuite, nous avons fait réagir ce dernier avec 3 équivalents de Dibal-H afin d'obtenir le composé **62** avec un rendement de 75%. Cette séquence a été préférée à la benzylation du 1,3-propanediol pour éviter tout risque de dibenzylation.

Nous avons ensuite oxydé la fonction alcool par le périodinane de Dess-Martin (DMP) avec un rendement de 79%. Cependant, le prix élevé du DMP rendait peu attractif son usage à grande échelle (5-10 mmol) et surtout, le rendement obtenu était fortement dépendant de la qualité du réactif. Ultérieurement, nous avons obtenu un rendement presque aussi satisfaisant (72%) par oxydation de Parikh-Doering, qui avait l'avantage d'être nettement plus économique. Nous avons ensuite effectué la réaction d'isomérisation-aldolisation avec l'aldéhyde **63** à l'échelle de 5 mmol. La réaction, achevée en 20 h, a donné le composé **64** avec un rendement de 78% et un d.r. de 85:15.

---

[64] (a) Reddy, V. J.; Pradahan, T. K.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6148-6150. (b) Chandrasekhar, S.; Sathish, K.; Pavan Kumar Reddy, G.; Mainkar, P. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 348-355.
[65] Marshall, J. A.; Yashunsky, D. V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5493-5495.
[66] Arikan, F.; Li, J.; Menche, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3521-3524

Schéma 101



Procédure **A** : Périodinane de Dess-Martin, CH_2Cl_2, température ambiante, 79%.
Procédure **B** : SO_3.Py, DMSO, NEt_3, CH_2Cl_2, 0°C à température ambiante, 72%.

Nous avons ensuite protégé la fonction alcool par TBSOTf/2,6-lutidine comme précédemment. Nous avons pu distinguer par CCM une légère différence de rapport frontal entre les deux diastéréomères, ce qui nous a permis d'isoler le composé **65** sous forme d'un isomère pur avec un rendement de 68% après trois chromatographies. Nous avons ensuite effectué la photolyse sur **65** à l'échelle de 2,37 mmol. De manière remarquable, l'évolution de la réaction a pu être estimée à l'œil nu avec la disparition progressive de la luminescence de la solution (Figure 5). Ce phénomène, déjà observé au cours de la photolyse des autres acylsilanes, devient beaucoup plus perceptible à cette échelle. Le suivi par RMN ^{1}H a montré que la réaction était achevée en 24 h. L'aldéhyde **66** a été obtenu avec un rendement

quantitatif sans purification. Comme précédemment, celui-ci a été caractérisé par comparaison avec les données de la littérature.[67]

Figure 5

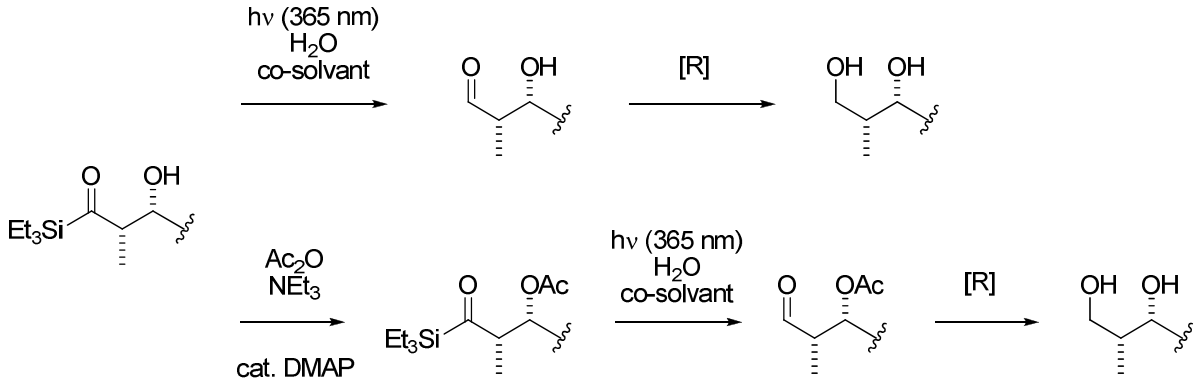
Nous avons ensuite effectué une deuxième réaction d'isomérisation-aldolisation sur ce composé. Le suivi par CCM a montré l'apparition de plusieurs isomères du β–hydroxyacylsilane **67** avec une nette prédominance de l'un d'entre eux. Toutefois, la faible différence de rapport frontal entre **66** et **67** rendait le suivi assez peu fiable ; la réaction a été donc maintenue sous agitation pendant 135 h. Après traitement, nous avons effectué trois purifications. Ainsi, le composé **67** a été isolé avec un autre diastéréomère **67'** avec un rendement de 63% et un d.r. de 86:14.

Afin d'obtenir l'intermédiaire décrit par Dias et coll.[63], nous devions transformer le β–hydroxyacylsilane **67** en diol **69**. Pour cela, la voie la plus directe consistait à transformer

[67] (a) Jeong, E. J.; Kang, E. J.; Sung, L. T.; Hong, S. K.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14655-14662. (b) Anderl, T.; Nicolas, L.; Muenkemer, J.; Baro, A.; Sasse, F.; Steinmetz, H.; Jansen, R.; Höfle, G.; Taylor, R. E.; Laschat, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 942-945.

l'acylsilane en aldol **68**, comportant une fonction alcool libre, et de réduire ce dernier en diol (Schéma 102). Le défi principal consistait à réduire l'aldol **68** rapidement et dans des conditions douces afin de limiter au maximum d'éventuelles réactions de rétro-aldolisation. En cas d'échec, nous avons envisagé de protéger la fonction alcool par un groupe acétate, de transformer l'acylsilane en aldéhyde, et de réduire l'aldéhyde et l'ester en une réaction monotope (Schéma 102). Cette deuxième voie nous permettrait également de séparer les deux diastéréoisomères si cette opération s'avérait impossible autrement. Cependant, cette voie paraissait moins attractive car elle comportait une étape supplémentaire.

Schéma 102



Pour minimiser les risques de rétro-aldolisation de **68**, nous avons choisi de ne pas isoler le composé mais de le réduire *in situ* par le $NaBH_4$, compatible avec l'eau. Nous avons donc modifié le co-solvant et remplacé l'acétone par le THF, toutes conditions égales par ailleurs. Nous avons constaté par CCM la disparition de **67** et l'apparition de deux produits ; puis nous avons introduit $NaBH_4$ et constaté la disparition des produits intermédiaires et l'apparition de deux nouveaux produits. Après purification par chromatographie, nous avons pu isoler le diol désiré avec un rendement de 70% et un d.r. légèrement enrichi à 95:5 environ. Le sous-produit isolé a été aisément identifié comme l'alcool **66'**, issu de la réduction de **66**, lui-même étant obtenu par rétro-aldolisation partielle de l'aldol **68**. Enfin, nous avons comparé les données spectrales du diol **69** avec celles de Dias et coll.[63e], et confirmé ainsi sans ambiguïté la structure *syn*/*anti*/*syn* de cette stéréotétrade.

Il est assez remarquable que l'aldol non protégé ait été relativement épargné par la réaction de rétro-aldolisation, mais nous avons ponctuellement cherché à limiter son impact. Tout d'abord, une quantité catalytique d'acide acétique a été ajoutée à la solution pour faciliter le piégeage du siloxycarbène et éviter que ce dernier réagisse avec sa propre fonction

hydroxyle. Cependant, l'analyse du brut après réduction a montré une proportion de **69** et **66'** similaires à celle constatée pour la réaction « standard ». Ce brut n'a donc pas été purifié. Nous avons également modifié le co-solvant et remplacé le THF par l'acétonitrile. Cependant, nous avons dû utiliser une grande proportion d'acétonitrile (14:1) pour un rendement légèrement inférieur (61%). Puisque la marge de progression sur les deux réactions – photolyse et réduction – était assez limitée, nous n'avons pas cherché à optimiser davantage le rendement de cette séquence.

Cette synthèse nous a permis de dresser un bilan sur plusieurs aspects de notre méthodologie. Tout d'abord, nous avons obtenu le produit désiré avec un rendement global de 11,8% sur 9 étapes, d'où on en déduit une moyenne de 79% de rendement par étape. Ce résultat est d'autant plus satisfaisant qu'il tient compte des pertes de produit dues à la diastéréosélectivité imparfaite des réactions d'aldolisation. En comparant la diastéréosélectivité faciale sur l'aldéhyde avec les résultats précédents, nous avons obtenu à chaque fois le composé *syn*/*anti*/*syn*, quel que soit groupe protecteur de la fonction alcool. Cette stéréosélectivité est comparable à celle observée pour l'addition d'énolates de lithium sur des substrats de même configuration relative[68] Enfin, nous avons pu tirer profit des résultats de la photolyse des β-hydroxyacylsilanes non protégés pour effectuer cette réaction sur le composé **67** avec assez peu de pertes au regard de l'instabilité du composé.

4. Conclusion

Nous avons supposé au début de ce chapitre que les β-hydroxyacylsilanes pouvaient être considérés comme des équivalents synthétiques d'aldols. Pour rappel, le groupe silylé avait été initialement introduit pour imposer la configuration *Z* de l'énol et *in fine* la configuration *syn* du β-hydroxyacylsilane.58 Après de nombreux essais, nous avons prouvé qu'ils pouvaient être convertis très efficacement en aldols, y compris pour les substrats les plus fragiles – et dans une certaine mesure, sur des substrats possédant une fonction alcool libre.

[68] Evans, D. A. Dart, M. J. ; Duffy, J. L. ; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343

Les acylsilanes, dont l'inconvénient majeur est de ne pas exister sous forme commerciale, possèdent néanmoins d'autres avantages synthétiques que l'on ne trouve pas chez les autres composés carbonylés. Les β-hydroxyacylsilanes sont beaucoup plus robustes à l'oxydation, aux réactions acido-basiques, et à la purification par chromatographie que les aldols. Par ailleurs, ces composés carbonylés sont moins électrophiles que les aldéhydes ; de même que les esters, thioesters, amides et autres dérivés d'acides carboxyliques habituellement utilisés pour des réactions d'aldolisation croisées. De ce point de vue, ils sont donc parfaitement adaptés pour éviter les problèmes de sélectivité rencontrés pour le couplage croisé de deux aldéhydes. Néanmoins, contrairement aux dérivés d'acides carboxyliques, il n'est pas nécessaire de réduire – et éventuellement de réoxyder – ce composé pour obtenir à nouveau un aldéhyde : une simple hydrolyse sous activation photochimique suffit. Ce procédé permet d'effectuer cette conversion avec moins de contraintes pratiques et de sous-produits. Le produit ainsi obtenu est prêt à l'emploi pour une autre itération.

Les principaux résultats présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication[69].. Toutefois, l'usage d'acylsilanes comme intermédiaires pour des réactions d'aldolisation a une plus grande portée que celle présentée dans ce chapitre. Cette extension fera l'objet du chapitre suivant.

[69] Ruiz, J.; Murthy, A. S. ; Roisnel, T.; Chandrasekhar, S.; Grée R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2364-2375.

CHAPITRE 3

Partie expérimentale

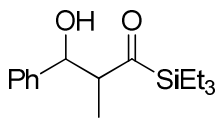
General Information:

All anhydrous reactions were performed in heat gun-dried round-bottomed flasks or Schlenk tubes under a dry argon or nitrogen atmosphere. Air and moisture-sensitive compounds were introduced via syringes or cannulae, using standard inert atmosphere techniques. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using E. Merck silica gel plates and components were visualized by illumination with short-wavelength UV light and/or staining (*p*-anisaldehyde or basic $KMnO_4$). All reagents were used as they received from commercial suppliers, unless otherwise noted. THF was dried over sodium-benzophenone and distilled prior to use. Anhydrous CH_2Cl_2 was prepared by refluxing in the presence of CaH_2 and distilled right before use. Photolysis of acylsilanes was carried out with a Vilber Lourmat VL-6.LC lamp equipped with two 6W bulbs at 365 nm. ^{1}H NMR spectra were recorded at 300 and 400 MHz, and ^{13}C NMR spectra were recorded at 75 and 100 MHz, respectively in $CDCl_3$, C_6D_6 or CD_2Cl_2. All ^{13}C data correspond to proton decoupled spectra $^{13}C\{^1H\}$ NMR. $CDCl_3$ was systematically deactivated through a short pad of alumina prior to any analysis. The residual peak of $CHCl_3$ was set at 7.26 ppm for ^{1}H NMR and the central peak of $CDCl_3$ was set at 77.16 ppm for ^{13}C NMR. The residual peak of C_6D_6 was set at 7.15 ppm for ^{1}H NMR and the central peak for C_6D_6 was set at 128.06 ppm for ^{13}C NMR. The residual peak of CD_2Cl_2 was set at 54.00 ppm for ^{13}C NMR. All acylsilanes were purified by flash column chromatography on silica gel (100 – 200 mesh) unless otherwise noted.

General procedure for the synthesis of β-hydroxyacylsilanes

A round-bottom flask or Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar is charged with $NiCl_2$(dppe), then sealed with a septum and flushed alternatively with argon or nitrogen and vacuum. Then freshly distilled THF is introduced under argon or nitrogen flush and the solution is stirred. A fresh Lithium triethylborohydride solution is added *via* a syringe and the red solution turns immediately into a deep seal brown, as a result of NiHCl(dppe) formation. The solution is stirred at 30 °C during 10 min. A second round-bottom flask is charged with $MgBr_2$ and a magnetic stir bar, and then dried with a heat gun under high vacuum. Next, the flask is flushed with nitrogen or argon and the NiHCl(dppe) solution is introduced via a cannula and cooled to -35°C with a chiller under nitrogen or argon flush. Then the aldehyde and the α-hydroxyallylsilane as pure material or in solution in THF are added with a syringe in the solution. The inert gas flush is stopped and the reaction is monitored by TLC.

(+/-)-3-hydroxy-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (1/1')



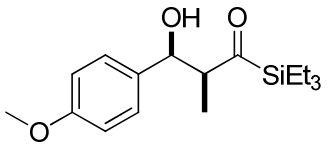
Chemical Formula: $C_{16}H_{26}O_2Si$
Exact Mass: 278,17
Molecular Weight: 278,46

Following the general procedure described above, a 50 mL round-bottom flask was charged with 1.297g (7.04 mmol, 61 mol%) of $MgBr_2$ and 1.16 mmol (10 mol%) of freshly prepared NiHCl(dppe) in 22 mL THF. The solution was cooled to -35°C and then benzaldehyde (1.231g, 11.6 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (2.003g, 11.6 mmol) were introduced into the solution under argon flush. The solution was stirred at -35°C for 67h and the reaction was monitored by TLC using a 95:5 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 2.954 g of crude mixture. The latter was purified by chromatography using 121 g of silica gel (pentane /AcOEt gradient, 98.5:1.5 to 96:4), affording 2.566 g of **1/1'** (9.21

mmol, 79%) as a 83:17 mixture of diastereoisomers. The products **1/1'** appeared as colorless oil.

1: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *syn*: δ 7.38 – 7.20 (m, 5H), 5.08 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 1.9 Hz 1H), 3.16 (dq, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 0.99 – 0.91 (m, 12H), 0.79 – 0.66 (m, 6H). The characteristic peaks for *anti* isomer **1'** were observed at δ 4.79 (dd, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.32 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 0.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum.

3-hydroxy-2-methyl-3-(4-methoxyphenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (17)



Chemical Formula: $C_{17}H_{28}O_3Si$
Exact Mass: 308,181
Molecular Weight: 308,493

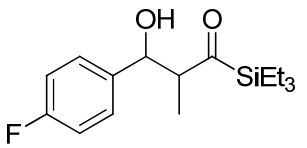
Following the general procedure described above, a round-bottom flask was charged with $MgBr_2$ (78 mg, 0.42 mmol, 21 mol%) and a freshly prepared solution of NiHCl(dppe) (0.4 mmol, 20 mol%) in 4 mL of THF. The solution was cooled at -35°C, then anisaldehyde (286 mg, 2.1 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (342 mg, 2.00 mmol) were added into the solution. The solution was stirred at -35°C for 79 h and the reaction monitored by TLC with a 90:10 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 439 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 23 g of silica gel (pentane/AcOEt 97:3 to 95:5). After purification, **17/17'** were obtained as an 83:13 mixture of diastereoisomers (229 mg, 0.74 mmol, 37%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.83 (dt, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 4.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (brs, 1H), 3.13 (tt, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 0.95 – 0.88 (m, 12H), 0.74 – 0.64 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 254.3, 158.8, 134.5, 127.2, 113.6, 71.6, 56.9, 55.3, 7.3, 2.3.

The characteristic peaks for the minor *anti* isomer were observed at 4.72 – 4.66 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 2.89 (s, 1H) in the 1H NMR spectrum and at 252.3, 188.6, 156.9, 125.5, 111.5, 73.8, 54.7, 53.3, 10.2, 6.1 in the ^{13}C NMR spectrum.

(+/-)-3-hydroxy-2-methyl-3-(4-fluorophenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (18/18')



Chemical Formula:
$C_{16}H_{25}FO_2Si$
Exact Mass: 296,16
Molecular Weight: 296,45

Following the general procedure described above, a 10 mL round-bottom flask was charged with 219 mg (1.19 mmol, 62 mol%) of $MgBr_2$ and 0.40 mmol (20 mol%) of freshly prepared NiHCl(dppe) in 4mL THF. The solution was cooled to -35°C and then 4-fluorobenzaldehyde (0.205 mL, 1.9 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (352 mg, 2.04 mmol) were introduced into the solution under nitrogen flush. The solution was stirred for 21h at -35°C and the reaction monitored by TLC using a 95:5 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 670 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 19 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 98.5:1.5 to 97:3). After purification, 479 mg (1.62 mmol, 85%) of **18/18'** was obtained as an 83:17 mixture of diastereomers. The products **18/18'** appeared as colorless oil.

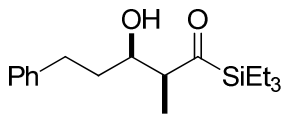
18: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *syn*: δ 7.33 – 7.21 (m, 2H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 3.3, 1.4 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.11 (qd, *J* = 7.3, 3.3 Hz, 1H), 0.99 – 0.90 (m, 12H), 0.78 – 0.67 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 254.2, 163.7, 160.5, 138.05, 138.01, 127.7, 127.6, 115.2, 115.0, 71.4, 56.7, 8.0, 7.3, 2.4.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{16}H_{25}O_2FNaSi$ $[M+Na]^+$: 319.15056, found: 319.1507.

The characteristic peaks for *anti* isomer **18'** were observed at 4.77 (dd, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.33 – 3.19 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 0.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), in the ^{1}H NMR spectrum and at 254.6, 164.0, 160.7, 138.7, 138.7, 128.3, 128.2, 115.4, 115.1, 75.9, 57.0, 12.5, 7.3, 2.3 in the ^{13}C NMR spectrum.

3-hydroxy-2-methyl-5-phenyl-1-(triethylsilyl)pentan-1-one (19)

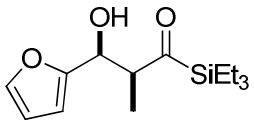


Chemical Formula: $C_{18}H_{30}O_2Si$
Exact Mass: 306,202
Molecular Weight: 306,521

Following the general procedure described above, a 10 mL round-bottom flask was charged with 76 mg (0.40 mmol, 20 mol%) of $MgBr_2$ and 0.40 mmol (20 mol%) of freshly prepared NiHCl(dppe) in 4 mL THF. The solution was cooled to -35°C and then 3-phenylpropionaldehyde (0.282 mg, 2.10 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (346 mg, 2.01 mmol) were introduced into the solution under nitrogen flush. The solution was stirred for 86 h at -35°C and the reaction monitored by TLC using a 95:5 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 265 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 13 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 99:1 to 96:4). After purification, 170 mg (0.56 mmol, 28%) of **19/19'** was obtained as an 83:17 mixture of diastereomers. The products **19/19'** appeared as pale yellow oil.

19: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (dt, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 3.93 (ddt, *J* = 9.1, 4.5, 2.0 Hz, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 3H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.98 – 0.92 (m, 9H), 0.79 – 0.68 (m, 6H).
The characteristic peaks for the minor *anti* isomer were found at 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 1.77 – 1.72 (m, 1H) in the ^{1}H NMR spectrum.

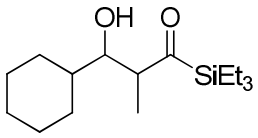
3-hydroxy-2-methyl-3-(2-furyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (20)



Chemical Formula: $C_{14}H_{24}O_3Si$
Exact Mass: 268,149
Molecular Weight: 268,428

Following the general procedure described above, a 25 mL round-bottom flask was charged with 221 mg (1.20 mmol, 60 mol%) of $MgBr_2$ and 0.40 mmol (20 mol%) of freshly prepared NiHCl(dppe) in 4 mL THF. The solution was cooled to -35°C and then furfural (0.202 mg, 2.10 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (345 mg, 2.00 mmol) were introduced into the solution under nitrogen flush. The solution was stirred for 72 h at -35°C and the reaction monitored by TLC using a 95:5 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 555 mg of crude mixture. The latter was used for the next step without further purification.

(+/-)-3-hydroxy-2-methyl-3-(cyclohexyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (21/21')



Chemical Formula:
$C_{16}H_{32}O_2Si$
Exact Mass: 284,22
Molecular Weight: 284,51

Following the general procedure described above, a 10 mL Schlenk tube was charged with 212 mg (1.15 mmol, 61 mol%) of $MgBr_2$ and 0.4 mmol (20 mol%) of NiHCl(dppe) in 4 mL THF. The solution was cooled to -35°C and then cyclohexanecarboxaldehyde (213 mg, 1.90 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (335 mg, 1.94 mmol) were introduced into the solution under nitrogen flush. The solution was stirred at -35°C for 45 h and the reaction monitored by TLC using a 95:5 pentane/Et_2O mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 631 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 33 g of silica gel (pentane / Et_2O gradient, 98:2 to 90:10). After purification, 385 mg (1.35 mmol, 71%) of **21/21'** was obtained as an 85:15 mixture of diastereomers. The products **21/21'** appeared as colorless oil.

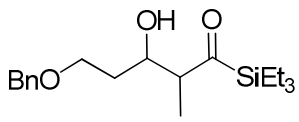
21: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *syn*: δ 3.54 (dt, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 3.10 (qd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.81 – 1.54 (m, 4H), 1.42 – 1.09 (m, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 12H), 0.81 – 0.70 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 254.3, 73.5, 51.0, 40.1, 29.6, 29.0, 26.4, 26.1, 25.9, 7.3, 7.1, 2.5.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{16}H_{32}O_2NaSi$ $[M+Na]^+$: 307.20693, found: 307.2071.

The characteristic peaks for *anti* isomer **21'** were observed at 3.42 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), in the ^{1}H NMR spectrum and at 255.9, 78.5, 51.4, 41.1, 30.4, 27.2, 26.5, 26.2, 12.3, 7.3, 2.4 in the ^{13}C NMR spectrum.

(+/-)-*syn*-5-benzyloxy-3-hydroxy-2-methyl -1-(triethylsilyl)pentan-1-one (22/22')



Chemical Formula: $C_{12}H_{25}O_2Si$
Exact Mass: 229,16
Molecular Weight: 229,41

Following the general procedure for the synthesis of β-hydroxyacylsilanes, a round-bottom flask was charged with $MgBr_2$ (222 mg, 1.20 mmol, 60 mol%) and a freshly prepared solution of NiHCl(dppe) (0.4 mmol, 20 mol%) in 4 mL of THF. The solution was cooled at -35°C, then 3-benzyloxypropionaldehyde **58** (312 mg, 1.9 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (338 mg, 1.96 mmol) were added into the solution. The solution was stirred at -35°C for 40 h and the reaction monitored by TLC with a 90:10 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 705 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 39 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 97:3 to 85:15). After purification, **22/22'** were obtained as an 84:16 mixture of diastereoisomers (494 mg, 1.47 mmol, 77%).

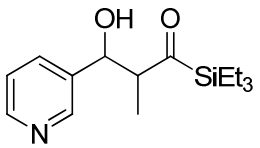
22: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 4.12 (dtd, *J* = 9.3, 3.6, 2.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.94 (qd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 1.83 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 9H), 0.79 – 0.69 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 252.9, 138.1, 128.2, 127.5, 127.5, 73.1, 68.7, 68.2, 55.1, 34.2, 8.3, 7.1, 2.3.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{19}H_{32}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 359.20184, found: 359.2016.

The characteristic peaks for the minor *anti* isomer **22'** were observed at 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.05 (quint, J = 7.2 Hz, 1H) for 1H NMR and at 253.4, 138.0, 127.5, 73.1, 71.7, 68.3, 55.5, 11.1, 2.3 for ^{13}C NMR.

(+/-)-3-hydroxy-2-methyl-3-(3-pyridyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (23/23')



Chemical Formula:
$C_{15}H_{25}NO_2Si$
Exact Mass: 279,17
Molecular Weight: 279,45

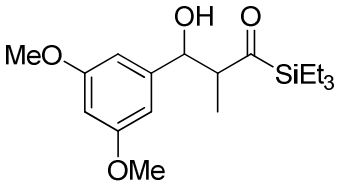
Following the general procedure described above, a 5 mL round-bottom flask was charged with 110 mg (0.60 mmol, 60 mol%) of $MgBr_2$ and 0.2 mmol (20 mol%) of freshly prepared NiHCl(dppe) in 2 mL of THF. The solution was cooled to -35°C and then 3-pyridinecarboxaldehyde (107 mg, 1.00 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (185 mg, 1.07 mmol) were introduced under argon flush. The solution was stirred at -35°C for 84h and the reaction monitored by TLC using a 75:25 pentane / acetone mixture. The reaction was quenched by a saturated NaCl solution, and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 331 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 17 g of silica gel (pentane / Et_2O gradient, 60:40 to 40:60). After purification, 212 mg (0.76 mmol, 76%) of **23/23'** was obtained as an 86:14 mixture of diastereomers. The products **23/23'** appeared as a slightly yellow solid.

23: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *syn*: δ 8.48 – 8.55 (m, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.11 (qd, *J* = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 1.01 – 0.90 (m, 12H), 0.80 – 0.69 (m, 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 253.0, 148.0, 147.6, 138.4, 134.3, 123.2, 70.0, 56.9, 8.7, 7.2, 2.2.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{15}H_{25}NO_2NaSi$ $[M+Na]^+$: 302.15523, found: 302.1552.

The characteristic peaks for *anti* isomer **23'** were observed at 4.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum and at 253.5, 148.5, 138.8, 134.5, 123.5, 73.7, 56.5, 30.3, 12.2 for the ^{13}C NMR spectrum.

(+/-)-3-hydroxy-2-methyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (24/24')



Chemical Formula:
$C_{17}H_{27}O_3Si$
Exact Mass: 307,17
Molecular Weight: 307,48

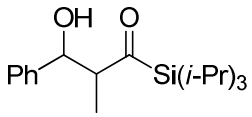
Following the general procedure described above, a 10 mL round-bottom flask was charged with 221 mg (1.20 mmol, 60 mol%) of $MgBr_2$ and 0.4 mmol (20 mol%) of freshly prepared NiHCl(dppe) in 4 mL THF. The solution was cooled to -35°C and then 3,5-dimethoxybenzaldehyde (353 mg, 2.10 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (345 mg, 2.00 mmol) were introduced into the solution under argon flush. The solution was stirred at -35°C for 72 h and the reaction monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 773 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 36 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 97:3 to 94:6). After purification, the reaction afforded 586 mg (1.73 mmol, 87%) of **24/24'** as a 73:27 mixture of diastereomers contaminated with around 5% of starting aldehyde. The products **24/24'** appeared as colorless oil.

24: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *syn*: δ 6.49 – 6.46 (m, 2H), 6.38 – 6.34 (m, 1H) 5.01 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.14 (qd, *J* = 7.2, 3.0 Hz, 1H), 1.01 – 0.91 (m, 12H), 0.79 – 0.69 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 254.3, 160.9, 144.8, 104.2, 99.2, 71.8, 56.6, 55.5, 8.0, 7.4, 2.5. HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{18}H_{30}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 361.18111, found: 361.1808.

The characteristic peaks for *anti* isomer **24'** were observed at 4.72 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 4.8, 1H), 0.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), in the ^1H NMR spectrum and at 254.6, 161.0, 145.4, 104.7, 99.7, 56.7, 12.7, 7.3, 2.4.

(+/-)-3-hydroxy-2-methyl-3-phenyl-1-(triisopropylsilyl)propan-1-one (25/25')



Chemical Formula: $C_{19}H_{32}O_2Si$
Exact Mass: 320,22
Molecular Weight: 320,54

Following the general procedure described above, a 10 mL round-bottom flask was charged with 110 mg (0.597 mmol, 60 mol%) of $MgBr_2$ and 0.20 mmol (20 mol%) of freshly prepared NiHCl(dppe) in 2 mL THF. The solution was cooled to -35°C and then benzaldehyde (101 mg, 0.95 mmol) and 1-(triisopropylsilyl)prop-2-en-1-ol (214 mg, 1.00 mmol) were introduced into the solution under argon flush. The solution was stirred at -35°C for 96 h and the reaction monitored by TLC using a 95:5 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 270 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 15 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 98.5 to 96:4). After purification, the reaction afforded 176 mg (0.549 mmol, 58%) of **25/25'** as a 97:3 mixture of diastereoisomers. The products **25/25'** appeared as colorless oil.

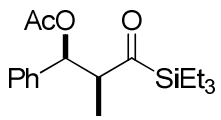
25: ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) *syn*: δ 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.23 (qd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 3H), 1.11 (m, 18H), 0.91 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

The characteristic peaks for *anti* isomer **25'** were observed at 4.83 (dd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 0.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

General procedure for the esterification of β-hydroxyacylsilanes

A round-bottom flask was charged with the β-hydroxyacylsilane, the acid anhydride and a magnetic stir bar. The round-bottom flask was sealed with a septum and flushed with nitrogen. Freshly distilled CH_2Cl_2 and then NEt_3 were added through the septum with a syringe. DMAP was quickly added to the solution, and then the round-bottom flask flushed with nitrogen for 2 min. The nitrogen flush was then stopped and the reaction was stirred at room temperature unless otherwise mentioned. After completion of the reaction, the solution was quenched with a saturated solution of ammonium chloride, introduced in a separatory funnel, and the aqueous phase extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel chromatography.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (4)



Chemical Formula: $C_{18}H_{28}O_3Si$
Exact Mass: 320,18
Molecular Weight: 320,50

Following the general procedure mentioned above, a 50 mL round-bottom flask was charged with **1/1'** (1.000 g, 3.59 mmol) and acetic anhydride (784 mg, 7.68 mmol). Next, 18 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and 1.5 mL (10.8 mmol) of NEt_3 were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (61 mg, 0.050 mmol) was added to the solution and the latter was stirred at room temperature (~20°C) for 1h. The reaction progress was monitored by TLC (pentane/AcOEt 95:5). After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 1.249 g of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 66 g of silica gel (pentane/ AcOEt gradient, 99.5:0.5 to 99:1). The less polar *syn* diastereomer **4** was separated from the

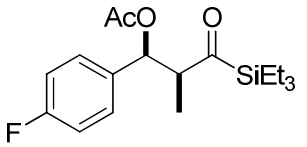
minor *anti* diastereomer **4'** after careful chromatography on silica gel. After purification, the reaction afforded **4** as a single isomer (802 mg, 2.50 mmol, 70%). The product **4** appeared as slightly yellow oil.

4: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 – 7.16 (m, 5H), 6.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.47 (dq, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.82 – 0.76 (m, 9H), 0.60 – 0.48 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 248.4, 169.8, 139.8, 128.3, 127.8, 127.1, 75.2, 56.1, 21.1, 11.5, 7.0, 2.0.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{18}H_{28}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 343.17054, found: 343.1708.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-(4-fluorophenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (41)



Chemical Formula:
$C_{18}H_{27}FO_3Si$
Exact Mass: 338,17
Molecular Weight: 338,49

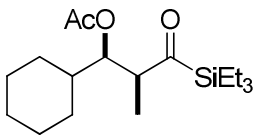
Following the general procedure mentioned above, a 10 mL round-bottom flask was charged with **18/18'** (148 mg, 0.499 mmol, d.r. 83:17) and acetic anhydride (103 mg, 1.00 mmol). Then 2.5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and 0.2 mL (1.44 mmol) of NEt_3 were introduced in the round-bottom flask. Finally, DMAP (11 mg, 0.09 mmol) was added to the solution and the latter was stirred at room temperature for 1h. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 181 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 10 g of silica gel (pentane/ Et_2O gradient, 99:1 to 97:3). The less polar *syn* diastereomer **41** was separated from the minor *anti* diastereomer **41'** after careful chromatography on silica gel. After purification, the reaction afforded **41** as a single isomer (98 mg, 0.29 mmol, 58%). The product **41** appeared as white solid.

41: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.19 (m, 2H), 7.05 – 6.89 (m, 2H), 5.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.47 (dq, *J* = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (m, 9H), 0.63 – 0.48 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 248.3, 169.8, 164.0, 160.8, 135.91, 135.87, 129.1, 129.0, 115.4, 115.1, 74.9, 56.2, 21.1, 11.8, 7.0, 2.1.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{18}H_{27}O_3FNaSi$ $[M+Na]^+$: 361.16112, found: 361.1613.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-cyclohexyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (43)



Chemical Formula:
$C_{18}H_{34}O_3Si$
Exact Mass: 326,23
Molecular Weight: 326,55

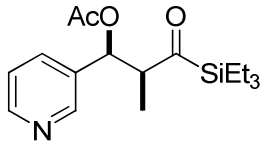
Following the general procedure mentioned above, a 25 mL round-bottom flask was charged with **21/21'** (200 mg, 0.703 mmol, 85:15) and acetic anhydride (144 mg, 1.41 mmol). Next, 3.5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and 0.3 mL (2.11 mmol) of NEt_3 were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (14 mg, 0.11 mmol) was added to the solution and the latter was stirred at room temperature (~20°C) for 2 h. The reaction progress was monitored by TLC (pentane/Et_2O 95:5). After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 225 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 12 g of silica gel (pentane/ Et_2O gradient, 99:1 to 96:4). The less polar *syn* diastereomer **43** was easily separated from the minor *anti* diastereomer **43'**. After purification, the reaction afforded **43** as a single isomer (178 mg, 0.545 mmol, 78%). The product **43** appeared as pale yellow oil.

43: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (dd, *J* = 6.8, 5.5 Hz, 1H), 3.21 (qd, *J* = 7.0, 5.5 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.80 – 1.62 (m, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.32 – 1.03 (m, 4H), 1.01 – 0.90 (m, 14H), 0.80 – 0.71 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 247.8, 170.5, 75.1, 51.6, 39.6, 29.8, 28.2, 26.2, 26.1, 25.9, 20.8, 9.1, 7.3, 2.6.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{18}H_{34}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 349.21749, found: 349.2177.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-(3-pyridyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (44)



Chemical Formula:
$C_{17}H_{27}NO_3Si$
Exact Mass: 321,18
Molecular Weight: 321,49

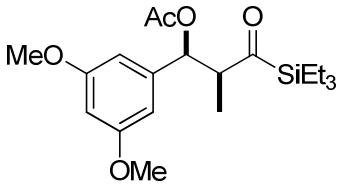
Following the general procedure mentioned above, a 10 mL round-bottom flask was charged with **23/23'** (140 mg, 0.500 mmol) and acetic anhydride (102 mg, 1.00 mmol). Next, 2.5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and 0.21 mL (1.50 mmol) of NEt_3 were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (12 mg, 0.10 mmol) was added to the solution and the latter was stirred at room temperature (~20°C) for 45 min. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 233 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 11 g of silica gel (pentane / Et_2O gradient, 80:20 to 40:60). After purification, the reaction afforded pure the less polar *syn* diastereomer **44** (88 mg, 27 mmol, 55%), but around 2% of the *anti* diastereomer **44'** was detected by ^{1}H NMR at δ 5.85, 1.92. The product **44** appeared as yellow solid.

44: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.9, 4.8, 1H), 6.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.50 (dq, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 – 0.74 (m, 9H), 0.64 – 0.53 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 247.8, 169.7, 149.1, 148.6, 135.6, 135.2, 123.1, 73.6, 56.0, 20.9, 11.7, 7.0, 2.1.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{17}H_{27}NO_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 344.16579, found: 344.1658.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (45)

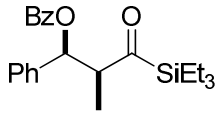


Chemical Formula:
$C_{20}H_{32}O_5Si$
Exact Mass: 380,20
Molecular Weight: 380,55

Following the general procedure mentioned above, a 5 mL round-bottom flask was charged with **24/24'** (0.169g, 0.5 mmol) and acetic anhydride (128 mg, 1.25 mmol). Next, 2.5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and NEt_3 (0.2 mL, 1.5 mmol) were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (11 mg, 0.09 mmol) was added to the solution and the latter was stirred for 1 h. The reaction was monitored by TLC using an 80:20 pentane/Et_2O mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 219 mg of crude mixture. The latter was purified by silica gel chromatography with 14 g of silica gel (pentane / Et_2O gradient, 96:4 to 90:10). After purification, 113 mg (0.29 mmol, 59%) of the compound **45** were obtained as pure *syn* product. The product **45** appeared as colorless oil.

45: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42 (d, *J* = 2.4, 2H), 6.33 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.43 (dq, *J* = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 – 0.80 (m, 9H), 0.69 – 0.50 (m, 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 248.1, 160.8, 142.2, 105.2, 99.8, 75.0, 56.1, 55.4, 21.1, 11.3, 7.12, 7.10, 2.2.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{20}H_{32}O_5NaSi$ $[M+Na]^+$: 403.19167, found: 403.1916.

(+/-)-*syn*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (9/9')

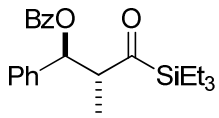


Chemical Formula: $C_{23}H_{30}O_3Si$
Exact Mass: 382,20
Molecular Weight: 382,57

Following the general procedure mentioned above, a 25 mL round-bottom flask was charged with **1/1'** (279 mg, 1.00 mmol) and benzoic anhydride (306 mg, 1.35 mmol). Next, 5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and NEt_3 (0.200 mL, 1.44 mmol) were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (38 mg, 0.311 mmol) was added to the solution and the latter was stirred for 15 h at 30°C. The reaction was monitored by TLC using a 95:5 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 430 mg of crude mixture. The latter was purified by silica gel chromatography with 23 g of silica gel (pentane / Et_2O gradient, 99.25:0.75 to 98:2). After purification, 278 mg (0.727 mmol, 73%) of the compound **9** were obtained as pure *syn* product and 57 mg (0.149 mmol, 15%) of the compound **9'** as a pure *anti* product (*vide infra*). The products **9** and **9'** appeared as white solids.

9 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 6.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.64 (dq, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 – 0.78 (m, 9H), 0.65 – 0.53 (m, 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 248.2, 165.5, 140.0, 133.1, 130.5, 129.8, 128.5, 128.0, 127.1, 75.9, 56.6, 11.6, 7.2, 2.2.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{23}H_{30}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 405.18619, found: 405.1860.

(+/-)-*anti*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (9')



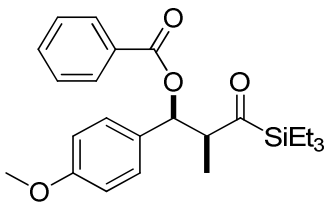
Chemical Formula: $C_{23}H_{30}O_3Si$
Exact Mass: 382,20
Molecular Weight: 382,57

9' ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 7H), 6.16 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.64 (dq, *J* = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 9H), 0.83 – 0.73 (m, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 248.0, 165.1, 139.0, 132.9, 130.4, 129.6, 128.6, 128.3, 128.2, 127.4, 54.88, 12.2, 7.3, 2.4.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{23}H_{30}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 405.18619, found: 405.1858.

(+/-)-*syn*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-(4-methoxyphenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (26)



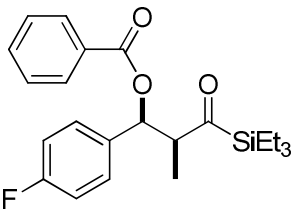
Chemical Formula: $C_{24}H_{32}O_4Si$
Exact Mass: 412,207
Molecular Weight: 412,601

Following the general procedure mentioned above, a 25 mL round-bottom flask was charged with **17/17'** (277 mg, 0.90 mmol) and benzoic anhydride (290 mg, 1.28 mmol). Next, 5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and NEt_3 (0.200 mL, 1.44 mmol) were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (26 mg) was added to the solution and the latter was stirred for 73 h at room temperature. The reaction was monitored by TLC using a 95:5 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 490 mg of crude mixture. The latter was purified by silica gel chromatography with 20 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 99:1 to 94:6). After purification, 229 mg (0.555 mmol, 62%) of the compound **26** was obtained as pure *syn* product. The products **26** and **26'** appeared as white solids.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 6.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (dq, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 – 0.78 (m, 9H), 0.64 – 0.54 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 248.6, 165.6, 159.4, 133.0, 132.1, 130.5, 129.7, 128.5, 128.5, 113.9, 75.9, 56.5, 55.4, 12.0, 7.2, 2.2.

(+/-)-*syn*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-(4-fluorophenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (27/27')

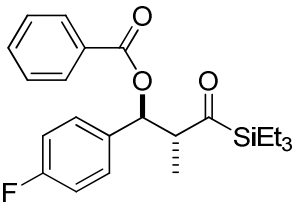


Chemical Formula: $C_{23}H_{29}FO_3Si$
Exact Mass: 400,187
Molecular Weight: 400,565

Following the general procedure mentioned above, a 25 mL round-bottom flask was charged with **18/18'** (440 mg, 1.48 mmol) and benzoic anhydride (503 mg, 2.23 mmol). Next, 7 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and NEt_3 (0.400 mL, 2.95 mmol) were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (40 mg) was added to the solution and the latter was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was monitored by TLC using a 95:5 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 789 mg of crude mixture. The latter was purified by silica gel chromatography with 35 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 99:1 to 97:3). After purification, 442 mg (1.10 mmol, 75%) of the compound **27** was obtained as pure *syn* product and 97 mg (0.24, 16%) of the compound **27'** was obtained as pure *anti* product. The products **27** and **27'** appeared as white solids.

27: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.63 (dq, *J* = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.85 – 0.78 (m, 9H), 0.60 (dtd, *J* = 8.6, 7.0, 2.7 Hz, 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 248.4, 165.5, 164.1, 160.8, 135.9, 135.9, 133.2, 130.3, 129.7, 129.1, 129.0, 128.5, 115.5, 115.3, 75.6, 56.6, 12.0, 7.1, 2.2.

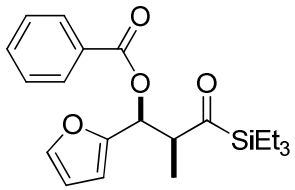
(+/-)-*anti*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-(4-fluorophenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one



Chemical Formula: $C_{23}H_{29}FO_3Si$
Exact Mass: 400,187
Molecular Weight: 400,565

27': ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.62 (dq, *J* = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 9H), 0.83 – 0.73 (m, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 247.8, 165.1, 164.2, 161.0, 134.9, 134.8, 133.0, 130.2, 129.6, 129.3, 129.2, 128.3, 115.7, 115.4, 76.4, 54.8, 12.2, 7.4, 2.4.

(+/-)-*syn*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-(2-furyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (29)



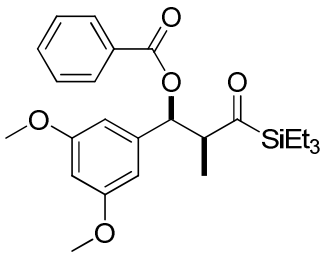
Chemical Formula: $C_{21}H_{28}O_4Si$
Exact Mass: 372,176
Molecular Weight: 372,536

Following the general procedure mentioned above, a 25 mL round-bottom flask was charged with **20/20'** as crude mixture (555 mg) and benzoic anhydride (454 mg, 2.00 mmol). Next, 8 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and pyridine (0.324 mL, 4.00 mmol) were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (39 mg) was added to the solution and the latter was stirred for 16 h at room temperature. The reaction was monitored by TLC using a 95:5 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 1.041 g of crude mixture. The latter was purified by silica gel chromatography with 50 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 99:1 to 93:7). After purification, 369 mg (0.99 mmol, 50% in

two steps) of the compound **29** was obtained as pure *syn* product. The product appeared as pale yellow oil.

29: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 – 8.02 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.38 – 6.34 (m, 2H), 6.28 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (dq, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93 – 0.84 (m, 9H), 0.75 – 0.65 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 247.0, 165.6, 151.7, 142.2, 133.2, 130.2, 129.8, 128.5, 110.6, 109.6, 69.1, 52.9, 11.9, 7.2, 2.4.

(+/-)-*syn*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (32)

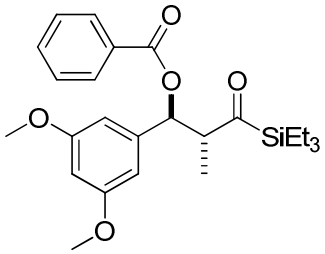


Chemical Formula: $C_{25}H_{34}O_5Si$
Exact Mass: 442,218
Molecular Weight: 442,627

Following the general procedure mentioned above, a 25 mL round-bottom flask was charged with **24/24'** (584 mg, 1.72 mmol, d.r. 73:27) and benzoic anhydride (586 mg, 2.59 mmol). Next, 8 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and pyridine (0.300 mL, 3.45 mmol) were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (30 mg) was added to the solution and the latter was stirred for 25 h at room temperature. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 1.325 g of crude mixture. The latter was purified by silica gel chromatography with 55 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 98:2 to 95:5). After purification, 498 mg (1.13 mmol, 65%) of the compound **32** was obtained as pure *syn* product and 202 mg (0.465 mmol, 26%) of the compound **32'** was obtained as pure *anti* product. The products **32** and **32'** appeared as pale yellow oil.

32: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 2H), 6.50 (dd, *J* = 2.3, 0.5 Hz, 2H), 6.33 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.58 (dq, *J* = 7.8, 6.9 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 – 0.80 (m, 9H), 0.67 – 0.57 (m, 6H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 248.1, 165.5, 160.9, 142.3, 133.1, 130.3, 129.8, 128.6, 128.5, 105.2, 99.8, 75.6, 56.5, 55.4, 11.5, 7.2, 2.2.

(+/-)-*anti*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(triethylsilyl)propan-1-one (32')



Chemical Formula: $C_{25}H_{34}O_5Si$
Exact Mass: 442,218
Molecular Weight: 442,627

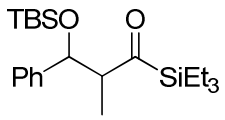
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 – 8.09 (m, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.60 (dq, *J* = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 9H), 0.83 – 0.72 (m, 9H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 247.9, 165.1, 160.9, 141.5, 133.8, 132.9, 130.3, 130.3, 129.6, 128.6, 128.3, 105.7, 99.9, 77.1, 55.4, 54.9, 12.2, 7.3, 2.4.

General procedure for the silylation of β-hydroxyacylsilanes

A round-bottom flask was charged with the 3-hydroxy-2-methyl-1-trialkylsilylpropan-1-one, 2,6-lutidine and a magnetic stir bar. The round-bottom flask was sealed with a septum and flushed with nitrogen. Freshly distilled CH_2Cl_2 was added through the septum with a syringe, the solution was cooled to 0°C, and then TBSOTf was added through the septum with a syringe. The nitrogen flush was then stopped and the reaction was stirred at 0°C. The solution was quenched with a saturated solution of ammonium chloride, introduced in a separatory

funnel, and the aqueous phase extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel chromatography.

3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (10/10')



Chemical Formula: $C_{22}H_{40}O_2Si_2$
Exact Mass: 392,26
Molecular Weight: 392,72

Following the general procedure mentioned above, a 5 mL round-bottom flask was charged with **1/1'** (37 mg, 0.133 mmol), 2,6-lutidine (29 mg, 0.266 mmol) and a magnetic stir bar. The round-bottom flask was then sealed with a septum and 1.5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 was added under nitrogen flush. The solution was cooled to 0°C and TBSOTf (0.050 mL, 0.217 mmol) was added with a syringe. The nitrogen flush was then stopped and the reaction was stirred at 0°C for 2h, and monitored by TLC with a 98:2 pentane/Et_2O mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 55 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography using 3 g of silica gel (pentane Et_2O gradient, 99.5:0.5 to 98:2), affording **10/10'** (49 mg, 0.125 mmol, 94%) as a 83:17 mixture of diastereomers. The products **10/10'** appeared as white solid.

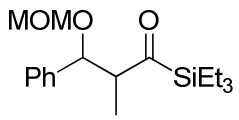
10 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.12 (m, 5H), 4.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.37 (dq, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.77 – 0.71 (m, 9H), 0.53 – 0.33 (m, 6H), 0.00 (s, 3H), -0.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 252.4, 144.6, 128.0, 127.31, 127.26, 75.3, 59.7, 25.6, 18.3, 13.3, 7.1, 1.8, -4.4, -4.8.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{22}H_{40}O_2NaSi_2$ $[M+Na]^+$: 415.24646, found: 415.2466.

The characteristic peaks for *anti* isomer **10'** were observed at 4.84 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.06 – 0.99 (m, 9H), -0.09 (s, 3H), -0.29 (s, 3H) for ^{1}H NMR and 250.9, 143.7, 128.1, 127.5, 76.4, 58.0, 18.1, 12.7, 7.5, 2.3, -4.6, -4.8 for ^{13}C NMR.

(+/-)-3-(methoxymethyl)oxy-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (2/2')



Chemical Formula: $C_{18}H_{30}O_3Si$
Exact Mass: 322,20
Molecular Weight: 322,51

A 5 mL round-bottom flask was charged with **1/1'** (100 mg, 0.359 mmol, d.r. 83:17) and a magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum and then 1.8 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 was introduced with a syringe under nitrogen flush. Next, DIPEA (0.190 mL, 1.08 mmol) and MOMCl (0.080 mL, 1.06 mmol) were introduced in the reaction mixture. The solution was stirred at room temperature (~20°C) for 20 h and monitored by TLC (pentane/AcOEt mixture, 95:5). The solution was treated by a saturated NH_4Cl solution and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure, affording 123 mg of crude mixture. The latter was purified by column chromatography using 7 g of silica gel (pentane/AcOEt gradient, 99:1 to 97:3), affording **2/2'** (85 mg, 0.264 mmol, 73%) as an 83:17 mixture of diastereoisomers. The products **2/2'**appeared as colorless oil.

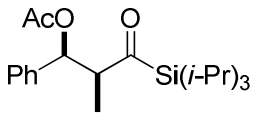
2 : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.17 (m, 5H), 4.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.47 (dq, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.79 – 0.73 (m, 9H), 0.54 – 0.44 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 250.4, 140.9, 128.9, 129.0, 128.0, 94.1, 77.7, 57.4, 55.8, 12.6, 7.1, 1.9.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{18}H_{30}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 345.18619, found: 345.1864.

The characteristic peaks for *anti* isomer **2'** were observed at 4.71 (d, 1H), 4.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.06 – 0.99 (m, 9H) for ^{1}H NMR and at 251.6, 139.8, 128.4, 127.9, 93.8, 79.9, 54.8, 12.3, 7.3, 2.2 for ^{13}C NMR.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-phenyl-1-(triisopropylsilyl)propan-1-one (46)



Chemical Formula: $C_{21}H_{34}O_3Si$
Exact Mass: 362,23
Molecular Weight: 362,58

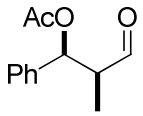
Following the general procedure for acetylation of β-hydroxyacylsilanes, a 10 mL round-bottom flask was charged with **25** (111 mg, 0.346 mmol) acetic anhydride (80 mg, 0.784 mmol), and a magnetic stir bar. The round-bottom flask was then sealed with a septum and 3.5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and NEt_3 (0.150 mL, 1.08 mmol) were added under nitrogen flush. Finally, DMAP (9 mg, 0.074 mmol) was added to the solution and the latter was stirred for 18h at room temperature (~20°C) and monitored by TLC using a pentane/AcOEt 95:5 mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 142 mg of crude mixture. The latter was purified by column chromatography with 8 g of silica gel (pentane/AcOEt 99:1). After purification, 79 mg (0.218 mmol, 63%) of the compound **46** was obtained as pure *syn* product. The product **46** appeared as colorless oil.

46: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.16 (m, 5H), 6.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.56 (dq, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.10 (m, 6H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 248.6, 169.9, 140.0, 128.3, 127.9, 127.5, 75.5, 56.9, 21.2, 18.5, 18.5, 12.1, 10.9.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{21}H_{34}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 385.21749, found: 385.2176.

General procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β-hydroxyacylsilanes

The protected β-hydroxyacylsilane was introduced in a Pyrex round-bottom flask or a Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar. Distilled water was added so that the substrate concentration was equal to 0.05 M respective to water. Then 1 to 4 equivalents in volume of acetone were added until obtaining a clear solution, and the solution was degassed by the freeze pump thaw procedure. Degassing showed to be useful as residual oxygen may cause over-oxidation of the aldehyde or the acylsilane. After degassing, the round-bottom flask or Schlenk tube was covered with a septum and cooled to -15°C in an ethanol bath using a chiller unless otherwise noted. The solution was stirred and enlightened at 365 nm using a routine UV lamp kept as close as possible from the round-bottom flask (i.e. < 15cm, see pictures in the supplementary material). The reaction was monitored by TLC. In addition, the reaction progress could be qualitatively evaluated by the disappearance of the solution luminescence. After completion, the solution was poured in a separatory funnel, and then brine and Et_2O were added until separation of the organic and aqueous layer. The latter was extracted three times by Et_2O, and then the combined organic phases were dried with $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* using a rotary evaporator and then a high vacuum pump (2-3 hours) to remove the trialkylsilanol byproduct. **Note**: the α-alkoxyaldehydes obtained by this procedure from the corresponding acylsilanes were not purified and were used directly for the next step.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-phenylpropanal (5)



Chemical Formula: $C_{12}H_{14}O_3$
Exact Mass: 206,09
Molecular Weight: 206,24

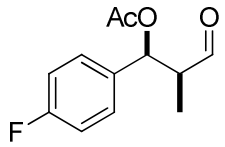
Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 500 mL round-bottom flask was charged with **4** (499 mg, 1.56 mmol), H_2O (32 mL) and acetone (64 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm under stirring for 24h at -15°C. The reaction was monitored by

TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **5** (305 mg, 1.48 mmol, 95%). The product was used in the next step without further purification. The product **5** appeared as colorless oil.

5: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 6.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.85 (qdd, *J* = 7.0, 5.3, 1.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 201.6, 169.8, 138.0, 128.6, 128.2, 126.3, 74.3, 52.0, 20.9, 8.7.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{12}H_{14}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 229.08406, found: 229.0841.

Additionally, compound **5** *was obtained by the same procedure starting from* **46***:*
A 25 mL round-bottom flask was charged with **46** (77 mg, 0.212 mmol), H_2O (4 mL) and acetone (16 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm under stirring for 6h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **5** (42 mg, 0.203 mmol, 96%) identical by NMR to compound described above.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-(4-fluorophenyl)propanal (47)



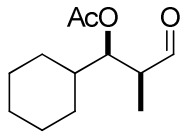
Chemical Formula:
$C_{12}H_{13}FO_3$
Exact Mass: 224,08
Molecular Weight: 224,23

Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 25 mL round-bottom flask was charged with **41** (85 mg, 0.250 mmol), H_2O (5 mL) and acetone (10 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm under stirring for 9 h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration by

reduced pressure, the reaction afforded **47** (55 mg, 0.245 mmol, 98%). The product **47** appeared as colorless oil.

47: ^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.32 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 6.05 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 200.2, 169.1, 164.4, 161.1, 134.65, 134.61, 128.57, 128.46, 115.73, 115.45, 73.5, 52.0, 20.3, 8.5.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{12}H_{13}FO_3Na$ $[M+Na]^+$: 247.07464, found: 247.0745.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-cyclohexylpropanal (49)

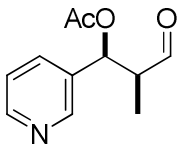


Chemical Formula: $C_{12}H_{20}O_3$
Exact Mass: 212,14
Molecular Weight: 212,29

Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 50 mL round-bottom flask was charged with **43** (163 mg, 0.500 mmol), H_2O (10 mL) and acetone (30 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm under stirring for 9 h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/Et_2O mixture. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **49** (105 mg, 0.495 mmol, 99%). The product **49** appeared as colorless oil.

49: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 2.68 (qd, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 – 1.45 (m, 4H), 1.35 – 0.50 (m, 10H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.5, 170.7, 75.5, 48.2, 39.1, 29.3, 28.8, 26.1, 25.9, 25.7, 20.7, 7.3.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{12}H_{20}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 235.13101, found: 235.1307.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-(3-pyridyl)propanal (50)

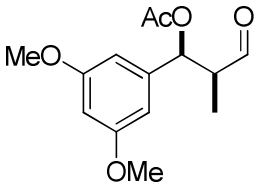


Chemical Formula:
$C_{11}H_{13}NO_3$
Exact Mass: 207,09
Molecular Weight: 207,23

Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 25 mL round-bottom flask was charged with **44** (80 mg, 0.250 mmol), H_2O (5 mL) and acetone (5 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm under stirring for 9 h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using Et_2O. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **50** (49 mg, 0.236 mmol, 95%). The product **50** appeared as pale yellow oil. Partial elimination (~5%) into the conjugated enal could be observed by ^{1}H NMR, probably due to the presence of a slightly basic functionality, *e.g.* the pyridyl moiety. In addition, fast degradation has been observed in $CDCl_3$.

50: ^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.25 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.44 – 8.39 (m, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.07 (qdd, *J* = 7.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 0.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, C_6D_6) δ 199.7, 169.0, 149.7, 148.5, 134.3, 133.9, 123.2, 72.1, 51.7, 20.1, 8.2, 7.0, 6.4.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{11}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$: 208.09737, found: 208.0973.

(+/-)-*syn*-3-acetoxy-2-methyl-3-(3,5-dimethoxyphenyl)propanal (17e)

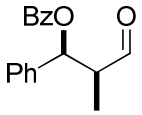


Chemical Formula: $C_{14}H_{18}O_5$
Exact Mass: 266,12
Molecular Weight: 266,29

Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 25 mL round-bottom flask was charged with **45** (95 mg, 0.250 mmol), H_2O (5 mL), and acetone (15 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm and stirred for 7 h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using a 85:15 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **51** (67 mg, 0.250 mmol, quantitative). The product **51** appeared as colorless oil.

51: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.81 (qdd, *J* = 7.0, 5.0, 1.1 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.6, 169.8, 161.1, 140.5, 104.6, 99.8, 74.3, 55.4, 51.9, 21.0, 8.8.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{14}H_{18}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 289.10519, found: 289.1048.

(+/-)-*syn*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-phenyl-propan-1-al (11)



Chemical Formula: $C_{17}H_{16}O_3$
Exact Mass: 268,11
Molecular Weight: 268,31

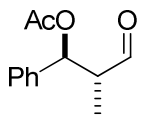
Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 50 mL round-bottom flask was charged with **9** (96 mg, 0.250 mmol), H_2O (5 mL) and acetone (20 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm under stirring for 14 h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **11** (67 mg, 0.250 mmol, quantitative). The product **11** appeared as colorless oil.

11 : ^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.44 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.18 – 6.95 (m, 8H), 6.42 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.34 (qdd, *J* = 7.0, 4.7, 0.9 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 200.3, 165.2, 138.8, 133.2, 130.5, 130.0, 128.79, 128.71, 128.2, 126.6, 75.0, 52.3, 8.6.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{17}H_{16}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 291.09971, found: 291.0997.

(+/-)-*anti*-3-benzoyloxy-2-methyl-3-phenyl-propan-1-al (11')



Chemical Formula: $C_{12}H_{14}O_3$
Exact Mass: 206,09
Molecular Weight: 206,24

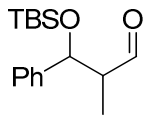
Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 10 mL round-bottom flask was charged with **9'** (28 mg, 0.073 mmol), H_2O (1.5 mL) and acetone (4.5 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm under stirring for 14 h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **11'** (19 mg, 0.071 mmol, 97%). The product **11'** appeared as colorless oil.

11' : ^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 9.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.09 – 6.94 (m, 8H), 6.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.64 (dqd, *J* = 8.1, 7.1, 2.5 Hz, 1H), 0.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 200.7, 165.2, 138.4, 133.2, 130.4, 130.0, 128.8, 128.7, 128.5, 127.2, 76.5, 51.7, 10.7.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{17}H_{16}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 291.09971, found: 291.0996.

(+/-)-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-2-methyl-3-phenyl-propan-1-al (12/12')



Chemical Formula: $C_{16}H_{26}O_2Si$
Exact Mass: 278,17
Molecular Weight: 278,46

Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 25 mL round-bottom flask was charged with **10/10'** (49 mg, 0.125 mmol), H_2O (2.5 mL) and acetone (10 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm under stirring for 15 h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/Et_2O mixture. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **12/12'** (31 mg, 0.111 mmol, 89%). The products **12/12'** appeared as colorless oil.

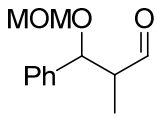
12: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 5H), 5.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.59 (qdd, *J* = 7.0, 4.2, 1.3 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 204.3, 142.5, 128.3, 127.6, 126.4, 74.5, 54.9, 25.9, 18.3, 8.2, -4.4, -5.1.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{16}H_{26}O_2NaSi$ $[M+Na]^+$: 301.15998, found: 301.1602.

The characteristic peaks for *anti* isomer **12'** were observed at 9.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.25 (s, 3H) for ^{1}H NMR and at 204.5, 142.4, 128.4, 128.0, 126.9, 77.0, 54.8, 25.9, 18.2, 11.2 for ^{13}C NMR.

(+/-)-3-(methoxymethyl)oxy-2-methyl-3-phenyl-propan-1-al (6/6')



Chemical Formula: $C_{12}H_{16}O_3$
Exact Mass: 208,11
Molecular Weight: 208,25

Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 25 mL round-bottom flask was charged with **2/2'** (83 mg, 0.257 mmol), H_2O (5 mL) and acetone (10 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm and stirred for 5.5 h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **6/6'** (50 mg, 0.240 mmol, 93%). The products **6/6'** appeared as colorless oil. Partial oxidation of the aldehyde was detected by ^{1}H NMR (~5-6%) and mass spectroscopy.

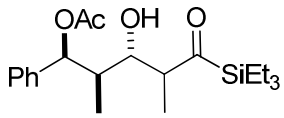
6: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 5.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.70 (qdd, *J* = 7.0, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 203.4, 139.0, 128.6, 128.0, 127.1, 94.4, 76.8, 56.0, 53.0, 8.5.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{12}H_{16}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 231.09971, found: : 231.0998.

The characteristic peaks for *anti* isomer **6'** were observed at 9.84 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.50 – 4.44 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 3H) for 1H NMR and 203.8, 138.5, 128.7, 128.5, 127.8, 93.9, 78.7, 52.5, 11.2 for ^{13}C NMR.

(+/-)-5-acetoxy-3-hydroxy-2,4-dimethyl-5-phenyl-1-(triethylsilyl)pentan-1-one (7/7')



Chemical Formula: $C_{21}H_{34}O_4Si$
Exact Mass: 378,22
Molecular Weight: 378,58

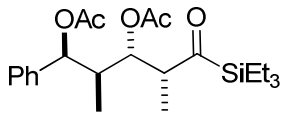
Following the general procedure for the synthesis of β-hydroxyacylsilanes, a 5 mL round-bottom flask was charged with 45mg (0.244 mmol, 60 mol%) of $MgBr_2$ and 0.081 mmol (20 mol%) of freshly prepared NiHCl(dppe) in 1 mL THF. The solution was cooled to -35°C and then **5** (84 mg, 0.407 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (74 mg, 0.428 mmol) were introduced into the solution under argon flush. The solution was stirred at -35°C for 96 h and the reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 142 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography using 8 g of silica gel (pentane /AcOEt gradient, 98:2 to 80:20), affording 79 mg (0.209 mmol, 51%) of adduct as a 86:14 mixture of diastereoisomers. A single crystal of the major diastereomer **7** could be obtained by fractional crystallization. The product **7** appeared as a white solid. The ^{1}H NMR data of **7** are given below.

7 : ^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J = 9.9, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.81 (qd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 – 0.86 (m, 9H), 0.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.68 – 0.58 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 250.1, 169.9, 141.1, 128.5, 127.3, 126.1, 74.3, 69.9, 52.5, 43.3, 20.5, 9.3, 7.5, 6.3, 3.0.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{21}H_{34}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 401.21241, found: 401.2126.

(+/-)-3,5-diacetoxy-2,4-dimethyl-5-phenyl-1-(triethylsilyl)pentan-1-one (54)

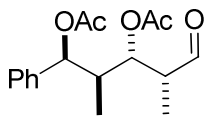


Chemical Formula: $C_{23}H_{36}O_5Si$
Exact Mass: 420,23
Molecular Weight: 420,61

Following the general procedure mentioned above, a 10 mL round-bottom flask was charged with **7/7'** (134 mg, 0.354 mmol, d.r. 86:14) and acetic anhydride (81 mg, 0.793 mmol). Next, 3.5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and NEt_3 (0.150 mL, 1.08 mmol) were introduced into the round-bottom flask. Finally, DMAP (12 mg, 0.10 mmol) was added to the solution and the latter was stirred at room temperature (~20°C) for 2h. The reaction progress was monitored by TLC (pentane/AcOEt 95:5). After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 142 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 8 g of silica gel (pentane/ AcOEt gradient, 98:2 to 93:7) to afford **54** (97 mg, 0.231 mmol, 65%).

54: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.3, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 5.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 3.16 (qd, *J* = 6.9, 2.9 Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.02 – 0.97 (m, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (m, 6H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 246.4, 170.3, 170.0, 139.6, 128.4, 127.4, 125.5, 73.3, 70.6, 52.0, 40.9, 20.9, 20.8, 10.2, 7.4, 7.1, 2.6.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{23}H_{36}O_5NaSi$ $[M+Na]^+$: 443.22297, found: 443.2235.

(+/-)-3,5-diacetoxy-2,4-dimethyl-5-phenyl-pentanal (55)

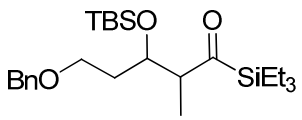


Chemical Formula: $C_{17}H_{22}O_5$
Exact Mass: 306,15
Molecular Weight: 306,35

Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 50 mL round-bottom flask was charged with **54** (97 mg, 0.231 mmol), H_2O (5 mL), acetone (10 mL) and a magnetic stir bar. The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm and stirred for 7 h at -15°C. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration by reduced pressure, the reaction afforded **55** (63 mg, 0.206 mmol, 89%).

55: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 5H), 5.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 2.69 (qd, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.9, 170.6, 170.2, 139.3, 128.4, 127.5, 125.6, 73.0, 71.7, 48.7, 40.5, 21.0, 20.8, 9.9, 6.2.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{17}H_{22}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 329.13649, found: 329.1366.

(+/-)-*syn*-5-benzyloxy-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-2-methyl -1-(triethylsilyl)pentan-1-one (59)



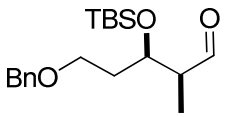
Chemical Formula: $C_{25}H_{46}O_3Si_2$
Exact Mass: 450,30
Molecular Weight: 450,80

Following the general procedure for the silylation of β-hydroxyacylsilanes, a 25 mL round-bottom flask was charged with **22** (316 mg, 0.939 mmol) and 2,6-lutidine (201 mg, 1.88 mmol). Then 9 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 was introduced into the round-bottom flask under argon flush. The solution was cooled to 0°C and TBSOTf (0.320 mL, 1.40 mmol) was added to the solution. Next, the argon flush was stopped and the reaction stirred at 0°C for 2 h. The reaction was monitored by TLC using a 95:5 pentane/Et_2O mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 458 mg of crude mixture. The latter was

purified by chromatography with 25 g of silica gel (pentane/Et_2O gradient, 99.5:0.5 to 98.5:1.5). After purification, the major *syn* isomer **59** (266 mg, 0.590 mmol, 63%) was separated from the more polar *anti* isomer.

59: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.23 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 4.13 (dt, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 3.50 (td, *J* = 6.8, 4.1 Hz, 2H), 3.04 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.73 (tdd, *J* = 6.9, 5.1, 2.2 Hz, 2H), 0.99 – 0.90 (m, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.75 – 0.66 (m, 6H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 250.3, 138.6, 128.4, 127.7, 127.6, 73.1, 69.1, 66.6, 56.5, 36.1, 26.0, 18.2, 11.5, 7.4, 2.6, -4.16, -4.20.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{25}H_{46}O_3NaSi_2$ $[M+Na]^+$: 473.28832, found: 473.2877.

(+/-)-*syn*-5-benzyloxy-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-2-methylpentanal (60)



Chemical Formula: $C_{19}H_{32}O_3Si$
Exact Mass: 336,21
Molecular Weight: 336,54

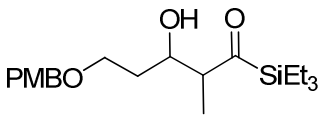
Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 100 mL round-bottom flask was charged with **59** (263 mg, 0.583 mmol), H_2O (12 mL) and acetone (48 mL). The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm under stirring for 14 h at -15°C. The reaction was monitored by ^{1}H NMR. After aqueous workup and concentration under reduced pressure, the reaction afforded **60** (194 mg, 0.576 mmol, 99%).

60: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 4H), 4.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.32 (ddd, *J* = 7.3, 5.6, 3.6 Hz, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 2.48 (qdd, *J* = 6.9, 3.7, 0.9 Hz, 1H), 1.91 – 1.70 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 205.2, 138.3, 128.5, 127.73, 127.71, 73.1, 69.4, 66.6, 51.7, 34.6, 25.8, 18.1, 8.0, -4.4, -4.5.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{19}H_{32}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$: 359.20184, found: 359.2020.

(+/-)-*syn*-5-(4-methoxy)benzyloxy-3-hydroxy-2-methyl -1-(triethylsilyl)pentan-1-one (64/64')



Chemical Formula: $C_{20}H_{34}O_4Si$
Exact Mass: 366,22
Molecular Weight: 366,57

Following the general procedure for the synthesis of β-hydroxyacylsilanes, a Schlenk tube was charged with $MgBr_2$ (558 mg, 3.03 mmol, 60 mol%) and a freshly prepared solution of NiHCl(dppe) (0.5 mmol, 10 mol%) in 10 mL of THF. The Schlenk tube was cooled at -35°C, then 3-(4-methoxybenzyl)oxy-propanal **63** (979 mg, 5.04 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (948 mg, 5.50 mmol) were added into the solution. The solution was stirred at -35°C for 18h and the reaction monitored by TLC with an 85:15 pentane/AcOEt mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 1.869 g of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 55 g of silica gel (pentane / AcOEt gradient, 98:2 to 85:15). After purification, 1.435 g (3.91 mmol, 78%) of adducts **64/64'** were obtained as an 85:15 mixture of diastereomers.

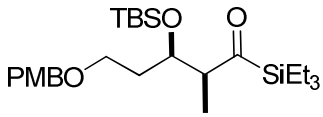
64/64': ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (dtd, *J* = 9.4, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.93 (qd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99 – 0.92 (m, 9H), 0.78 – 0.69 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 253.5, 159.3, 130.3, 129.3, 113.9, 73.0, 69.0, 68.2, 55.3, 55.1, 34.3, 8.5, 7.3, 2.5.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{20}H_{34}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 389.21241, found: 389.2124.

The characteristic peaks for the minor *anti* isomer were observed at 3.97 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.05 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H) for 1H NMR and at 254.0, 159.32, 130.2, 129.4, 113.8, 73.0, 72.2, 68.3, 55.7, 34.2, 11.4, 7.5, 3.6, 2.4 for ^{13}C NMR.

(+/-)-*syn*-5-(4-methoxybenzyl)oxy-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-2-methyl-1-(triethylsilyl)pentan-1-one (65)



Chemical Formula:
$C_{26}H_{48}O_4Si_2$
Exact Mass: 480,31
Molecular Weight: 480,83

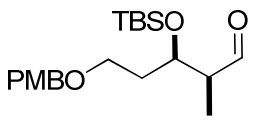
Following the general procedure for the silylation of β-hydroxyacylsilanes, a 50 mL round-bottom flask was charged with **64** (1.284g, 3.50 mmol) and 2,6-lutidine (745 mg, 6.95 mmol). Then 18 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 was introduced into the round-bottom flask under argon flush. The solution was cooled to 0°C and TBSOTf (1.2 mL, 5.22 mmol) was added to the solution. Next, the argon flush was stopped and the reaction stirred at 0°C for 1h30. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/AcOEt mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 1.825 g of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 99 g of silica gel (pentane/Et_2O gradient, 97.5:2.5 to 97:3). After purification, the major *syn* isomer **65** (1.142 g, 2.38 mmol, 68%) was separated from the more polar *anti* isomer.

65: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.11 (dt, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (td, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 3.03 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.71 (tdd, *J* = 7.0, 5.1, 2.1 Hz, 2H), 0.98 – 0.90 (m, 12H), 0.85 (s, 9H), 0.75 – 0.66 (m, 6H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 250.5, 159.2, 130.7, 129.4, 113.8, 72.7, 69.1, 66.3, 56.4, 55.3, 36.1, 26.0, 18.2, 11.6, 7.4, 2.6, -4.17, -4.21.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{26}H_{48}O_4NaSi_2$ $[M+Na]^+$: 503.29889, found: 503.2992.

(+/-)-*syn*-5-(4-methoxybenzyl)oxy-3-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-2-methyl pentanal (66)



Chemical Formula: $C_{20}H_{34}O_4Si$
Exact Mass: 366,22
Molecular Weight: 366,57

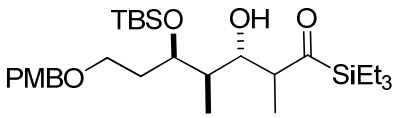
Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 500 mL round-bottom flask was charged with **65** (1.140 g, 2.37 mmol), H_2O (47 mL), acetone (190 mL) and a magnetic stir bar. The solution was degassed and cooled to -15°C, then enlightened at 365 nm and stirred for 25h at -15°C. The reaction was monitored by ^{1}H NMR. After aqueous workup and concentration under reduced pressure, the reaction afforded **66** (866 mg, 2.36 mmol, quantitative). The product was used in the next step without further purification.

66: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.47 – 4.35 (m, 2H), 4.30 (ddd, *J* = 7.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (td, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 2H), 2.47 (qdd, *J* = 6.9, 3.6, 0.9 Hz, 1H), 1.89 – 1.68 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 205.0, 159.2, 130.3, 129.3, 113.8, 72.7, 69.3, 66.2, 55.2, 51.6, 34.6, 25.8, 18.0, 7.8, -4.4, -4.6.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{20}H_{34}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$: 389.21241, found: 389.2122.

(+/-)-7-(4-methoxybenzyl)oxy-3-hydroxy-5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-2,4-dimethyl-1-(triethylsilyl)heptan-1-one (67/67')



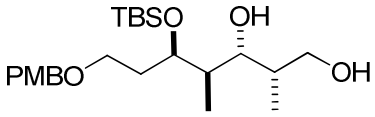
Chemical Formula: $C_{29}H_{54}O_5Si_2$
Exact Mass: 538,35
Molecular Weight: 538,91

Following the general procedure for the synthesis of β-hydroxyacylsilanes, a Schlenk tube was charged with $MgBr_2$ (261 mg, 1.42 mmol, 60 mol%) and a freshly prepared solution of NiHCl(dppe) (0.24 mmol, 10 mol%) in 5 mL of THF. The Schlenk tube was cooled at -35°C, then **66** (864 mg, 2.36 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol (478 mg, 2.77 mmol) were added into the solution. The solution was stirred at -35°C for 135h and the reaction monitored by TLC with a 90:10 pentane/Et_2O mixture. The reaction was quenched by a saturated NH_4Cl solution and the mixture was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The separated aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 1.392g of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 39 g of silica gel (pentane / Et_2O gradient, 96:4 to 80:20). After careful purification by chromatography, 803 mg (1.49 mmol, 63%) of **67/67'** was obtained as an 86:14 mixture of diastereomers.

67 : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 7.7, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) , 3.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.56 – 3.40 (m, 2H), 2.85 (qd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 0.95 (m, 12H), 0.85 (s, 9H), 0.81 – 0.71 (m, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 251.2, 159.2, 130.6, 129.2, 113.7, 72.6, 71.1, 70.0, 66.9, 55.1, 52.8, 39.9, 33.6, 25.9, 18.0, 11.1, 7.3, 5.9, 2.7, -4.59, -4.65.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{29}H_{54}O_5NaSi_2$ $[M+Na]^+$: 561.34075, found: 561.3409.
The characteristic peaks for the minor *anti* isomer **67'** were observed at 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H) for ^{1}H NMR and at δ

253.5, 131.5, 130.5, 75.2, 74.3, 66.5, 53.3, 38.5, 34.5, 30.3, 11.5, 3.0, 2.5, 2.3, -4.0, -4.5 for ^{13}C NMR.

(+/-)-7-(4-methoxybenzyl)oxy-3-hydroxy-2,4-dimethyl-5-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-1-heptan-1,3-diol (69)



Chemical Formula: $C_{23}H_{42}O_5Si$
Exact Mass: 426,28
Molecular Weight: 426,66

Following the general procedure for the photolysis/hydrolysis of protected β–hydroxyacylsilanes, a 10 mL round-bottom flask is charged with **67/67'** (27 mg, 0.050 mmol, d.r. 86:14), H_2O (1 mL), freshly distilled THF (4 mL) and a magnetic stir bar. The solution was degassed, cooled at 0°C and the reaction mixture was then enlightened at 365 nm and stirred for 2h. The reaction was monitored by TLC using a 90:10 pentane/acetone mixture. Once the starting material was consumed, $NaBH_4$ (7 mg, 0.016 mmol) was added to the reaction mixture and the reaction stirred for 30 min. This second step reaction was monitored by TLC using an 80:20 pentane/acetone mixture. Then brine was added, and the solution was poured in a separatory funnel. The aqueous phase was extracted three times with Et_2O and the combined organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure, affording 24 mg of crude mixture. The latter was purified by chromatography with 3 g of silica gel (pentane/Et_2O mixture, 80:20 to 40:60). After purification, 15 mg (0.035 mmol, 70% over two steps) of **69** (containing around 6-7% of the minor diastereoisomer by ^1H and ^{13}C NMR) was obtained.

69: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.56 (brs, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 2.78 (brs, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4, 130.7, 129.4, 114.0, 76.4, 75.22, 72.7, 68.2, 66.9, 55.4, 40.0, 36.5, 31.4, 25.9, 18.0, 13.6, 8.5, -4.3, -4.9.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{23}H_{42}O_5NaSi$ $[M+Na]^+$: 449.26992, found: 449.2702.

CHAPITRE 4

Synthèse d'éthers d'énols silylés et réaction de Mukaiyama

1. Introduction

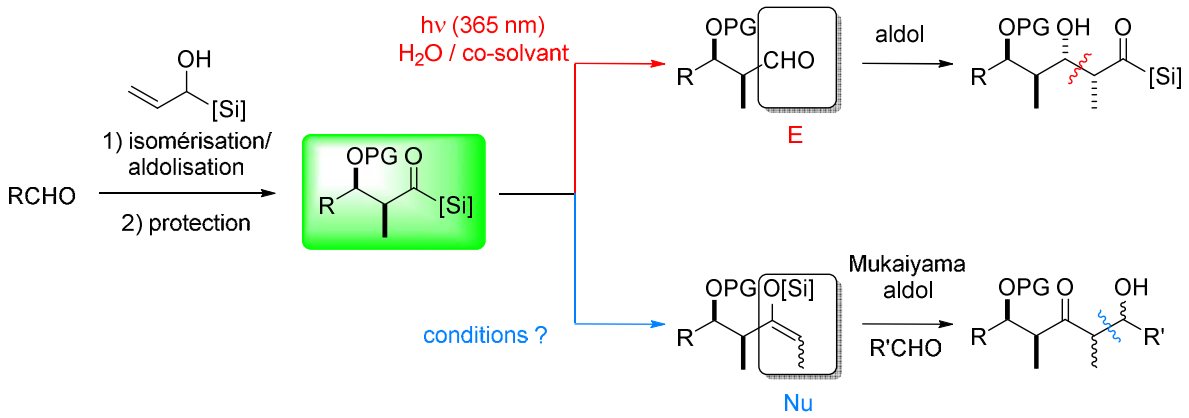
Au cours du chapitre précédent, nous avons considéré que les β-hydroxyacylsilanes pouvaient être considérés comme des équivalents synthétiques d'aldols en s'appuyant sur l'hypothèse que le degré d'oxydation du carbonyle était identique pour un acylsilane et un aldéhyde. Nous avons alors entrepris un long travail de méthodologie afin d'optimiser la transformation de la fonction acylsilane en aldéhyde, en s'inspirant de travaux antérieurs sur des modèles simples décrits dans la littérature. A l'issue de ce travail, nous avons réussi à mettre au point une méthodologie efficace, robuste et hautement chimiosélective pour mener à bien cette transformation dans des conditions très douces, compatibles avec des substrats fragiles et de nombreux groupes fonctionnels. Nous avons ensuite engagé ces substrats dans des réactions d'isomérisation/aldolisation à travers une approche itérative ; dans tous les cas observés, nous avons pu mettre en évidence une réactivité préférentielle donnant des produits ayant une configuration relative *syn*/*anti*/*syn* indépendamment du groupe protecteur (Ac, MOM, TBS) ou du substituant en β (Ph ou chaîne alkyle).[70]

Nous avons alors choisi de compléter notre approche à la synthèse de polypropionates par une stratégie complémentaire à celle décrite dans le chapitre précédent. En effet, la littérature rapporte des exemples de synthèse d'éthers d'énol silylés en une étape à partir d'acylsilanes.[71,72,73,74] Or, les éthers d'énol silylés sont bien connus pour être des intermédiaires de synthèse pour des réactions de Mukaiyama, qui est une des variantes les plus connues et utilisées de la réaction d'aldolisation.[75] Nous avons donc envisagé une seconde stratégie afin d'employer des acylsilanes pour la synthèse de polycétides. En effet, il est *a priori* possible de transformer un acylsilane non seulement en aldéhyde (partenaire électrophile) mais aussi en éther d'énol silylé (partenaire nucléophile) selon les conditions

[70] Ruiz, J.; Murthy, A. S. ; Roisnel, T.; Chandrasekhar, S.; Grée R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2364-2375.
[71] a) Reich, H. J.; Rusek, J. J.; Olson, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2225 – 2227; (b) Reich, H. J.; Olson, R. E. ; Clark, M. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 1423 – 1424; (c). Reich, H. J.; Kelly, M. J.; Olson, R. E.; Holtan, R. C. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 949 – 960; (d) Reich, H. J.; Eisenhart, E. K. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 5282 – 5283 ; (e) Reich, H. J.; Holtan, R. C.; Bolm, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5609 – 5617
[72] a) Kuwajima, I.; Kato, M. *Chem. Comm.* **1979**, 708 – 709; b) Kato, M.; Mori, A.; Oshino, J.; Enda, J.; Kobayashi, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1773 – 1778; c) Enda J.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5495 – 5501; d) Kuwajima, I. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 137 – 148
[73] Zhenlei Song, Z.; Kui, L.; Sun, X.; Li, L.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1440 – 1443
[74] Honda, M.; Nakajima, T.; Okada, M.; Yamaguchi, K.; Suda, M.; Kunimoto, K-K; Segi, M. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 3740–3742
[75] Liste récente et non exhaustive de revues sur la réaction de Mukaiyama : a) Sutar, R. L.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1345–1363; b) Kitanosonoa, T.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3095 – 3118; c) Matsuo, J.-i.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109 – 9118; d) Kan, J.; Ng, K.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097 – 9108

employées. Cette double approche devrait permettre de synthétiser facilement des motifs polypropionates variés de façon flexible et complémentaire, à partir d'un même intermédiaire (Schéma 103)

Schéma 103



2. Travaux précédents de la littérature

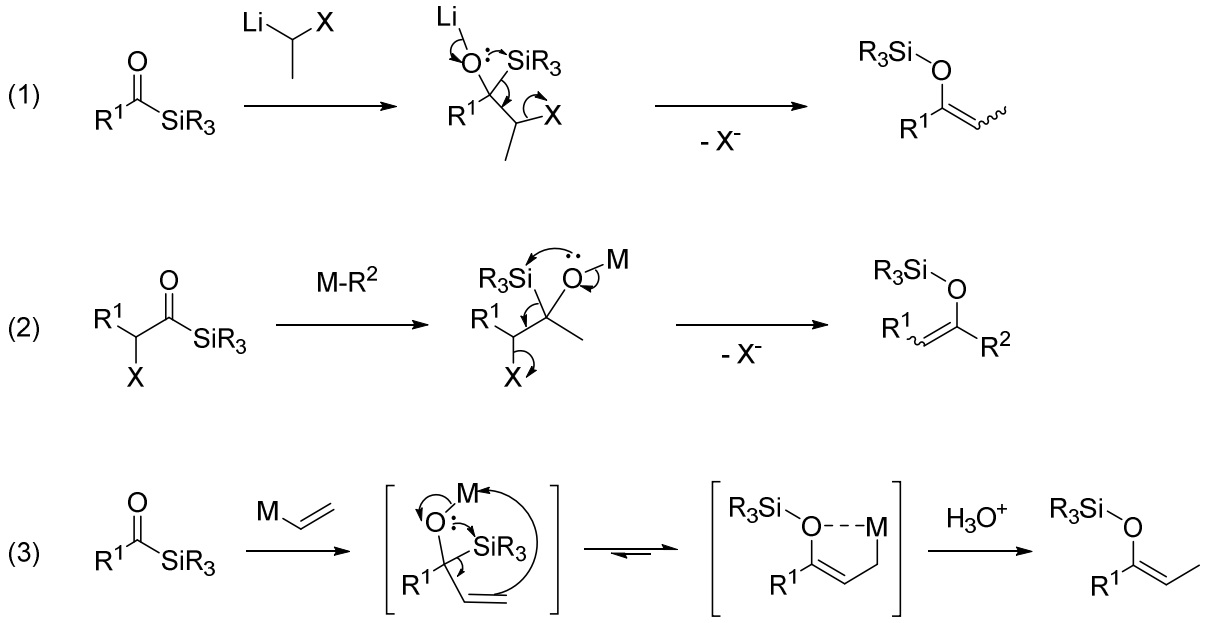
Tout d'abord, nous avons effectué une revue des méthodes de la littérature afin d'accomplir nos trois objectifs. Le premier consistait à transformer le plus efficacement les acylsilanes en éthers d'énol silylés ; notre deuxième objectif était d'employer ces derniers pour des réactions de Mukaiyama avec la meilleure stéréosélectivité possible. Notre troisième objectif consistait à réduire stéréosélectivement les cétols ainsi obtenus en diols 1,3. Les données de la littérature relatives à ces trois aspects sont résumées dans les trois paragraphes suivants.

2.1. Synthèse d'éthers d'énol silylés à partir d'acylsilanes

La transformation d'acylsilanes en éthers d'énol silylés a été principalement exploitée par les équipes de Reich71 et Kuwajima72. Cette transformation peut être réalisée par deux méthodes distinctes (Schéma 104). La première emploie l'addition sur le carbonyle d'un organolithien portant un groupe partant X en α, suivi d'un réarrangement de Brook et de l'élimination du groupe partant X (avec X = $PhSO_2$, CN), vraisemblablement selon un mécanisme concerté 71[a] (équation 1). La seconde variante consiste à effectuer l'addition d'un

réactif organométallique R^2-M (avec M = MgBr, Li) sur le carbonyle d'un acylsilane portant un groupe partant en α, suivie comme précédemment d'un réarrangement de Brook et de l'élimination du groupe partant (équation 2). La différence par rapport à la réaction décrite dans l'équation 1 est que la double liaison se forme à l'endroit de la liaison simple préexistante. Une méthode totalement différente emploie l'addition d'un vinylmagnésien ou vinyllithien sur le carbonyle, suivi d'un réarrangement de Brook et de la formation d'un carbanion allylique conjugué qui se réarrange en homoénolate métallique stabilisé par coordination avec l'oxygène ; cet homoénolate peut être piégé par un électrophile qui peut être un proton.72 Dans ce dernier cas, on obtient un éther d'énol silylé *Z* (équation 3).

Schéma 104



Bien que ces réactions semblent avoir un potentiel synthétique intéressant, notamment par l'emploi des éthers d'énol silylés comme nucléophiles, elles ont été assez peu exploitées. Par exemple, les éthers d'énol silylés obtenus par ces procédures n'ont pas été employés comme intermédiaires de synthèse pour la formation de liaisons C-C intermoléculaires. Par ailleurs, seuls des exemples d'addition sur des acyltriméthylsilanes ont été rapportés (avec SiR_3 = TMS), à une exception près.73 Or, nous savons d'après les résultats obtenus au chapitre précédent, que l'encombrement des substituants présents sur l'atome de silicium a une grande influence sur la réactivité des acylsilanes et des groupes fonctionnels vicinaux. Enfin, la transformation des acylsilanes en éthers d'énol silylés n'a été employée qu'avec des

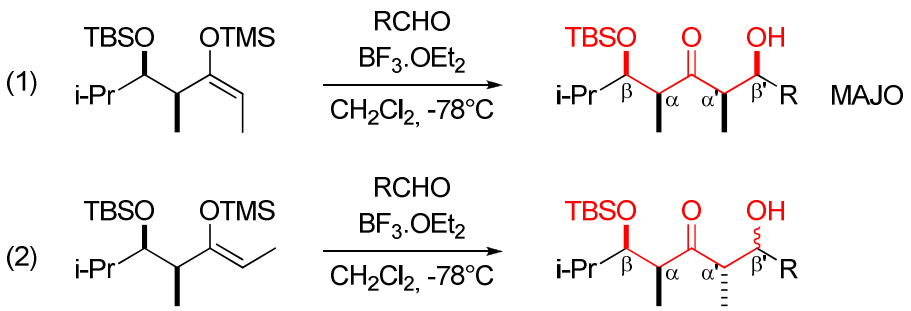
acylsilanes possédant une structure simple. En effet, les exemples de la littérature ont comme substituant R^1 soit une chaîne alkyle, soit une insaturation, mais pas de centres asymétriques sensibles aux conditions réactionnelles. Les exemples cités à l'équation (2) constituent un cas à part car le centre asymétrique en α est intentionnellement perdu au cours de la réaction. Pour l'instant, il n'existe aucun exemple d'addition sur un substrat sensible à des réactions secondaires (épimérisation, racémisation, élimination...).

2.2 Réaction de Mukaiyama des β-alkoxy-α-méthyl-énoxysilanes

Une vue d'ensemble de la littérature montre qu'il existe un nombre assez limité de travaux sur la réaction de Mukaiyama entre des α-méthyl-β-alkoxycétones chirales et différents aldéhydes (chiraux ou non). Cette stratégie, complémentaire de l'aldolisation itérative, a déjà été employée par certains groupes pour synthétiser des motifs polypropionates de façon convergente. Nous avons sélectionné ci-dessous les exemples représentatifs.

Les premières réactions de Mukaiyama entre des β-alkoxy-α-méthyl-énoxysilanes et des aldéhydes – chiraux ou non – ont été rapportées par le groupe d'Evans [76a] (Schéma 105).

Schéma 105



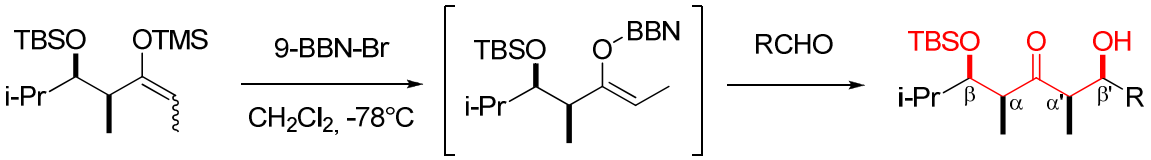
Cette réaction a d'abord fait l'objet d'une étude sur deux modèles *syn* (*E*) et *syn* (*Z*). Dans le premier cas, (équation 1), la réaction s'effectue avec une très bonne sélectivité faciale (relation α,α') et un bon d.r. (α',β'). Dans le deuxième cas, (équation 2), la

[76] a) Evans, D. A. ; Yang, M. G. ; Dart, M. J. ; Duffy, J. L.; Kim, A. S. ; *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 9598-9599 ; b) Duffy, J. L.; Yoon, T. P.; Evans, D. A. *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 9245-9248 ; c) Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 5921-5942

diastéréosélectivité faciale est également très bonne, mais la sélectivité (α',β') quasiment nulle. Ces résultats nous semblaient particulièrement utiles car ces énoxysilanes possèdent la même structure *syn* que nos composés ; nous disposions donc d'éléments de comparaison sur lesquels nous pouvions nous appuyer, quelle que soit la configuration (*E*) ou (*Z*) que nous obtenions dans nos synthèses.

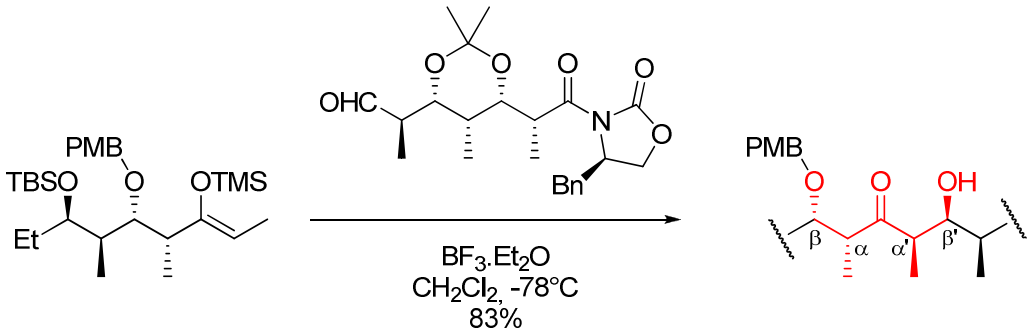
Une variante de réaction d'aldolisation à partir des mêmes énoxysilanes a été développée par ce même groupe (Schéma 106).76[b] Dans ce cas, l'éther d'énol silylé subit une transmétallation par le 9-BBN-Br, formant *in situ* un énolate de bore de configuration *Z*. De façon intéressante, l'énolate (*Z*) est obtenu quel que soit la configuration de l'énoxysilane. L'énolate ainsi formé réagit ensuite sur l'aldéhyde, donnant ainsi le cétol (α,α')-*syn*-(α',β')-*syn* décrit au schéma précédent.

Schéma 106



Enfin, ces résultats n'ont pas été limités à une étude méthodologique : la réaction de Mukaiyama entre un β-siloxy-α-méthyl-énoxysilane et un aldéhyde a été employée comme réaction clé pour une synthèse totale du 6-deoxyerythronolide B et de l'oleandolide (Schéma 107). 76[a,]76[c]

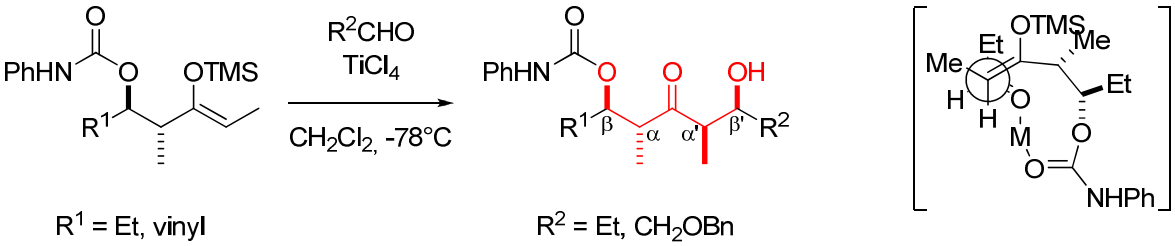
Schéma 107



J. Am. Chem. Soc. **1998,** *120,* 5921-5942

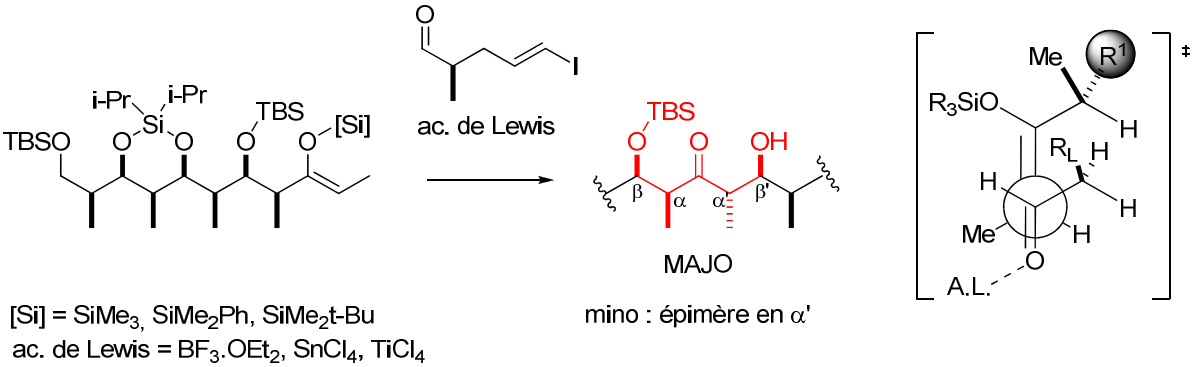
La réaction de Mukaiyama de β-carbamoyl-α-méthyl-énoxysilanes a fait l'objet de plusieurs publications par le groupe de Moïse (Schéma 108).[77] Bien que ces composés soient de configuration relative distincte (*anti*) de nos composés (*syn*), plusieurs points ont attiré notre attention. Tout d'abord, ce travail montre que $TiCl_4$ peut également être employé comme acide de Lewis. De plus, ce groupe protecteur peu courant a été spécialement choisi pour sa capacité à se coordiner avec le métal, ce qui détermine la stéréosélectivité du produit. Enfin, cette publication présente un exemple de réduction stéréosélective par le Dibal-H, exemple qui nous sera utile pour la suite.

Schéma 108



Pour terminer, il faut mentionner une étude méthodologique assez importante effectuée par Panek et coll. en marge de la synthèse totale de la rutamycine B et de l'oligomycine C, dans le but de contrôler le plus efficacement la configuration des centres α' et β' [78] (Schéma 109).

Schéma 109

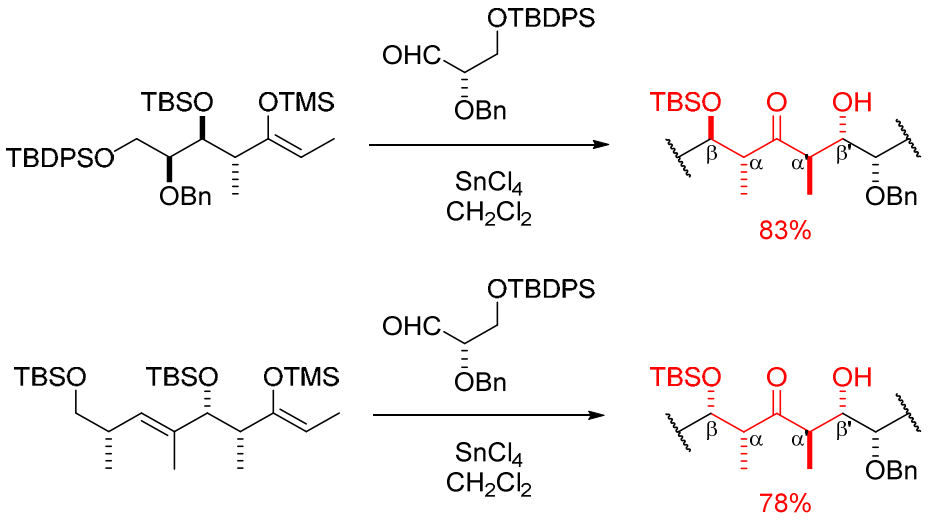


[77] Szymoniak, J.; Lefranc H.; Moïse C. *J. Org. Chem.* **1996,** *61*, 3926-3928
[78] Panek J. S.; Jain N. F. *J. Org. Chem.* **2001,** *66*, 2747-2756

Pour cela, l'influence de deux paramètres a été étudiée : la nature de l'acide de Lewis et du groupement silylé de l'énoxysilane. Les résultats montrent que les deux facteurs sont interdépendants et que le meilleur compromis entre le rendement et la sélectivité n'a pu être trouvé qu'après un certain nombre d'expériences. Dans ce cas, l'usage de $BF_3.Et_2O$ et du groupe $SiMe_2Ph$ s'est montré être la meilleure combinaison.

Cette stratégie de synthèse de polycétides a été utilisée par Jung pour la synthèse de tedanolides (Schéma 110)[79] Ces résultats sont instructifs à plus d'un titre : d'abord, ils illustrent des exemples de réaction de Mukaiyama utilisant $SnCl_4$ avec une excellente stéréosélectivité – un seul diastéréoisomère a été obtenu dans chaque cas. Ensuite, ils mettent en évidence un fait intéressant : les deux centres asymétriques crées en α' et β' ne sont pas influencés par la configuration du centre asymétrique en β présent dans le substrat. Ce constat implique que la réaction peut s'effectuer *a priori* tout aussi efficacement avec les deux diastéréoisomères. Cette bonne stéréosélectivité n'est toutefois pas imputable uniquement à l'acide de Lewis, mais aussi à la structure de l'aldéhyde. Dans l'exemple montré, la chélation de $SnCl_4$ avec le carbonyle et l'alkoxyle rigidifie l'état de transition et permet un contrôle plus efficace du centre en β'.

Schéma 110

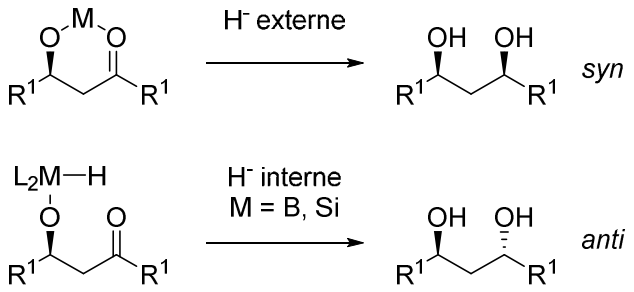


[79] Jung M. E.; Zhang T-h. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 137-140

2.3. Réduction de β-hydroxycétones en diols 1,3

La réduction de β-hydroxycétones en diols 1,3 est une méthode courante de synthèse de polyols.[80,81] En effet, cette approche offre plusieurs avantages synthétiques : premièrement, elle permet de synthétiser deux diastéréomères distincts à partir d'un même substrat, ce qui est intéressant dans le cadre d'une démarche de synthèse divergente. Deuxièmement, la présence d'un groupement hydroxyle voisin permet au réducteur de se coordiner au cétol et de rigidifier sa structure. Selon les réactifs, l'addition de l'hydrure peut être inter- ou intramoléculaire ; ainsi, on peut en théorie prédire sur quelle face du carbonyle s'effectuera l'addition de l'hydrure, et donc quelle sera la configuration de l'alcool obtenu. (Schéma 111)

Schéma 111



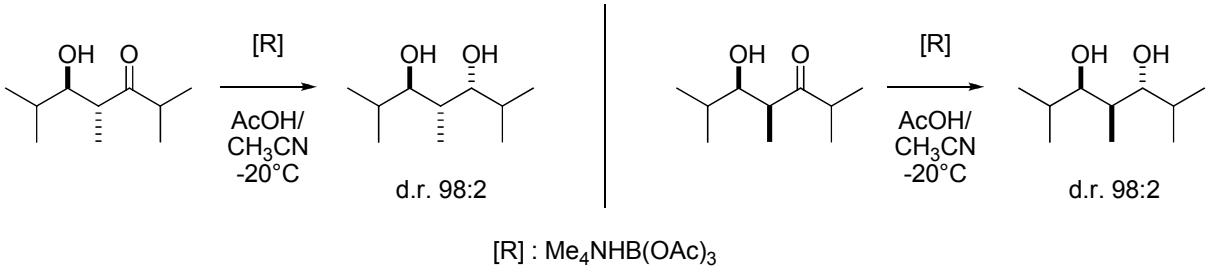
Il va de soi que les substituants méthyle jouent également un rôle important pour la diastéréosélectivité de la réduction. En fonction du réactif utilisé et de la configuration relative entre l'hydroxyle et le méthyle, les deux substituants vont induire la réduction de façon additive (auquel cas la diastéréosélectivité sera bonne) ou en opposition (dans le deuxième cas, on peut s'attendre à avoir un mélange peu sélectif de produits). Nous avons sélectionné quelques exemples qui nous semblaient les plus pertinents pour nos composés.

Evans et Chapman[82] ont introduit l'usage d'un réducteur sélectif des cétols, le triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium ; cette réduction donne des diols 1,3 *anti* avec généralement une très bonne stéréosélectivité (Schéma 112). Le mécanisme de cette réaction passe par un transfert intramoléculaire d'hydrure, expliquant ainsi la configuration *anti* du diol. De plus, la configuration du méthyle intermédiaire n'influe généralement pas sur

[80] Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, pp. 35-37 et références citées.
[81] Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M. *Synthesis* **2006**, 557–588
[82] Evans, D. A.; Chapman, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939-5942

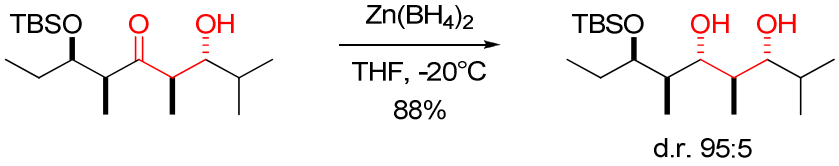
la stéréosélectivité. Ce réactif a été employé, parmi d'autres, pour dérivatiser les cétols obtenus par réaction de Mukaiyama. 76[a]

Schéma 112



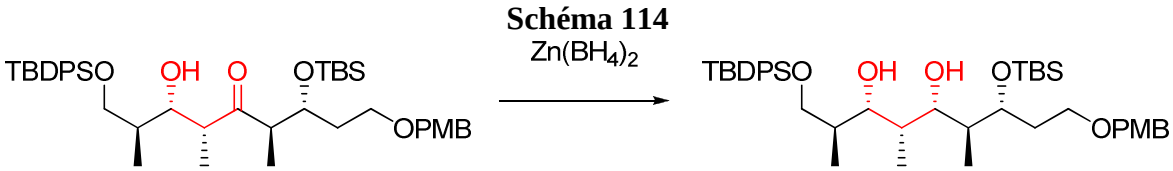
Dans l'exemple suivant, Dias et coll. ont employé une réduction au borohydrure de zinc pour synthétiser un fragment du dolabriferol [83] (Schéma 113). Contrairement au réactif mentionné précédemment, cette réduction donne des diols 1,3 *syn*. Cette configuration est due à la coordination du cation Zn^{2+} avec les deux atomes d'oxygène et au transfert d'hydrure intermoléculaire.

Schéma 113



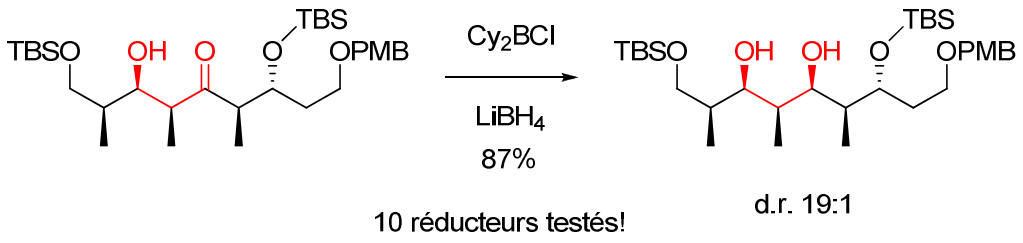
Plus récemment, Menche et coll. ont employé à plusieurs reprises la réduction des cétols pour accéder à des diols 1,3 par une synthèse convergente. Cette stratégie a été employée pour l'étude d'un modèle (Schéma 114),[84] puis pour la synthèse totale de l'etnangiene (Schéma 115).[84b]

Schéma 114



[83] Dias, L.C.; de Sousa, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5625–5628
[84] a) Arikan, F.; Li, J.; Menche, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3521-3524 ; b) Li, P.; Li, J.; Arikan, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429–2444

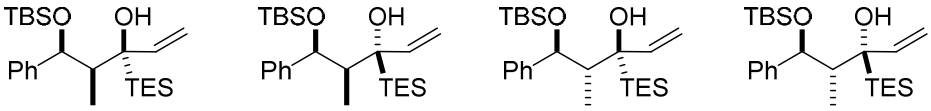
Schéma 115



3. Travaux préliminaires au sein de notre équipe

La synthèse d'éthers d'énol silylés à partir de nos substrats a été initiée dans notre équipe par Nagaraju Karre, un doctorant de l'IICT de Hyderabad (Andra Pradesh, Inde), au cours d'un stage effectué dans le cadre d'une collaboration scientifique franco-indienne. La première stratégie envisagée consistait à reproduire la réaction décrite par Kuwajima et coll. [72] avec nos composés. En premier lieu, le groupe protecteur devait être compatible avec un organomagnésien ; par conséquent, les groupes MOM et TBS ont été jugés les plus appropriés pour cette réaction, bien que les isomères *syn*/*anti* ne soient pas séparables dans ce cas. Les premiers essais réalisés sur le mélange d'aldols *syn*/*anti* par addition du bromure de vinylmagnésium dans le THF n'ont pas donné les résultats attendus. Des mélanges complexes ont été obtenus, dans lesquels plusieurs espèces ont été identifiées, notamment des alcools résultant de l'addition sur le carbonyle, parmi lesquels certains isomères illustrés ci-dessous (Figure 6). La présence de l'éther d'énol silylé désiré n'a pas pu être déterminée avec certitude.

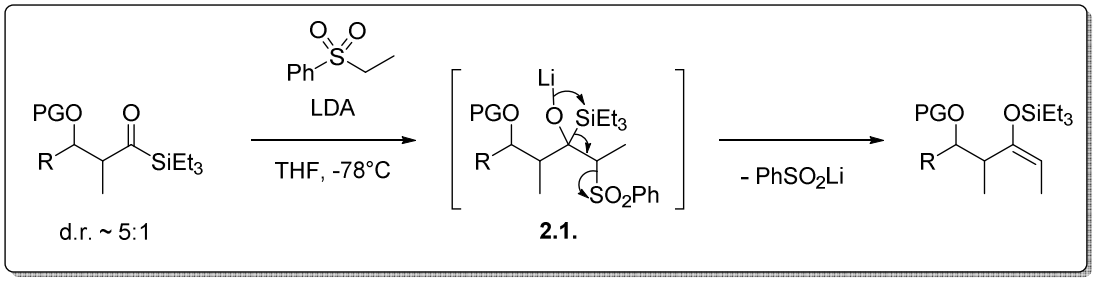
Figure 6

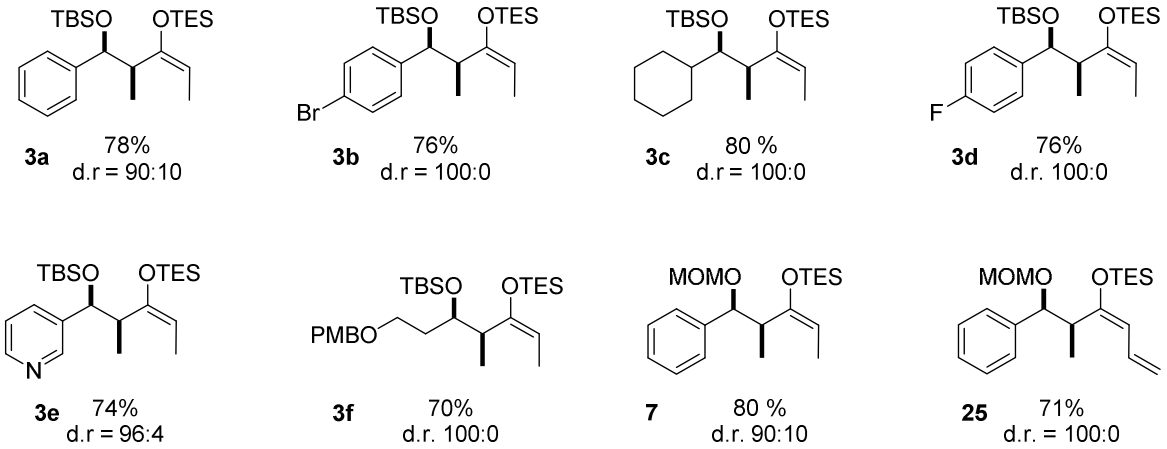


Cependant, la stratégie alternative développée par Reich et coll. (Schéma 116, équation 1) s'est montrée efficace dès les premiers essais et deux exemples d'éthers d'énol silylés ont été obtenus avec le propionitrile et la phényléthylsulfone en présence de LDA dans le THF. Ensuite, cette réaction a été répétée avec succès sur plusieurs β-siloxyacylsilanes (Schéma 116) préparés par réaction d'isomérisation/aldolisation. Les résultats obtenus sont remarquables sur plusieurs points. Tout d'abord, cela prouve que des éthers d'énol silylés sont

facilement accessibles à partir d'acylsilanes par cette méthode, y compris pour d'autres substituants que le TMS. Sur le plan pratique, cette transformation permet de séparer les deux diastéréoisomères dans presque tous les cas, avec un excellent rendement si on tient compte que cette réaction est effectuée sur un mélange d'aldols *syn*/*anti* d'environ 5:1.

Schéma 116



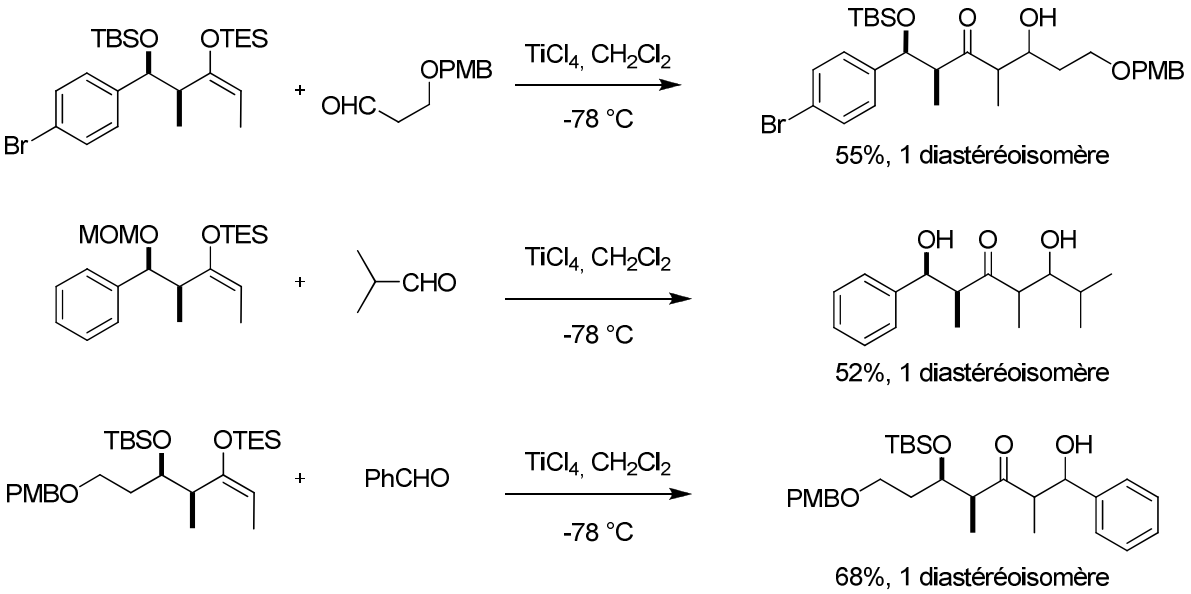


Néanmoins, l'information la plus importante de cette réaction est que la double liaison créée n'est présente que sous forme d'un seul isomère *E* ou *Z* (de configuration inconnue dans un premier temps). Ce dernier résultat est doublement intéressant car d'une part, il représente un progrès par rapport aux résultats de la littérature ; en effet, la plupart des résultats de la littérature montrent que cette réaction donne habituellement un mélange de produits *E* et *Z*. Si on admet que l'éther d'énol silylé est le produit d'une β-élimination antipériplanaire, l'obtention d'un seul isomère indiquerait que l'intermédiaire **2.1** (Schéma 116) possède une configuration relative unique de ses 4 centres asymétriques.

Certains de ces produits ont été ensuite utilisés comme substrats pour effectuer des réactions de Mukaiyama. Malgré des premiers essais décevants en raison de la forte sensibilité de cette réaction à la pureté des réactifs, quelques résultats préliminaires ont pu être

obtenus par Nagaraju Karre. (Schéma 117). Notamment, la réaction semble donner les meilleurs résultats en termes de stéréosélectivité avec $TiCl_4$. De plus, l'expérience a montré que le choix du groupe protecteur était crucial pour effecteur cette réaction. Par exemple, le groupe méthoxyméthyle (MOM) n'est pas compatible avec la présence de $TiCl_4$.

Schéma 117



4. Nos résultats

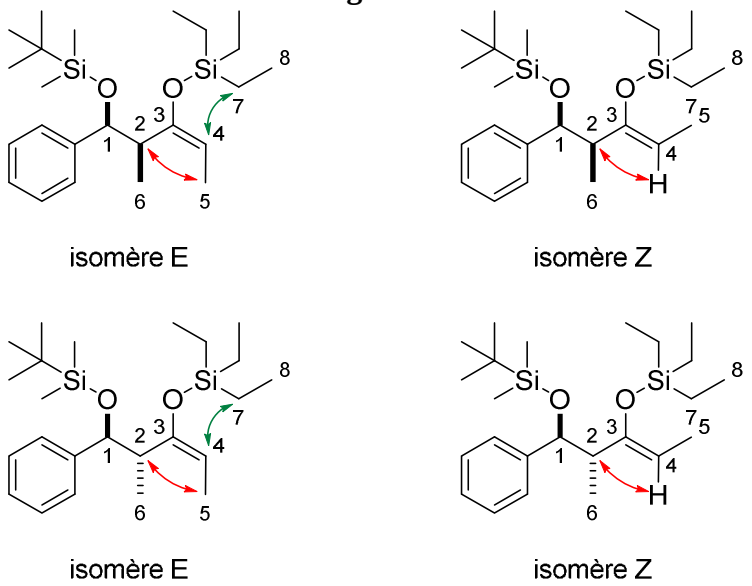
4.1. Synthèse d'éthers d'énol silylés à partir de β-siloxyacylsilanes

Les objectifs que nous avons définis pour poursuivre les travaux préliminaires de Nagaraju Karre étaient multiples. Le premier d'entre eux était de déterminer la configuration de la double liaison de l'éther d'énol silylé obtenu par réaction avec la phényléthylsulfone, pour chacun des isomères *syn* et *anti*. L'objectif suivant était d'optimiser les conditions réactionnelles pour la réaction de Mukaiyama qui est l'étape clé de notre seconde stratégie vers la synthèse de polypropionates. Enfin, nous devions trouver une méthode de réduction stéréosélective de β–hydroxycétones en diols, ainsi qu'une méthode pour déterminer la configuration relative des trois centres ainsi créés.

Nous avons choisi **2** comme substrat modèle pour étudier la stéréosélectivité de la réaction de Mukaiyama et l'étape de réduction des β–hydroxycétones ainsi obtenues. En raison de la nature du nucléophile, nous avons effectué une légère modification du mode opératoire original et décidé de remplacer le LDA par le *n*-BuLi. En effet, l'addition nucléophile sur la sulfone est impossible - à la différence du groupe carbonyle - et la seule réaction plausible est la déprotonation en α de l'atome de soufre. Ainsi, le mode opératoire s'en trouve grandement simplifié : il devient alors inutile de distiller la diisopropylamine et de préparer le LDA avant chaque réaction. Nous avons constaté d'excellents résultats selon cette procédure : la réaction effectuée à échelle de 0,5 mmole sur un mélange 5:1 d'isomères *syn*/*anti* est achevée en une heure, avec un rendement isolé de 71% pour l'isomère *syn* et 18% de l'isomère *anti*. Par la suite, ce protocole a été reproduit avec succès sur une plus grande échelle (jusqu'à 5 mmoles), la durée de réaction réduite à 30 min, pour un rendement isolé allant jusqu'à 77% pour le seul isomère *syn*.

Après avoir isolé les deux isomères, nous avons cherché à déterminer la configuration de la double liaison par RMN NOESY. Pour cela, nous avons voulu mettre en évidence des corrélations entre les protons H^5 et les protons H^2 ou H^6 (dans le cas de l'isomère *E*) ou du proton oléfinique H^4 avec H^2 ou H^6 (dans le cas de l'isomère *Z*). Le même raisonnement a été employé pour déterminer la configuration de la double liaison pour le diastéréoisomère *anti*. (Figure 7)

Figure 7



Les corrélations proton-proton observées par expériences NOESY sur le produit *syn* ont pu mettre en évidence une proximité spatiale entre H^2 et H^5, et entre H^4 et H^7. De plus, nous avons pu constater l'absence de corrélation entre H^2 et H^4 ou H^6 et H^4 (Figure 8). Ainsi, nous avons pu attribuer sans ambigüité la configuration *E* de la double liaison créée. De même, les corrélations observées pour le diastéréoisomère minoritaire *anti* impliquant les mêmes protons nous ont permis d'attribuer également la configuration *E* de la double liaison (

Figure **9**).

Figure 8 : *syn* (majoritaire)

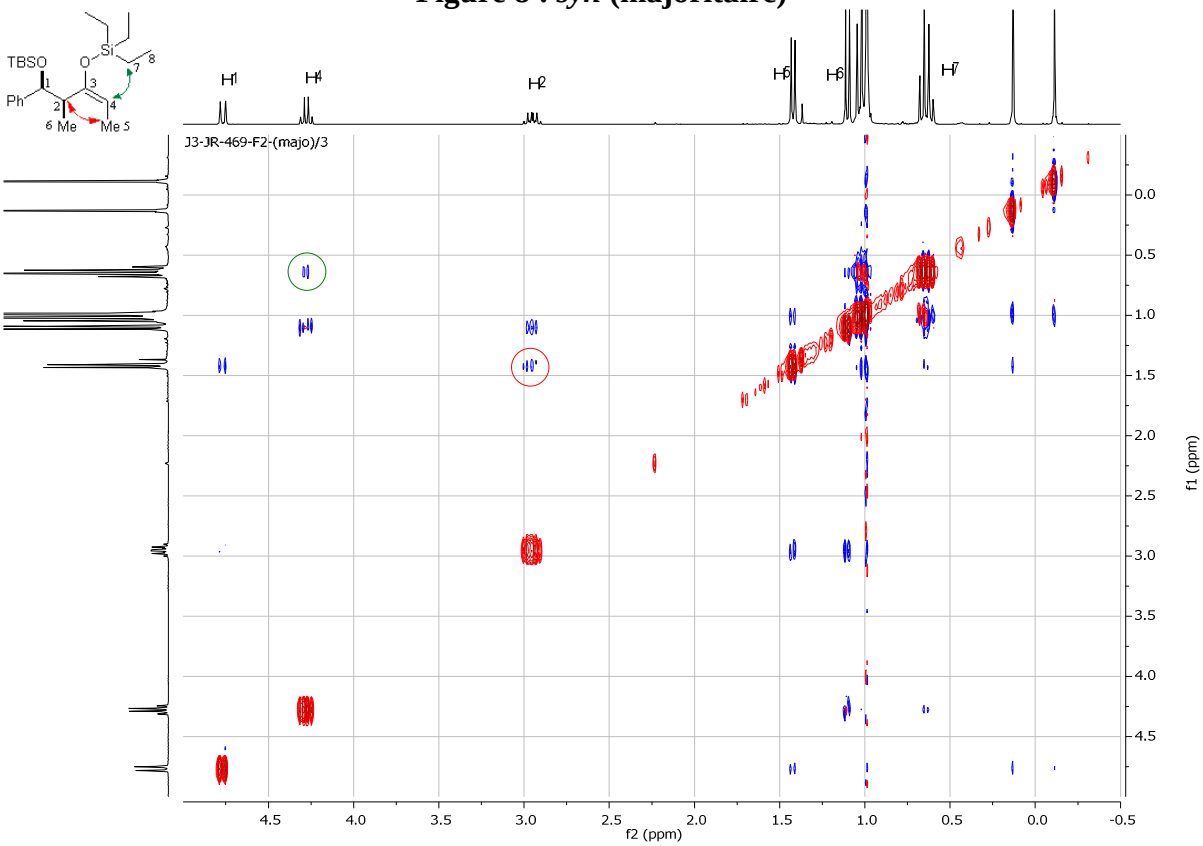
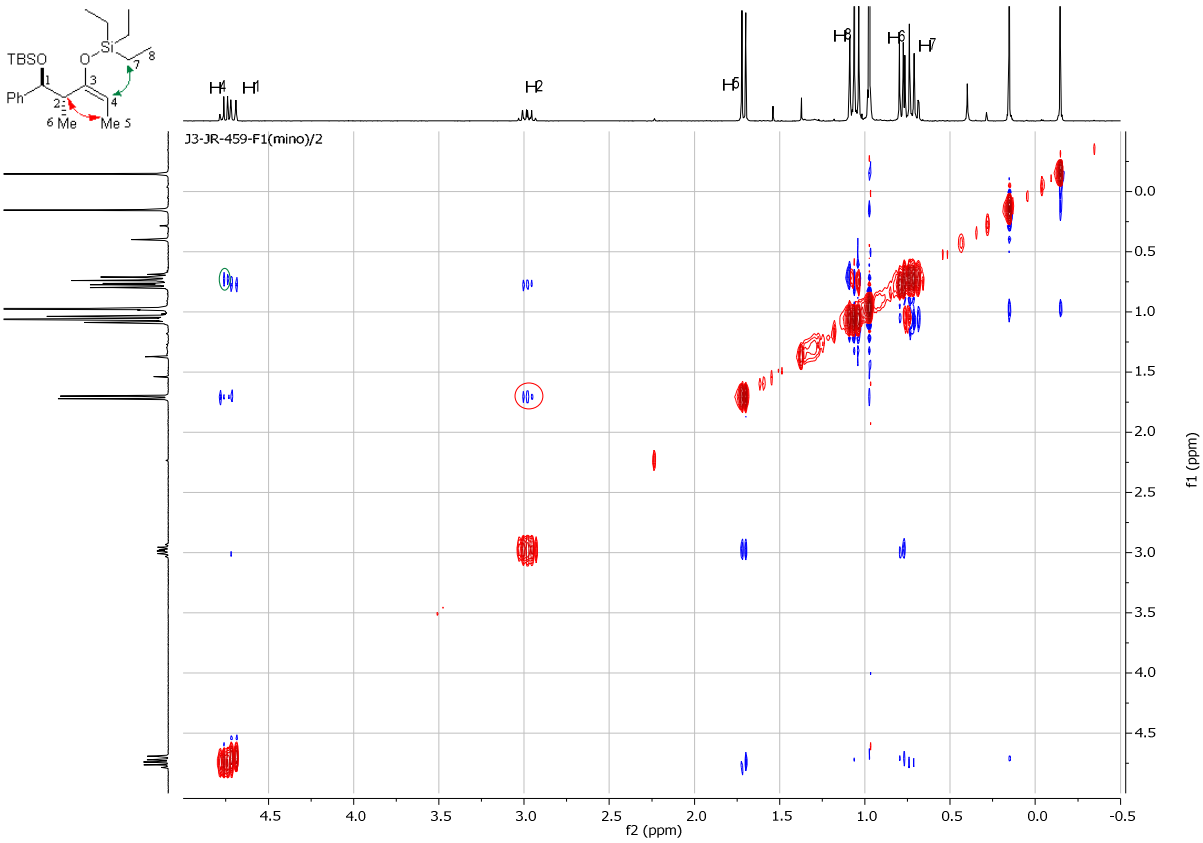
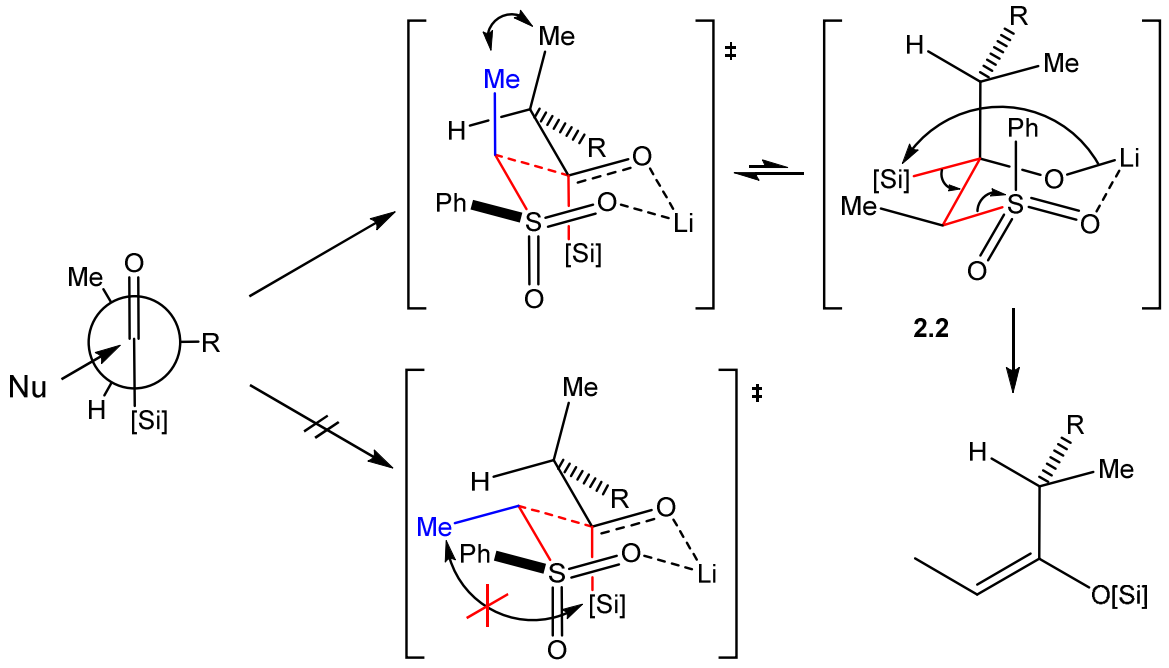


Figure 9 : *anti* (minoritaire)



Ce résultat peut paraître à première vue étonnant en raison des fortes contraintes 1,3-allyliques existant dans un tel système ; cependant, il existe des arguments expliquant ce résultat. Une hypothèse, initialement formulée par Reich,71[a] postule que l'intermédiaire **2.2** subirait une réaction d'élimination sous la forme d'un état de transition à six centres (Figure 10).

Figure 10



En admettant que son hypothèse soit correcte, on remarque que les groupe silylé ([Si] = TES dans notre cas) doit se situer en position équatoriale pour se situer en *anti* par rapport à l'atome de soufre. Toujours d'après cette hypothèse, la configuration (*E*) de la double liaison serait déterminée par la position équatoriale du méthyle dans l'étape d'élimination. Pour obtenir cette position, nous devions combiner le modèle de Felkin-Anh et de Zimmerman-Traxler. Pour obéir à la première condition, nous avons admis que la sulfone s'additionnait du côté opposé au groupement R. La position du groupe méthyle de la sulfone – en bleu sur le schéma – devait adopter la position qui minimiserait la gêne stérique. Nous avons considéré que l'interaction avec le groupe triéthylsilyle était plus défavorable qu'avec le méthyle en α du carbonyle. Cette addition est suivie de l'interconversion du cyclohexane afin d'aligner le silane avec la sulfone, étape qui se termine par l'élimination irréversible de celle-ci.

4.2 Synthèse de l'isomère *Z*

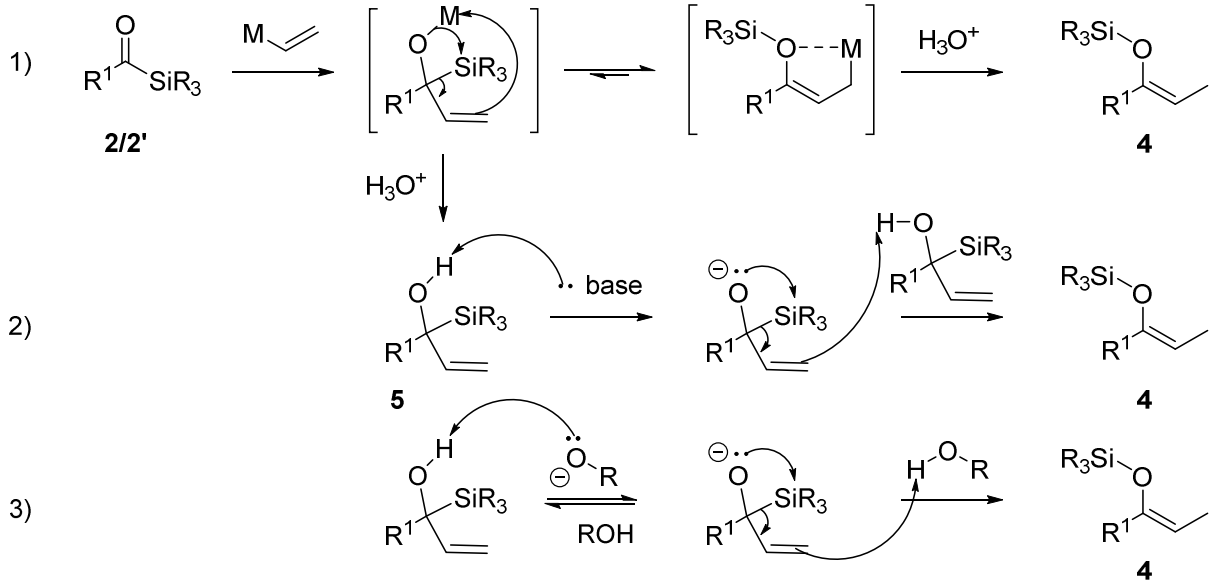
Nous avons ensuite cherché à synthétiser l'isomère *Z*, afin de comparer ultérieurement le rendement et la sélectivité des réactions de Mukaiyama pour chacun des deux isomères, mais aussi pour confirmer ou infirmer l'hypothèse d'un état de transition à six centres. Pour cela, nous avons pris pour point de départ le mode opératoire décrit ci-dessus, en modifiant certains paramètres afin de favoriser un état de transition ouvert (solvants polaires, cation non coordinant). Par comparaison, nous avons voulu vérifier notre hypothèse en favorisant un état de transition fermé (solvants apolaires, cation fortement coordinant), qui devrait, si cette hypothèse était correcte, également favoriser la formation de l'isomère *E*.

Tout d'abord, nous avons changé de base et employé le KHMDS au lieu du *n*-BuLi et un mélange THF/DMPU 2:1, et en présence d'un léger excès d'éther 18-C-6 afin de favoriser un état de transition ouvert. Nous n'avons cependant pas obtenu l'éther d'énol désiré mais un mélange de produits dont le substrat et le 2-méthylcinnamaldéhyde, vraisemblablement issu de l'élimination $E1_{cb}$ du substrat. Ce résultat nous a amenés à la conclusion que le KHMDS ne permet pas de déprotoner la sulfone et que celle-ci a réagi avec le proton en α de l'acylsilane. Pour l'essai suivant, nous avons réutilisé du *n*-BuLi, avec le même mélange de solvants. Pour éviter des réactions parasites entre le *n*-BuLi et le DMPU, nous avons rajouté le DMPU après avoir fait réagir le *n*-BuLi avec la sulfone (en solution dans le THF). Cependant, nous n'avons observé aucune évolution et après traitement aqueux, seuls les réactifs et le DMPU ont été observés dans le brut. La réactivité étant nulle dans ces conditions, nous avons essayé cette fois de favoriser un état de transition fermé en changeant la nature du cation ; pour cela, nous avons utilisé MeMgCl comme base au lieu du *n*-BuLi. Cependant, la base conjuguée de la sulfone, très reconnaissable en raison de son intense couleur verte, n'est pas formée ; on en déduit que MeMgCl n'est pas une base assez forte pour déprotoner la phényléthylsulfone. Cette expérience n'a donc pas été concluante, et en raison de son intérêt moindre, nous n'avons pas poursuivi au-delà nos efforts pour parvenir à un résultat par ce moyen.

Bien que nos tentatives pour modifier le protocole de Reich et coll. afin d'obtenir une sélectivité différente aient échoué, il restait toutefois une autre option pour synthétiser directement l'isomère *Z*. Pour cela, nous avons repris les travaux de Kuwajima et coll. en cherchant à optimiser les conditions afin de favoriser l'étape de réarrangement de l'alcoolate.

Il est intéressant de noter que cette réaction est thermodynamiquement favorisée par deux facteurs : le premier est évidemment la formation de la liaison O-Si, le deuxième est la conjugaison de la double liaison avec le doublet non liant de l'oxygène. De ce fait, plusieurs mécanismes sont possibles pour arriver au même résultat, illustrés ci-dessous (Schéma 118).

Schéma 118



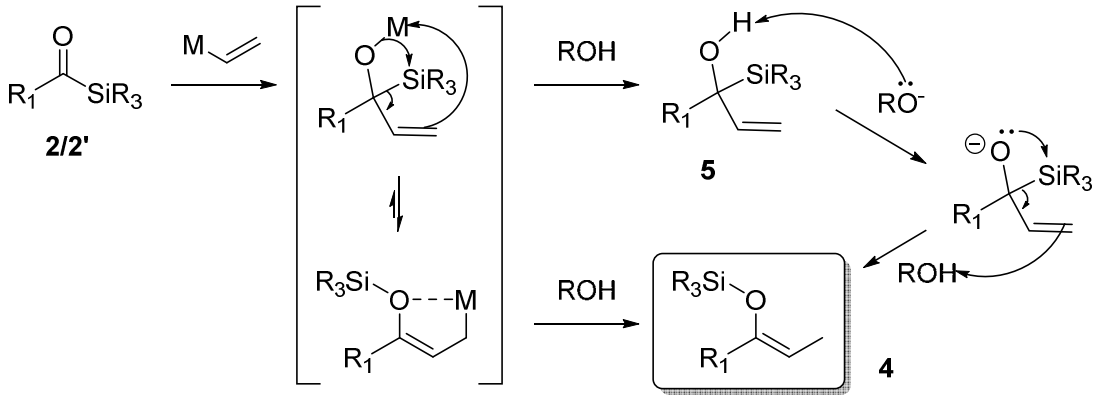
Le mécanisme décrit dans l'équation (1) est le plus direct, et la coordination intramoléculaire du métal avec l'oxygène contraint la double liaison nouvellement formée à adopter une configuration *Z*. Pour ces deux raisons, il été l'objet des premiers essais effectués dans notre équipe par Nagaraju Karre. Cependant, seuls les α-hydroxyallylsilanes **5** ont été obtenus ; ce constat montre que le réarrangement de l'alcoolate en homoénolate est l'étape critique qu'il fallait adapter les conditions afin de favoriser la formation de l'éther d'énol. Pour cela, une révision exhaustive des autres mécanismes possibles était nécessaire.

La voie décrite aux équations (2) et (3) est à priori moins intéressant dans notre cas étant donné que l'éther d'énol silylé **4** n'est pas obtenu en une étape mais en deux. La première étape donne, après addition du vinylmagnésien puis traitement acide, un α–hydroxyallylsilane **5.** Ce dernier peut être déprotoné et se réarranger en éther d'énol silylé par deux mécanismes distincts. Dans le premier cas (équation 2) cette transformation passe par une déprotonation irréversible à l'aide d'une base forte (ex. *n*-BuLi), suivi d'un réarrangement de Brook et de la capture d'un proton provenant d'une autre molécule **5**

(vraisemblablement selon un processus concerté), suivant une réaction en chaîne. La transformation de **5** en **4**, initialement décrit par Kuwajima et coll. [72,] montre en outre qu'une quantité catalytique de base est suffisante pour amorcer la réaction. Le dernier mécanisme (équation 3), non mentionné dans la littérature, est une hypothèse que nous avons formulée après avoir observé une réaction parasite qui se produisait au cours de la synthèse des α–hydroxyallylsilanes utilisés comme réactifs pour la réaction d'isomérisation/aldolisation (où R^1 = H), lorsque le traitement aqueux n'était pas parfaitement maîtrisé. Le mécanisme supposé est très similaire au précédent mais tient compte du fait qu'elle se produit en milieu protique. Dans ce cas, **5** est déprotoné de façon réversible par un ion hydroxyde ou un alcoolate, étape suivie comme précédemment du réarrangement de Brook et de la capture d'un proton, provenant du solvant ou d'une autre molécule **5**. Bien que le mécanisme décrit à l'équation (3) ne permette pas de prédire la configuration de la double liaison, l'analyse par RMN NOESY effectuée antérieurement a montré que celui-ci était le produit majoritaire.

En tenant compte de ces informations, nous avons modifié les conditions du traitement aqueux pour pallier à une conversion incomplète de l'étape de réarrangement de l'alcoolate en homoénolate. Au lieu d'effecteur un traitement aqueux acide à NH_4Cl, nous avons plutôt choisi de traiter la solution par un alcool. Ce dernier joue le rôle de source de protons, mais sa base conjuguée RO^- permet aussi à l'α-hydroxyallylsilane **5** (issu de l'alcoolate n'ayant pas réagi) de se transformer en éther d'énol silylé **4**. Les différents chemins réactionnels possibles sont illustrés ci-dessous (Schéma 119)

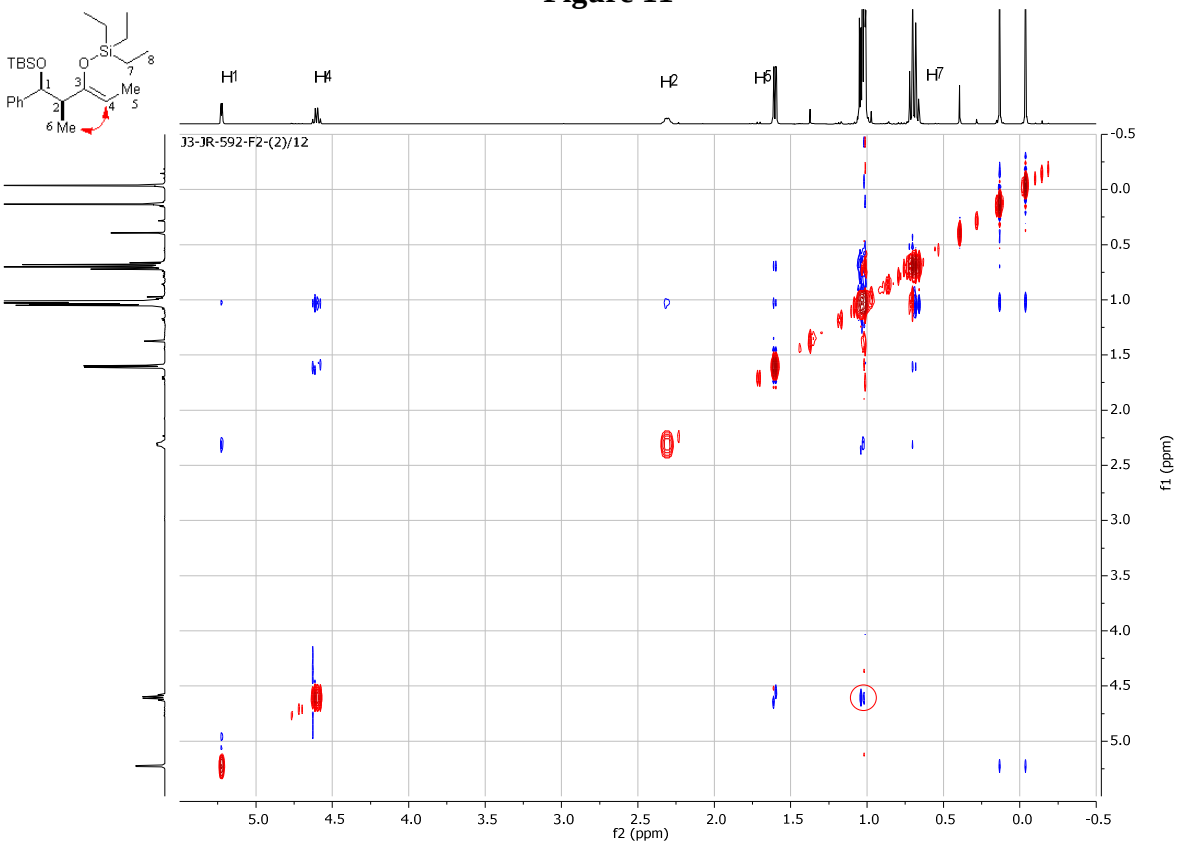
Schéma 119



Enfin, pour éviter la décomposition de **4** en cétone par addition de RO^- sur l'atome de silicium de l'éther d'énol, nous avons voulu un substituant R assez encombré et nous avons

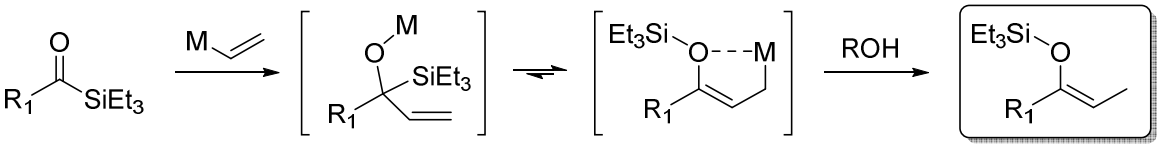
choisi l'isopropanol pour traiter la réaction. Pour un premier essai, nous avons effectué cette réaction dans l'éther à 0°C, suivi de l'ajout d'isopropanol au bout de 45 min *goutte à goutte* à l'aide d'une ampoule de coulée. Au bout de 15 min supplémentaires, la solution est neutralisée et extraite comme de coutume. Nous avons pu obtenir avec un rendement de 52% un éther d'énol de configuration différente à celui obtenu par addition de la phényléthylsulfone. Comme auparavant, les corrélations proton-proton observées par expérience NOESY sur ce nouveau produit ont pu mettre en évidence une proximité spatiale entre H^4 et H^6. De plus, nous avons pu constater l'absence de corrélation entre H^2 et H^5 d'une part et H^4 et H^7 d'autre part (Figure 11). Ainsi, nous avons pu caractériser l'éther d'énol silylé **4** sans ambigüité.

Figure 11



Nous avons par la suite effectué quelques essais afin d'optimiser le rendement de cette réaction (Schéma 120). Les résultats obtenus ont été rapportés ci-dessous (Tableau 12).

Schéma 120



2.3 **2.4**

Tout d'abord, après ajout de bromure de vinylmagnésium, nous avons laissé agiter pendant 1,5 h à 0°C puis laissé la solution revenir à température ambiante, et poursuivi la réaction pendant 1,5 h avant le dépouillement. Toutefois, cette modification s'est montrée contre-productive car le rendement obtenu a été très inférieur au précédent (28%).

Tableau 12

Entrée	Température (°C)	$\Delta t_{(1)}$ (h)	$\Delta t_{(2)}$ (h)	Rendement (%)
1	0	0,75	0,25	52
2	0 → t.a	1,5	1,5	28
3	0	3	2	20
4	0	0.75	2	36
5[a]	-15	48	0.1	42
6[b]	0	4	-	-
7[c]	0	1	-	-
8[a]	0	1	0.1	49

La réaction a été effectuée à l'échelle de 0.5 mmole de **2** avec 4 équivalents de bromure de vinylmagnésium.
a : La réaction a été traitée avec NH_4Cl (aq.) ; b : Réaction effectuée dans le THF. c : Dégradation observée.

Puisque l'augmentation de la température a nui à la sélectivité de la réaction, nous avons décidé de garder une température de 0°C, et augmenté la durée de la réaction pour laisser le temps à l'intermédiaire **2.3** de s'équilibrer en homoénolate **2.4**. Nous avons donc laissé la réaction agiter pendant 3 h à 0°C, puis ajouté l'isopropanol et poursuivi l'agitation pendant 2 h. Après purification, le rendement obtenu a chuté à 20%. Constatant que la réaction n'évoluait pas de façon favorable, nous avons fait le choix contraire et diminué autant que possible le temps de réaction pour éviter les réactions secondaires. Plus précisément, nous avons effectué l'ajout d'isopropanol immédiatement après la disparition de **2**, même si l'étape

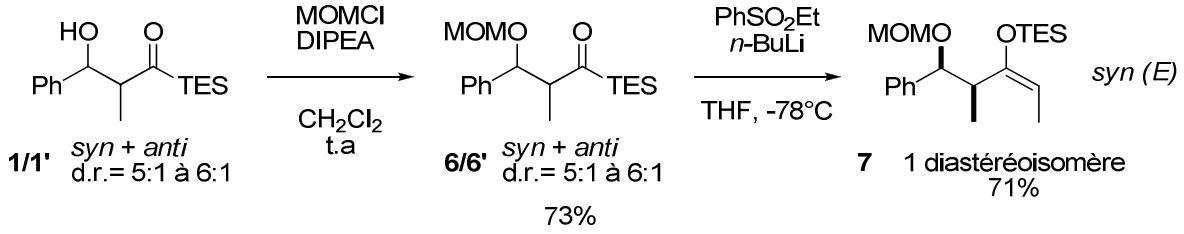
de réarrangement n'était pas achevée, et maintenu la durée d'agitation dans l'isopropanol. Nous n'avons cependant pas pu diminuer la durée de réaction en dessous de 45 min. Le rendement isolé a été de 36%, prouvant qu'il était préférable dans ces conditions de garder un temps de réaction court. Cependant, ce rendement restait inférieur à notre premier essai, malgré une durée d'addition équivalente. Nous avons envisagé dans un premier temps que le contact prolongé avec l'isopropanol était responsable de la perte d'une partie du produit. Nous avons choisi de baisser la température de la réaction et ajouté le bromure de vinylmagnésium à -15°C, puis nous avons laissé agiter la réaction à cette température pendant 48 h et traité la réaction par NH_4Cl aqueux. Cette fois, le produit **4** a été isolé avec un rendement de 42%, ce qui représentait un progrès mais restait cependant en deçà de notre premier résultat. Enfin, nous avons effectué une réaction dans le THF, dans les mêmes conditions que pour la toute première réaction. Cette fois-ci, nous avons constaté par CCM la formation de plusieurs sous-produits mais pas la formation de **4**. Nous avons finalement renoncé à améliorer la procédure et répété le premier mode opératoire – c'est-à-dire dans Et_2O. De manière surprenante, nous avons une fois de plus constaté l'apparition de différents sous-produits mais pas le composé **4**. Nous avons rapidement attribué cet échec à la qualité du réactif ; nous avons donc répété la réaction avec un réactif neuf, puis traité la réaction avec NH_4Cl aqueux. Cette fois, le rendement obtenu (49%) était en accord avec notre premier résultat. Nous ne sommes donc pas parvenus à optimiser cette étape au-delà de notre premier essai, mais nous avons cependant mis en évidence la forte dépendance de la réaction par rapport à la qualité du réactif. Surtout, nous avons pu obtenir des résultats reproductibles pour obtenir ce composé qui nous sera utile pour la suite.

4.3 Synthèse d'éthers d'énol silylés à partir de substrats portant d'autres groupes protecteurs de la fonction hydroxyle

Afin d'étudier la portée pratique de cette réaction, nous avons choisi de l'appliquer à d'autres substrats dérivés du modèle **2** en changeant la nature du groupe protecteur de la fonction alcool. En effet, les polycétides comportent un grand nombre de fonctions hydroxyle, qui doivent souvent être masquées à l'aide de groupes protecteurs orthogonaux. Parmi les plus fréquemment employés, on rencontre évidemment les groupes protecteurs silylés, mais aussi des éthers de benzyle (dont le PMB est l'exemple le plus représentatif) et d'alkoxyméthyle (tels que les groupes MOM et THP). Nous avons donc fait le choix d'appliquer la

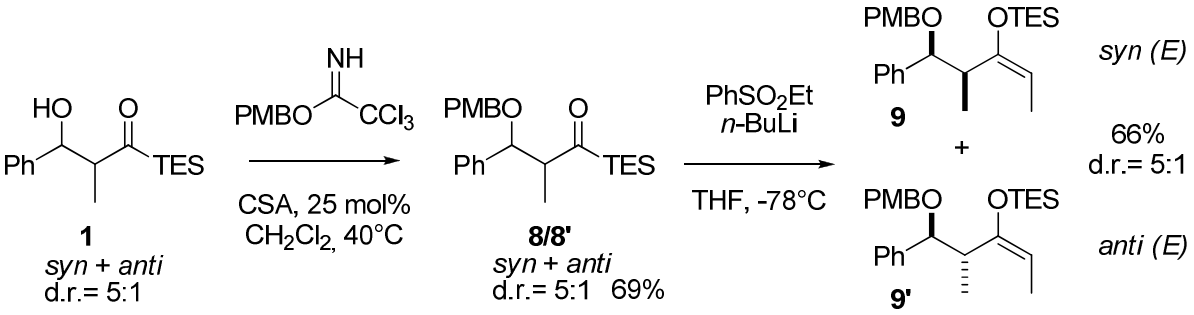
méthodologie que nous avons mise au point pour **2** à deux autres substituants **8** et **6**. Ce dernier avait été employé comme substrat par Nagaraju Karre lors des travaux préliminaires, et la réaction avait donné l'éther d'énol silylé avec un rendement très satisfaisant de 71% pour le seul isomère *syn* **7** (Schéma 121).

Schéma 121



Nous avons donc fait réagir le β-hydroxyacylsilane **1** avec le trichloroacétimidate de para-méthoxybenzyle, avec l'acide camphosulfonique comme catalyseur. Toutefois, lors d'essais préliminaires, nous avions noté que la réaction était assez lente dans les conditions standard, probablement en raison de l'encombrement stérique autour de la fonction alcool. Cependant, nous avons aussi constaté que la pureté du réactif commercial était aléatoire et pouvait considérablement faire baisser les rendements. Nous avons donc effectué la protection à reflux dans le dichlorométhane, et avec une importante charge catalytique d'acide camphosulfonique (25 mol%). (Schéma 122)

Schéma 122



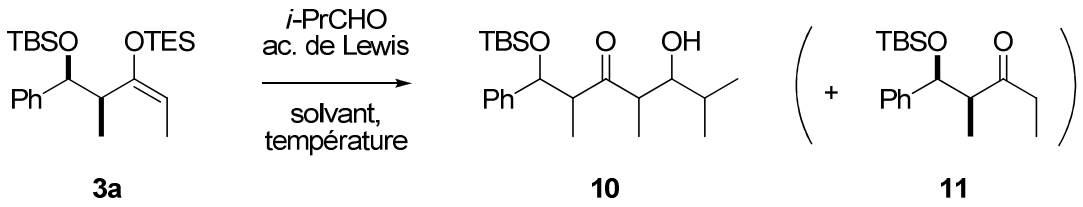
Ainsi, nous avons obtenu le composé **8** avec un rendement de 69%, sous forme de mélange de 2 diastéréoisomères non séparables dans un rapport de 5:1. Nous avons ensuite synthétisé l'éther d'énol silylé correspondant en suivant le protocole décrit précédemment. La réaction, un peu plus lente qu'à l'accoutumée, n'est pas totale. Ceci peut s'expliquer par la présence d'une impureté isolée avec le composé **8** ayant le même rapport frontal.

Logiquement, le rendement isolé de l'éther d'énol **9** est un peu plus faible (66%, d.r. 5:1) que pour les autres dérivés.

4.4 Etude d'un modèle : réaction de Mukaiyama entre **3a** et l'isobutyraldéhyde

Afin de mener à bien la partie méthodologique de cette réaction, nous avons choisi comme substrat l'éther d'énol silylé **3a** et comme réactif l'isobutyraldéhyde **(**Schéma 123**)**. Nous avons choisi spécifiquement ce réactif afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux d'Evans et coll.[76a] dont le substrat est le plus proche du nôtre parmi tous les exemples existants dans la littérature.

Schéma 123



4.4.1 Etude de la nature de l'acide de Lewis

Le premier paramètre que nous avons choisi d'étudier était l'influence de la nature de l'acide de Lewis sur le rendement et la sélectivité de la réaction (Tableau 13).

Tableau 13

Entrée	Acide de Lewis	Rendement (%)	$n_2/n_{[RCHO]}$	Mode op.
1	$TiCl_4$ (1M, CH_2Cl_2)	0 (**11**)	1 : 1	**A**
2	Me_2AlCl	16	1 : 1	**A**
3[a]	$BF_3.OEt_2$	25	1 : 1	**B**

Réactions sur 0.2 mmole de substrat, à une concentration de 0.05 M, sauf mention contraire. Le rendement est exprimé pour l'isomère majoritaire isolé, sauf mention contraire. Mode opératoire **A** : **2** en solution est ajouté goutte à goutte à la solution contenant l'isobutyraldéhyde et l'acide de Lewis. Mode opératoire **B** : l'acide de Lewis en solution est ajouté goutte à goutte à la solution contenant l'isobutyraldéhyde et **2**.

a : En présence de tamis moléculaire 4 Å

Pour un premier essai, nous avons repris les travaux préliminaires de Nagaraju Karre et choisi $TiCl_4$ comme acide de Lewis, en suivant la procédure décrite par Moïse et coll. [77] La réaction a été cependant un échec, et seul le produit **11**, issu de la désilylation de **3a**, a été isolé. Nous avons attribué ce mauvais résultat à la dégradation de $TiCl_4$ par l'humidité, risque d'autant plus grand que le flacon commercial n'était pas équipé d'un opercule étanche. Nous avons ensuite employé Me_2AlCl comme acide de Lewis, choisi pour son caractère fortement coordinant,[85] *a priori* propice à un bon contrôle de l'état de transition et donc à la configuration des deux nouveaux centres asymétriques créés. Cependant, la réaction s'est montrée peu efficace en termes de vitesse (la conversion étant incomplète) et de sélectivité. En effet, nous n'avons obtenu un qu'un rendement très faible en **10** (16%), mais en revanche une quantité importante de **11**. Enfin, nous avons employé $BF_3.OEt_2$ distillé comme acide de Lewis, suivant un autre protocole décrit par Evans et coll.76ª Ce réactif, sans doute le plus employé pour les réactions de Mukaiyama, a permis une légère amélioration du rendement à 25%. Il est à noter que ces faibles rendements sont dus essentiellement à la formation majoritaire de **11** plutôt qu'à une mauvaise stéréosélectivité.

4.4.2. Etude de l'influence de la qualité du réactif

Puisque la réaction effectuée avec $TiCl_4$ n'a pas été représentative du fait de sa probable dégradation, nous avons effectué plusieurs réactions avec différents échantillons de $TiCl_4$ (Tableau 14).

Nous avons commencé par distiller $TiCl_4$ sur tournures de cuivre[86], après avoir pris soin de sécher au mieux la verrerie. Nous avons ensuite repris le mode opératoire précédent, mais sans préparer de solution 1M au préalable. Néanmoins, cette modification n'a apporté aucune amélioration ; nous n'avons obtenu que le sous-produit **11** sans aucune trace de **10**.

[85] Evans, D. A. ; Allison, B. D. ; Yang, M. G. ; Masse C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123*, 10840
[86] Armarego, W. L. F.; Chai, C. Purification of Laboratory Chemicals (Elsevier, 2009)

Tableau 14

Entrée	Acide de Lewis	Rendement (%)	$n_2/n_{[RCHO]}$	Mode op.
1	$TiCl_4$ (1M, CH_2Cl_2)	0 (**11**)	1 : 1	**A**
2	$TiCl_4$ (dist.)	0 (**11**)	1 : 1	**A**
3*	$TiCl_4$ (1M, CH_2Cl_2) (neuf)	34	1 : 1	**A**
4*	$TiCl_4$.2THF (0.5M ds CH_2Cl_2)	0 (**11**)	1 : 1	**B**

Conditions : voir légende du Tableau 2

* Le dichlorométhane a été distillé sur P_2O_5.

Plus tard, nous avons pu nous procurer un flacon de $TiCl_4$ neuf et correctement conditionné, que nous avons utilisé comme précédemment. De plus, nous avons pris la précaution supplémentaire de distiller le solvant sur P_2O_5, réputé plus efficace que CaH_2 ; cette fois, nous avons pu accroître le rendement à 34%. Enfin, nous avons préparé le complexe $TiCl_4$.2THF avec l'idée de brider sa réactivité pour accroître la sélectivité de la réaction, mais cette modification a été néfaste pour la réaction : en effet, nous n'avons observé que le produit **11**.

4.4.3 Etude de l'influence de l'ordre d'introduction des réactifs

Afin de trancher définitivement le choix du mode opératoire, nous avons comparé en employant les mêmes réactifs et à la même échelle, les deux procédures employées jusqu'ici. (Tableau 15) Pour cela, nous avons ajouté $TiCl_4$ au mélange des deux réactifs, comme nous l'avons fait pour $BF_3.Et_2O$. Le rendement a été pratiquement identique (38%) à celui observé précédemment. Dans notre cas, l'ordre d'introduction des réactifs n'a donc pratiquement aucune influence, pas plus que l'introduction lente ou rapide du réactif. Pour la suite de nos manipulations, nous avons privilégié cette dernière procédure car elle permet de peser les réactifs directement dans le ballon, ce qui permet de connaître plus précisément les quantités employées.

Tableau 15

Entrée	Acide de Lewis	Rdt (%)	$n_2/n_{[RCHO]}$	Mode op.
1*	$TiCl_4$ (1M, CH_2Cl_2) (neuf)	34	1 : 1	**A**
2*	$TiCl_4$ (1M, CH_2Cl_2) (neuf)	38	1 : 1	**B**

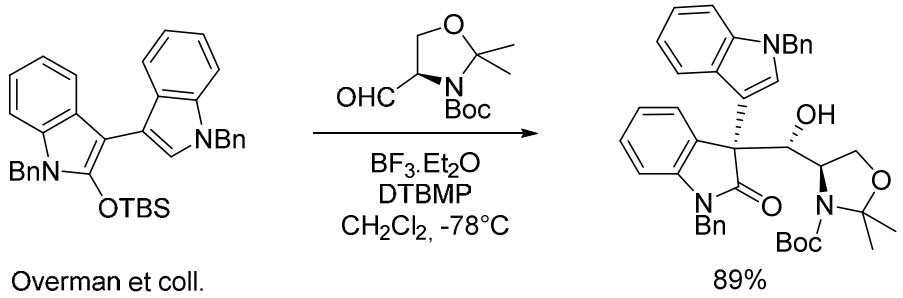
Conditions : voir légende du Tableau 2

* Le dichlorométhane a été distillé sur P_2O_5.

4.4.4 Etude de l'influence de l'ajout d'un additif

Nous avons ensuite exploré d'autres options afin d'améliorer le rendement encore insuffisant de cette réaction. Ainsi, nous avons trouvé une procédure décrite par Overman et coll.[87], dans laquelle un additif, la 2,6-di-tert-butyl-4-méthylpyridine (DTBMP) était introduit dans le milieu réactionnel pour éviter, comme dans notre cas, la désilylation de l'éther d'énol silylé au cours de la réaction (Schéma 124).

Schéma 124



Ne possédant pas de DTMPB, nous avons employé cette procédure avec un réactif analogue, la 2,6-di-tert-butylpyridine (Tableau 16).

[87] Adhikari, S.; Caille, S.; Hanbauer, M.; Ngo, V. X.; Overman L. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2795-2797

Tableau 16

Entrée	Acide de Lewis	Rendement (%)	additif	$n_2/n_{[RCHO]}$	Mode op.
1*	$BF_3.OEt_2$ (dist. CaH_2)	incomplète (non purifiée)	DTBP	1 : 1	**B**
2*	$BF_3.OEt_2$ (dist. CaH_2)	37	-	1 : 1	**B**
3*	$TiCl_4$ (1M, CH_2Cl_2) (neuf)	incomplète non sélective	DTBP	1 : 1	**B**
4*	$BF_3.OEt_2$ (4 éq., dist. CaH_2)	incomplète non sélective	DTBP	1 : 1	**B**

Conditions : voir légende du Tableau 2

* Le dichlorométhane a été distillé sur P_2O_5.

Nous avons effectué un premier essai avec 1,5 éq. de 2,6-di-tert-butylpyridine et la quantité habituelle de $BF_3.Et_2O$ (1,3 éq., distillé sur CaH_2), mais la conversion de l'éther d'énol silylé a été incomplète. Le produit brut n'a donc pas été purifié. Une réaction témoin effectuée en parallèle sans additif a donné un meilleur résultat, par comparaison à l'aide de la CCM. Un troisième essai a été effectué dans les mêmes conditions en remplaçant $BF_3.Et_2O$ par $TiCl_4$. Cependant, le changement d'acide de Lewis n'a pratiquement rien apporté après analyse par CCM ; à nouveau, le produit n'a pas été purifié. Enfin, nous avons réutilisé du $BF_3.Et_2O$, mais en augmentant nettement la quantité de réactif (4 équivalents). Cette fois, nous sommes revenus au problème initial et nous avons obtenu une grande quantité de produit de désilylation. Etant donné que le gain en rendement allait être au mieux négligeable, nous n'avons pas purifié le produit et abandonné cette option.

4.4.5 Etude de l'influence du nombre d'équivalents de **3a** et d'isobutyraldéhyde

Enfin, pour améliorer le rendement, nous avons modifié le nombre d'équivalents de l'un ou l'autre des réactifs (Tableau 17). En effet, dans à peu près tous les exemples décrits dans la littérature les chercheurs ajoutent un excès de l'un ou l'autre des réactifs – l'énoxysilane le plus souvent.

Tableau 17

Entrée	Acide de Lewis	Rendement (%)	$n_2/n_{[RCHO]}$	Mode op.
1*	$BF_3.OEt_2$ (dist. CaH_2)	40	2 : 1	**B**
2*	$TiCl_4$ (1M, CH_2Cl_2) (neuf)	40	2 : 1	**B**
3*	$TiCl_4$ (dist.)	21	1,33 : 1	**B**
4*	$TiCl_4$ (1M, CH_2Cl_2) (neuf)	24	1 : 3	**B**

Conditions : voir légende du Tableau 2

* Le dichlorométhane a été distillé sur P_2O_5.

Nous avons donc effectué deux essais – avec $TiCl_4$ et $BF_3.Et_2O$ – avec 2 équivalents de **3a** et à l'échelle de 0.1 mmole d'isobutyraldéhyde, toutes conditions égales par ailleurs. Les rendements obtenus ont été identiques (40%) pour les deux réactions et à peine supérieurs à ceux obtenus précédemment. L'utilisation de $TiCl_4$ distillé n'a toujours pas permis d'améliorer le résultat, restant en-dessous des performances du $TiCl_4$ en solution (commercial). Enfin, nous avons introduit l'aldéhyde en excès, mais cette modification n'a pas permis d'augmenter le rendement. Malgré la présence de 3 équivalents d'isobutyraldéhyde, une quantité importante de composé **11** a été observée. Puisque l'énoxysilane était cette fois le réactif limitant, nous avons logiquement constaté une nette baisse du rendement (24%).

4.4.6 Autres méthodes étudiées

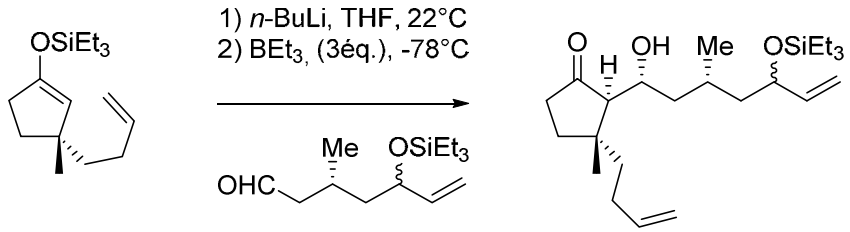
Des méthodes moins courantes pour effectuer des réactions d'aldolisation ont également fait l'objet de quelques recherches pour élargir le champ des possibilités. Nous avons tenté de réaliser une réaction de Mukaiyama en milieu hydroorganique (THF/eau 9:1) en suivant la procédure de Kobayashi et coll.[88] Dans cette dernière publication, parmi les

[88] Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287-8288

nombreux exemples d'acides de Lewis utilisés, les triflates de lanthanides donnaient les meilleurs rendements. Par conséquent, nous avons choisi d'effectuer cette réaction à l'échelle de 0.2 mmole à température ambiante avec 25 mol% de $La(OTf)_3$. Néanmoins, cette méthode ne donne aucun avancement dans notre cas, et le substrat a été récupéré tel quel. Il est très probable que le groupe triéthylsilyle soit trop robuste pour les conditions employées. Cette option n'a pas été retenue pour d'autres essais.

Ultérieurement, nous avons également tenté d'effectuer une réaction d'aldolisation par une voie détournée qui consistait à générer un énolate de lithium à partir de l'énoxysilane correspondant. Pour cet exemple, nous nous sommes inspirés d'une procédure décrite par Hoveyda et coll.[89] décrivant une réaction d'aldolisation d'un énolate de lithium, lui-même généré par réaction d'un éther d'énol silylé avec le *n*-BuLi. Cet exemple était d'autant plus intéressant pour nous qu'il mettait en jeu un énoxytriéthylsilane. (Schéma 125).

Schéma 125

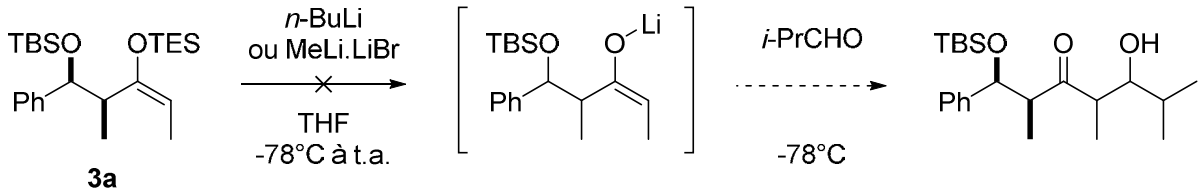


Hoveyda et coll.

En changeant de mode opératoire, nous espérions soit améliorer le rendement, soit modifier la stéréosélectivité de la réaction. En effet, il est connu que les énolates de lithium donnent généralement des produits différents de ceux obtenus par réaction de Mukaiyama. Nous avons donc fait réagir **3a** avec le *n*-BuLi selon le même procédé que celui décrit par Hoveyda (Schéma 126). Nous n'avons observé aucune évolution par CCM y compris après plusieurs heures de réaction à température ambiante. Après traitement par NH_4Cl aqueux et analyse du brut, nous avons récupéré le réactif **3a** intact. L'échantillon de *n*-BuLi n'étant pas la cause de ce résultat inattendu, nous avons effectué, sans succès, cette même réaction avec MeLi.LiBr, espérant favoriser la réaction par l'usage d'un nucléophile plus petit et la coordination de LiBr à l'oxygène. Après ces deux essais infructueux, nous en avons conclu que le composé **3a** n'était tout simplement pas compatible avec cette stratégie.

[89] Brown, M. K.; Hoveyda A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12904–12906

Schéma 126

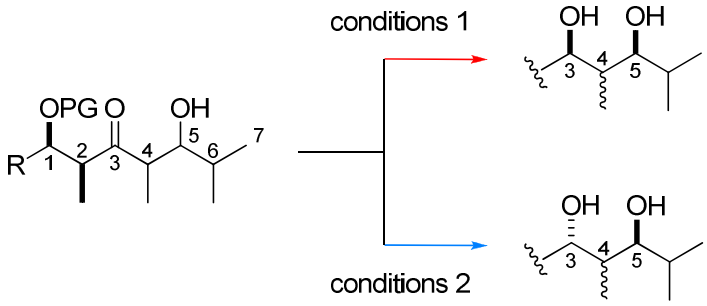


Au vu des résultats obtenus par réaction de Mukaiyama, nous avons constaté que ni la nature de l'acide de Lewis ni le nombre d'équivalents de l'un ou l'autre des réactifs n'a permis de progresser au-delà du seuil de 35-40% de rendement. Nous en avons conclu que les limites de cette réaction était plus probablement dû à la nature même des réactifs. Nous avons jugé à ce stade que nous n'avions plus de marge de progression et nous avons considéré d'autres objectifs.

4.5 Détermination de la configuration des deux nouveaux centres asymétriques

Après avoir déployé de nombreux efforts afin d'optimiser la réaction de Mukaiyama sur ce substrat modèle, nous devions traiter deux points importants. En premier lieu, nous voulions mettre au point un mode opératoire qui nous permette de réduire le cétol **10** de façon stéréosélective. Idéalement, nous voulions trouver des conditions permettant de réduire le carbonyle de façon diastéréodivergente, pour obtenir sélectivement un diol 1,3 *syn* ou *anti* en fonction de la molécule ciblée (Schéma 127).

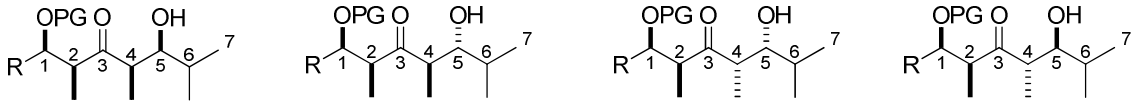
Schéma 127



Nous pourrions ainsi mettre en avant la flexibilité de cette approche, comme nous l'avons illustré au Schéma 103. Le deuxième point à traiter – et le plus important – était de déterminer la configuration relative des deux centres asymétriques crées. Il s'agit d'un cas

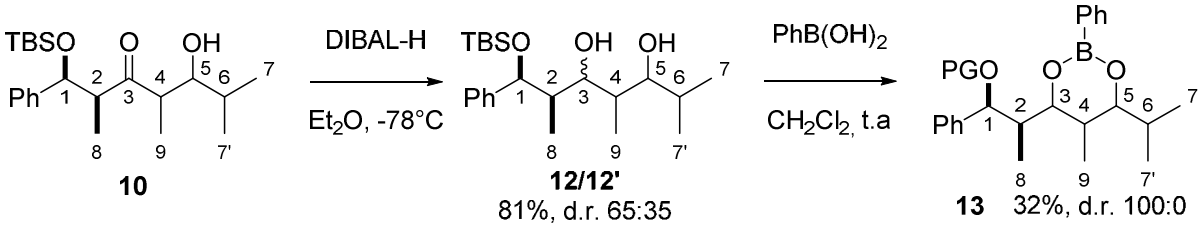
complexe car l'éther d'énol silylé étant lui-même chiral (bien que sous forme racémique), il existe quatre diastéréoisomères possibles pour le produit (Figure 12). Nous devions donc dérivatiser ce produit afin d'en obtenir soit un solide à analyser par cristallographie aux rayons X, soit une structure rigide permettant de déterminer la configuration des centres asymétriques par RMN NOESY.

Figure 12



Nous avons commencé par réduire le carbonyle à l'aide de Dibal-H, suivant le protocole initialement décrit par Kiyooka et coll.,[90] et plus récemment utilisé par Moïse et coll. 77 dans un cas de figure similaire au nôtre (Schéma 128).

Schéma 128



Cette réaction avait un objectif double : essayer une des méthodes possibles de réduction du cétol **10** en diol 1,3 (**12)**, et dérivatiser ce diol afin d'en obtenir un solide et/ou une structure cyclique nous permettant de déterminer sa configuration. La réduction s'est avérée très peu sélective, donnant un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 65:35 avec un rendement de 81%. Le Dibal-H a donc été écarté de la liste des agents réducteurs à employer. Cependant, nous avons fait le choix de poursuivre la dérivatisation avec le mélange des deux épimères avec l'espoir de les séparer à une étape ultérieure et de synthétiser un dérivé solide. Nous avons donc décidé de transformer le mélange de diols en boronate cyclique **13**. Notre choix s'est porté sur ce dérivé relativement peu employé car il présente l'avantage de permettre une analyse par RMN NOESY, mais surtout en raison de la tendance des dérivés du bore de ce type à former des espèces solides. Un rapide examen de la littérature nous a permis de vérifier que cette stratégie avait été employée avec succès pour

[90] Kiyooka, S.-I.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1986**, *27*, 3009-3012

déterminer la configuration de diols 1,3 de structure comparable à nos composés.[91] Nous avons donc fait réagir **12 + 12'** avec $PhB(OH)_2$ dans des conditions proches de celles décrites par Bartoli et coll.[91], en remplaçant le toluène par le dichlorométhane, et la réaction s'est rapidement achevée (t < 30 min). Bien que les deux diastéréoisomères ne soient guère séparables, nous avons tout de même pu obtenir une fraction pure du diastéréomère majoritaire **13** en sacrifiant une partie du produit. Une première analyse par RMN COSY nous a permis d'attribuer sans ambigüité les signaux des protons H^1 à H^9, puis l'analyse par RMN NOESY nous a permis de mettre en évidence les corrélations H^3- H^5, H^3- H^4, H^4- H^5. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence la configuration (3,4)-*syn*-(4,5)-*syn* du produit (Figure 13).

De plus, nous avons pu constater que **13** cristallisait assez facilement. Nous avons donc fait analyser ce composé par cristallographie aux rayons X (Figure 14). Cette opération nous a permis de confirmer la relation (3,4)-*syn*-(4,5)-*syn* et surtout nous a fourni l'information manquante qui était la configuration relative entre H^2 et H^3. Ainsi, nous avons pu déterminer la configuration *anti* entre H^2 et H^3. A partir du boronate, nous avons extrapolé la configuration (2,4)-*anti*-(4,5)-*syn* du cétol obtenu par réaction de Mukaiyama.

[91] Bartoli, G.; Bosco, M.; Di Martino, E.; Marcantoni, E.; Sambri L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2901- 2909

Figure 13

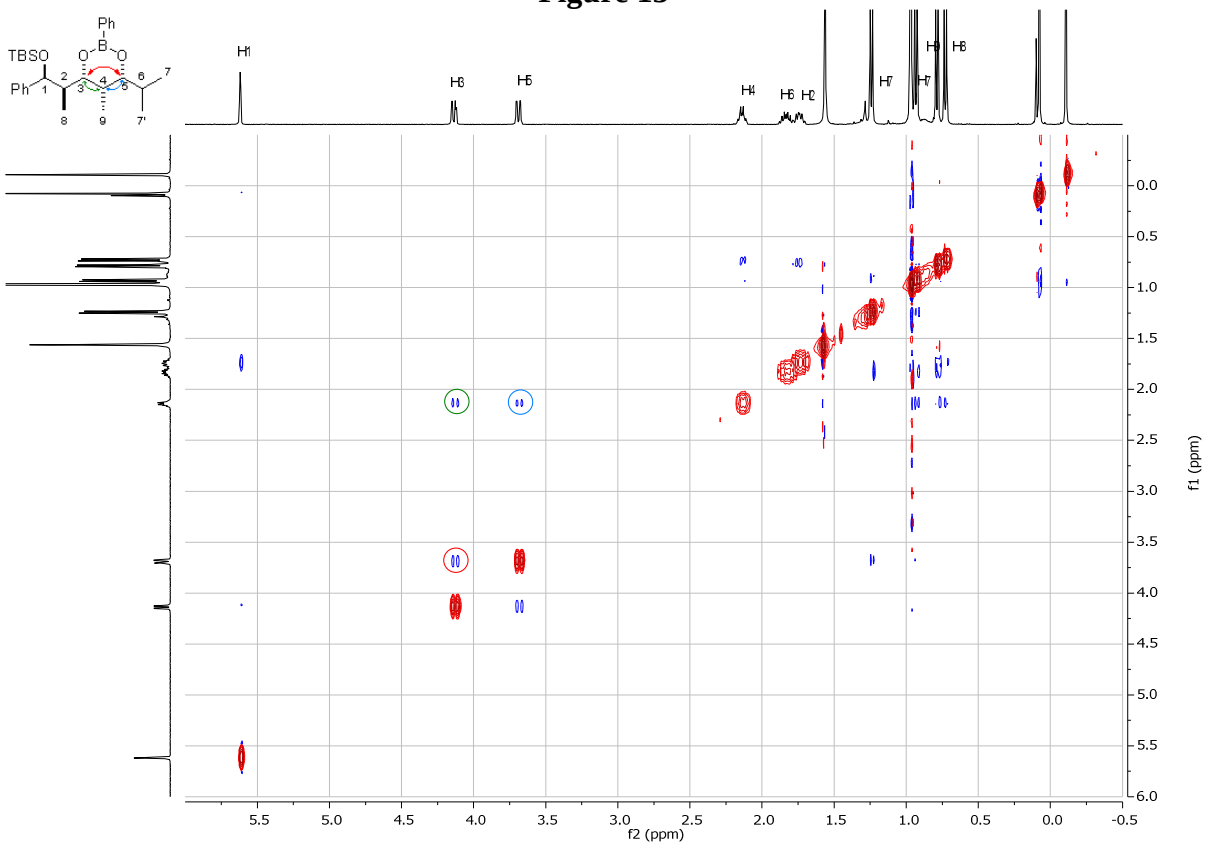
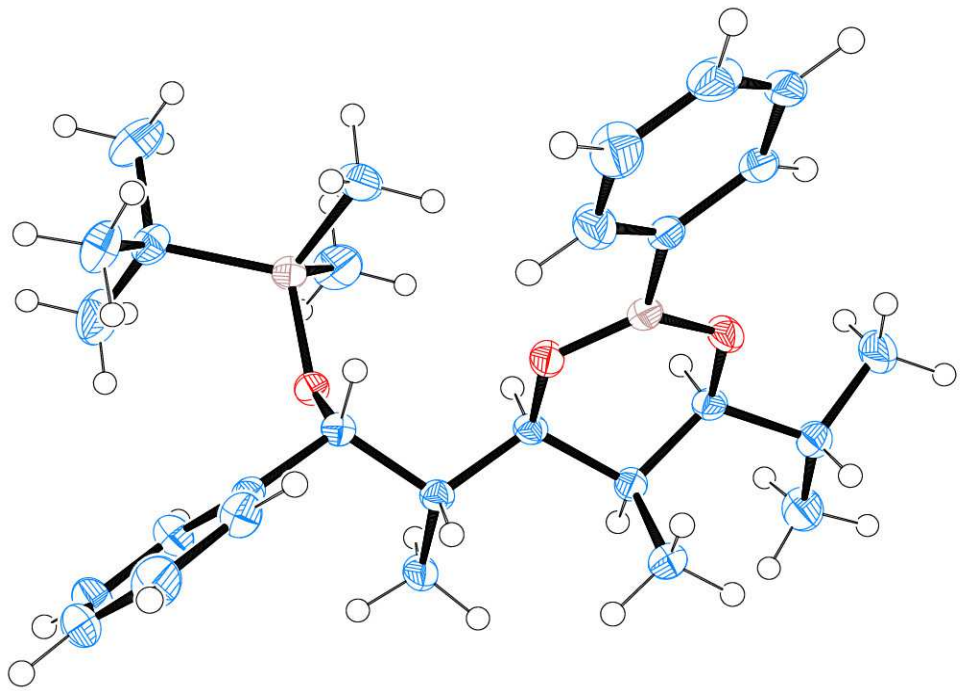
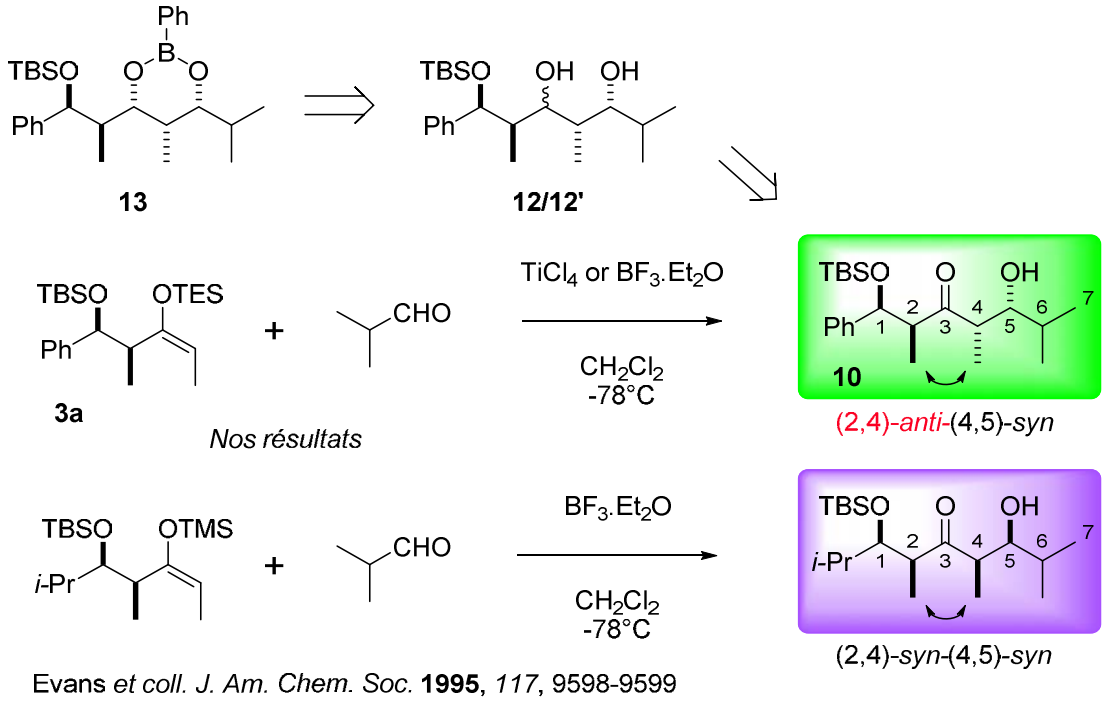


Figure 14



Ce résultat nous a grandement surpris car il était en contradiction totale avec les travaux antérieurs d'Evans et coll. [76a] effectués sur un modèle très similaire au nôtre (Schéma 129). En effet, avec le modèle d'Evans, la réaction de Mukaiyama donne le cétol (2,4)-*syn*-(4,5)-*syn*. Or, son modèle ne différencie du nôtre que par la nature du substituant en β et du groupement silylé.

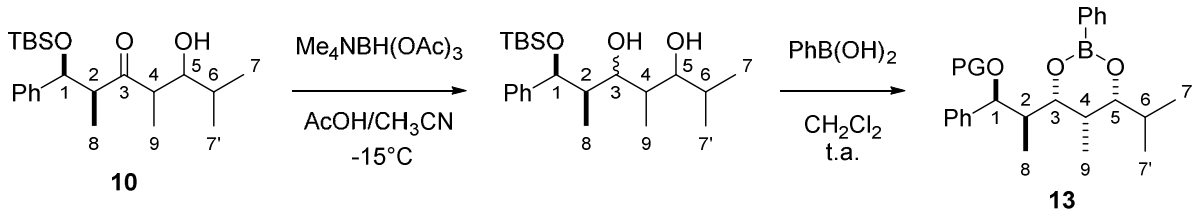
Schéma 129



Au vu des résultats obtenus, nous avons cherché à mettre en évidence les paramètres influençant la diastéréosélectivité de la réaction – hormis la structure de la chaîne alkyle principale qui est identique pour les deux substituants. Nous avons rapidement écarté l'hypothèse impliquant l'acide de Lewis au motif que dans notre cas, $TiCl_4$ et $BF_3.Et_2O$ donnaient le même produit majoritaire. En premier lieu, nous avons pris soin de vérifier s'il n'y avait pas eu d'épimérisation du cétol par réaction de rétro-aldolisation/aldolisation due au caractère acide de Lewis du Dibal-H, phénomène que nous avons constaté au Chapitre 1. Pour cela, nous avons effectué une réduction d'Evans/Saksena à l'aide d'un agent réducteur plus doux, le triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium [Me_4N^+ $HB(OAc)_3^-$] (Schéma 130). Naturellement, cette vérification avait aussi pour objectif d'essayer d'optimiser la diastéréosélectivité de la réduction. La réaction, effectuée à l'échelle de 0,2 mmole (76 mg)

suivant le mode opératoire d'Evans et coll.[92] a donné des résultats assez décevants : la conversion a été incomplète malgré une longue durée de réaction (45 h) et la sélectivité assez faible (d.r ≈ 3:1). Malgré cela, nous avons fait réagir le diol obtenu avec $PhB(OH)_2$ comme précédemment. Après purification de l'isomère majoritaire, nous l'avons comparé son spectre RMN ^{1}H avec le boronate **13** obtenu précédemment et constaté qu'il s'agissait du même produit. Compte tenu ce dernier résultat, nous avons eu la confirmation que le cétol **10** issu de la réaction de Mukaiyama possédait bien une structure (2,4)-*anti*-(4,5)-*syn*.

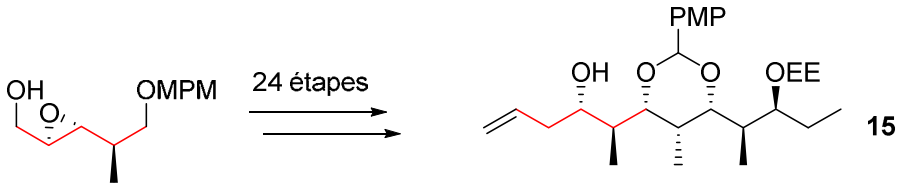
Schéma 130



4.6 Vers la synthèse d'un fragment de produit naturel

Le travail d'analyse que nous avons effectué au paragraphe précédent nous a permis de déduire la configuration relative des quatre centres asymétriques présents dans la molécule. Munis de cette information, nous avons choisi une molécule cible afin de mettre en valeur la stratégie que nous avons mise au point pour la synthèse de polypropionates. Ainsi, nous avons sélectionné dans la littérature un intermédiaire de produit naturel, le Sekothrixide, dont une synthèse totale a été décrite récemment par Nagumo et coll.[93] (Schéma 131)

Schéma 131

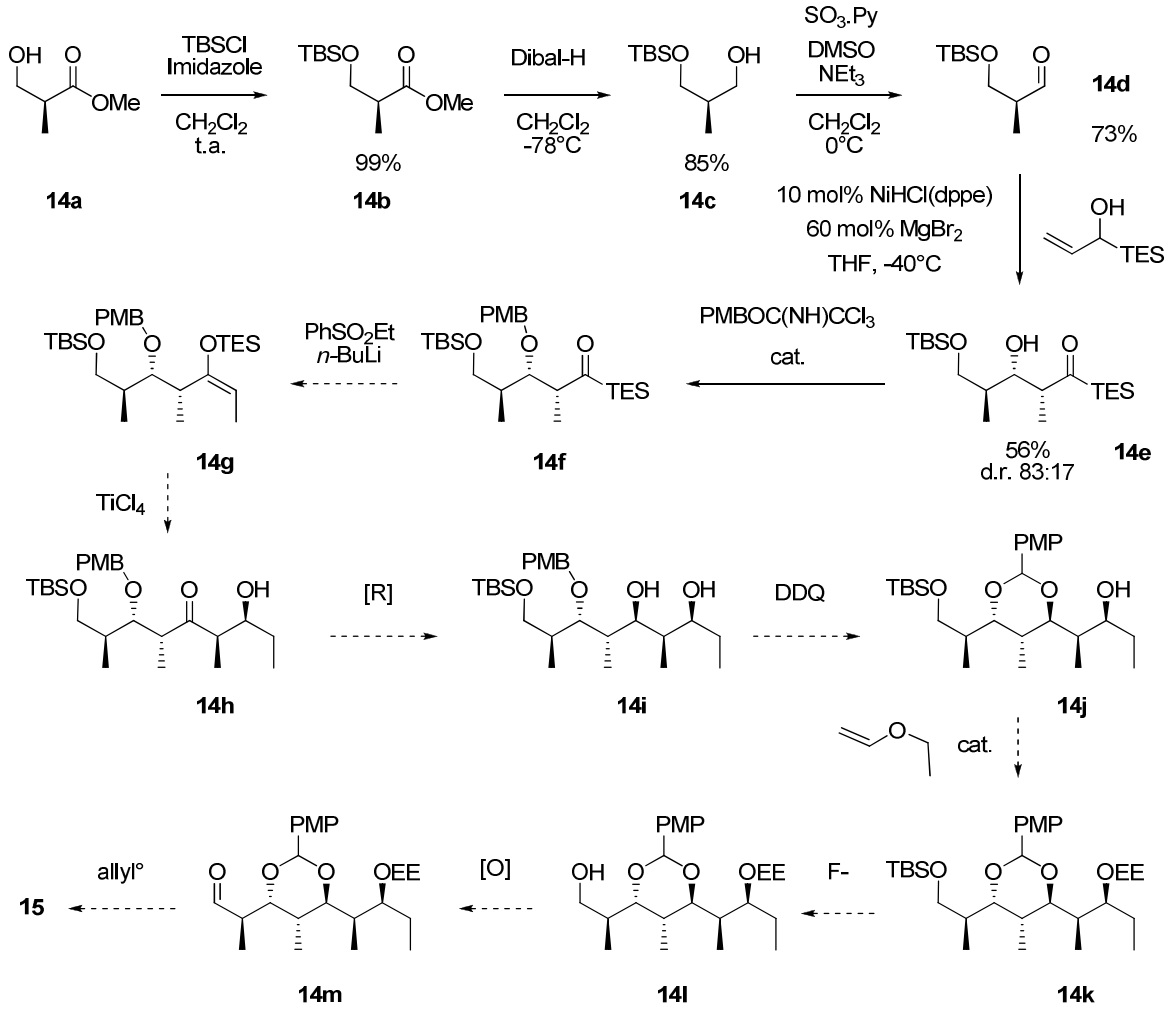


Nous avons envisagé la synthèse de l'intermédiaire **15**, possédant 7 centres asymétriques contigus, en employant notre stratégie précédemment décrite (Schéma 132) en 13 étapes à partir de l'ester de Roche. Cette synthèse comporte deux étapes-clés dont une

[92] Evans, D. A.; Chapman, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939-5942
[93] Terayama, N.; Yasui, E.; Mizukami, M.; Miyashita, M.; Nagumo, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2794-2797

réaction d'isomérisation-aldolisation et une réaction de Mukaiyama, et elle a pour particularité de reposer entièrement sur la configuration du carbone asymétrique préexistant sur l'ester de Roche **14a**, dans une approche de « contrôle par le substrat ».

Schéma 132



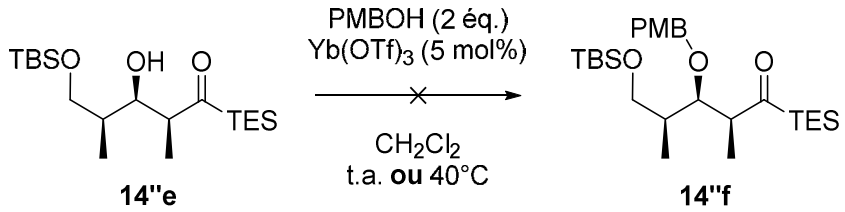
En premier lieu, nous avons protégé la fonction hydroxyle sous forme d'éther silylé **14b** en suivant la procédure décrite par Altmann et coll.[94], puis nous avons réduit la fonction ester par 2,5 équivalents de Dibal-H. Ensuite, nous avons oxydé l'alcool **14c** par une oxydation de Parikh-Doering d'après la procédure décrite par Cossy et coll.[95] L'aldéhyde **14d** ainsi obtenu a été employé comme substrat pour la réaction d'isomérisation/aldolisation, à l'échelle de 4,03 g (19,9 mmole) et d'une durée de 28 h. Le suivi par CCM et l'analyse RMN ont montré la présence d'une quantité assez importante de produit Felkin, bien que difficilement quantifiable par l'analyse du brut. Après trois purifications par chromatographie,

[94] Neuhaus, C. M.; Liniger, M.; Stieger, M.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5866 –5870
[95] Cossy J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5909

nous avons pu isoler les β-hydroxyacylsilanes **14e/14'e** avec un rendement de 56% et un d.r. de 87:13. De plus, nous avons pu isoler le sous-produit **14''e** - probablement le produit d'addition Felkin - avec un rendement de 31%. L'étape suivante avait pour finalité la protection de la fonction alcool par un groupe para-méthoxybenzyle (PMB). Compte tenu des obstacles que nous avons rencontrés lors de la synthèse de **8**, nous avons au préalable effectué un travail méthodologique afin d'optimiser les conditions de protection pour ce composé. Nous avons donc utilisé comme substrat modèle l'isomère non désiré **14''e**.

Nous avons choisi pour un premier essai d'appliquer le protocole décrit par Sharma et coll.[96] Nous avons donc effectué une réaction à l'échelle de 0,5 mmole entre **14''e** et 2 équivalents de PMBOH dans le dichlorométhane, avec $Yb(OTf)_3$ (5 mol%) comme catalyseur (Schéma 133). La réaction n'a cependant pas évolué. Nous avons donc répété cette réaction à la même échelle mais à reflux dans le dichlorométhane, sans aucune amélioration.

Schéma 133

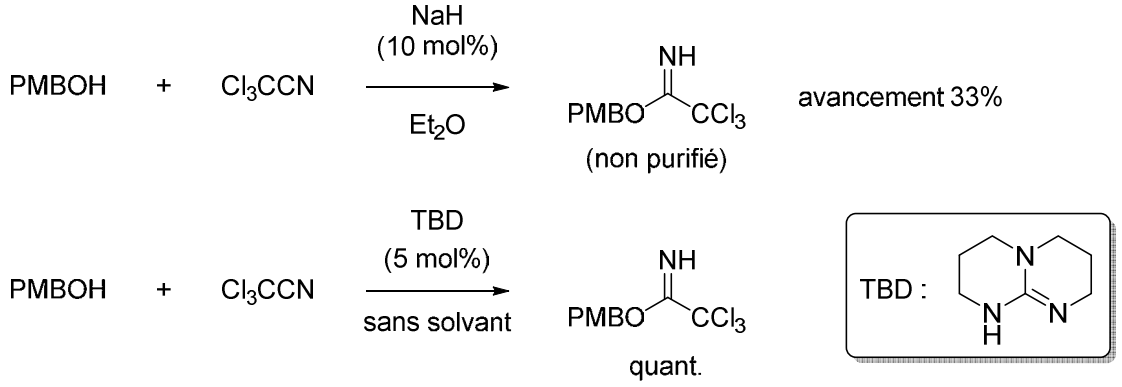


Nous avons donc décidé d'introduire le groupe protecteur PMB au moyen du trichloroacétimidate de para-méthoxybenzyle en présence d'un catalyseur acide qui restait à définir. Cependant, nous ne disposions pas de réactif commercial de pureté suffisante pour effectuer cette réaction ; nous avons donc préféré le synthétiser au moyen de différents procédés. Pour cela, nous avons suivi la procédure décrite par Ardisson et coll.[97] Nous avons introduit PMBOH dans une solution de NaH dans Et_2O, suivi de Cl_3CCN. La réaction n'a pas été un grand succès, montrant une conversion d'à peine 33% après 2 h (Schéma 134). Ce résultat étant médiocre, nous avons donc décidé de simplifier la procédure. Nous avons d'abord éliminé le solvant : en effet, les deux réactifs sont liquides à température ambiante et s'agissant d'une réaction d'addition, il n'y a aucun sous-produit (hormis 0.1 équivalent de

[96] Sharma, G.V. M.; Mahalingam, A.K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8943-8944
[97] de Lemos, E.; Porée, F.-H.; Bourin, A.; Barbion, J.; Agouridas, E.; Lannou, M.-I.; Commerçon, A.; Betzer, J.-F.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 11092

Cl_3CCN qui peut être facilement éliminé par concentration sous vide?). De plus, nous avons échangé le NaH par le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD). Celui-ci est une base suffisamment forte pour déprotoner l'alcool (pK_a 21 - 26)[98], et de plus son acide conjugué - un cation guanidinium - est un bon donneur de liaisons H, ce qui de surcroît peut activer le doublet libre de l'azote. Nous avons donc simplement introduit les réactifs et le catalyseur dans un ballon et agité à température ambiante. Par ce procédé, nous avons obtenu le composé désiré en 45 minutes avec un rendement quantitatif - sur une échelle de 5 mmoles - et une très bonne pureté. *Ce résultat était d'autant plus intéressant qu'aucune synthèse de trichloroacétimidates au moyen de ce réactif n'est rapportée dans la littérature.* Ainsi, nous avons pu utiliser le réactif tel quel pour les réactions de protection.

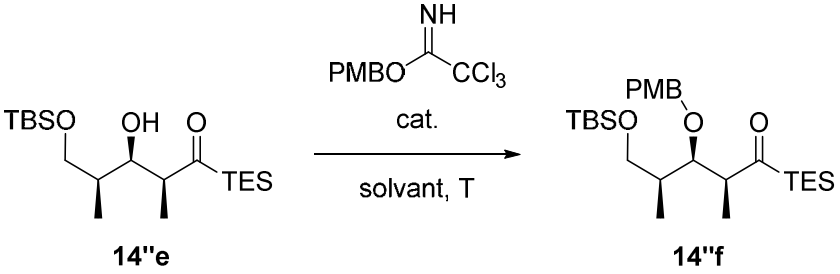
Schéma 134



Nous avons donc poursuivi nos essais de protection du composé **14''e** avec l'acétimidate obtenu par cette voie (Schéma 135). Les résultats sont rapportés ci-dessous (Tableau 18). Dans un premier temps, nous avons voulu protéger la fonction alcool selon le mode opératoire précédemment utilisé pour la synthèse de **8**. Nous avons pris soin d'effectuer la réaction à température ambiante pour limiter la dégradation du substrat **14''e**, assez sensible aux acides de Brønsted. Après réaction pendant une nuit, nous n'avons observé aucune progression. Nous avons ensuite porté la réaction à 40°C, mais le produit s'est rapidement dégradé en acylsilane α,β-insaturé, reconnaissable à sa couleur jaune (entrée 1).

[98] Kaljurand, I.; Kuütt, A.; Soovaäli, L.; Rodima, T.; Mäemets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019-1028

Schéma 135



Nous avons ensuite suivi la procédure de Basu et coll.[99] et effectué cette réaction dans l'acétonitrile, avec $La(OTf)_3$ comme catalyseur. Nous avons rapidement observé (20 min) par CCM l'apparition de l'éther désiré, affichant une conversion d'environ 50%. Nous avons poursuivi la réaction pendant 1,5 h, mais la réaction n'a plus affiché de progression. Nous avons porté la température à 40°C pour la nuit, mais la conversion n'a pas évolué (entrée 2). En suivant le même procédé, nous avons doublé la charge catalytique (20 mol%) et augmenté la quantité de réactif (4 équivalents) (entrée 3). Cette modification n'a pas permis d'améliorer la conversion.

Tableau 18

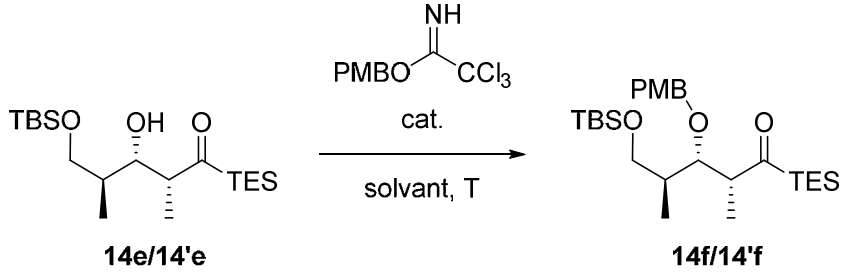
Entrée	$n_{réactif}/n_{14''e}$	Catalyseur	Solvant	T (°C)	Δt (h)	Conversion
1	1,5 : 1	CSA 10 mol%	CH_2Cl_2	t.a. → 40°C	14 + 9	dégradation
2	1,5 : 1	$La(OTf)_3$ 10 mol%	CH_3CN	t.a. → 40°C	2 + 14	0.3 < C < 0.7
3	4 : 1	$La(OTf)_3$ 20 mol%	CH_3CN	40°C	24	0.3 < C < 0.7

Réactions effectuées à l'échelle de 0.5 mmol

Suite à ces premiers résultats peu aboutis mais encourageants, nous avons poursuivi notre travail méthodologique avec le bon isomère (Schéma 136). Les résultats sont rapportés ci-dessous (Tableau 19).

[99] Rai A. N.; Basu, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2267–2269

Schéma 136



Tout d'abord, nous avons commencé par faire réagir **14e** avec 3 équivalents du réactif et 20 mol% de catalyseur, d'abord à température ambiante puis à 40°C. Une fois de plus, la vitesse de la réaction a sensiblement chuté et la conversion est restée incomplète. Après purification, nous avons obtenu le composé **14f** avec un rendement de 26%.

Tableau 19

Entrée	$n_{réactif}/n_{\mathbf{14e/14'e}}$	$La(OTf)_3$ (mol%)	Solvant	T (°C)	Δt (h)	Conversion (Rdt) (%)
1	3 : 1	20	CH_3CN	t.a. → 40°C	3 + 14,5	≈ 50 (26)
2[a]	1,5 : 1 → 3 : 1	20	CH_3CN	t.a. → 40°C	15 + 2 + 24	limitée
3	3 : 1	20	DMF	40°C	68	-
4	3 : 1	20	DMSO	40°C	68	-

Réactions effectuées à l'échelle de 0.5 mmole avec 20 mol% de $La(OTf)_3$ comme catalyseur. a) Les deux réactifs en solution ont été lentement ajoutés au catalyseur en solution.

Nous avons observé lors des essais précédents un début de réaction assez rapide suivi de son interruption, ce qui nous a fait soupçonner un empoisonnement du catalyseur. Pour contourner ce problème, nous avons envisagé d'introduire progressivement le catalyseur dans la solution contenant les réactifs, et diminuer la quantité de réactif (1,5 éq.). Toutefois, $La(OTf)_3$ n'a pas pu être entièrement dissous dans l'acétonitrile. Nous avons donc fait l'opération inverse et ajouté lentement les réactifs en solution dans le ballon contenant le catalyseur. Après une nuit d'agitation à température ambiante, nous avons chauffé à 40°C pendant 2 h, puis introduit 1,5 équivalent d'acétimidate et poursuivi la réaction pendant 24 h. L'analyse par CCM et RMN ^1H n'a pas montré d'amélioration, et donc le produit n'a donc

pas été purifié. Enfin, nous avons repris les conditions initiales et modifié le solvant. Nous avons effectué deux réactions respectivement dans le DMF et le DMSO, dans l'objectif de favoriser la substitution de l'alcool sur le carbone benzylique. Cependant, ces deux dernières réactions n'ont montré aucune conversion.

Au vu de ces résultats, nous avons considéré que cette méthodologie avait trop peu de chances de donner des rendements satisfaisants. Bien que d'autres méthodes d'introduction du groupe PMB existent, nous avons jugé que la poursuite de ce travail allait prendre trop de temps. Nous avons donc abandonné ce travail et concentré nos efforts sur la partie méthodologique de nos recherches autour des paramètres que nous n'avions pas abordés.

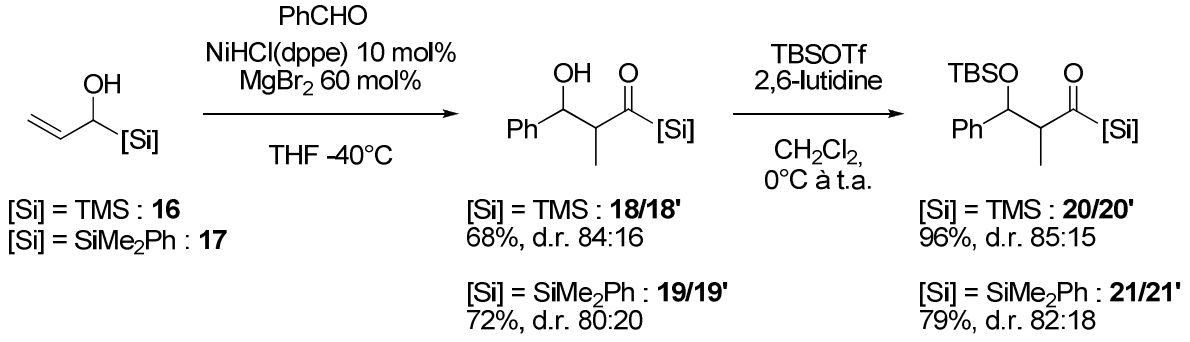
4.7 Synthèse d'éthers d'énol silylés avec d'autres substituants sur le silicium

Nous avons choisi d'étendre cette méthodologie à des acylsilanes portant d'autres substituants sur la fonction acylsilane. Lors de nos travaux précédents, nous avons en premier lieu fait varier la méthode de synthèse de l'éther d'énol silylé afin d'obtenir les deux configurations différentes de la double liaison (§4.2). Ensuite, nous avons modifié la nature du groupe protecteur pour étudier sa compatibilité dans ces conditions et son influence sur la réaction (§ 4.3). L'étude des modifications induites par la modification du substituant silylé sur la fonction acylsilane s'inscrit dans la même logique.

Parmi de nombreux choix possibles, nous avons choisi de restreindre le champ de nos investigations à deux groupes silylés - TMS et $SiMe_2Ph$ - pour les raisons suivantes : sur le plan pratique, la synthèse des α-hydroxyallylsilanes précurseurs est aisée, et ne nécessite pas de purification si les conditions sont bien maîtrisées. Du point de vue synthétique, l'addition de la sulfone sur ces composés nous permettrait de savoir si l'excellente stéréosélectivité (*E*) constatée avec **2** est due à la nature du groupement silylé ou à la structure de la chaîne latérale du substrat. Enfin, les énoxysilanes portant ces substituants ont déjà été utilisés comme substrats pour des réactions de Mukaiyama. La réaction de chacun de ces composés avec un même aldéhyde nous fournirait de précieuses informations sur l'influence du silane sur la stéréosélectivité de cette réaction.

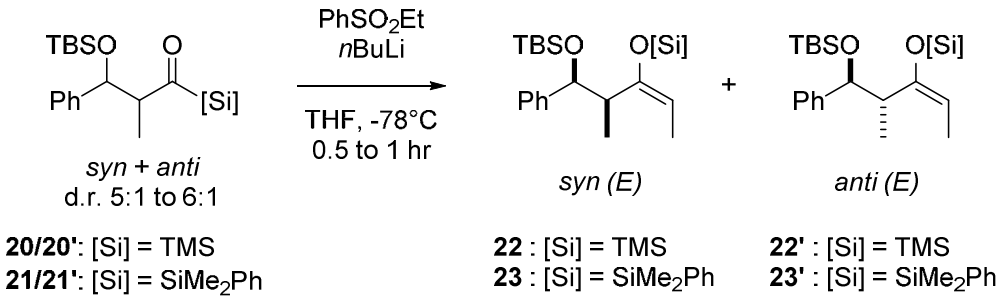
Nous avons donc synthétisé les deux β-hydroxyacylsilanes **18** et **19** par réaction d'isomérisation/aldolisation à partir de **16** et **17** selon le mode opératoire habituel. Ensuite, nous avons protégé la fonction hydroxyle par réaction avec TBSOTf/2,6-lutidine, obtenant les composés **20** et **21** avec des rendements de 96% et 79% respectivement (Schéma 137)

Schéma 137



Ensuite, nous avons formé l'éther d'énol silylé par addition de la phényléthylsulfone sur **20/20'** (Schéma 138). La réaction s'est achevée rapidement (40 min), mais les deux diastéréoisomères ont été rigoureusement impossibles à distinguer sur plaque CCM, et *a fortiori* à séparer par chromatographie. Le mélange de produits **22** et **22'** a donc été isolé avec un rendement de 90% et un rapport *syn*/*anti* de 85:15. Nous avons également constaté la présence par RMN ^{1}H d'environ 10% de l'isomère *Z* que nous avons pu reconnaître aisément par comparaison avec le spectre de **4**. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature, qui font état d'une sélectivité modérée à bonne, mais pas totale, au profit de l'isomère *E*. 71,74.

Schéma 138



Pour avoir un autre élément de comparaison, nous avons fait réagir la phényléthylsulfone sur **21/21'**. L'addition s'est achevée en une heure. Cette fois ci, nous avons bien pu distinguer les deux diastéréoisomères par CCM et leur séparation, plus difficile

que celles de leurs analogues **3a** et **3'a**, est tout de même possible. Ainsi, nous avons isolé séparément les produits **23** et **23'** avec des rendements respectifs de 55% et 11%. Ces rendements, globalement inférieurs à ceux obtenus pour les énoxytrialkylsilanes, s'expliquent par une plus grande fragilité de ces composés vis-à-vis de la purification sur silice. En effet, une fraction contenant une quantité importante des cétones **11** et **11'** a été récupérée. Enfin, après analyse du composé **23** par RMN ^{1}H; nous avons constaté la présence d'environ 6% de l'isomère *Z*.

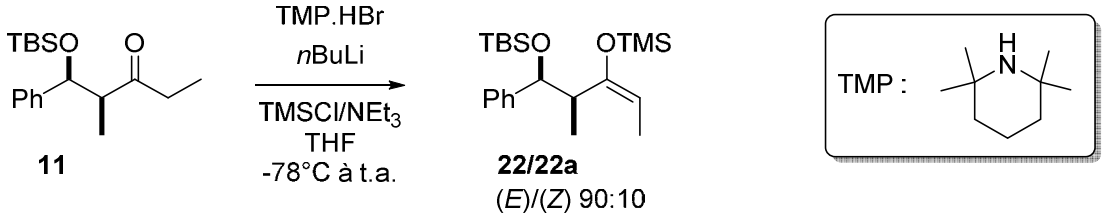
Ces résultats prouvent que la stéréosélectivité dans l'étape de formation de la double liaison dépend - au moins en partie - de la nature des substituants sur l'atome de silicium de la fonction acylsilane. Ces résultats appuient l'hypothèse de Reich selon laquelle l'élimination de la sulfone se ferait selon un état de transition à six centres comme illustré dans la Figure 10. En effet, nous avons placé dans ce schéma le substituant méthyle de la sulfone de manière à minimiser les interactions avec le substituant triéthylsilyle. Si le substituant silylé est moins encombrant, on peut s'attendre à ce que le méthyle puisse adopter aussi l'autre configuration, et donc que la sélectivité *E*/*Z* diminue.

De plus, nous avons pu isoler le composé **23** afin de l'utiliser ultérieurement comme partenaire nucléophile pour des réactions de Mukaiyama. Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir **22** sous forme d'un seul isomère *syn* pour comparer la sélectivité de la réaction de Mukaiyama entre **3a** et **22**. Toutefois, pour les besoins de l'expérience, nous avons synthétisé ce dernier composé à partir de la cétone **11** récupérée au cours de réactions de Mukaiyama infructueuses.

Pour effectuer cette réaction, nous avons suivi le protocole de Collum et coll.[100] Nous avons d'abord préparé le bromhydrate de tétraméthylpipéridine selon la méthode décrite, puis préparé **22** par formation stéréosélective de l'énolate *E* au moyen de LiTMP, suivi par l'ajout de TMSCl/NEt_3 afin de piéger l'énolate sous forme d'éther d'énol silylé. Ainsi, le produit **22** a pu être obtenu avec un rapport *E*/*Z* de 90:10 et un rendement de 31%. Malgré ce rendement médiocre, nous avons pu disposer d'une quantité de composé **22** de pureté suffisante pour effectuer une ou deux réactions de Mukaiyama (Schéma 139).

[100] Hall, P. L.; Gilchrist, J; H.; Collum D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991,** *113*, 9571-9574

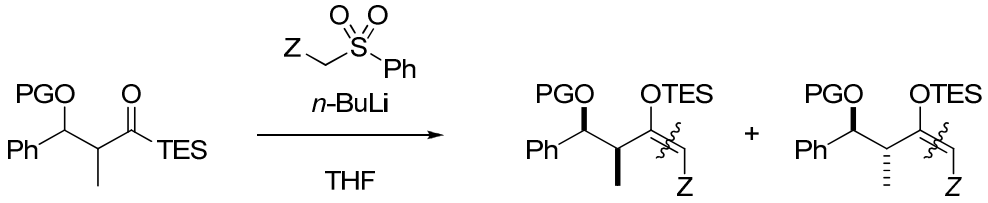
Schéma 139



4.8 Modification de la structure de l'éther d'énol silylés par addition d'un autre substituant

Cette partie de nos travaux s'est focalisée sur la synthèse d'éthers d'énol silylés à partir d'acylsilanes selon la même méthodologie mais en modifiant la nature du substituant Z (Schéma 140).

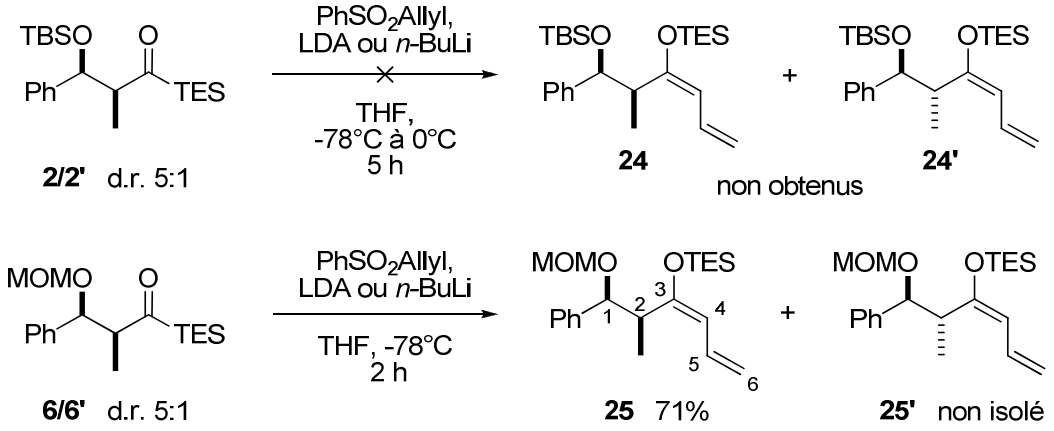
Schéma 140



Jusqu'ici, nous avons synthétisé une série de composés en choisissant à chaque fois une variable différente : le substituant en β du carbonyle, le groupe protecteur, puis le groupe acylsilane lui-même. Toutefois, nous n'avions pas souligné un aspect essentiel de cette réaction : elle forme une nouvelle liaison C=C. Ceci implique que, contrairement à la synthèse d'un éther d'énol silylé à partir d'une cétone, on peut modifier la nature du substituant introduit. Cette dernière caractéristique est probablement l'un des attraits majeurs de cette méthode de synthèse d'énoxysilanes. Au cours des travaux préliminaires réalisés conjointement avec Nagaraju Karre, nous avons cherché à synthétiser le composé **24** afin d'avoir un exemple d'éther d'énol diénique ayant deux sites nucléophiles. Pour cela, nous avons d'abord effectué une réaction d'addition de la phénylallylsulfone sur l'acylsilane **2** ; cependant, nous n'avons observé aucune progression de la réaction malgré l'augmentation de la température à 0°C (Schéma 141). En revanche, la même addition effectuée sur le composé **6** a donné le produit **25** avec un rendement de 71%. Nous en avons conclu que la stabilisation du carbanion par le substituant allyle diminuait sa réactivité, au point de ne pas réagir avec

2 en raison de l'encombrement stérique apporté par le groupe TBS. Au contraire, le substituant MOM, moins encombré, n'a pas entravé l'addition de la sulfone sur l'acylsilane.

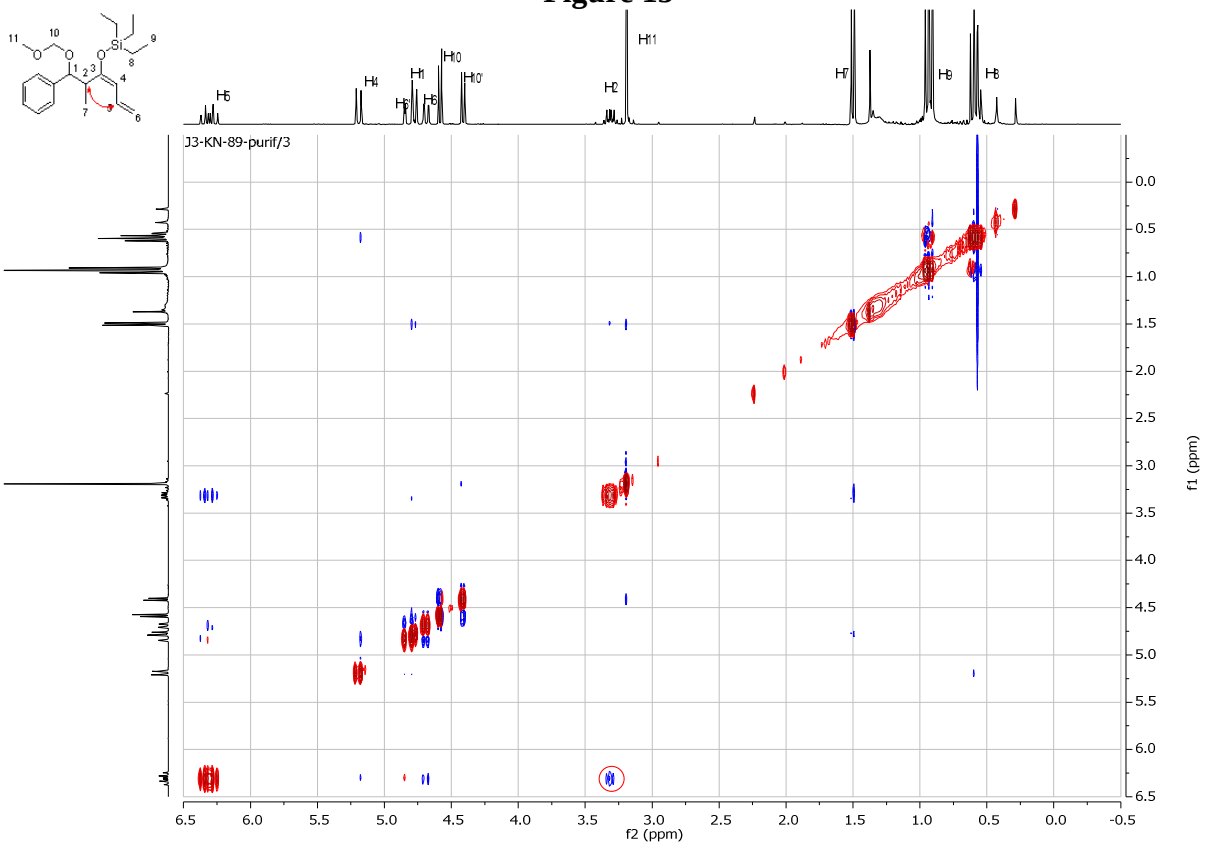
Schéma 141



Nous avons ensuite effectué une analyse NOESY en RMN ^{1}H pour déterminer la configuration de la double liaison. De nouveau, nous avons mis en évidence la corrélation H^2-H^5, preuve de sa configuration *E*. (Figure 15)

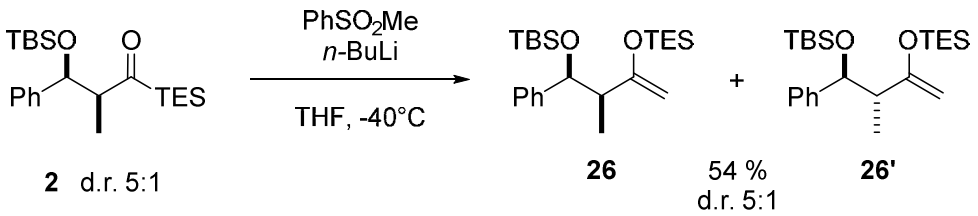
Pour clore notre travail sur la synthèse d'éthers d'énol silylés, nous avons envisagé la réaction d'addition de la phénylméthylsulfone sur le composé **2**. Cette réaction avait pour objectif de synthétiser un analogue de **3a** avec un substituant méthylène pour ensuite effectuer une réaction de Mukaiyama avec un aldéhyde. Les cas échéant, nous pourrions ainsi prouver la validité de cette méthodologie pour la synthèse de polyacétates.

Figure 15



Nous avons effectué cette réaction à l'échelle de 0.48 mmole en suivant le même protocole que pour la synthèse de **3a**, hormis la température. Celle-ci a été portée à -40°C au lieu de -78°C pour limiter la précipitation de l'anion formé par la déprotonation de la sulfone et la durée de la réaction a été augmentée à 1,5 h (Schéma 142).

Schéma 142



Après purification, nous avons obtenu les éthers d'énol silylés **26** et **26'** sous forme de deux diastéréoisomères non séparables avec un rendement global de 54%. A nouveau, cette baisse du rendement s'explique par une désilylation partielle lors de la purification du produit brut.

4.9 Extension de la réaction de Mukaiyama et détermination des structures

Nous avons ensuite effectué une série de réactions de Mukaiyama en premier lieu pour valider notre stratégie globale, c'est-à-dire d'utiliser les acylsilanes comme précurseurs de partenaires nucléophiles pour des réactions d'aldolisation (Schéma 143). La principale inconnue était l'influence du groupement triéthylsilyle sur le rendement et la stéréosélectivité de la réaction. Au vu de la configuration inattendue des nouveaux carbones asymétriques observée pour **10**, ce dernier point paraissait crucial. Nos résultats sont rapportés dans le Tableau 20.

Schéma 143

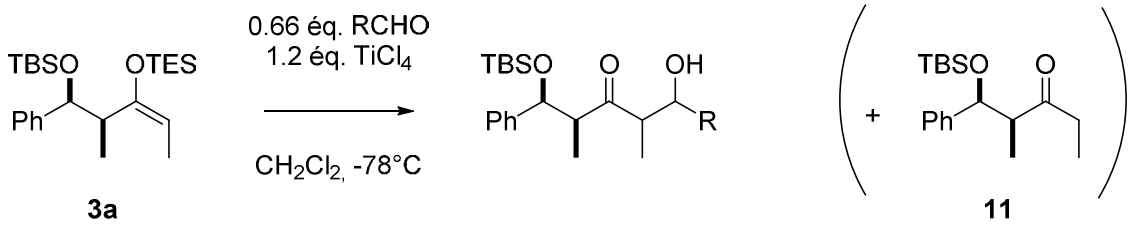


Tableau 20

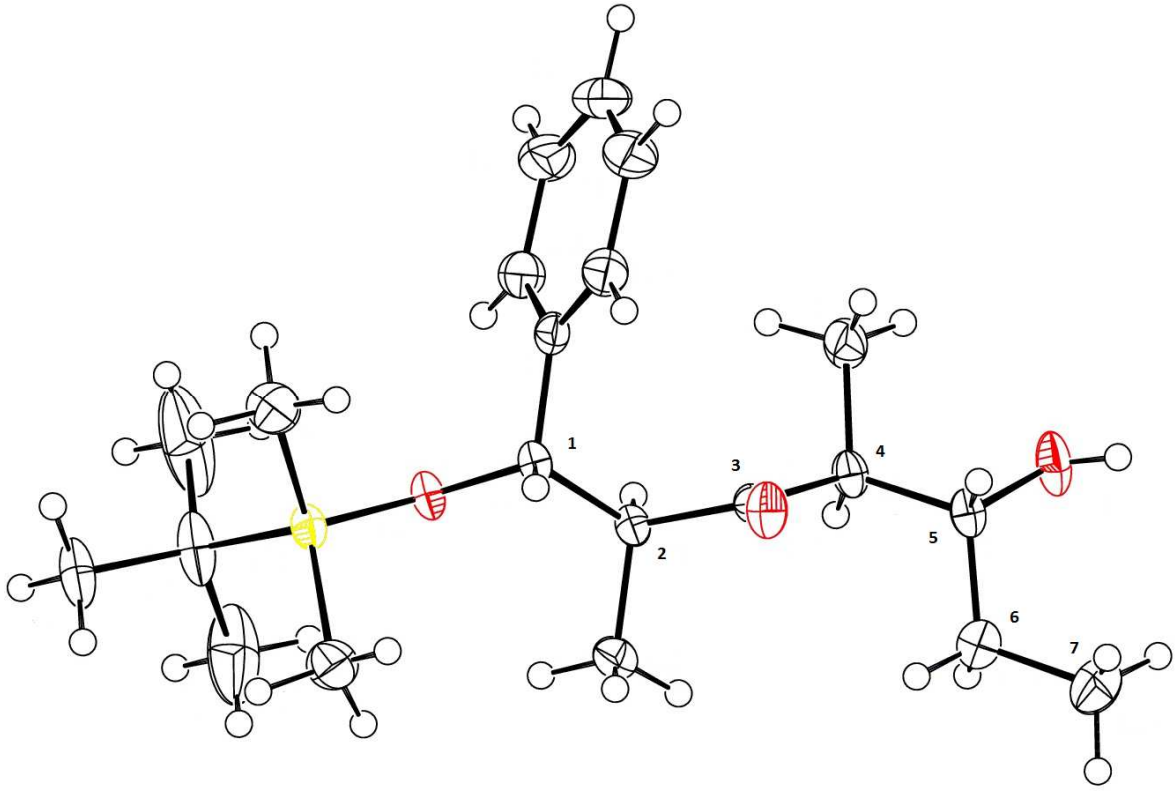
Entrée	R	d.r.[a]	Produit	Rendement (%)[b]
1[c]	*i*Pr	>95:5	**10**	40
2[d]	Et	82:18	**27**	65
3	nC_5H_{11}	82:18	**28**	68
4[e]	Ph	78:22	**29/29'**	61[f]
5	4-F-C_6H_4	79:21	**30/30'**	70[g]
6	4-MeO-C_6H_4	-	mélange	-
7[h]	Et	84:16	**10**	37
8[i]	Et	-	**?**	traces

Réactions effectuées à l'échelle de 0.2 mmol d'aldéhyde à la concentration de 0.05 M dans le CH_2Cl_2 avec 1.5 equivalent d'énoxysilane **3a**, sauf mention contraire. a) Les d.r. ont été déterminés par analyse RMN ^{1}H du brut. b) Les rendements sont donnés pour le produit majoritaire sous forme d'un diastéréoisomère pur à chaque fois que possible. c) Réaction effectuée à l'échelle de 0.1 mmole avec 1.7 équivalent de **3a** par rapport à *i*PrCHO. d) Réaction effectuée à l'échelle 1 mmole d'aldéhyde. e) Réaction effectuée à l'échelle de 0.12 mmole f) d.r. 93:7. g) d.r. 88:12 h) Réaction effectuée avec le composé **23** ([Si] = $SiMe_2Ph$). i) Réaction effectuée avec le composé **22** ([Si] = TMS) avec $BF_3.Et_2O$ comme acide de Lewis. Produit majoritaire : **11**

Nous voulions pour un premier essai effectuer la réaction sur le substrat simple et peu encombré pour faciliter la réaction. Nous avons donc fait réagir **3a** avec le propionaldéhyde fraîchement distillé (1 mmole) et suivant les meilleures conditions obtenues avec l'isobutyraldéhyde. Nous avons pu constater par CCM et par RMN ^{1}H du brut une proportion

nettement plus faible de **11** par rapport à la réaction avec l'isobutyraldéhyde. Afin de déterminer le d.r, nous avons analysé le brut par RMN ^{1}H ; nous avons estimé celui-ci à 82:12. Après purification, nous avons obtenu un rendement de 65% pour le seul isomère **27**. Ceci représentait un net progrès par rapport aux rendements décevants obtenus avec *i*-PrCHO ; mieux encore, nous avons remarqué après plusieurs semaines que **27**, initialement sous forme d'huile, cristallisait à température ambiante. Nous en avons pu obtenir sa structure par cristallographie aux rayons X, ce qui nous a permis de déterminer la configuration relative (1,2)-*syn*-(2,4)-*anti*-(4,5)-*syn* du composé **27** (Figure 16). L'information essentielle fournie par cette structure est que la configuration relative des quatre centres asymétriques est la même que celle que nous avons extrapolée pour le composé **10** d'après celle de **13**. Nous en avons conclu que la diastéréosélectivité faciale de l'addition ne dépendait pas de la nature de l'aldéhyde mais uniquement de la structure de l'éther d'énol silylé.

Figure 16



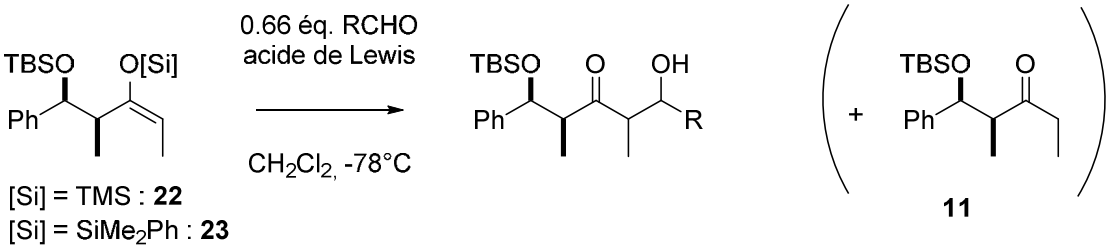
Nous avons ensuite fait réagir **3a** avec l'hexanal pour avoir un dernier élément de comparaison avec un aldéhyde aliphatique. Le d.r. du cétol a été estimé à 82:12 par analyse RMN ^{1}H du brut. Après purification, nous avons pu obtenir une fois de plus le produit

majoritaire **2** sous forme d'un isomère pur avec un rendement de 69%. Ce dernier résultat est comparable à celui obtenu par la réaction avec EtCHO et se distingue nettement des piètres rendements obtenus avec *i*-PrCHO. *Ces résultats nous permettent de formuler une première hypothèse à propos de l'influence du groupe TES : son encombrement, supérieur à celui de TMS, doit probablement interférer avec le substituant isopropyle de i-PrCHO.* Cette hypothèse peut expliquer le fait que le rendement obtenu pour le composé **10** plafonne à 35 - 40% dans des conditions optimales, malgré l'augmentation du nombre d'équivalents de l'un ou l'autre des réactifs. Enfin, nous avons déduit la configuration *syn*/*anti*/*syn* de **2** par RMN ^{1}H en comparant les spectres de **27** et **2**.

Afin d'évaluer la compatibilité de cette réaction avec des substrats d'encombrement intermédiaire, nous avons également fait réagir **3a** avec des aldéhydes aromatiques. La réaction avec le benzaldéhyde a donné, après analyse du brut par RMN ^{1}H, un mélange 78:22 de deux isomères. Etant donné leur séparation difficile, il n'était pas envisageable d'obtenir l'isomère majoritaire pur, mais nous avons cependant pu enrichir celui-ci pour obtenir le composé **29** avec un d.r. de 93:7 pour un rendement de 61%. De façon comparable, nous avons pu obtenir le composé **30** à partir du 4-fluorobenzaldéhyde sous forme d'un mélange 79:21. Après purification, celui-ci a été obtenu avec un d.r. de 88:12 et un rendement de 70%. Enfin, la réaction avec l'anisaldéhyde n'a donné qu'un mélange de produits impossibles à identifier ou à séparer. Nous avons envisagé que ce résultat pouvait être dû à une déméthylation partielle de l'anisaldéhyde ou du cétol.

Ultérieurement, avons poursuivi nos recherches sur les autres paramètres pouvant influencer l'issue de la réaction. Pour cela, nous avions effectué des réactions de Mukaiyama entre des dérivés du composé **3a** et le propionaldéhyde, choisi en raison du bon rendement obtenu précédemment, et de la possibilité d'obtenir un produit solide. Tout d'abord, nous avons cherché à évaluer l'influence du substituant silylé (Schéma 144) Nous avons donc fait réagir le composé **23** avec le propionaldéhyde dans les mêmes conditions. Le suivi par CCM a montré une proportion très importante de produit de désilylation **11**, observation confirmée par analyse du brut par RMN ^{1}H. Le d.r. du produit brut a été estimé à 84:16 environ. Logiquement, le rendement obtenu pour l'isomère majoritaire pur a été assez faible (37%). Nous avons aisément identifié ce composé par RMN ^{1}H comme étant **27**. Sachant que les deux composés **3a** et **23** donnaient le même produit, nous n'avons pas cherché à optimiser les conditions pour cette dernière réaction.

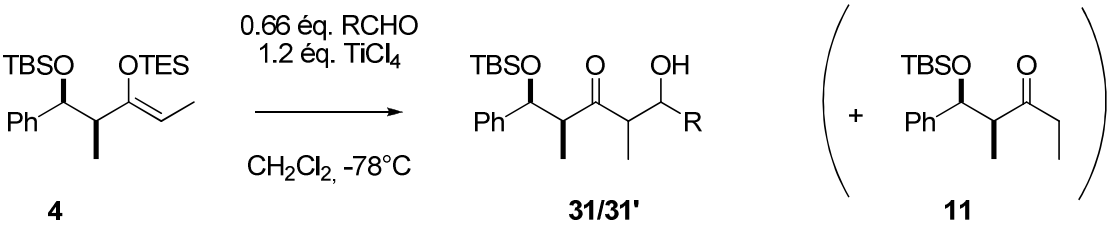
Schéma 144



Enfin, nous avons effectué une réaction de Mukaiyama avec le composé **22**. Pour ce dernier composé, nous devions faire le choix de l'acide de Lewis et de la procédure à suivre car nous n'avions qu'une quantité de produit limitée. D'une part, nous avions la possibilité de suivre le mode opératoire que nous avons mis au point, c'est-à-dire introduire $TiCl_4$ au mélange des deux réactifs ; d'autre part, nous pouvions suivre la procédure d'Evans et ajouter **22** au mélange de l'aldéhyde et de $BF_3.Et_2O$, avec l'objectif d'obtenir le produit (1,2)-*syn*-(2,4)-*syn*-(4,5)-*syn*. Nous avons donc tranché en faveur du mode opératoire d'Evans et appliqué rigoureusement le même mode opératoire. Cependant, nous avons obtenu le produit **11** de façon très majoritaire, et seules des traces de cétols ont été isolées.

Ensuite, nous nous sommes consacrés à l'étude de la réaction entre l'éther d'énol silylé *Z* (**4**) et un aldéhyde (Schéma 145). En particulier, nous étions intéressés par le rôle que joue la configuration *Z* de la double liaison sur la configuration relative des nouveaux centres asymétriques ; de plus, nous voulions voir s'il était possible de faire de la synthèse diastéréodivergente à partir de ces composés.

Schéma 145

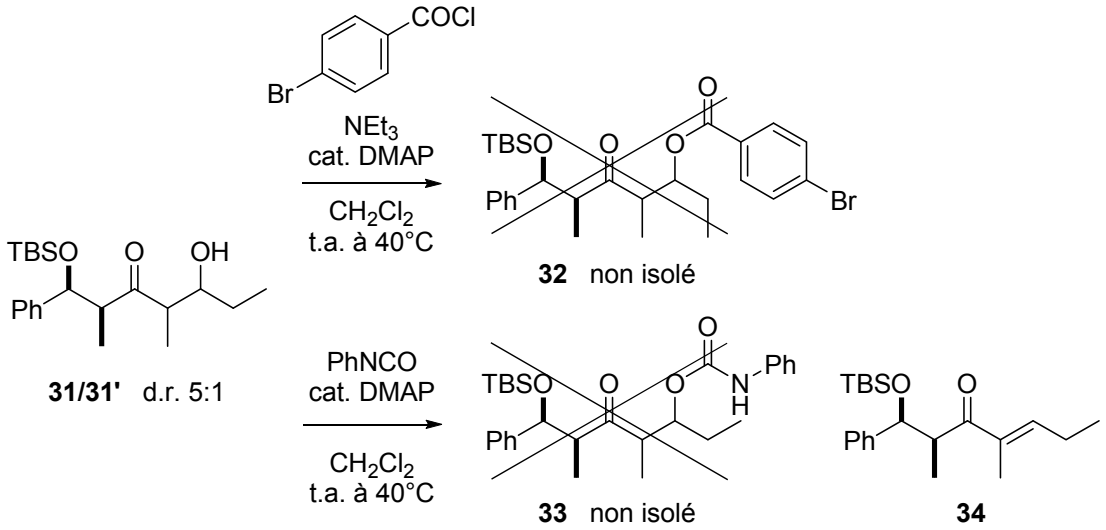


La réaction, effectuée une première fois avec l'isobutyraldéhyde, a donné essentiellement le sous-produit **11**, et seules des traces du cétol ont été observées. Nous avons répété la réaction ultérieurement avec le propionaldéhyde, lorsque nous avons choisi ce substrat comme modèle. Nous avons effectué d'abord cette réaction à l'échelle de 0.12

mmole, donnant les produits **31/31'** sous forme d'un mélange 5:1 de deux diastéréoisomères. Ceux-ci étant difficilement séparables, nous les avons isolés sous forme de mélange (69%).

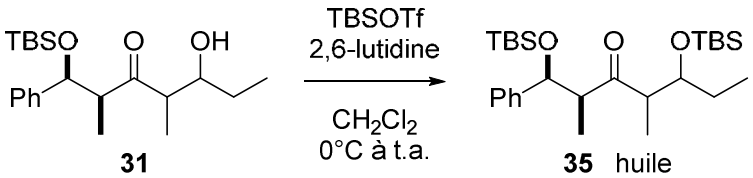
Afin de connaître la configuration relative des deux nouveaux centres asymétriques, nous avons tenté de les dérivatiser afin de séparer les diastéréoisomères et d'en former un dérivé cristallin qui permette une analyse par cristallographie aux rayons X (Schéma 146). Tout d'abord, nous avons essayé de faire réagir **31/31'** avec le chlorure de 4-bromobenzoyle, dans des conditions d'estérification classiques, sans succès. Ensuite, nous avons essayé de dérivatiser **31/31'** sous forme de carbamate par réaction avec le phénylisocyanate. Bien que la conversion soit incomplète, nous avons essayé de récupérer une fraction de **33**, mais nous avons seulement pu obtenir le composé **34**, issu de l'élimination de la fonction hydroxyle.

Schéma 146



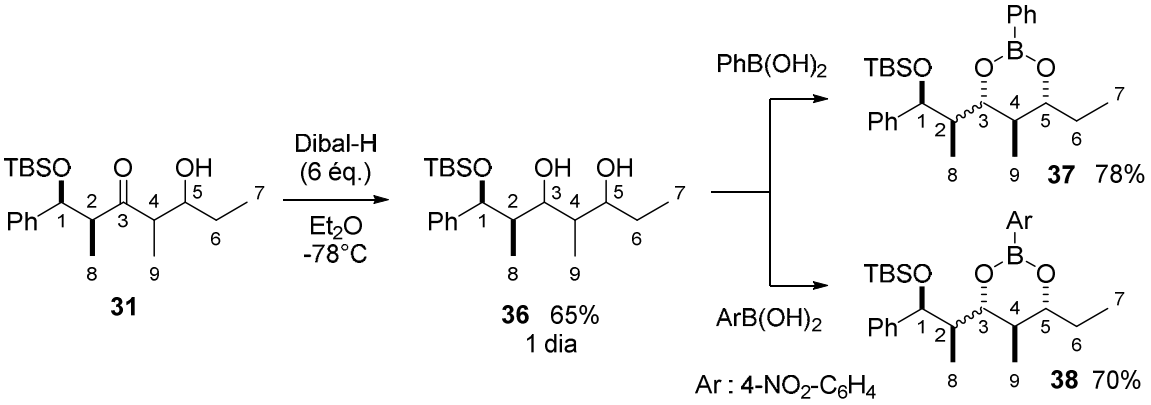
Nous avons ensuite changé de stratégie et nous avons préalablement isolé **31** sous forme d'un isomère pur. Ensuite, nous avons introduit le groupe TBS sur la fonction hydroxyle afin d'augmenter sa masse molaire. Nous voulions d'obtenir un produit solide, si possible cristallin, afin d'en déterminer la structure par cristallographie aux rayons X. La réaction a donné le composé **35** mais, contrairement à son analogue **2**, ce composé n'a pas pu être obtenu sous forme solide (Schéma 147).

Schéma 147



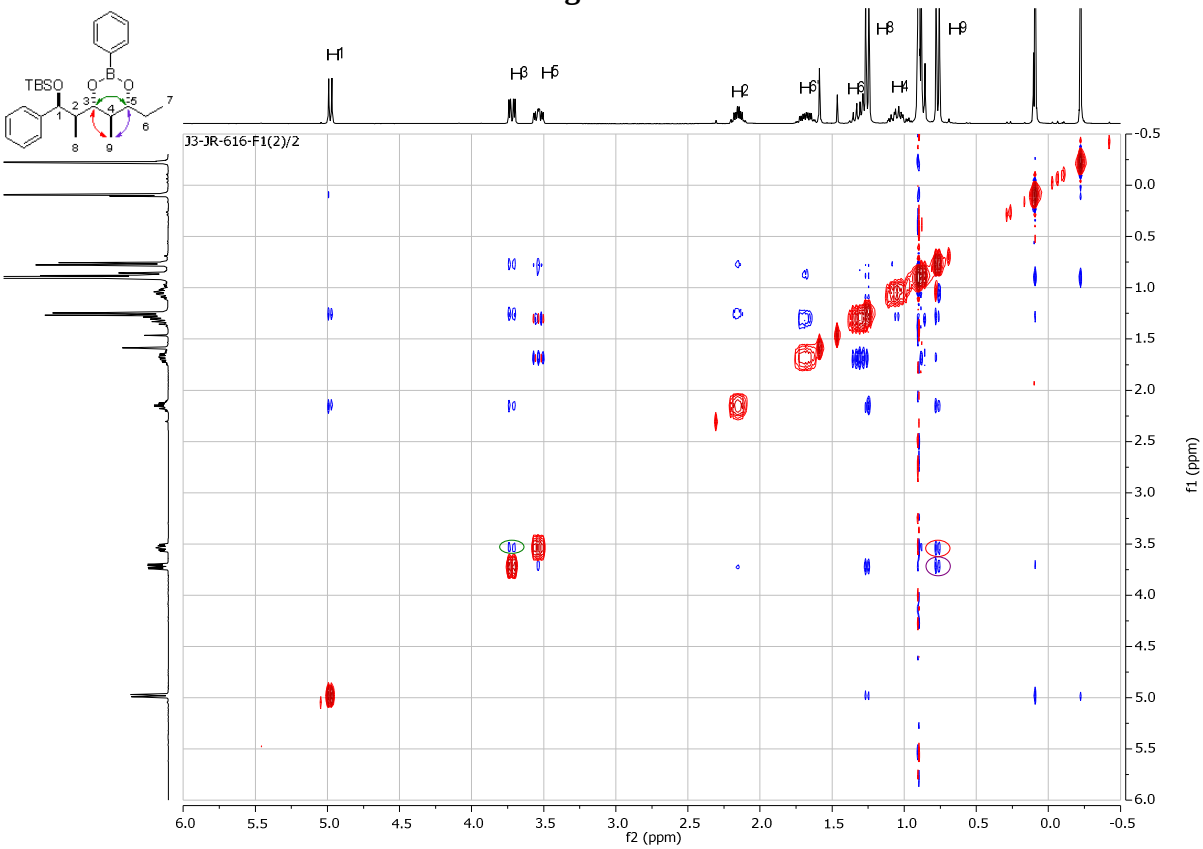
Suite à ces échecs successifs, nous avons décidé de répéter notre stratégie précédente et décidé de transformer le cétol **31** en boronate cyclique (Schéma 148). Nous avons donc effectué une première étape de réduction à l'aide de Dibal-H.

Schéma 148



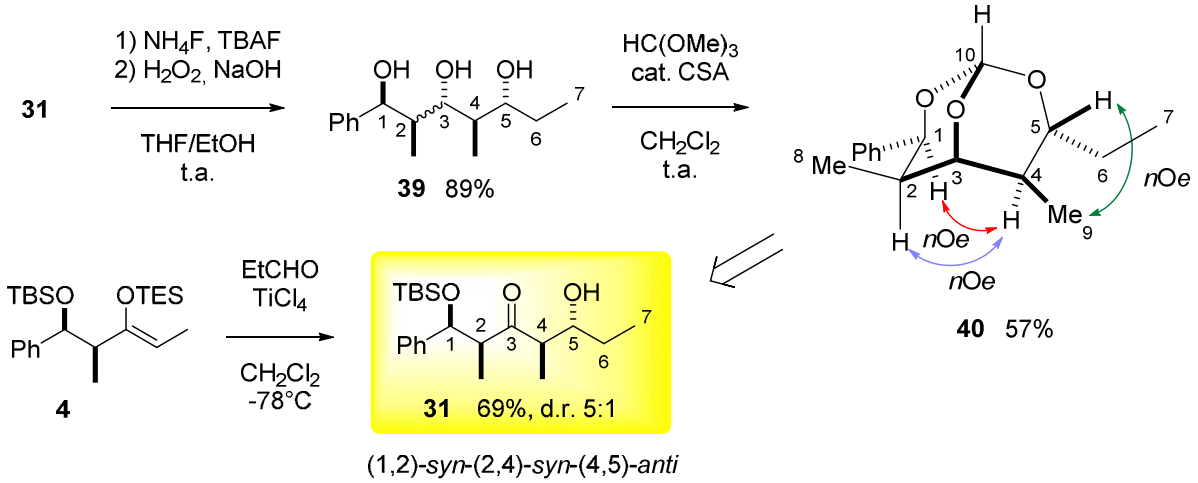
Contrairement à la série précédente, la réaction a été hautement stéréosélective, nous permettant d'obtenir le diol **36** avec un rendement de 65%. Curieusement, la réduction n'a pas été totale, nous permettant de récupérer environ 30% du cétol **31**. Nous avons ensuite fait réagir le diol avec l'acide phénylboronique, pour obtenir le composé **37** avec un rendement de 78%. Contrairement à nos attentes, ce composé n'a jamais formé de solide, mais nous avons pu analyser ce produit par RMN NOESY afin d'en déduire la configuration relative des carbones C^3, C^4 et C^5 du fragment cyclique (Figure 17). Nous avons notamment observé les corrélations H^3-H^5, H^3-H^9 et H^5-H^9, et ainsi déduit la configuration (3,4)-*anti*-(4,5)-*anti*.

Figure 17



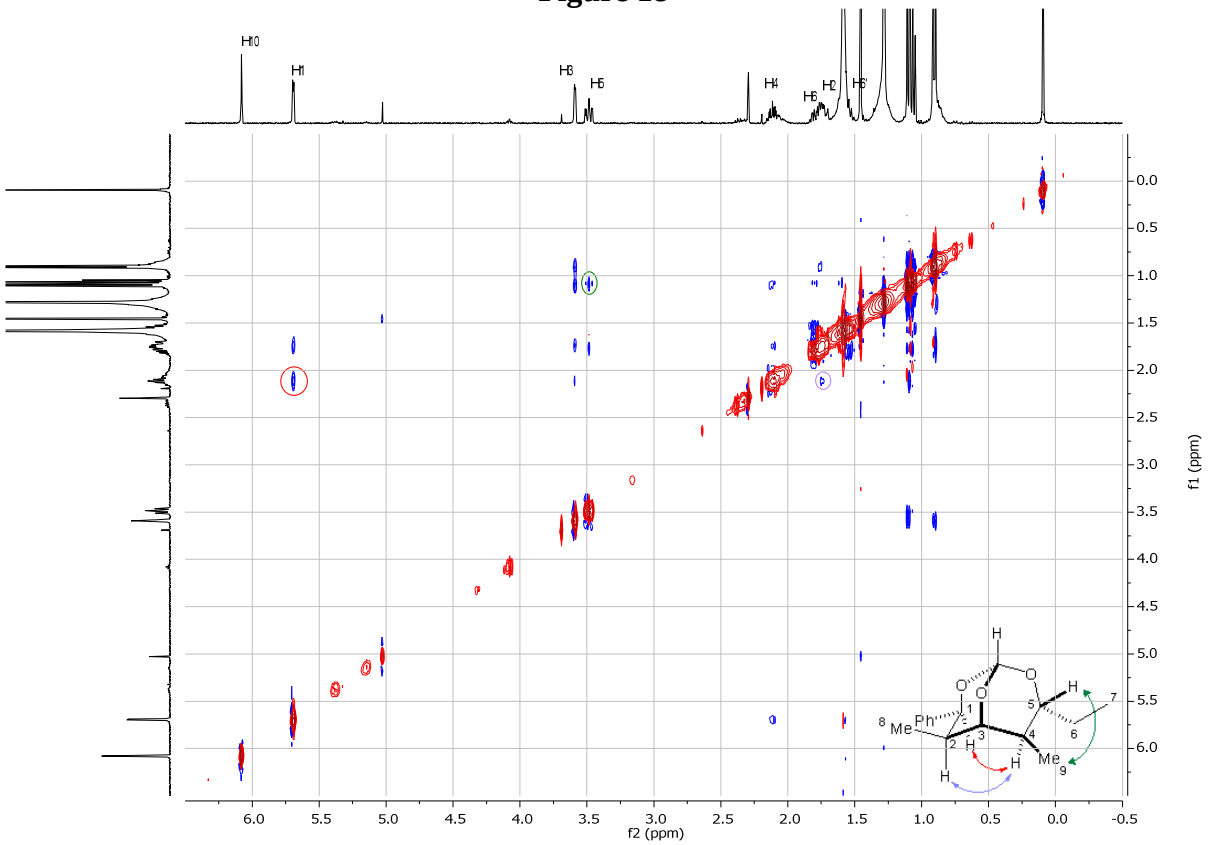
Pour compléter nos informations, nous devions déterminer la configuration relative des carbones C^2 et C^3. Afin d'obtenir un composé solide, nous avons une fois de plus cyclisé le diol **36** en ester boronique, par réaction avec l'acide 4-nitrophénylboronique (Schéma 149). Le composé **38**, obtenu avec un rendement de 70%, n'a malheureusement pas cristallisé.

Schéma 149



En dernière option, nous avons décidé de couper tous les groupes protecteurs puis de former un orthoester bicyclique **40**. Nous avons commencé par couper le groupe TBS par la méthode décrite par Fürstner et coll.[101], puis l'ester boronique par H_2O_2/NaOH, par une réaction monotope. Nous avons ainsi obtenu le triol **39**, que nous avons cyclisé par l'orthoformiate de méthyle en milieu acide. Après environ 4 h, nous avons obtenu **40** avec un rendement de 57% (Schéma 149). Nous avons caractérisé ce composé par RMN NOESY et mis en évidence les corrélations H^1-H^4 (la plus importante pour déterminer la structure), mais aussi H^2-H^4, et H^5-H^9 (Figure 18).Tout aussi important, nous n'avons observé aucune corrélation H^1-H^5, ce qui confirme sans ambigüité la configuration du centre asymétrique en C^5. A partir de cette structure, nous avons aisément pu reconstituer la configuration relative (1,2)-*syn*-(2,4)-*syn*-(4,5)-*anti* de **31**. Lorsqu'on compare ce composé avec le cétol **27**, on constate que la réaction de Mukaiyama avec l'éther d'énol silylé **4** donne majoritairement l'épimère en C^4 de **27**.

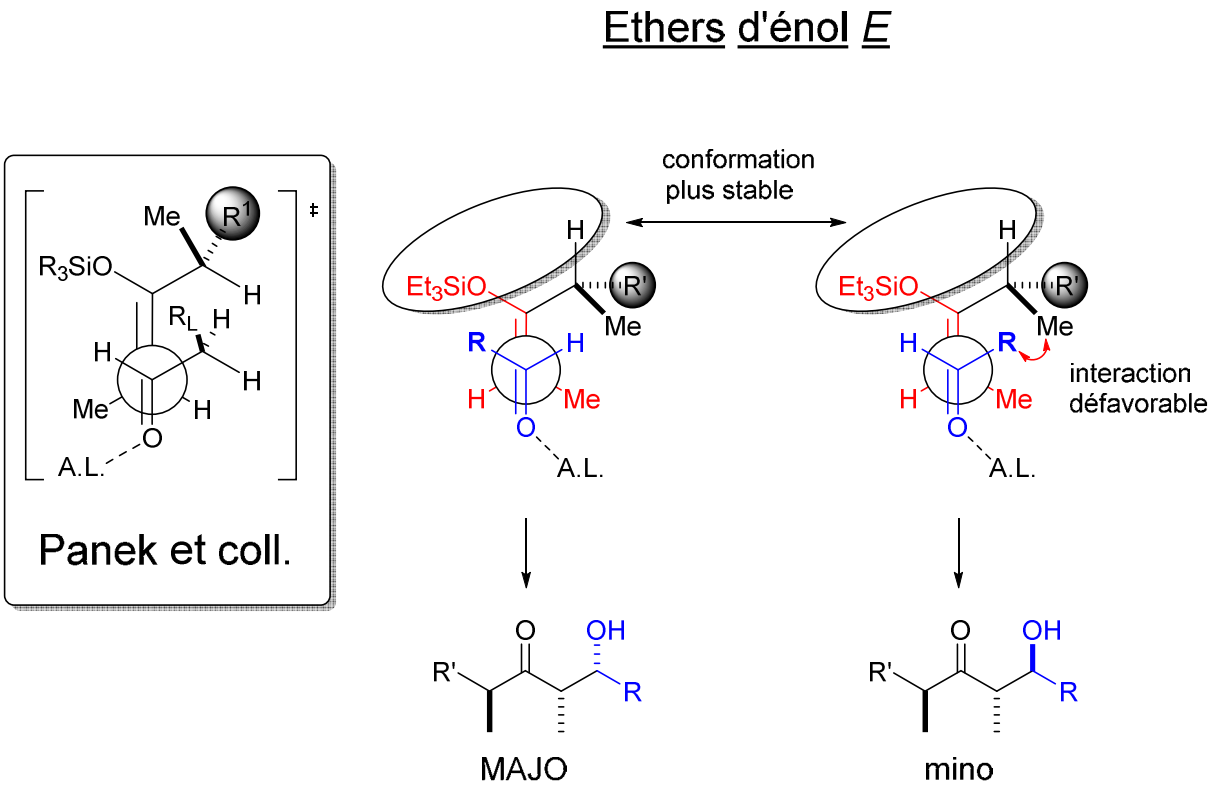
Figure 18



[101] Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817-2825

La connaissance de la configuration du composé **31** nous apporte des renseignements précieux sur le mécanisme de cette réaction. Puisque les deux cétols obtenus ne diffèrent que par la configuration du carbone en C^4, on peut en déduire que l'aldéhyde se positionne sur la même face de la double liaison, indépendamment de la configuration de celle-ci. A partir de ces données et des travaux de la littérature, nous avons essayé d'envisager un état de transition qui puisse expliquer nos résultats. Après avoir considéré plusieurs options, *nous en avons conclu que la différence de stéréosélectivité par rapport aux données de la littérature pouvait être due à un changement de conformation de l'éther d'énol silylé au moment de sa réaction* (Figure 19).

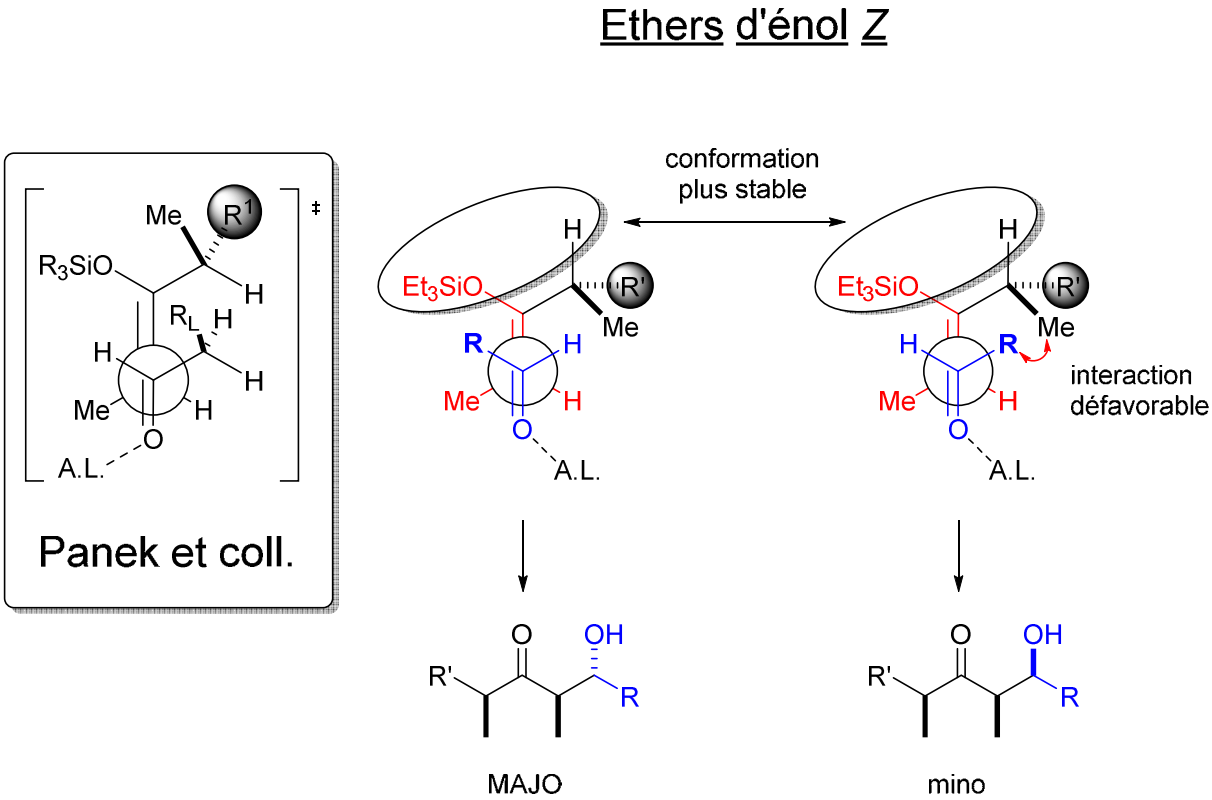
Figure 19



Selon notre hypothèse, l'encombrement du groupe TES – supérieur au TMS – l'emporte sur celui méthyle vinylique, contraignant le carbone chiral d'adopter la conformation la plus stable, c'est-à-dire aligner le proton et le groupe siloxyle dans le même plan. A partir de cette hypothèse, on peut aisément déduire que l'aldéhyde ne peut s'approcher qu'à l'opposé de R', et son substituant R se place à l'opposé du méthyle porté par le carbone chiral de l'énoxysilane. Par conséquent, le produit majoritaire de la réaction est le cétol

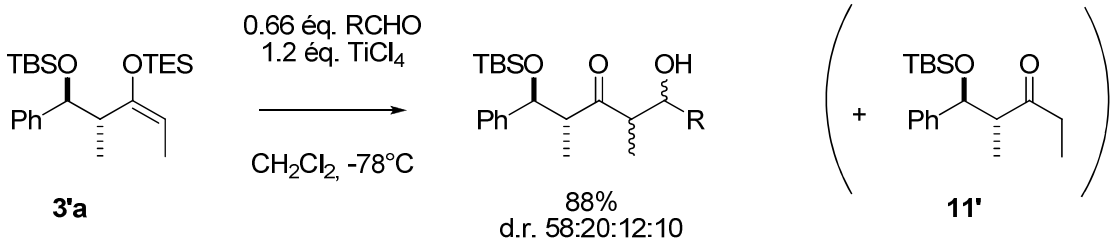
(α,α')-*anti*-(α',β')-*syn*. Il est possible d'utiliser le même raisonnement pour l'éther d'énol *Z* (Figure 20).

Figure 20



Pour clore nos investigations sur la réaction de Mukaiyama, nous avons effectué la réaction de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé *anti*,(*E*) **3'a** et le propionaldéhyde (Schéma 150).

Schéma 150

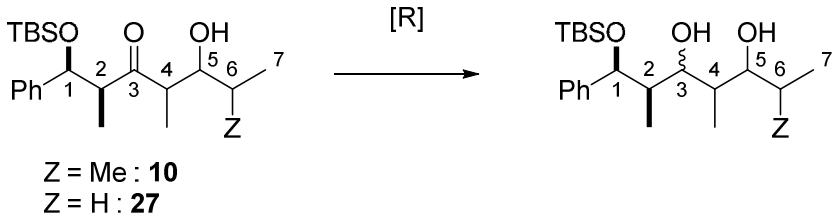


Nous voulions ici mettre en évidence le rôle qu'exercerait la configuration du carbone en β sur la stéréosélectivité de la réaction. Nous avons donc effectué la réaction sur 0.2 mmole de propionaldéhyde, et nous avons rapidement constaté la présence de plusieurs produits par CCM puis par RMN ^{1}H du brut. Etant donné le nombre et la proportion de diastéréoisomères, il n'était pas réaliste d'essayer d'en isoler un en particulier. Nous avons donc obtenu les 4 isomères en mélange avec un rendement global de 88% et un d.r. de 58:20:12:10. D'après ce dernier résultat, nous en avons conclu que la configuration relative des deux centres asymétriques joue un rôle important sur la diastéréosélectivité de la réaction. Pour cette série de réactions, la configuration *syn* favorise donc grandement la stéréosélectivité de la réaction de Mukaiyama.

4.10 Réduction de cétols

Nous avons brièvement entamé un travail méthodologique sur la réduction de cétols avec l'objectif double de synthétiser des polyols de façon diastéréosélective et d'obtenir des dérivés cycliques et/ou cristallins afin de déterminer la structure de nos produits (Schéma 151). Un certain nombre de réactions ont été décrites précédemment avec pour objectif la détermination de la structure de nos composés. Néanmoins, nous avons appliqué certaines autres méthodes de réduction décrites dans la littérature.

Schéma 151



Nous avions commencé nos expériences de réduction sur le composé **10** avec le Dibal-H puis $Me_4NHB(OAc)_3$, n'obtenant qu'un mélange peu sélectif d'épimères en C^3 (§4.9). Bien qu'ayant déterminé la structure du composé **13**, nous avons effectué une troisième tentative avec $Zn(BH_4)_2$, d'après le mode opératoire de Menche et coll,[84a] avec pour objectif

d'optimiser cette étape. Une fois de plus, la réduction a été très peu sélective, avec un d.r. de 2:1 environ. Le mélange n'a donc pas été purifié.

Nous avons ensuite effectué un certain nombre de tentatives de réduction avec le composé **27**. A l'origine, nous voulions uniquement déterminer la structure du composé de la même façon que précédemment ; mais constatant le bon rendement obtenu pour ce composé, nous avons envisagé de l'utiliser comme modèle pour tester un nombre plus important de réducteurs. Ainsi, nous avons commencé par effectuer une réduction avec $Me_4NHB(OAc)_3$ à -40°C sur 0.1 mmole de substrat. La conversion a été toutefois incomplète et le produit n'a pas été isolé. Ensuite, nous avons essayé de réduire le composé **27** par SmI_2, d'après un mode opératoire décrit par Evans et coll.[76a] Nous avons cependant remplacé l'acétaldéhyde par le propionaldéhyde pur. Cependant, soit que le propionaldéhyde ne soit pas adapté, soit que le réactif SmI_2 ait été dégradé, la réaction n'a montré aucune évolution. Enfin, nous avons utilisé à nouveau le Dibal-H pour réduire **27**. Bien qu'affichant une certaine progression, la réaction, effectuée avec un excès de Dibal-H, ne montrait toujours pas une conversion complète après 7 h de réaction. De plus, la sélectivité n'était toujours pas satisfaisante.

Globalement, nous avons rencontré de nombreux obstacles pratiques pour effectuer la réduction des composés **10** et **27**. Parmi ceux-ci, la différence très ténue de rapport frontal entre le cétol et les deux diols posait problème pour purifier le mélange. Le nombre de réactifs possibles pour cette réaction étant élevé, nous manquions de temps pour effectuer un nombre d'essais suffisant. De plus, cette partie de nos travaux a perdu une partie de son importance lorsque nous avons réussi à obtenir la structure de **13** et **27** par cristallographie aux rayons X. Pourtant, nous avons obtenu ultérieurement une excellente stéréosélectivité pour la réduction du composé **31** par le Dibal-H, prouvant que ces réactions sont fortement dépendantes de la configuration relative des centres asymétriques.

5. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons entrepris un important travail de recherche afin de transformer efficacement des acylsilanes en éthers d'énol silylés, intermédiaires de synthèse très appréciés notamment pour des réactions de Mukaiyama. Ce travail s'est inscrit dans la continuité de nos recherches précédentes sur les réactions d'aldolisation itératives au moyen d'acylsilanes. Les résultats obtenus dans cette partie avaient pour but de compléter et d'enrichir ces recherches en augmentant leur portée pratique.

Tout d'abord, nous avons réussi à synthétiser facilement des éthers d'énol silylés *E* avec une parfaite sélectivité, indépendamment de la configuration relative des deux centres asymétriques et de la nature du substituant en β. Ensuite, nous avons synthétisé l'éther d'énol *Z* avec succès par une approche totalement différente, nous permettant d'obtenir ensuite différents isomères au moyen de réactions diastéréodivergentes. De plus, nous avons étendu cette méthodologie en modifiant un à un l'ensemble des variables, dont le groupe protecteur, la nature du silane et du substituant introduit. Ce travail nous a permis de comprendre les mécanismes mis en jeu aussi bien que de connaître la portée et les limites de notre stratégie. Par ailleurs, nous avons entamé la synthèse d'un fragment de produit naturel que nous n'avons pas pu achever faute de temps. Cependant, nous avons pu mettre à l'épreuve notre stratégie par des réactions de Mukaiyama sur différents exemples d'aldéhydes, mais également par la synthèse diastéréodivergente de deux épimères d'un même composé. Pour les besoins de l'expérience, nous avons effectué des essais de réduction diastéréosélective au succès mitigé mais qui nous ont permis de dérivatiser nos composés afin d'analyser leur structure. Remarquant la stéréosélectivité inhabituelle des réactions de Mukaiyama, nous avons mis en évidence le rôle singulier joué par le substituant silylé.

CHAPITRE 4

Partie expérimentale

General Information:

All anhydrous reactions were performed in heat gun-dried round-bottomed flasks or Schlenk tubes under a dry argon or nitrogen atmosphere. Air and moisture-sensitive compounds were introduced via syringes or cannulae, using standard inert atmosphere techniques. In addition, the gas stream was passed through glass cylinder filled with P_2O_5 to remove any traces of residual moisture. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using E. Merck silica gel plates and components were visualized by illumination with short-wavelength UV light and/or staining (*p*-anisaldehyde or basic $KMnO_4$). All aldehydes were distilled right before use. All other reagents were used as they received from commercial suppliers, unless otherwise noted. THF and Et_2O were dried over sodium-benzophenone and distilled prior to use. Anhydrous CH_2Cl_2 was prepared by refluxing in the presence of CaH_2 and distilled right before use unless otherwise noted.

^{1}H NMR spectra were recorded at 300 and 400 MHz, and ^{13}C NMR spectra were recorded at 75 and 100 MHz, respectively in $CDCl_3$ or C_6D_6. All ^{13}C data correspond to proton decoupled spectra $^{13}C\{^1H\}$ NMR. $CDCl_3$ was systematically deactivated through a short pad of alumina prior to any analysis. The residual peak of $CHCl_3$ was set at 7.26 ppm for ^{1}H NMR and the central peak of $CDCl_3$ was set at 77.16 ppm for ^{13}C NMR. The residual peak of C_6D_6 was set at 7.15 ppm for ^{1}H NMR and the central peak for C_6D_6 was set at 128.06 ppm for ^{13}C NMR. All acylsilanes were purified by flash column chromatography on silica gel (100 – 200 mesh) unless otherwise noted.

For Mukaiyama aldol reactions, CH_2Cl_2 was prepared by refluxing in presence of P_2O_5 and distilled right before use. Aldehydes were distilled right before use, either pure or (for propionaldehyde and isobutyraldehyde) using anhydrous $CaSO_4$ as desiccant. *Special attention was paid to the purity of $TiCl_4$.*

General Procedure for the synthesis of α-methyl-β-Hydroxyacylsilanes

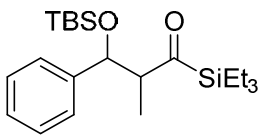
A round-bottom flask or Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar is charged with $NiCl_2$(dppe), and then sealed with a septum and flushed alternatively with argon or nitrogen and vacuum. Then, freshly distilled THF is introduced under argon or nitrogen flush, and the

solution is stirred. A fresh lithium triethylborohydride solution is added via a syringe, and the red solution turns immediately into a deep seal brown, as a result of NiHCl(dppe) formation. The solution is stirred at 30 °C during 10 min. A second round-bottom flask is charged with $MgBr_2$ and a magnetic stir bar, and then dried with a heat gun under high vacuum. Next, the flask is flushed with nitrogen or argon and the NiHCl(dppe) solution is introduced via a cannula and cooled to −40 °C with a chiller under nitrogen or argon flush. Then, the aldehyde and the α-hydroxyallylsilane as pure material or in solution in THF are added with a syringe in the solution. The inert gas flush is stopped, and the reaction is monitored by TLC.

General Procedure for the silylation of α-methyl-β-Hydroxyacylsilanes.

A round-bottom flask was charged with the 3-hydroxy-2-methyl-1-trialkylsilylpropan-1-one, 2,6-lutidine, and a magnetic stir bar. The round-bottom flask was sealed with a septum and flushed with nitrogen. Freshly distilled CH_2Cl_2 was added through the septum with a syringe, the solution was cooled to 0 °C, and then TBSOTf was added through the septum with a syringe. The nitrogen flush was then stopped, and the reaction was stirred at room temperature. The solution was quenched with a saturated solution of ammonium chloride, introduced in a separatory funnel, and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel chromatography.

(±)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (2/2')



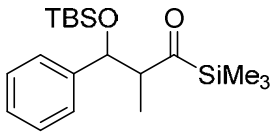
Chemical Formula: $C_{22}H_{40}O_2Si_2$
Exact Mass: 392,257
Molecular Weight: 392,730

Following the general procedure mentioned above, a 50 mL round-bottom flask was charged with 3-hydroxy-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)-propan-1-one (1.671 g, 6.00 mmol, d.r 83:17), 2,6-lutidine (1.286 g, 12.00 mmol), and a magnetic stir bar. The round-bottom flask

was then sealed with a septum, and 30 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 were added under nitrogen flush. The solution was cooled to 0 °C, and TBSOTf (2.07 mL, 9.00 mmol) was added with a syringe. The reaction was stirred at room temperature for 2 h, and monitored by TLC with a 98:2 pentane/Et_2O mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 2.643 g of a crude mixture. The latter was purified by chromatography using 65 g of silica gel (pentane / Et_2O gradient, 99.5:0.5 to 98:2), affording **2/2'** (2.260 g, 5.76 mmol, 96%, white solid, mp < 40 °C.) as an 83:17 mixture of diastereomers.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.33 – 7.12 (m, 5H), 4.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.36 (dq, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.77 – 0.70 (m, 9H), 0.53 – 0.35 (m, 6H), 0.00 (s, 3H), -0.26 (s, 3H). The characteristic peaks for the minor isomer were found at: 4.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.06 – 0.99 (m, 9H), -0.09 (s, 3H), -0.28 (s, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum.

(±)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-phenyl-1-(trimethylsilyl)propan-1-one (20/20')



Chemical Formula: $C_{19}H_{34}O_2Si_2$
Exact Mass: 350,210
Molecular Weight: 350,649

Following the general procedure mentioned above, a 50 mL round-bottom flask was charged with **18/18'** (708 mg, 3.00 mmol, d.r. 83:17), 2,6-lutidine (643 mg, 6.00 mmol), and a magnetic stir bar. The round-bottom flask was then sealed with a septum, and 15 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 were added under nitrogen flush. The solution was cooled to 0 °C, and TBSOTf (1.00 mL, 4.35 mmol) was added with a syringe. The reaction was stirred at room temperature for 1 h, and monitored by TLC with a 98:2 pentane/Et_2O mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 1.447 g of a crude mixture. The latter was purified by chromatography using 35 g of silica gel (pentane / Et_2O gradient, 99.5:0.5 to 98:2), affording **20/20'** (1.014 g, 2.89 mmol, 96%, colorless oil) as an 83:17 mixture of diastereomers.

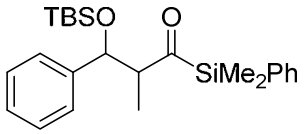
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 – 7.11 (m, 5H), 4.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.40 (dq, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.14 (d, J = 0.7 Hz, 9H), -0.25 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 252.5, 144.5, 128.1, 127.3, 127.1, 75.5, 58.7, 25.9, 18.3, 13.4, -3.6, -4.4, -4.8.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{19} H_{34} O_2 Na Si_2 $[M + Na]^+$: 373.19951, found: 373.2004.

The characteristic peaks for *anti* isomer were observed at 4.81 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 0.73 (s, 9H), 0.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.23 (d, J = 0.6 Hz, 9H), -0.11 (s, 3H), -0.29 (s, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum and at 251.2, 143.6, 128.1, 127.5, 127.2, 76.8, 56.6, 25.9, 18.1, 13.1, -3.0, -4.6, -4.9 in the ^{13}C NMR spectrum.

(±)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-methyl-3-phenylpropan-1-one (21/21')



Chemical Formula: $C_{24}H_{36}O_2Si_2$
Exact Mass: 412,225
Molecular Weight: 412,720

Following the general procedure mentioned above, a 50 mL round-bottom flask was charged with **19/19'** (892 mg, 2.99 mmol, d.r. 80:20), 2,6-lutidine (645 mg, 6.02 mmol), and a magnetic stir bar. The round-bottom flask was then sealed with a septum, and 15 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 were added under nitrogen flush. The solution was cooled to 0 °C, and TBSOTf (1.00 mL, 4.35 mmol) was added with a syringe. The reaction was stirred at room temperature overnight, and monitored by TLC with a 95:5 pentane/Et_2O mixture. After aqueous workup and concentration, the reaction afforded 1.424 g of a crude mixture. The latter was purified by chromatography using 35 g of silica gel (pentane / Et_2O gradient, 99:1 to 96:4), affording **21/21'** (993 mg, 2.41 mmol, 80%, pale yellow oil) as an 82:18 mixture of diastereomers.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.28 (m, 5H), 7.24 – 7.09 (m, 5H), 4.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.34 (dt, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 250.2, 144.4, 134.3, 134.1, 129.8, 128.2, 128.1, 127.2, 127.0, 75.1, 59.0, 25.9, 18.3, 13.1, -4.4, -4.8, -4.9, -5.3.

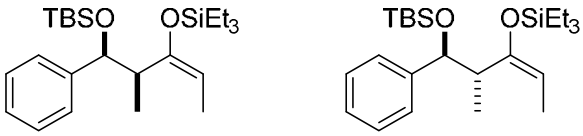
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{24} H_{36} O_2 Na Si_2 $[M + Na]^+$: 435.21461, found: 435.2144.

The characteristic peaks for *anti* isomer were observed at 7.64 – 7.54 (m, 2H), 4.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 0.72 (s, 9H), 0.58 (s, 3H), 0.49 (s, 3H), 0.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), -0.12 (s, 3H), -0.30 (s, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum and at 249.3, 143.5, 134.8, 134.5, 129.9, 128.2, 128.1, 127.5, 127.2, 76.8, 57.2, 18.2, 13.2, -4.4, -4.5, -4.6 in the ^{13}C NMR spectrum.

General procedure for the synthesis of silyl enol ethers from α-methyl-β-siloxyacylsilanes

A round-bottom flask equipped with an egg-shaped stir bar was charged with phenyl ethyl sulfone, sealed with a septum and flushed with nitrogen. Freshly distilled THF was added, the solution was cooled to -40 °C and *n*-BuLi (1.6 M in hexanes) was added through the septum with a syringe. The solution turned immediately green due to deprotonation of phenyl ethyl sulfone. The reaction was stirred at -40 °C for 5-10 min, and then cooled to -78 °C. Then, the acylsilane was added with a syringe in the reaction mixture, either pure or in solution in 1-2 mL of freshly distilled THF. The solution was stirred for 0.5-1 hour. After completion of the reaction, the solution was quenched with saturated ammonium chloride, extracted twice with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel chromatography.

(±)-(*E*)-9,9-Diethyl-7-ethylidene-2,2,3,3,6-pentamethyl-5-phenyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane (3a/3b)



Chemical Formula: $C_{24}H_{44}O_2Si_2$
Exact Mass: 420,288
Molecular Weight: 420,784

A 50 mL round-bottom flask was charged with phenyl ethyl sulfone (553 mg, 3.25 mmol) and a magnetic stir bar. Then freshly distilled THF (10 mL) was added and the solution was cooled to -40 °C. Next, *n*-BuLi (1.9 mL, 3.04 mmol) was added and the reaction was stirred at the same temperature for 10 min. The solution was cooled to -78 °C and **2/2'** (981 mg, 2.5 mmol) was added with a syringe. The reaction was stirred at -78 °C for 30 min and monitored by TLC with a 98:2 pentane/Et_2O mixture. Finally, the solution was quenched with saturated ammonium chloride, extracted twice with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and concentrated, affording 1.222 g of a crude mixture. The latter was purified by chromatography using 125 g of silica gel, using pentane as eluent, affording *anti* isomer **3b** (152 mg, 0.361 mmol, 14%) followed by *syn* isomer **3a** (806 mg, 1.92 mmol, 77%)

syn **(3a)**

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.94 (dq, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.04 – 0.97 (m, 18H), 0.68 – 0.58 (m, 6H), 0.12 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 153.0, 145.1, *127.8*, 127.4, 127.3, 99.3, 78.2, 44.3, 26.2, 18.6, 16.1, 11.3, 7.2, 5.6, -4.3, -4.8.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{24}H_{44}O_2NaSi_2$ $[M + Na]^+$: 443.27776, found: 443.2777

anti **(3b)**

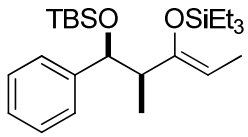
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 4.75 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.98 (dq, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* =

6.8 Hz, 3H), 1.11 – 1.02 (m, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.77 – 0.68 (m, 6H), 0.15 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 153.5, 144.9, 127.6, 100.3, 77.6, 43.2, 26.1, 18.5, 15.0, 12.0, 7.3, 5.7, -4.4, -4.9.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{24}H_{44}O_2NaSi_2$ $[M + Na]^+$: 443.27776, found: 443.2777

(±)-*syn*,(Z)-9,9-Diethyl-7-ethylidene-2,2,3,3,6-pentamethyl-5-phenyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane (4)



Chemical Formula: $C_{24}H_{44}O_2Si_2$
Exact Mass: 420,29
Molecular Weight: 420,78

A 25 mL round-bottom flask was charged with **4** (196 mg, 0.500 mmol) and a magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum and flushed with nitrogen. Then 3 mL of freshly distilled Et_2O were introduced with a syringe. The solution was cooled at 0 °C and 2 mL (2 mmol) of vinylmagnesium bromide (1M in THF), were introduced with a syringe. The nitrogen flush was then stopped and the reaction was stirred at 0°C for 1 hour. The reaction was monitored by TLC using pentane/Et_2O 98:2 as eluent. Finally, the solution was quenched with saturated ammonium chloride, extracted twice with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and concentrated, affording 208 mg of a crude mixture. The latter was purified by column chromatography using 20 g mL of silica gel and pentane as eluent, affording **4** (110 mg, 0.261 mmol, 52%, colorless oil) as one single isomer.

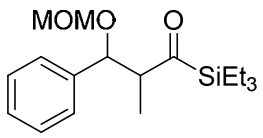
Special attention should be paid to the purity of vinylmagnesium bromide. Significant decrease of the yield has been noticed while using old flasks of this reagent.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) *δ* 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 5.22 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.60 (qd, *J* = 6.7, 0.9 Hz, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 1.60 (dd, *J* = 6.7, 1.2 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 1.02 (q, *J* = 2.6 Hz, 17H), 0.73 – 0.65 (m, 6H), 0.13 (s, 3H), -0.04 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 152.9, 145.4, 128.2, 127.0, 126.5, 102.8, 74.5, 49.5, 26.2, 18.7, 11.3, 11.0, 7.2, 6.2, -4.6, -5.1.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{24} H_{44} O_2 Na Si_2 $[M + Na]^+$: 443.27721, found: 443.2770

(±)-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (6/6')



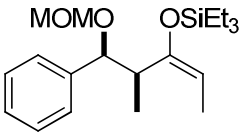
Chemical Formula: $C_{18}H_{30}O_3Si$
Exact Mass: 322,196
Molecular Weight: 322,520

A 25 mL round-bottom flask was charged with **1/1'** (400 mg, 1.44 mmol) and a magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum, and then 7 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 was introduced with a syringe under nitrogen flush. Next, DIPEA (500 µL, 2.86 mmol) and MOMCl (163 µL, 2.15 mmol) were introduced in the reaction mixture. The solution was stirred at room temperature for 20 hours and monitored by TLC (pentane/AcOEt mixture, 95:5). The solution was treated by a saturated NH_4Cl solution and extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic fractions were dried with MgSO4, filtered, and concentrated under reduced pressure, affording 544 mg of a crude mixture. The latter was purified by column chromatography using 25 g of silica gel (pentane/AcOEt gradient, 99:1 to 97:3), affording **6/6'** (329 mg, 1.020 mmol, 71%, colorless oil) as an 83:17 mixture of diastereoisomers.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.16 (m, 5H), 4.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.47 (dq, J = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 – 0.73 (m, 9H), 0.54 – 0.43 (m, 6H).

The characteristic peaks for *anti* isomer **6'** were observed at 4.71 (d, 1H), 4.33 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.05 – 0.99 (m, 9H) for ^1H NMR.

(±)-*syn*,(5S,6S,*E*)-9,9-Diethyl-7-ethylidene-6-methyl-5-phenyl-2,4,8-trioxa-9-silaundecane (7)

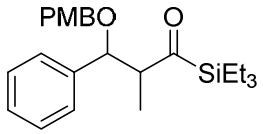


Chemical Formula:
$C_{20}H_{34}O_3Si$
Exact Mass: 350,23
Molecular Weight: 350,57

Following the general procedure, a 10 mL round-bottom flask was charged with phenyl ethyl sulfone (66 mg, 0.403 mmol) and 2 mL of freshly distilled THF. The solution was cooled to -40 °C and 200 µL of *n*-BuLi (1.6 M in THF, 0.320 mmol) was added with a syringe and stirred at the same temperature for 10 min. The solution was cooled to -78 °C, **6/6'** (100 mg, 0.310 mmol, d.r. 83:17) was added with a syringe and the solution was stirred at the same temperature for 1 hour. Finally, the solution was quenched with saturated ammonium chloride, extracted twice with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and concentrated, affording 109 mg of a crude mixture. The latter was purified by column chromatography using 5.5 g of silica gel and pentane/Et_2O as eluent, (99:1 - 96:4 gradient), affording **7** as a single diastereoisomer (87 mg, 0.248 mmol, 80%, colorless oil).

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (dq, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 9H), 0.61 (dt, *J* = 7.9, 7.3 Hz, 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 153.0, 141.8, 128.2, 127.9, 99.0, 94.5, 80.7, 55.4, 42.0, 16.1, 11.4, 7.2, 5.6.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{20} H_{34} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 373.21694, found: 373.2171

(±)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methyl-3-phenyl-1-(triethylsilyl)propan-1-one (8/8')

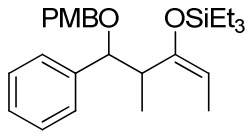


Chemical Formula: $C_{24}H_{34}O_3Si$
Exact Mass: 398,228
Molecular Weight: 398,618

A 25 mL round-bottom flask was charged with **1/1'** (557 mg, 2.00 mmol), 4-methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidate (706 mg, 2.50 mmol) and a magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum and flushed with nitrogen. Then, 10 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 were added trough the septum with a syringe. Then, camphorsulfonic acid (110 mg, 0.47 mmol) was quickly added to the solution. The nitrogen flush was stopped after 5 min, the septum recovered with parafilm and the solution was heated at 40 °C for 22 hours. The solution was then treated by a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and poured in a separatory funnel. The aqueous solution was extracted three times with CH_2Cl_2; the combined organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 1,587 g of crude mixture. The latter was purified by column chromatography using 80 g of silica gel (pentane/AcOEt, 99:1 to 97:3), affording **8/8'** (549 mg, 1.37 mmol, 69%, viscous pale yellow oil) as an 83:17 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.22 (m, 5H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 4.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.78 – 0.70 (m, 9H), 0.56 – 0.40 (m, 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 159.7, 153.1, 142.2, 131.5, 129.6, 128.1, 128.1, 114.0, 99.1, 83.8, 70.7, 54.8, 42.4, 16.0, 11.4, 7.2, 5.6.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{24} H_{34} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 421.21694, found : 421.2165.
The characteristic peaks for *anti* isomer were observed at 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 0.99 – 0.91 (m, 9H) in the ^{1}H NMR spectrum and at 159.5, 153.7, 142.2, 131.7, 129.1, 128.6, 127.9, 113.9, 99.3, 70.5, 54.8, 41.5, 15.2, 12.0, 7.3, 5.7, 5.6 in the ^{13}C NMR spectrum.

(±)-(*E*)-Triethyl(5-(4-methoxybenzyloxy)-4-methyl-5-phenylpent-2-en-3-yloxy)silane (9/9')

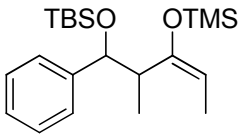


Chemical Formula: $C_{26}H_{38}O_3Si$
Exact Mass: 426,26
Molecular Weight: 426,66

Following the general procedure, a 25 mL round-bottom flask was charged with phenyl ethyl sulfone (300 mg, 1.76 mmol) and 4 mL of freshly distilled THF. The solution was cooled to -40 °C and 1 mL of *n*-BuLi (1.6 M in THF, 1.6 mmol) was added with a syringe and stirred at the same temperature for 15 min. The solution was cooled to -78 °C, **8/8'** (540 mg, 1.35 mmol) was added with a syringe and the solution was stirred at the same temperature for 1 hour. Finally, the solution was quenched with saturated ammonium chloride, extracted twice with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and concentrated, affording 681 mg of a crude mixture. The latter was purified by column chromatography using 34 g of silica gel and pentane/Et_2O as eluent, (99:1 - 95:5 gradient), affording **9/9'** (382 mg, 0.895 mmol, 66%, pale yellow oil) as an 83:17 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 5H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 3H), 4.46 (dd, *J* = 10.5, 7.9 Hz, 3H), 4.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (dq, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 – 0.94 (m, 9H), 0.66 – 0.56 (m, 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 159.7, 153.1, 142.2, 131.5, 129.6, 128.1, 128.1, 114.0, 99.1, 83.8, 70.7, 54.8, 42.4, 16.0, 11.4, 7.2, 5.6.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{26} H_{38} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 449.24824, found: 449.2483.
The characteristic peaks for *anti* isomer were observed at 7.39 – 7.35 (m, 2H), 4.80 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 – 1.02 (m, 9H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.77 – 0.68 (m, 6H) in the ^{1}H NMR spectrum and at 159.5, 153.7, 142.2, 131.7, 129.1, 128.6, 127.9, 113.9, 99.3, 70.5, 54.8, 41.5, 15.2, 12.0, 7.3, 5.7, 5.6 in the ^{13}C NMR spectrum.

(±)-(*E*)-4-Ethylidene-2,2,5,8,8,9,9-heptamethyl-6-phenyl-3,7-dioxa-2,8-disiladecane (22/22')



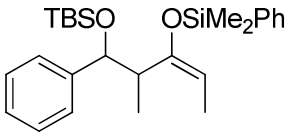
Chemical Formula: $C_{21}H_{38}O_2Si_2$
Exact Mass: 378,24
Molecular Weight: 378,70

Following the general procedure, a 25 mL round-bottom flask was charged with ethyl phenyl sulfone (436 mg, 2.56 mmol) and 10 mL of freshly distilled THF. The solution was cooled to -40 °C, then *n*-BuLi (1,5 mL, 2.40 mmol) was added. The solution was stirred 10 min at the same temperature, and the reaction was cooled to -78 °C. Next, **20/20'** (701 mg, 2.00 mmol, 83:17 d.r) were added with a syringe and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. Finally, the solution was quenched with saturated ammonium chloride, extracted twice with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and concentrated, affording 820 mg of a crude mixture. The latter was purified by chromatography using 40 g of silica gel, using pentane as eluent, affording **22/22'** (683 mg, 1.80 mmol, 90%) as an 83:17 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (dq, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 153.0, 145.0, 127.4, 127.3, 100.1, 78.2, 44.0, 26.2, 18.6, 15.94, 11.3, 0.5, -4.3, -4.8.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{21} H_{38} O_2 Na Si_2 $[M + Na]^+$: 401.23026, found: 401.2305.
The characteristic peaks for *anti* isomer were observed at 7.31 – 7.27 (m, 2H), 4.73 – 4.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.69 – 4.61 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.23 (s, 9H) in the ^{1}H NMR spectrum and at 153.6, 144.9, 127.6, 127.0, 126.5, 100.4, 77.6, 43.0, 26.1, 18.5, 14.8, 11.4, 0.6, -4.4, -4.9 in the ^{13}C NMR spectrum. Around 10% of another isomer (presumably the *Z* isomer by comparison with the ^{1}H NMR spectrum of **4**) was found. The characteristic peaks for this compound were observed at 5.18

(d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), -0.05 (s, 3H)

(±)-(E)-4-Ethylidene-2,5,8,8,9,9-hexamethyl-2,6-diphenyl-3,7-dioxa-2,8-disiladecane (23/23')



Chemical Formula: $C_{26}H_{40}O_2Si_2$
Exact Mass: 440,26
Molecular Weight: 440,77

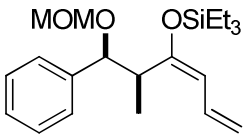
Following the general procedure, a 25 mL round-bottom flask was charged with ethyl phenyl sulfone (443 mg, 2.6 mmol) and 10 mL of freshly distilled THF. The solution was cooled to -40 °C, then *n*-BuLi (1,5 mL, 2.40 mmol) was added. The solution was stirred 10 min at the same temperature, and the reaction was cooled to -78 °C. Next, **21/21'** (825 mg, 2.00 mmol, 82:18 d.r) were added with a syringe and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. Finally, the solution was quenched with saturated ammonium chloride, extracted twice with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and concentrated, affording 927 mg of a crude mixture. The latter was purified by chromatography using 90 g of silica gel, using pentane/toluene as eluent, (99:1 – 95:5 gradient), affording *anti* isomer **23'** (94 mg, 0.21 mmol, 11%) followed by *syn* isomer **23** (484 mg, 1.10 mmol, 55%)

syn **(23)** ^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 4.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.97 (dq, J = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.37 (s, 3H), 0.35 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 152.8, 144.9, 138.7, 133.6, 129.8, 128.2, 127.8, 127.4, 127.3, 101.0, 78.2, 44.0, 26.2, 18.5, 16.0, 11.2, -0.8, -0.9, -4.3, -4.8.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{26}H_{40}O_2NaSi_2$ $[M + Na]^+$: 463.24646, found: 463.2465
Around 6% of another isomer (presumably the *Z* isomer by comparison with the ^{1}H NMR spectrum of **4**) was found. The characteristic peaks for this compound were observed at 5.12

(d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.60 (qd, J = 6.7, 1.0 Hz, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 1.54 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 0.42 (s, 3H), 0.39 (s, 3H), -0.06 (s, 3H).

anti **(23')** ^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 5H), 7.18 – 7.03 (m, 3H), 4.77 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.95 (dq, J = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.45 (s, 3H), 0.45 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), -0.17 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 153.4, 144.8, 138.7, 133.8, 129.9, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 101.5, 77.6, 43.1, 26.1, 18.5, 14.9, 11.9, -0.7, -0.8, -4.3, -4.8.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{26} H_{40} O_2 Na Si_2 $[M + Na]^+$: 463.24591, found: 463.2458. Around 10% of the *syn* isomer **23** was observed together with **23'**.

(±)-*syn*,(E)-7-Allylidene-9,9-diethyl-6-methyl-5-phenyl-2,4,8-trioxa-9-silaundecane (25)



Chemical Formula: $C_{21}H_{34}O_3Si$
Exact Mass: 362,23
Molecular Weight: 362,58

Following the general procedure, a 5 mL round-bottom flask was charged with allyl phenyl sulfone (36 mg, 0.201 mmol) and 1.5 mL of freshly distilled THF. The solution was cooled to -40 °C, and then *n*-BuLi (120 µL, 0,192 mmol) was added. The solution was stirred 10 min at the same temperature and then cooled to -78 °C. Next, **6/6'** (50 mg, 0.155 mmol, d.r. 83:17) was added with a syringe and the solution was stirred at -78 °C for 1 hour. Finally, the solution was quenched with saturated ammonium chloride, extracted twice with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and concentrated, affording 64 mg of a crude mixture. The latter was purified by chromatography using 6 mL of silica gel, using pentane/Et_2O as eluent, (99:1 - 97:3 gradient), affording **25** as pure *syn* isomer (40 mg, 0.110 mmol, 71%)

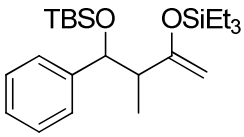
^{1}H NMR (300 MHz, , C_6D_6) δ 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.31 (dt, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1H), 4.86 – 4.76 (m, 2H), 4.69 (ddd, J = 10.3, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 3.31 (dq, J =

9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.97 – 0.90 (m, 9H), 0.63 – 0.53 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 156.3, 141.0, 132.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 111.5, 109.2, 94.3, 80.5, 55.4, 42.7, 16.4, 7.0, 5.5.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{21} H_{34} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 385.21749 found: 385.2175

(±)-9,9-Diethyl-2,2,3,3,6-pentamethyl-7-methylene-5-phenyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane (26/26')



Chemical Formula: $C_{23}H_{42}O_2Si_2$
Exact Mass: 406,27
Molecular Weight: 406,75

Following the general procedure, a 10 mL round-bottom flask was charged with methyl phenyl sulfone (102 mg, 0.650 mmol) and 2 mL of freshly distilled THF. The solution was cooled to -40 °C, and then *n*-BuLi (375 µL, 0,479 mmol) was added. The solution was stirred 20 min at the same temperature. Next, **2/2'** (188 mg, 0.479 mmol, d.r. 83:17) was added with a syringe and the solution was stirred at -40 °C for 1.5 hour. Finally, the solution was quenched with saturated ammonium chloride, extracted twice with Et_2O, dried over $MgSO_4$ and concentrated, affording 203 mg of a crude mixture. The latter was purified by chromatography using 20 g of silica gel and pentane as eluent, affording **26/26'** (106 mg, 0.261 mmol, 54%) as an 87:13 mixture of diastereoisomers.

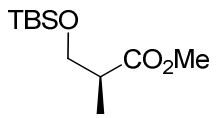
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 2.45 (quint, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 – 0.95 (m, 18H), 0.64 (qd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 6H), 0.14 (s, 3H), -0.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 160.5, 145.2, 128.1, 127.3, 127.0, 90.3, 76.7, 50.6, 26.2, 18.6, 14.2, 7.1, 5.4, -4.3, -4.8.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{23} H_{42} O_2 Na Si_2 $[M + Na]^+$: 429.26156, found: 429.2614.

The characteristic peaks for *anti* isomer were observed at δ 7.38 – 7.32 (m, 2H), 4.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 2.61 (quint, J = 7.1 Hz, 1H), 1.07 – 1.03 (m, 6H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.79 – 0.69 (m, 9H), 0.15 (s, 3H) in the ^{1}H NMR and at 160.6, 143.6, 127.5, 127.5, 90.6, 49.8, 26.2, 18.6, 14.4, 7.2, 7.1, 5.5, -4.4 in the ^{13}C NMR.

(*S*)-methyl 3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropanoate (14b)

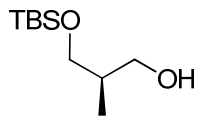


Chemical Formula: $C_{11}H_{24}O_3Si$
Exact Mass: 232,15
Molecular Weight: 232,39

A 250 mL round-bottom flask was charged with Roche ester **14a** (3.970 g, 33.6 mmol), imidazole (3.431 g, 50.4 mmol) and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum, flushed with nitrogen and 170 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 was added under nitrogen flush with a syringe. The reaction was cooled at 0°C, and TBSCl (6.077 g, 40.3 mmol) was introduced with a syringe. The nitrogen flush was stopped, and the solution was stirred at room temperature for 1 h. After completion, the reaction was treated with saturated ammonium chloride, poured in a separatory funnel and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated at reduced pressure, affording 7.768 g (33.4 mmol, 99%) of compound (**14b**), which was directly used for the next step without further purification.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 2.65 (quint.d, *J* = 7.0, 6.0 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

(*R*)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropan-1-ol (14c)

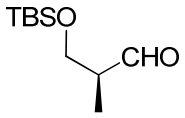


Chemical Formula: $C_{10}H_{24}O_2Si$
Exact Mass: 204,15
Molecular Weight: 204,38

A 250 mL round-bottom flask was charged with **14b** (7.764 g, 33.4 mmol) and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum, flushed with nitrogen and 100 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 was added under nitrogen flush with a syringe. The reaction was cooled at -78°C, and Dibal-H (83 mL, 83 mmol, 1M in CH_2Cl_2) was introduced with a syringe. The nitrogen flush was stopped, and the solution was stirred at -78°C for 2.5 h. After completion, the reaction was treated with a saturated solution of ammonium sodium tartrate, poured in a separatory funnel and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated at reduced pressure, affording 5.776 g (28.5 mmol, 85%) of compound (**14c**). The latter was directly used for the next step without further purification.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (ddd, *J* = 9.9, 4.4, 0.8 Hz, 1H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 2.84 (brs, 1H), 1.94 (dtt, *J* = 8.0, 7.0, 4.4 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.07 (s, 6H).

(*S*)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropanal (14d)



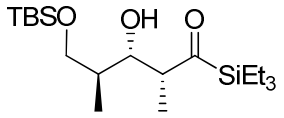
Chemical Formula: $C_{10}H_{22}O_2Si$
Exact Mass: 202,14
Molecular Weight: 202,37

A 250 mL round-bottom flask was charged with **14c** (5.772 g, 28.2 mmol), dry triethylamine (14.3 g, 141.3 mmol) and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask was sealed with a

septum, and flushed with nitrogen. Then, 170 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 and 22 mL of dry DMSO were added under nitrogen flush with a syringe. The reaction was cooled at 0°C, and SO_3.Py complex (18.00 g, 11.31 mmol) was added in small portions over a 5 min period. The nitrogen flush was stopped, and the solution was stirred at room temperature for 5 h. After completion, the reaction was treated with saturated ammonium chloride, poured in a separatory funnel and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated at reduced pressure, affording 6.162 g of crude mixture. The latter was purified by column chromatography, using 75 g of silica gel and pentane/Et_2O as eluent, affording 4.172 g (20.6 mmol, 73%, colorless oil) of aldehyde **14d**.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.77 (qd, *J* = 10.2, 5.7 Hz, 2H), 2.52 – 2.39 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.01 (s, 6H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 204.4, 48.8, 25.8, 18.2, 10.3, -5.5, -5.5.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{10}H_{22}O_2NaSi$ $[M + Na]^+$: 225.12868, found: 225.1290

(2R,3S,4S)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethyl-1-(triethylsilyl)pentan-1-one (14e/14'e)



Chemical Formula: $C_{19}H_{42}O_3Si_2$
Exact Mass: 374,27
Molecular Weight: 374,71

A 100 mL round-bottom flask was charged with $MgBr_2$ (2.200 g, 11.9 mmol, 60 mol%) and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum, flushed with nitrogen, and 2.0 mmol (10 mol%) of freshly prepared NiHCl(dppe) in 40 mL THF was introduced with a syringe under nitrogen flush. The solution was cooled to -40°C and then **14d** (4.030 g, 19.9 mmol) and 1-(triethylsilyl)prop-2-en-1-ol were successively introduced with a syringe. The nitrogen flush was then stopped; the reaction was stirred at -40°C and monitored by TLC using a 90:10 pentane/Et_2O mixture. After 28 h, the reaction was quenched by a saturated

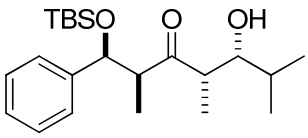
NH_4Cl solution, and the solution was diluted with Et_2O, filtered through a small pad of celite and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O, and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, affording 7.579 g of crude mixture. The latter was purified by chromatography using 200 g of silica gel (pentane /Et_2O gradient, 98:2 to 80:20), affording4.177 g (11.2 mmol, 56%) of **14e/14'e** as a 86:14 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 4.05 (dt, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (qd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 2H), 3.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.91 (qd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 1.75 (tdd, *J* = 9.5, 7.0, 5.0 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 – 0.89 (m, 18H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.72 – 0.62 (m, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 250.5, 128.4, 128.1, 127.7, 71.7, 66.4, 53.1, 38.5, 26.1, 18.5, 13.8, 7.6, 7.0, 3.0, 2.9, -5.3.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for $C_{19}H_{42}O_3NaSi_2$ $[M + Na]^+$: 397.25647, found: 397.2565
The peaks corresponding to the minor diastereoisomer were found at 4.23 – 4.16 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), -0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum and at 251.6, 75.2, 68.1, 37.0, 26.1, 18.5, 13.8, 11.6, 9.5, 7.6, 2.9, -5.4 in the ^{13}C NMR spectrum.

General procedure for Mukaiyama aldol reactions

A round-bottom flask or Schlenk tube equipped with an egg-shaped magnetic stir bar is dried with a heat gun under vacuum and then cooled to room temperature. Then, the silyl enol ether and the freshly distilled aldehyde are introduced in the flask or Schlenk tube, the latter is sealed with a septum and flushed with argon. After 5 min, CH_2Cl_2 (freshly distilled over P_2O_5) is introduced with a syringe. The solution is cooled at -78 °C and $TiCl_4$ (1M in CH_2Cl_2) is added with a syringe. The argon flush is stopped, the septum is sealed with parafilm and the reaction is stirred at -78 °C for 0.5 to 1 hour. The reaction is monitored by TLC using pentane or pentane/AcOEt 95:5 as eluent. After completion, the solution is treated with a phosphate/citrate buffer solution (pH = 7), stirred for 15 to 30 min and the solution poured into a separatory funnel. The aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated.

(±)-(1S,2S,4S,5R)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-1-phenylheptan-3-one (10)



Chemical Formula: $C_{22}H_{38}O_3Si$
Exact Mass: 378,26
Molecular Weight: 378,62

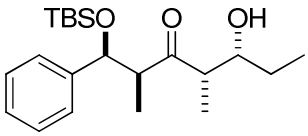
Following the general procedure, a 10 mL Schlenk tube was charged with **3a** (84 mg, 0.20 mmol), freshly distilled isobutyraldehyde (7 mg, 0.10 mmol), and a magnetic stir bar. The flask was flushed with argon and 2 mL of CH_2Cl_2 were introduced with a syringe. The solution was cooled to -78 °C and $TiCl_4$ (250 µL, 0.25 mmol) was introduced in the solution. The argon flush was then stopped, the septum was sealed with parafilm and the reaction was stirred at -78 °C for 45 min. The reaction was monitored by TLC using pentane and pentane/AcOEt 95:5 as eluent. After completion, the solution was treated with a phosphate/citrate buffer solution (pH = 7), stirred for 15 min and the solution poured into a separatory funnel. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 88 mg of crude mixture. The latter was analyzed by ^{1}H NMR and the d.r. was estimated > 95:5. The crude mixture was then purified by column chromatography, using 4.5 g of silica gel and pentane/AcOEt as eluent (99:1 to 97:3), affording 15 mg (0.040 mmol, 40%, colorless oil) of **25** as a single diastereoisomer.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.16 (m, 5H), 4.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.04 (dq, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 2.35 (brs, 1H), 2.32 (qd, J = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 1.57 – 1.45 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.46 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 217.8, 143.8, 128.2, 127.7, 127.0, 77.6, 77.2, 76.7, 76.7, 76.3, 55.3, 48.2, 30.9, 25.9, 19.3, 19.0, 18.3, 15.2, 7.2, -4.4, -4.9.

HRMS: Exact mass calculated for C_{22} H_{38} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 401.24879, found: 401.2486

(±)-(1,2-*syn*)-(2,4-*anti*)-(4,5-*syn*)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-2,4-dimethyl-1-phenylheptan-3-one (27)



Chemical Formula: $C_{21}H_{36}O_3Si$
Exact Mass: 364,24
Molecular Weight: 364,59

Following the general procedure, a 50 mL round-bottom flask was charged with **3a** (631 mg, 1.50 mmol), freshly distilled propionaldehyde (58 mg, 1.00 mmol), and a magnetic stir bar. The flask was flushed with argon and 18 mL of CH_2Cl_2 were introduced with a syringe. The solution was cooled to -78 °C and $TiCl_4$ (1.8 mL, 1.8 mmol) was introduced in the solution. The argon flush was then stopped, the septum was sealed with parafilm and the reaction was stirred at -78 °C for 45 min. The reaction was monitored by TLC using pentane and pentane/AcOEt 95:5 as eluent. After completion, the solution was treated with a phosphate/citrate buffer solution (pH = 7), stirred for 20 min and the solution poured into a separatory funnel. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 686 mg of crude mixture. The latter was analyzed by ^{1}H NMR and the d.r. was estimated to 82:18. Then, the crude mixture was purified by column chromatography, using 35 g of silica gel and pentane/AcOEt as eluent (99:1 to 97:3), affording 237 mg (0.65 mmol, 65%, colorless solid, mp. 62-64°C) of **27** as a single diastereoisomer.
It should be noticed that compound **27** *may be difficult to obtain as a solid, thus it can appear as viscous, colorless oil. Therefore, grinding the compound in the flask with a glass rod or a Pasteur pipette may be necessary to induce crystallization.*

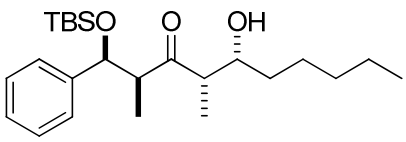
Alternatively, the compound **27** was synthesized by a Mukaiyama aldol reaction starting from enoxysilane **23**.

Following the general procedure, a 10 mL Schlenk tube was charged with **23** (132 mg, 0.30 mmol), freshly distilled propionaldehyde (12 mg, 0.20 mmol), and a magnetic stir bar. The flask was flushed with argon and 3.5 mL of CH_2Cl_2 were introduced with a syringe. The solution was cooled to -78 °C and $TiCl_4$ (350 µL, 0.35 mmol) was introduced in the solution.

The argon flush was then stopped, the septum was sealed with parafilm and the reaction was stirred at -78 °C for 45 min. The reaction was monitored by TLC using pentane and pentane/AcOEt 95:5 as eluent. After completion, the solution was treated with a phosphate/citrate buffer solution (pH = 7), stirred for 25 min and the solution poured into a separatory funnel. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 76 mg of crude mixture. The latter was analyzed by ^{1}H NMR and the d.r. was estimated to 84:16. The crude mixture was then purified by column chromatography, using 4 g of silica gel and pentane/AcOEt as eluent (99:1 to 97:3), affording 27 mg (0.074 mmol, 37%, colorless solid) of **27** as a single diastereoisomer.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 – 7.16 (m, 5H), 4.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.68 (ddd, J = 8.2, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 3.02 (dq, J = 8.7, 6.9 Hz, 1H), 2.25 (qd, J = 7.1, 2.9 Hz, 1H), 2.16 (brs, 1H), 1.42 – 1.31 (m, 1H), 1.28 – 1.18 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (m, 12H), 0.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.24 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 218.1, 143.8, 128.2, 127.7, 127.0, 76.4, 72.6, 55.5, 50.1, 27.1, 25.9, 18.3, 15.1, 10.5, 7.7, -4.4, -4.9.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{21} H_{36} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 387.23259, found: 387.2329.

(±)-(1,2-*syn*)-(2,4-*anti*)-(4,5-*syn*)-1-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-5-hydroxy-2,4-dimethyl-1-phenyldecan-3-one (28)



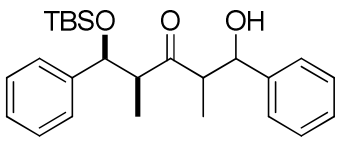
Chemical Formula: $C_{24}H_{42}O_3Si$
Exact Mass: 406,29
Molecular Weight: 406,67

Following the general procedure, a 10 mL Schlenk tube was charged with **3a** (126 mg, 0.30 mmol), freshly distilled hexanal (20 mg, 0.20 mmol), and a magnetic stir bar. The flask was flushed with argon and 3.5 mL of CH_2Cl_2 were introduced with a syringe. The solution was cooled to -78 °C and $TiCl_4$ (350 µL, 0.35 mmol) was introduced in the solution. The argon

flush was then stopped, the septum was sealed with parafilm and the reaction was stirred at -78 °C for 45 min. The reaction was monitored by TLC using pentane and pentane/AcOEt 95:5 as eluent. After completion, the solution was treated with a phosphate/citrate buffer solution (pH = 7), stirred for 15 min and the solution poured into a separatory funnel. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 134 mg of crude mixture. The latter was analyzed by ^{1}H NMR and the d.r. was estimated to 82:18. The crude mixture was then purified by column chromatography, using 6.5 g of silica gel and pentane/AcOEt as eluent (99:1 to 97:3), affording 56 mg (0.138 mmol, 69%, pale yellow oil) of **28** as a single diastereoisomer.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.15 (m, 5H), 4.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J = 7.9, 4.5, 2.8 Hz, 1H), 3.02 (dq, J = 8.7, 6.9 Hz, 1H), 2.34 (brs, 1H), 2.22 (dq, J = 7.2, 2.9 Hz, 1H), 1.40 – 1.11 (m, 11H), 0.90 – 0.80 (m, 12H), 0.46 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.25 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 218.0, 143.8, 128.2, 127.6, 127.0, 76.4, 71.1, 55.5, 50.5, 34.2, 31.8, 25.9, 25.8, 22.7, 18.3, 15.1, 14.1, 7.9, -4.4, -4.9.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{24} H_{42} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 429.27954, found: 429.2793

(±)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-2,4-dimethyl-1,5-diphenylpentan-3-one (29/29')



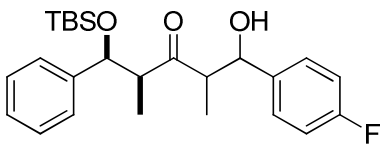
Chemical Formula:
$C_{25}H_{36}O_3Si$
Exact Mass: 412,24
Molecular Weight: 412,64

Following the general procedure, a 5 mL round-bottom flask was charged with **3a** (84 mg, 0.20 mmol), freshly distilled benzaldehyde (13 mg, 0.12 mmol), and a magnetic stir bar. The flask was flushed with argon and 2 mL of CH_2Cl_2 were introduced with a syringe. The

solution was cooled to -78 °C and $TiCl_4$ (200 µL, 0.22 mmol) was introduced in the solution. The argon flush was then stopped, the septum was sealed with parafilm and the reaction was stirred at -78 °C for 35 min. The reaction was monitored by TLC using pentane and pentane/AcOEt 95:5 as eluent. After completion, the solution was treated with a phosphate/citrate buffer solution (pH = 7), stirred for 15 min and the solution poured into a separatory funnel. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 91 mg of crude mixture. The latter was analyzed by ^{1}H NMR and the d.r. was estimated to 78:22. The crude mixture was then purified by column chromatography, using 4.5 g of silica gel and pentane/AcOEt as eluent (99:1 to 97:3), affording 30 mg (0.138 mmol, 61%, pale yellow oil) of **29/29'** as a 93:7 mixture of diastereoisomers.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.17 (m, 10H), 4.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.96 (dq, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 2.71 (brs, 1H), 2.58 (qd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.41 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.24 (s, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 217.4, 143.8, 142.1, 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 127.1, 126.1, 76.3, 73.4, 56.0, 53.3, 25.9, 18.3, 14.7, 8.8, -4.4, -4.9.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{25} H_{36} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 435.23314, found: 435.2332.
The characteristic peaks for the minor diastereoisomer were found at 4.80 – 4.76 (m, 1H), 3.06 (quint, J = 7.0 Hz, 1H), 2.47 (dq, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), -0.21 (s, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum. *Due to their weak relative intensity respective to the baseline, the ^{13}C signals corresponding to the minor diastereoisomer were not attributed.*

(±)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-2,4-dimethyl-1-phenylpentan-3-one (30/30')

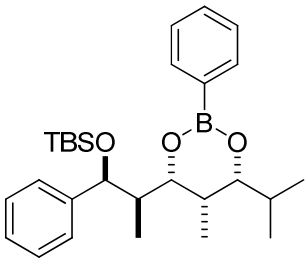


Chemical Formula:
$C_{25}H_{35}FO_3Si$
Exact Mass: 430,23
Molecular Weight: 430,63

Following the general procedure, a 10 mL Schlenk tube was charged with **3a** (126 mg, 0.30 mmol), freshly distilled 4-fluorobenzaldehyde (25 mg, 0.20 mmol), and a magnetic stir bar. The flask was flushed with argon and 3.5 mL of CH_2Cl_2 were introduced with a syringe. The solution was cooled to -78 °C and $TiCl_4$ (350 µL, 0.35 mmol) was introduced in the solution. The argon flush was then stopped, the septum was sealed with parafilm and the reaction was stirred at -78 °C for 50 min. The reaction was monitored by TLC using pentane and pentane/AcOEt 95:5 as eluent. After completion, the solution was treated with a phosphate/citrate buffer solution (pH = 7), stirred for 15 min and the solution poured into a separatory funnel. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 151 mg of crude mixture. The latter was analyzed by ^{1}H NMR and the d.r. was estimated to 79:21. The crude mixture was then purified by column chromatography, using 7.5 g of silica gel and pentane/AcOEt as eluent (99:1 to 98:2), affording 60 mg (0.139 mmol, 70%, colorless oil) of **30/30'** as a mixture of diastereoisomers in 88:12 ratio.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 – 7.16 (m, 7H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 4.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.93 (dq, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 2.55 (qd, *J* = 7.1, 4.5 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.24 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 217.3, 163.8, 160.5, 143.7, 137.9, 137.8, 128.2, 127.8, 127.7, 127.10, 127.07, 115.3, 115.0, 76.2, 72.8, 56.0, 53.2, 25.9, 18.3, 14.7, 8.8, -4.4, -4.9.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{25} H_{35} O_3 F Na Si $[M + Na]^+$: 453.22317, found: 453.2232.
The characteristic peaks for the minor diastereoisomer were found at 4.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.38 (dq, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.22 (s, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum and at 217.7, 164.0, 160.7, 143.2, 137.5, 137.4, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.2, 115.4, 115.3, 115.1, 115.0, 76.7, 76.2, 75.5, 72.8, 55.0, 54.3, 30.5, 29.8, 14.3, 13.8 in the ^{13}C NMR spectrum.

(±)-(1,2)-*syn*-(2,3)-*anti*-(3,4)-*syn*-(4,5)-*syn*-tert-butyl(2-(6-isopropyl-5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)-1-phenyl-propoxy)dimethylsilane (13)



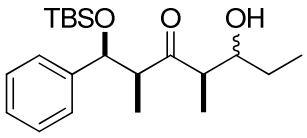
Chemical Formula: $C_{28}H_{43}BO_3Si$
Exact Mass: 466,31
Molecular Weight: 466,54

A 10 mL round-bottom flask was charged with **13** (76 mg, 0.201 mmol) and a magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum, flushed with nitrogen and 2 mL of freshly distilled Et_2O were introduced with a syringe. The reaction was cooled to -78 °C and 1 mL (1 mmol) of Dibal-H (1M in THF) was introduced. The nitrogen flush was then stopped and the reaction was stirred at -78 °C for 3.5 hours. The reaction was monitored by TLC using pentane/AcOEt 90:10 as eluent. The solution was then treated with a saturated solution of ammonium sodium tartrate and diluted with Et_2O. The solution was stirred for 1 hour, poured in a separatory funnel, and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 87 mg of crude mixture. The latter was purified by column chromatography, using 4.5 g of silica gel and pentane/AcOEt as eluent (98:5:1.5 to 97:3), affording 1,3-diol **12/12'** (62 mg, 0.163 mmol, 81%, viscous oil) as an inseparable 65:35 mixture of diastereoisomers. The compound was directly used for the next step without further purification or optimization.

A 5 mL round-bottom flask was charged with **12/12'** (62 mg, 0.163 mmol, d.r. 65:35), $PhB(OH)_2$ (24 mg, 0.197 mmol) and a magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum and flushed with nitrogen. Then 1.5 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 was introduced with a syringe and the solution was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was monitored by TLC using pentane/Et_2O 98:2 as eluent. After completion, the magnetic stir bar was removed and the solution concentrated, affording 89 mg of crude mixture. The latter was purified by column chromatography, using 9 mL of silica gel and pentane/Et_2O as eluent (100:0 to 99.8:0.2 gradient), affording 24 mg of borinate **13** (0.051 mmol, 32%, white solid, m.p 116°C) as a single diastereoisomer.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.49 – 7.29 (m, 7H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 1.87 – 1.64 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 145.2, 134.2, 130.7, 127.8, 127.7, 126.6, 126.5, 82.6, 77.4, 72.1, 45.0, 31.8, 31.0, 26.2, 20.1, 18.5, 18.1, 7.2, 3.7, -4.3, -4.9.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{28} H_{43} O_3 ^{11}B Na Si $[M + Na]^+$: 489.29667, found: 489.2969.

(±)-1-(tert-butyldimethylsilyl)oxy-5-hydroxy-2,4-dimethyl-1-phenylheptan-3-one (31/31')



Chemical Formula: $C_{21}H_{36}O_3Si$
Exact Mass: 364,24
Molecular Weight: 364,59

Following the general procedure, a 5 mL round-bottom flask was charged with **4** (78 mg, 0.185 mmol), freshly distilled propionaldehyde (7 mg, 0.123 mmol), and a magnetic stir bar. The flask was flushed with argon and 2 mL of CH_2Cl_2 were introduced with a syringe. The solution was cooled to -78 °C and $TiCl_4$ (0.2 mL, 0.2 mmol) was introduced in the solution. The argon flush was then stopped, the septum was sealed with parafilm and the reaction was stirred at -78 °C for 45 min. The reaction was monitored by TLC using pentane and pentane/AcOEt 95:5 as eluent. After completion, the solution was treated with a phosphate/citrate buffer solution (pH = 7), stirred for 15 min and the solution poured into a separatory funnel. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2, and the combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 77 mg of crude mixture. The latter was analyzed by ^{1}H NMR and the d.r. was estimated to 84:16. Then, the crude mixture was purified by column chromatography, using 4 g of silica gel and pentane/AcOEt as eluent (99:1 to 97:3), affording 31 mg (0.085 mmol, 69%) of **31/31'** as an 84:16 mixture of diastereoisomers.

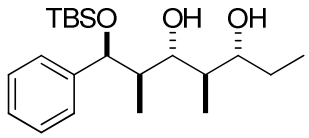
31: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.19 (m, 5H), 4.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.29 (quint, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.05 (dq, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 2.22 (dq, *J* = 7.3, 5.9 Hz, 1H), 2.15 (brs, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8, 3H), 1.09 – 0.98 (m, 5H), 0.85 (s, 9H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 218.5, 143.4, 128.3, 127.8, 127.2, 77.6, 77.2, 76.7, 76.6, 74.8, 55.3, 51.8, 27.0, 25.9, 18.3, 15.0, 13.7, 10.0, -4.4, -4.9.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{21} H_{36} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 387.23314, found: 387.2331.

The characteristic peaks for the minor diastereoisomer **32** were found at 4.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.85 (qd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), -0.24 (s, 3H) in the ^{1}H NMR spectrum and at 219.4, 128.4, 128.0, 126.9, 77.6, 77.4, 77.2, 76.7, 71.3, 55.4, 50.4, 29.8, 26.2, 25.9, 15.3, 10.3, 8.2, -4.4, -4.9 in the ^{13}C NMR spectrum.

(±)-(1,2)-*syn*-(2,3)-*anti*-(3,4)-*anti*-(4,5)-*anti*-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-1-phenylheptane-3,5-diol (36)



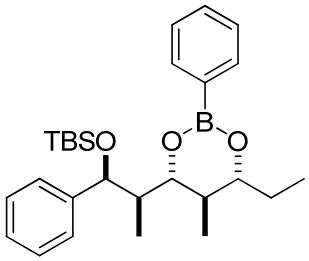
Chemical Formula: $C_{21}H_{38}O_3Si$
Exact Mass: 366,26
Molecular Weight: 366,61

A 5 mL round-bottom flask was charged with **31** (36 mg, 0.10 mmol, pure *syn* isomer) and an egg-shaped magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum and flushed with nitrogen. Then 0.7 mL of freshly distilled Et_2O was introduced, the solution was cooled to -78 °C and 300 µL (0.3 mmol) of Dibal-H (1M in THF), were introduced. The nitrogen flush was then stopped and the reaction was stirred at -78 °C for 3 hours. The reaction was monitored by TLC using pentane/AcOEt 90:10 as eluent. The solution was then treated with a saturated solution of ammonium sodium tartrate and diluted with Et_2O. The solution was stirred for 30 min, poured in a separatory funnel, and the aqueous phase was extracted three times with

Et_2O. The combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 38 mg of crude mixture. The latter was purified by column chromatography, using 2 g of silica gel and pentane/AcOEt as eluent (98:5:1.5 to 97:3), affording 24 mg (0.065 mmol, 65%) of **36** as a single diastereoisomer. In addition, 11 mg (0.030 mmol, 30%) of **31** was recovered.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.22 (m, 5H), 5.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.67 (td, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 2.04 (dqd, J = 9.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.86 (hex, J = 7.1 Hz, 1H), 1.70 (dqd, J = 13.7, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 1.52 – 1.44 (m, 1H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.95 – 0.91 (m, 12H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), -0.28 (s, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 142.4, 128.0, 127.4, 126.8, 81.9, 77.5, 77.2, 77.0, 76.8, 76.6, 41.9, 40.5, 27.5, 26.0, 18.1, 14.4, 11.8, 9.5, -4.0, -4.7.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{21} H_{38} O_3 Na Si $[M + Na]^+$: 389.24879, found: 389.2490

(±)-(1,2)-*syn*-(2,3)-*anti*-(3,4)-*anti*-(4,5)-*anti*-tert-butyl(2-(6-ethyl-5-methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)-1-phenylpropoxy)-dimethylsilane (37)



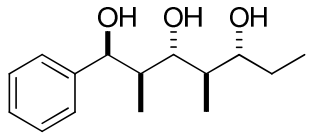
Chemical Formula: $C_{27}H_{41}BO_3Si$
Exact Mass: 452,29
Molecular Weight: 452,51

A 5 mL round-bottom flask was charged with **36** (21 mg, 0.057 mmol) $PhB(OH)_2$ (8 mg, 0.069 mmol) and a magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum and flushed with nitrogen. Then 1 mL of freshly distilled CH_2Cl_2 was introduced with a syringe and the solution was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was monitored by TLC using pentane/Et_2O 98:2 as eluent. After completion, the magnetic stir bar was removed and

the solution concentrated, affording 30 mg of crude mixture. The latter was purified by column chromatography, using 1.5 g of silica gel and pentane/Et_2O as eluent (100:0 to 98:2 gradient), affording 20 mg of borinate **37** (0.044 mmol, 78%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.14 (m, 5H), 4.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H), 3.52 (ddd, *J* = 8.8, 7.3, 3.2 Hz, 1H), 2.13 (quint.d, *J* = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.09 – 0.98 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.87 – 0.83 (m, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.24 (s, 3H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.2, 134.0, 130.6, 128.0, 127.7, 127.3, 127.2, 80.1, 77.6, 75.3, 44.9, 36.0, 27.1, 26.1, 18.3, 15.4, 14.5, 8.8, -4.3, -4.8.
HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{27} H_{41} O_3 ^{11}B Na Si $[M + Na]^+$: 475.28157, found: 475.2820

(±)-(1,2)-*syn*-(2,3)-*anti*-(3,4)-*anti*-(4,5)-*anti*-2,4-dimethyl-1-phenylheptane-1,3,5-triol (39)



Chemical Formula: $C_{15}H_{24}O_3$
Exact Mass: 252,17
Molecular Weight: 252,35

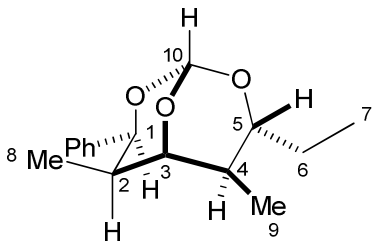
A 5 mL round-bottom flask was charged with **37** (18 mg, 0.040 mmol), NH_4F (14 mg, 0.40 mmol) an egg-shaped magnetic stir bar and 1 mL of THF. The solution was stirred for 10 min and then 200 µL of TBAF (1M in THF, 0.200 mmol) was introduced in the flask. The reaction was stirred for 1 hour, and monitored by TLC using pentane/Et_2O 98:2 as eluent. After completion, 0.5 mL of EtOH were introduced, followed by 0.5 mL of 10% NaOH solution and 0.5 mL of 35% H_2O_2 solution. The solution was stirred for 1 hour, and monitored by TLC using pentane/acetone 80:20 as eluent. After completion, the solution was treated with brine and extracted four times with Et_2O. The combined organic fractions were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated, affording 19 mg of crude mixture. The latter was purified by column chromatography, using 1 g of silica gel and pentane/acetone as eluent (95:5 to 90:10 gradient), affording 6 mg of triol **39** (0.024 mmol, 67%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.28 (m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.68 (brs, 1H), 1.51 (ddd, *J* = 14.0, 7.8, 7.1 Hz, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143.6, 128.2, 126.9, 125.7, 82.9, 79.1, 77.6, 77.2, 76.7, 72.8, 40.9, 40.2, 28.0, 13.5, 10.6, 9.2.

HRMS (ESI+ve) Exact mass calculated for C_{15} H_{24} O_3 Na $[M + Na]^+$: 275.16231, found: 275.1622

(±)-(1R,3R,4R,5R,6R,7S)-3-ethyl-4,6-dimethyl-7-phenyl-2,8,9-trioxabicyclo[3.3.1]nonane (40)



Chemical Formula: $C_{16}H_{22}O_3$
Exact Mass: 262,16
Molecular Weight: 262,34

A 5 mL test tube containing **39** (5 mg, 0.020 mmol) was charged with trimethyl orthoformate (8 mg, 0.075 mmol), an egg-shaped magnetic stir bar and 1 mL of freshly distilled CH_2Cl_2. The tube was sealed with a septum and flushed with argon for 2 min. Then a spatula tip of camphorsulfonic acid was added, and the reaction stirred for 4 hours. The reaction progress was monitored by TLC, using pentane/Et_2O 95:5 as eluent. After completion, the reaction was quenched with one drop of triethylamine and concentrated *in vacuo*, affording 8 mg of crude mixture. The latter was purified by column chromatography, using 1 g of silica gel and pentane/Et_2O as eluent (95:5 to 90:10 gradient), affording 3 mg of orthoester **40** (0.011 mmol, 57%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.69 (s, 1H), 3.59 (dd, *J* = 3.4, 1.4 Hz, 1H), 3.49 (ddd, *J* = 10.7, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 2.11 (dqd, *J* = 10.0, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 1.80 (dtd, *J* =

14.3, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 1.76 – 1.71 (m, 1H), 1.56 – 1.50 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 140.4, 128.2, 126.9, 125.5, 106.8, 79.0, 74.7, 66.9, 41.3, 39.3, 30.5, 29.9, 25.6, 18.3, 12.6, 10.0.

HRMS (ESI +ve) Exact mass calculated for C_{16} H_{22} O_3 Na $[M + Na]^+$: 285.14611, found: 285.1464

Conclusion générale

Le travail de recherche entrepris au début de cette thèse sur le développement de la réaction tandem d'isomérisation-aldolisation s'inscrit dans la continuité des travaux précédents effectués sur ce thème dans notre équipe[102]. Notre premier objectif était alors de mettre au point une version asymétrique catalytique de cette réaction. Pour cela, nous avons choisi de remplacer le co-catalyseur $MgBr_2$ par des complexes chiraux énantiopurs, afin de transférer leur chiralité sur le produit de la réaction. Les substrats utilisés ont été des α–hydroxyallylsilanes, conduisant par cette voie à des β–hydroxyacylsilanes[103]. La stratégie employée a cependant échoué, d'une part en raison d'un phénomène d'empoisonnement mutuel des deux catalyseurs, d'autre part en raison de la relative efficacité de la réaction d'aldolisation en présence du seul catalyseur au nickel. Ces obstacles nous ont contraints à abandonner nos recherches sur ce thème. De manière plus marginale, nous avons effectué des tentatives d'aldolisation directe entre des acylsilanes et le benzaldéhyde, en utilisant divers réactifs en quantité stœchiométrique ou catalytique, dans des conditions acides ou basiques. Pour la plupart, ces réactions n'ont pas donné le produit désiré en raison de la faible réactivité des acylsilanes, à l'exception notable de l'aldolisation directe par $TiCl_4$.

Par ailleurs, nous avons entamé un travail de recherche avec l'intention de valoriser les α-hydroxyallylsilanes à des fins synthétiques ; en effet, ces composés sont assez peu utilisés bien que leur synthèse soit assez simple. Notamment, nous avons remarqué que les α–hydroxyallylsilanes peuvent être transformés en aldols α–silylés par époxydation, avec d'excellents rendements et une parfaite stéréosélectivité. Nous avons donc cherché à tirer profit de cette réaction pour synthétiser une série d'aldols par une voie complémentaire à l'isomérisation-aldolisation. Néanmoins, la fonctionnalisation de ces composés sensibles s'est avérée beaucoup plus difficile que prévu ce qui en limite fortement le potentiel synthétique. Nous avons également utilisé un α-hydroxyallylsilane pour effectuer des réactions d'allylation radicalaire sur un β–cétoester. Le produit de la réaction est un aldéhyde α–silylé dont la structure rappelle celle obtenue par réaction d'époxydation. Bien que cette réaction n'ait pas actuellement d'application synthétique évidente, ce résultat nous a permis de déduire le mécanisme de formation de ce produit et ainsi de mieux comprendre la réactivité des α–hydroxyallylsilanes.

---

[102] a) Thèse de David Cuperly, Université de Rennes 1, Octobre **2004** ; b) Thèse de Julien Petrignet, Université de Rennes 1, Octobre **2007** ; c) Thèse de Dinh Hung Mac, Université de Rennes 1, Décembre **2009**.
[103] Pavan Kumar Reddy, G.; Satyanarayana Reddy, J.; Das, S.; Roisnel, T.; Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Org. Lett.* **2013**,*15*, 1524 - 1527.

Ensuite, nous avons consacré nos efforts à tirer profit des propriétés particulières des acylsilanes afin de valoriser leur utilisation en synthèse. Considérant que les acylsilanes sont des équivalents synthétiques d'aldéhydes, nous avons entamé une recherche visant à transformer les β–hydroxyacylsilanes en aldols, et ainsi effectuer des réactions d'isomérisation-aldolisation itératives. Après une longue phase d'optimisation, nous avons réussi à effectuer cette réaction dans des conditions très douces, obtenant d'excellents rendements et puretés y compris avec des produits hautement sensibles. Ainsi, ces composés ont pu être utilisés -sans purification supplémentaire- comme substrats pour des réactions d'isomérisation-aldolisation itératives. Des analyses par cristallographie aux rayons X nous ont permis de déterminer la configuration préférentielle *syn*/*anti*/*syn* de la stéréotétrade ainsi formée. Pour illustrer cette stratégie, nous avons synthétisé avec succès un intermédiaire de la pironetine, un produit naturel de la famille des polypropionates.[104]

Dans une quatrième partie, nous avons décidé de proposer une approche complémentaire à la précédente, en transformant cette fois les acylsilanes en partenaires nucléophiles de la réaction d'aldolisation. Nous avons pour cela utilisé les méthodes de la littérature afin de synthétiser des éthers d'énol silylés en une étape à partir de β–hydroxyacylsilanes protégés. Ainsi, nous avons pu synthétiser des éthers d'énol silylés *Z* et *E* en fonction des conditions employées. De plus, nous avons évalué la compatibilité de la méthode en modifiant d'autres paramètres, dont la nature du groupes protecteurs, du silane et du substituant introduit. Nous avons ensuite utilisé un substrat modèle pour effectuer des réactions de Mukaiyama, puis nous avons mis en évidence par analyse NOESY et par cristallographie aux rayons X la configuration des nouveaux centres asymétriques créés. Nous avons étendu cette stratégie à une série de réactions de Mukaiyama avec différents aldéhydes et les deux énoxysilanes de configuration *E* et *Z*. La configuration inhabituelle des nouveaux centres asymétriques crées nous a permis de mettre en évidence le rôle clé joué par le substituant silylé sur la stéréosélectivité de la réaction. Pour expliquer les résultats obtenus, nous avons formulé une hypothèse sur la structure de l'état de transition impliqué lors de la formation de la liaison C-C. Outre l'extension de la synthèse d'énoxysilanes à partir d'acylsilanes, ce travail d'investigation nous a permis de découvrir la stéréosélectivité inattendue de la réaction de Mukaiyama.

[104] Ruiz, J.; Murthy, A. S. ; Roisnel, T.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2364-2375.

Les résultats des deux derniers chapitres ont montré une forte complémentarité des deux approches, qui prouvent que les acylsilanes sont des composés extrêmement utiles pour effectuer des réactions d'aldolisation grâce à leur grande polyvalence. De plus, leur réactivité particulière -notamment les réactions de type *umpolung*- indique que les acylsilanes présentent encore un très riche potentiel d'applications synthétiques.

VU :

Le Directeur de Thèse

GREE René

VU :

Le Responsable de l'École Doctorale

VU pour autorisation de soutenance

Rennes, le

Le Président de l'Université de Rennes 1

Guy CATHELINEAU

VU après soutenance pour autorisation de publication :

Le Président de Jury,

Résumé

La réaction d'aldolisation est une des méthodes les plus importantes et plus utilisées pour former des liaisons C-C. La réaction tandem d'isomérisation-aldolisation catalytique d'alcools allyliques permet d'effectuer cette réaction avec de nombreux avantages synthétiques et nous avons préparé par ce moyen des β–hydroxyacylsilanes à partir d'α–hydroxyallylsilanes. Tout d'abord, nous avons cherché à mettre au point une version catalytique asymétrique de cette réaction tandem et nous avons aussi synthétisé des β–hydroxyacylsilanes par aldolisation directe. Ensuite, nous avons utilisé des α–hydroxyallylsilanes pour préparer des aldols α–silylés au moyen de réactions d'époxydation. Dans une troisième partie, nous avons synthétisé des aldols à partir de β–hydroxyacylsilanes protégés de manière simple et efficace, ce qui nous a permis d'effectuer des réactions d'aldolisation itératives. Nous avons illustré le potentiel de cette méthode par la synthèse d'un fragment de (±)-pironetine. Enfin, nous avons synthétisé, à partir des mêmes β–hydroxyacylsilanes protégés, des éthers d'énol silylés qui ont été ensuite utilisés avec succès comme substrats pour des réactions de Mukaiyama.

Abstract

The aldol reactions is one of the most important and commonly used methods to form C-C bonds. The catalytic tandem isomerization-aldol reaction of allylic alcohols allows to perform this reaction with many synthetic advantages. Thus, we have prepared by this method β–hydroxyacylsilanes from α–hydroxyallylsilanes. First, we have attempted to develop a catalytic asymmetric version of this reaction, and also to synthesize β–hydroxyacylsilanes by direct aldol reaction. Then, we used α–hydroxyallylsilanes to prepare α–silyl aldols trough epoxidation reactions. Next, we synthesized aldols from protected β–hydroxyacylsilanes in a simple and efficient fashion which allowed us to perform iterative aldol reactions. We have illustrated the potential of this method by the synthesis of a fragment of (±)-pironetine. Finally, we have synthesized, from the same protected β–hydroxyacylsilanes, silyl enol ethers that next have been used successfully as substrates for Mukaiyama aldol reactions.

Mots-clés : aldolisation / acylsilanes / allylsilanes / isomérisation / polypropionates / Mukaiyama / diastéréosélectivité / nickel