

Université de Montréal

*Additions nucléophiles sur aldéhydes, cétones et métallocétimines:  
préparation de glycols et d'acides aminés quaternaires*

par

Christophe Mellon

Département de chimie  
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
*Philosophiæ Doctor* (Ph.D.)  
en chimie



Université de Montréal

Bibliothèque

29 août 1997

© Christophe Mellon, 1997



QD

3

U54

1998

v.023

Université de Montréal

Administration des bibliothèques, Centre de documentation  
Préparation de guides et à accès ouvert, quinzaine

par

Christophe Melan

Département de chimie  
Faculté des arts et des sciences

Travaux présentés à l'École des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Philosophie (niveau baccalauréat)  
en chimie

2000

© Université de Montréal



## IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal  
Faculté des arts et des sciences

Cette thèse intitulée  
*Additions nucléophiles sur aldéhydes, cétones et métalloécétimines:*  
*préparation de glycols et d'acides aminés quaternaires*

Présentée par :  
Christophe Mellon  
a été évaluée par le jury composé  
des personnes suivantes:

Président-rapporteur:	James D. Wuest
Directeur de recherche:	André B. Charette
Membre du jury:	William D. Lubell
Examineur externe:	Ghislain Deslongchamps
Représentant de l'examineur externe:	Herman Dugas
Représentant du doyen	Réjean Morin

Thèse acceptée le : 14 septembre 1998

## *Sommaire*

Dans la première partie, nous voulons démontrer qu'il est possible d'utiliser un complexe tridentate pour contrôler la diastéréosélectivité lors de l'addition de nucléophiles sur un carbonyle. Le complexe doit ramener la source de chiralité à proximité du carbonyle qui en est éloignée. L'originalité de l'auxiliaire proposé repose sur l'utilisation d'un acétal pour lier le substrat à l'auxiliaire et sur l'utilisation d'une même source de chiralité pour créer l'une ou l'autre des configurations au centre nouvellement formé. Ceci peut se faire de deux façons: un simple changement de groupement protecteur permet d'exploiter un chélate tridentate alternatif et, plus subtil encore, le changement de la stéréochimie acétale donne accès à une pseudo image-miroir de l'auxiliaire. Pour la synthèse de l'auxiliaire optiquement pur, une première voie utilise l'acide glutamique et la seconde l'arabinose. La résolution enzymatique offre aussi une alternative très efficace à la synthèse asymétrique de l'auxiliaire chiral. Nos efforts afin de recycler efficacement l'auxiliaire se sont montrés vains. La quête d'un auxiliaire plus simple, reposant toujours sur ce principe de complexe tridentate, a mené à quelque chose de moins élégant mais beaucoup plus efficace. Finalement, l'étude RMN  $^1\text{H}$  des complexes tridentates invoqués indique que ces derniers sont présents dans tous les auxiliaires sélectifs.

Dans la seconde partie, nous voulons exploiter l'expérience acquise pour mettre au point une méthode donnant accès à des amino-alcools au lieu de diols. Les méthodes d'accès aux acides aminés quaternaires sont passées en revue dans le chapitre 5 afin de situer notre méthode dans son contexte. Notre méthode repose sur la chélation pour contrôler la stéréochimie d'un lien double carbone-azote. L'auxiliaire chiral développé en première partie s'étant montré très sélectif lors d'additions nucléophiles sur les cétones, il semblait possible d'étendre la méthodologie aux analogues azotés correspondants. Cependant, les limites de l'auxiliaire optimal développé en première partie ne permettaient d'appliquer à notre système les conditions rapportées dans la littérature pour l'addition de nucléophiles



sur une métallocétimine. Cette situation a forcé la mise au point d'une nouvelle réactivité. En effet, il a été découvert que des organotitanes peuvent réagir sur une métallocétimine dérivée de l'addition d'un organométallique sur un nitrile alpha-oxygéné. L'application de cette nouvelle méthodologie a conduit à des amino-alcools *O*-protégés avec des diastéréosélectivités modestes. En utilisant la chélation bidentate au lieu de la chélation tridentate sur un support chiral éprouvé, plutôt que sur notre auxiliaire, nous avons pu accéder aux amino-alcools avec de très hautes diastéréosélectivités et de bons rendements. Un des amino-alcools est converti en un acide aminé dans des conditions très douces et avec d'excellents rendements.

- MOTS-CLÉS:
- Additions nucléophiles
  - Hydroxy-aldéhyde
  - Acétal
  - Nitriles
  - Cyanohydrines
  - Amines
  - Acides aminés quaternaires

## *Table des matières*

	Page
Sommaire	I
Table des matières	III
Liste des figures	XII
Liste des tableaux	XIV
Liste des schémas	XVI
Liste des abréviations	XX
Remerciements	XXII
Dédicace	XXIV
<b>PARTIE I</b>	
<b>ADDITIONS DIASTÉRÉOSÉLECTIVES DE NUCLÉOPHILES SUR DES ALDÉHYDES ET DES CÉTONES ALPHA-HYDROXYLÉES</b>	1
<b>CHAPITRE 1</b>	
<i>Introduction: préparation et importance des diols-1,2</i>	1
1.1. Ubiquité des diols-1,2 terminaux et de leurs versions oxydées	1
1.2. Approche chiron aux diols vicinaux	1
1.3. Synthèse asymétrique à partir d'oléfines	2
1.3.1. Hydroxylations asymétriques	2
1.3.2. Ouvertures d'époxydes	2
1.4. Additions nucléophiles sur des carbonyles	3
1.4.1. Contrôle par chélation	3
1.4.2. Accès aux diols-1,2 terminaux par additions diastéréosélectives de nucléophiles	4
1.4.2.1. Additions sur un système glyoxylique	4

1.4.2.2. Additions sur un système exploitant un centre chiral adjacent temporaire	5
1.4.3. Additions énantiosélectives de nucléophiles sur un carbonyle	6
1.4.3.1. Utilisation de réactifs et promoteurs chiraux	7
1.4.3.2. Utilisation de catalyseurs chiraux	8
1.5. Approche proposée dans cette thèse	9
<b>CHAPITRE 2</b> <i>Élaboration de l'auxiliaire chiral</i>	12
2.1. Introduction	12
2.2. Concrétisation du concept à la forme	12
2.3. Avantages et problèmes potentiels du système proposé par rapport aux systèmes d'auxiliaires existants	13
2.3.1. Avantages du système proposé par rapport aux systèmes glyoxyliques	13
2.3.2. Avantages du système proposé par rapport aux systèmes reposant sur un centre chiral temporaire adjacent	13
2.3.3. Un seul auxiliaire pour accéder aux deux formes énantiomères du diol-1,2	14
2.3.4. Problèmes potentiels de l'auxiliaire	15
2.4. Détermination des éléments structuraux optimaux et optimisation	16
2.4.1. Préparation du squelette de l'auxiliaire racémique	16
2.4.2. Système de départ	17
2.4.3. Optimisation du groupe protecteur	17
2.4.4. Optimisation de l'acide de Lewis	18

2.4.5.	Optimisation de la température de réaction	19
2.4.6.	Élimination des problèmes de reproductibilité et amélioration des diastéréosélectivités	20
2.4.7.	Additions nucléophiles afin d'exposer l'autre face du carbonyle dans les conditions optimales	22
2.5.	La préparation de l'auxiliaire optiquement actif	23
2.5.1.	Résolution chromatographique	23
2.5.1.1.	Aglycone chirale	23
2.5.1.2.	Résolution via un ester chiral sur l'oxygène en C-2	25
2.5.2.	Résolution cinétique	26
2.5.2.1.	Acylation diastéréosélective	26
2.5.2.2.	Résolution enzymatique	26
2.5.3.	Synthèses énantiosélectives de l'auxiliaire chiral	27
2.5.3.1.	Préparation à partir de l'acide glutamique naturel	28
2.5.3.2.	Approche chiron à partir de l'arabinose	31
2.6.	Conclusion	33
<b>CHAPITRE 3</b>	<b><i>Résultats d'additions diastéréosélectives et évolution de l'auxiliaire chiral</i></b>	<b>35</b>
3.1.	Résultats d'additions de réactifs de Grignard sur l'auxiliaire <i>trans</i> <b>39</b>	35
3.1.1.	Résultats des additions de réactifs de Grignard et effets de solvants	35
3.1.2.	Clivage des produits obtenus	38
3.1.3.	Configuration absolue des produits obtenus	39

3.2.	Résultats des auxiliaires exposant l'autre face du carbonyle	40
3.3.	Conclusions concernant l'auxiliaire tétrahydropyranyle chiral	40
3.4.	L'évolution vers d'autres auxiliaires chiraux	41
3.4.1.	Choix de stratégies possibles	41
3.4.2.	Auxiliaires chiraux dérivés de sucres	41
3.4.3.	Auxiliaire chiral dérivé du cyclohexanediol	43
3.4.3.1.	Préparation	43
3.4.3.2.	Réactions d'additions nucléophiles sur l'auxiliaire dérivé du cyclohexanediol	44
3.4.3.3.	Clivage de l'auxiliaire dérivé du cyclohexanediol	45
3.4.4.	Auxiliaire dérivé du stilbène: 1,2-diphényléthanediol	46
3.4.4.1.	Préparation d'un auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol	46
3.4.4.2.	Réactions d'additions nucléophiles sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol	47
3.4.4.3.	Clivage de l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol	51
3.4.5.	Conclusions concernant le 1,2-diphényléthanediol comme auxiliaire chiral	52
3.5.	Auxiliaires régénérés lors de l'étape du clivage	52
3.5.1.	Concept de l'auxiliaire di- <i>p</i> -méthoxyphnylméthyle	52
3.5.2.	Préparation de l'auxiliaire analogue au trityle	53
3.5.3.	Résultats d'additions nucléophiles sur l'aldéhyde dérivé de l'auxiliaire analogue au trityle	54

3.5.4.	Auxiliaire diphénylmandélique	54
3.5.5.	Préparation de l'auxiliaire analogue au au groupe protecteur diphénylméthyle	55
3.5.6.	Résultats d'additions nucléophiles sur l'auxiliaire analogue au au groupe protecteur diphénylméthyle	56
3.5.7.	Clivage de l'auxiliaire analogue au groupe protecteur diphénylméthyle	56
3.5.8.	Conclusion concernant l'auxiliaire analogue au au groupe protecteur diphénylméthyle	57
3.6.	Conclusions concernant l'évolution des auxiliaires	58
<b>CHAPITRE 4</b>	<b>Détection du complexe tridentate par RMN <math>^1\text{H}</math></b>	<b>60</b>
4.1.	Bref historique	60
4.1.1.	Études théoriques de la complexation bidentate	60
4.1.2.	Etudes cinétiques et spectroscopiques de la complexation bidentate	61
4.2.	Résultats	62
4.2.1.	Détermination par titrage du nombre d'équivalents d'éthérate de bromure de magnésium complexés	63
4.2.2.	Spectres RMN $^1\text{H}$ obtenus	64
4.3.	Degré de coordination du magnésium en solution	71
4.4.	Conclusions	71
<b>CHAPITRE 5</b>	<b><i>Survol des principales méthodes d'accès connues aux acides alpha-aminés alpha, alpha-disubstitués et de leurs précurseurs directs</i></b>	<b>73</b>
5.1.	Introduction	73

5.1.1.	Histoire géochimique	73
5.1.2.	Importance pour les systèmes vivants	74
5.2.	Résolutions	76
5.2.1.	Résolutions enzymatiques	76
5.2.2.	Résolutions via des sels diastéréoisomériques	77
5.2.3.	Résolutions de diastéréoisomères covalents	78
5.2.4.	Stéréochimie absolue des produits de résolution	79
5.3.	Alkylation d'énolates chiraux	81
5.3.1.	Alkylations d'alkyles glycines N-protégées avec des auxiliaires chiraux	82
5.3.2.	Méthodes de Schöllkopf	83
5.3.3.	Méthodes de Seebach	86
5.3.3.1.	Oxazolones	86
5.3.3.2.	Introduction du concept de relais chiral	86
5.3.3.3.	Imidazolidinones	88
5.3.3.4.	Oxazolidinones	90
5.3.3.5.	Récapitulation sur le concept de relais chiral	92
5.3.4.	Alkylations de $\beta$ -lactames	92
5.3.5.	Réarrangements de systèmes maloniques	93
5.4.	Méthode de Strecker	94
5.5.	Réarrangement de Claisen	95
5.6.	Interconversions de groupements fonctionnels	97

5.7.	Approches impliquant des additions nucléophiles d'organométalliques	98
5.7.1.	Additions sur des acyliminoesters	98
5.7.2.	Additions sur des sulfinamides chiraux	99
5.7.3.	Additions sur des oximes	100
5.7.4.	Système convergent à trois composantes	101
5.7.5.	Additions de réactifs de Grignard sur des iminoesters	101
5.8.	Conclusion	102
<b>CHAPITRE 6</b>	<i>Additions nucléophiles séquentielles sur un nitrile alpha-hydroxylé</i>	109
6.1.	Introduction	109
6.1.1.	Réactivité générale	109
6.2.	Réactions impliquant un hydrure comme premier ou second nucléophile	110
6.2.1.	Additions d'alkylmétaux sur des métalloaldimines	110
6.2.2.	Réductions de métallocétimines	111
6.3.	Accès connus à un centre quaternaire via une double addition de nucléophiles sur un nitrile	112
6.3.1.	Additions sur des nitriles activés	112
6.3.2.	Additions sur nitriles non activés	114
6.4.	Recherche d'une nouvelle réactivité	115
6.4.1.	Préparation du substrat modèle	116
6.4.2.	Détermination de l'acide de Lewis et de l'excès de réactif de Grignard	118
6.5.	Sous-produits provenant de l'incorporation du solvant	



réactionnel	120
6.5.1. Produit d'homologation d'un carbone	121
6.5.2. Produit d'addition du groupement éthyle	121
6.6. Optimisation du solvant réactionnel	122
6.7. Optimisation des températures et vitesses d'addition des réactifs	122
6.8. Tentatives pour empêcher l'élimination bêta d'hydrure	124
6.9. Résultats en conditions optimisées	124
6.10. Étude préliminaire d'une méthode très efficace	127
6.11. Conclusion	129
<b>CHAPITRE 7</b> <i>Additions diastéréosélectives de nucléophiles sur des métallocétimines chirales: accès aux acides aminés quaternaires</i>	132
7.1. Introduction	132
7.2. Auxiliaire chiral dérivé du 1,2-diphényléthanediol	132
7.3. Acétal chiral dérivé du thréitol	134
7.4. Approche par un complexe bidentate	137
7.4.1. Préparation du support chiral	138
7.4.2. Résultats	138
7.4.3. Stéréochimie relative des amines obtenues	140
7.4.4. Envergure et limites de la méthode	140
7.4.5. Méthode d'accès aux acides aminés quaternaires	142
7.5. Conclusion	144
Partie expérimentale	146

Notes générales	147
Partie expérimentale I	150
Partie expérimentale II	204
Partie expérimentale III	216
Annexe I	XXV
Annexe II	LXIII
Annexe III	LXXXVII

<i>Liste des figures</i>	page
Figure 1. Modèles de chélation (6) et de Felkin-Anh (7)	4
Figure 2. Quelques auxiliaires chiraux utilisés pour des systèmes glyoxyliques	5
Figure 3. Quelques auxiliaires chiraux dans les systèmes utilisant un centre chiral adjacent temporaire	6
Figure 4. Quelques sources de chiralité stoechiométriques efficaces	7
Figure 5. Quelques sources de chiralité catalytiques énantiosélectives utilisées lors d'additions nucléophiles sur des carbonyles	8
Figure 6. Relation pseudo-énantiomérique des composés <i>cis</i> et <i>trans</i>	14
Figure 7. Auxiliaire chiral sous sa forme diaxiale, complexe bidentate et complexe de l'auxiliaire <i>cis</i>	15
Figure 8. Auxiliaire clivable par DDQ	57
Figure 9. Quelques systèmes oxygénés dans lesquels la chélation a été utilisée	60
Figure 10. Exemples choisis de variations de déplacements chimiques observées par Eliel <i>et al.</i> en RMN $^1\text{H}$ (ppm $\times$ 100) lors de la complexation par l'éthérate de bromure de magnésium dans le $\text{CD}_2\text{Cl}_2$	62
Figure 11. Complexes bidentate et tridentate dérivés du 1,2-diphényléthanediol (148, 149) et des systèmes tétrahydropyraniques (29, 34)	64
Figure 12. Numérotation des molécules et de leurs protons	65

Figure 13.	Quelques acides aminés quaternaires biologiquement importants	76
Figure 14.	Fonctions clivées enzymatiquement de façon énantiométrique	77
Figure 15.	Stratégies de Seebach pour effectuer le relais de chiralité	87
Figure 16.	Régioisomère <i>ortho</i> offrant un site de chélation supplémentaire	129
Figure 17.	Conformations d'un cétal et d'un acétal du thréitol	134

<i>Liste des tableaux</i>		page
Tableau I.	Optimisation du groupement protecteur en C-2	18
Tableau II.	Optimisation de l'acide de Lewis	19
Tableau III.	Optimisation de la température d'addition du nucléophile	20
Tableau IV.	Alkylation de la lactole par le bromure d'allyle	29
Tableau V.	Tentatives de glycosylation avec l'éthérate de bromure de magnésium	30
Tableau VI.	Additions de réactifs de Grignard sur l'aldéhyde de l'auxiliaire 39	36
Tableau VII.	Additions de réactifs de Grignard sur l'aldéhyde de l'auxiliaire dérivé du cyclohexanediol	44
Tableau VIII.	Additions de bromure de méthylmagnésium et vinylmagnésium sur l'aldéhyde branché sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol	48
Tableau IX.	Additions de nucléophiles sur la méthyle cétone branchée sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol	49
Tableau X.	Additions de bromure de méthylmagnésium sur l'aldéhyde branché sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol silylé	50
Tableau XI.	Résultats d'additions nucléophiles sur des carbonyles branchés sur l'auxiliaire analogue au groupe protecteur diphenylméthyle	56
Tableau XII.	Résultats d'additions du tributylallylétain dans des solvants chlorés	62

Tableau XIII.	Équivalents de magnésium titrés en fonction de la quantité ajoutée à l'aldéhyde <b>39</b>	64
Tableau XIV.	Variations des déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup> H (ppm x 100) lors de la complexation par l'éthérate de bromure de magnésium dans le CHCl <sub>3</sub>	67
Tableau XV.	Constantes de couplage (Hz) entre les protons 4 et 5 pour les auxiliaires libres et complexés au bromure de magnésium éthérate	67
Tableau XVI.	Benzylation de l'anion de la cyanohydrine de la formaldéhyde	117
Tableau XVII.	Additions de réactifs de Grignard sur le benzyloxyacétonitrile	118
Tableau XVIII.	Recherche de l'espèce de titane et des conditions optimales pour promouvoir la seconde addition nucléophile	120
Tableau XIX.	Additions d'organotitanes sur des magnésio-cétimines dérivées du benzyloxyacétonitrile dans les conditions optimales	126
Tableau XX.	Additions d'éthyldichlorocérium et de bromure d'allylmagnésium sur diverses magnésiocétimines dérivées du méthoxyphénoxyacétonitrile	128
Tableau XXI.	Additions d'organotitanes sur les magnésiocétimines dérivées du 1,2-diphényléthanediol	133
Tableau XXII.	Additions d'organotitanes sur des magnésiocétimines dérivées du cyanoacétal chiral du thréitol	136
Tableau XXIII.	Additions d'organocériens sur les magnésiocétimines dérivées du dioxolane chiral	139

<i>Liste des schémas</i>		page
Schéma 1.	Réactions d'époxydes conduisant à des diols-1,2	3
Schéma 2.	Méthodes basées sur des systèmes glyoxyliques chiraux et des systèmes exploitant un centre chiral adjacent temporaire	4
Schéma 3.	Concept proposé pour cette première partie	9
Schéma 4.	Structures de l'auxiliaire chiral proposé	12
Schéma 5.	Préparation de l'auxiliaire sous sa forme racémique	16
Schéma 6.	Résolution de l'auxiliaire via une aglycone chirale	24
Schéma 7.	Résolution via un ester chiral sur l'oxygène en C-2	25
Schéma 8.	Résolution enzymatique de l'auxiliaire chiral	27
Schéma 9.	Synthèse de l'auxiliaire à partir de l'acide L-glutamique	28
Schéma 10.	Préparation de l'auxiliaire à partir d'un dérivé du D-arabinose	32
Schéma 11.	Préparation de l'auxiliaire dérivé du cyclohexanediol	43
Schéma 12.	Étapes pour le clivage hypothétique de l'auxiliaire dérivé du cyclohexanediol	45
Schéma 13.	Synthèse de l'auxiliaire 1,2-diphényléthanediol	46
Schéma 14.	Analogie du trityle proposé pour la régénération lors du clivage	52
Schéma 15.	Synthèse de l'auxiliaire analogue au trityle	53
Schéma 16.	Préparation de l'auxiliaire analogue au groupe protecteur diphenylméthyle	55
Schéma 17.	Méthode de résolution chromatographique d'Obrecht	79

Schéma 18.	Corrélation de l'acide quinique avec l'éthylalanine	80
Schéma 19.	Corrélation de divers acides aminés quaternaires avec l'éthylalanine	81
Schéma 20.	Formamidine chirale et 1,2-diphénylaminoéthanol comme précurseurs d'énolates chiraux	82
Schéma 21.	Alkylations diastéréosélectives et énantiosélectives d'iminoesters en conditions de transfert de phase	83
Schéma 22.	Méthodologie originale de Schöllkopf basée sur la phényléthylamine	84
Schéma 23.	Méthodologie de seconde génération de Schöllkopf basée sur des hydroxy-acides comme auxiliaires chiraux	84
Schéma 24.	Préparation d'un éther bis-lactime	85
Schéma 25.	Méthodologie de troisième génération de Schöllkopf basée sur des acides $\alpha$ -aminés comme auxiliaires chiraux	85
Schéma 26.	Préparation d'imidazolidinones	88
Schéma 27.	Alkylation suivie d'une ouverture ou de la dégradation de dérivés cycliques du tryptophane	89
Schéma 28.	Alkylations déconjugantes menant aux vinylglycines quaternaires	90
Schéma 29.	Préparation, alkylation et clivage d'une oxazolidinone	91
Schéma 30.	Méthodologies d'Ojima	93
Schéma 31.	Réarrangement de Curtius	94
Schéma 32.	Réarrangement de Schmidt	94
Schéma 33.	Version chirale cyclique de la réaction de Strecker	95
Schéma 34.	Réarrangement de Claisen d'esters allyliques et alcyniques	96



Schéma 35.	Ouverture intramoléculaire d'un époxyde par une fonction imidate	97
Schéma 36.	Conversion d'un époxyde en aziridine en route vers un analogue de l'alpha méthylsérine	98
Schéma 37.	Additions d'organométalliques sur des acylimines générées par oxydation photochimique	99
Schéma 38.	Additions d'allylsilanes sur des acylimines générées en milieu acide	99
Schéma 39.	Addition de bromure d'allylmagnésium sur un sulfinamide chiral	100
Schéma 40.	Addition d'un bromoénolate sur un sulfinamide chiral	100
Schéma 41.	Addition énantiosélective d'allylzinc sur le benzyloxime de l'acide pyruvique	101
Schéma 42.	Additions de réactifs de Grignard sur des 3,4-déhydromorpholines chirales	102
Schéma 43.	Produit d'allylation, de réductions partielle et complète d'un nitrile	110
Schéma 44.	Exemples de produits d'additions nucléophiles sur des métalloaldimines	111
Schéma 45.	Réductions diastéréosélectives de métallocétimines	111
Schéma 46.	Réductions diastéréosélectives de métallocétimines influencées par un centre chiral adjacent et un auxiliaire chiral	111
Schéma 47.	Produits d'additions sur un cyanoacétal et un cyanoorthoester	113
Schéma 48.	Double additions d'organolithiens sur une cyanohydrine silylée	114

Schéma 49.	Additions d'organocériens sur un nitrile, une imine et une lithiocétimine	115
Schéma 50.	Additifs testés pour promouvoir la seconde addition nucléophile	119
Schéma 51.	Mécanismes envisageables pour la production de bromure de benzylmagnésium via incorporation de dichlorométhane	121
Schéma 52.	Isomérisation d'une chaîne <i>i</i> -propyle vers l'analogue <i>n</i> -propyle	124
Schéma 53.	Production d'une titano-magnésiocétimine	125
Schéma 54.	Préparation du nitrile sur l'auxiliaire 1,2-diphényléthanediol	132
Schéma 55.	Préparation du dialcoxyacétonitrile chiral dérivé du thréitol	135
Schéma 56.	Additions nucléophiles sur des dérivés imines et hydrazone utilisant un support chiral de type dioxolane	137
Schéma 57.	Préparation du nitrile chiral de type dioxolane	138
Schéma 58.	Mécanisme possible de polymérisation lors de l'addition d'un nucléophile générant un accepteur de type Michael	141
Schéma 59.	Conversion de l'amine obtenue en un acide aminé quaternaire	142
Schéma 60.	Séquence de protections alternative pour introduire le BOC	143

## Liste des abréviations

$[\alpha]_D^T$	rotation optique <sub>raie D du sodium</sub> Température (°C)
Ac <sub>2</sub> O	anhydride acétique
(BOC) <sub>2</sub> O	ditertbutyl dicarbonate
BOMCl	chlorure de benzyloxyméthyle
°C	degré Celsius
calc.	calculé(e)
CAN	nitrate d'ammonium cérique
CAM	molybdate d'ammonium cérique sulfurique
CBz	benzyloxycarbonyle
cm	centimètre
$\delta$	déplacement chimique (0 ppm = TMS)
d	doublet
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIP-Chloride	chlorure de diisopinocamphényle borane
DMAP	4-diméthylaminopyridine
EDTA	sel disodique de l'acide tétraacétique de l'éthylène diamine
EI	"Electron Impact"
éq.	équivalent ou équation
FAB	"Fast Atom Bombardment"
g	gramme
G.C.	chromatographie en phase gazeuse
GP	groupe protecteur
h	heure
Hz	hertz
HPLC	chromatographie liquide à haute performance

IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage (Hz)
<i>l</i>	signal large, évasé
m	multiplet
M	molaire ou molarité
MCPBA	acide métachloroperoxybenzoïque
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
mmole	millimole
μL	microlitre
NMO	oxyde de N-méthylmorpholine
2-NpC(O)	2-Napthoïque
<i>p</i> -	substitution para sur un cycle aromatique
PCC	chlorochromate de pyridinium
PDC	dichromate de pyridinium
p. éb.	point d'ébullition
p. fus.	point de fusion
Piv	diméthylacétyl
ppm	partie par million
PPTS	pyridinium de <i>p</i> -toluènesulfonate
Pyr	Pyridine
q	quadruplet
$R_f$	facteur de résolution en chromatographie
rdt	rendement
réf.	référence
RMN $^1\text{H}$	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN $^{13}\text{C}$	résonance magnétique nucléaire du carbone treize
RX	halogénure d'alkyle
SES	$\beta$ -triméthylsilylethansulfonyle

SESCI	chlorure de $\beta$ -triméthylsilylethanesulfonyle
SMHR	spectre de masse à haute résolution
t	triplet
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	tert-butyldiméthylsilyle
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
TPAP	perruthénate de tétrapropylammonium
TROC	trichloroéthylcarbonyle

## *Remerciements*

En premier lieu, je voudrais exprimer ma gratitude au professeur André Charette pour m'avoir accepté dans son groupe de recherche. Il a su me transmettre la passion pour la recherche que je garderai toute ma vie.

Je voudrais remercier les membres du groupe pour leur appui et l'ambiance qu'ils ont su créer. Plus particulièrement ceux et celles avec qui j'ai eu l'occasion de partager plus étroitement sur les plans scientifique et personnel et sans qui la vie au laboratoire n'aurait pas été la même. Je remercie Bernard Côté qui m'a presque tout appris à mes débuts, Jean-François Marcoux, Eric Malenfant, Nathalie Turcotte, Peter Chua, André Giroux, Christian Brochu et Élise Isabel pour les multiples discussions fructueuses et l'amitié indéfectible. Je tiens aussi à souligner le travail attentif des gens qui ont participé à la relecture de cet ouvrage.

Je remercie le Dr. Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour leur disponibilité et leur aide précieuse. La collaboration de l'ensemble du personnel des ateliers, du secrétariat de chimie, du centre de spectrométrie de masse et du laboratoire de diffraction aux rayons-X, a été grandement appréciée.

Je suis reconnaissant au FCAR (Québec) et à l'université de Montréal pour des bourses d'études de 2e et 3e cycle.

Finalement, je voudrais exprimer ma très profonde reconnaissance à ma famille, à mes amis et à Sonia, qui, tout au long de ces années, m'ont toujours accordé leur confiance, leur appui et leur compréhension lorsque, plus d'une fois, ils m'ont trouvé au laboratoire plutôt que parmi eux. Merci.

## *Dédicace*

Ce travail est dédié aux professeurs qui ont marqué mon développement. Il ne faudrait pas oublier que ce qui constitue un individu est la somme de petits pas. Est important le chemin qui nous rend au but que l'on s'est fixé, parfois plus que le but lui-même. L'aide, déjà fort appréciée jadis, fructifie toujours ...

À  
Gérald Allard,  
Bernard Boulet,  
Bernard Brunet et  
Jean-Jacques Desgagnés.

**PARTIE I**  
**ADDITIONS DIASTÉRÉOSÉLECTIVES DE NUCLÉOPHILES**  
**SUR LES ALDÉHYDES ET LES CÉTONES ALPHA-HYDROXYLÉS**

**CHAPITRE 1**

***INTRODUCTION: IMPORTANCE ET PRÉPARATION DES DIOLS-1,2***

**1.1. Ubiquité des diols-1,2 terminaux et de leurs versions oxydées**

Les diols-1,2 terminaux sont des diols dérivés d'oléfines terminales présentant une fonction alcool primaire, oxydable au niveau de l'aldéhyde ou de l'acide. Dans la nature, les sucres représentent une grande partie de cette classe de molécules. D'autre part, il existe une grande variété d'acides alpha-hydroxylés chiraux: du plus simple qu'est l'acide lactique aux plus compliqués tel que les acides zaragoziques<sup>1</sup>, en passant par l'acide quinique ou l'acide tartrique. Malgré ces sources naturelles nombreuses, d'innombrables méthodes ont été mises au point pour accéder à cette classe de produits qui constituent des synthons très versatiles en chimie organique.

**1.2. Approche chiron aux diols vicinaux**

La disconnection la plus simple pour accéder aux diols-1,2 à partir de sources naturelles est la modification des acides ou aldéhydes alpha-hydroxylés et de nombreuses méthodes existent pour ce faire<sup>2</sup>. Étant donné qu'il est nécessaire de remplacer ou d'altérer le reste de la molécule naturelle pour correspondre aux exigences synthétiques d'une molécule cible, certaines conditions de compatibilité de groupements fonctionnels ou de groupements protecteurs s'appliquent. La faisabilité dépend aussi de la disponibilité du diol-1,2 dans la nature; par exemple, les centres quaternaires sont rares. Il faut décider s'il convient mieux de dégrader un chiron ou de procéder par synthèse asymétrique.



L'approche chiron offre de multiples possibilités en plus de celle où les centres chiraux sont utilisés tels qu'ils se présentent. Par exemple, après avoir protégé un sucre adéquatement, il est possible de le scinder pour raccourcir la chaîne vers un précurseur de diol terminal. Les acides aminés peuvent être diazotés pour obtenir des acides alpha-hydroxylés ou alpha-chlorés. La dégradation oxydative de cycles aromatiques permet aussi d'envisager le groupement phényle de certaines molécules comme un équivalent d'acide donc d'alcool primaire après réduction. Par contre, le chimiste doit utiliser toute son ingéniosité dans les cas où la nature ne fournit pas les deux énantiomères d'un produit chiral.

### 1.3. Synthèse asymétrique à partir d'oléfines

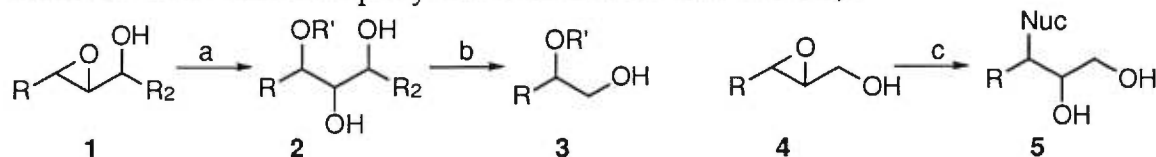
#### 1.3.1. Hydroxylations asymétriques

L'avènement de la dihydroxylation asymétrique catalytique d'une double liaison par la méthode de Sharpless a donné un accès direct aux diols correspondants<sup>3</sup>. Un grand nombre de ligands différents ont été développés et testés. La recherche dans ce domaine continue toujours afin de permettre l'oxydation d'une grande variété d'oléfines avec des énantiosélectivités élevées, y compris les oléfines monosubstituées pour lesquelles les énantiosélectivités obtenues à ce jour sont faibles.

#### 1.3.2. Ouvertures d'époxydes

Les travaux de Sharpless sur l'époxydation asymétrique catalytique d'alcools allyliques ouvrent la voie aux diols-1,2 terminaux d'au moins deux façons<sup>4</sup> (schéma 1). La moins évidente est l'ouverture en C-3 (de l'époxyde 1) à l'aide d'un nucléophile oxygéné. Le diol généré peut être clivé de façon oxydative à un hydroxy-aldéhyde ou un hydroxy-acide dont l'alcool est alors protégé selon la nature du nucléophile. L'alternative est l'ouverture en C-3 (de l'époxyde 4) par un nucléophile non oxygéné quelconque pour donner le diol-1,2 directement.

Schéma 1. Réactions d'époxydes conduisant à des diols-1,2

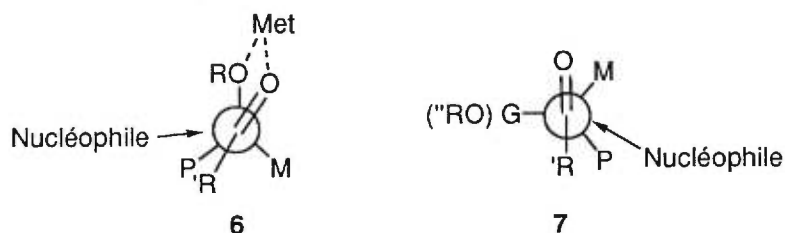


a) ROH; catalyseur. b) NaIO<sub>4</sub> puis H<sup>-</sup>. c) Nucléophile; catalyseur.

## 1.4. Additions nucléophiles sur des carbonyles

### 1.4.1. Contrôle par chélation

Il existe, depuis les travaux de Cram<sup>5</sup>, une façon simple et efficace de créer un diol-1,2 de stéréochimie définie par l'addition d'un nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone ayant en alpha un groupement alcoxy sur un centre chiral. Un métal choisi se lie alors de façon dative aux oxygènes du carbonyle et du groupement éther (figure 1). Le chélate ainsi formé permet d'orienter les groupes et de rigidifier le système. Une projection de Newman (6), perpendiculaire au groupement carbonyle, montre qu'une face du carbonyle est plus libre d'accès pour une éventuelle attaque d'un nucléophile. Burgi et Dunitz<sup>6</sup> ont postulé que la trajectoire d'attaque probable d'un nucléophile est d'environ 109 ° par rapport au lien sigma du groupement carbonyle. Cette hypothèse permet d'expliquer que la différence d'encombrement stérique entre les groupes (P = petit, M = moyen, G = gros) détermine le degré de diastéréosélectivité. La stéréochimie inverse s'obtient en choisissant un éther non chélatant. Les résultats sont alors expliqués par le modèle de Felkin et Anh<sup>7</sup> (7). Une extension de la méthode par chélation est à la base de la recherche présentée ici.

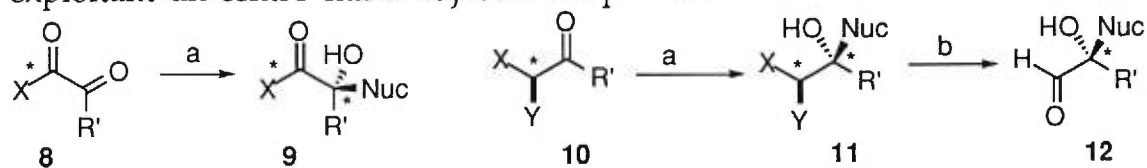


**Figure 1.** Modèles de chélation (6) et de Felkin-Anh (7)

#### 1.4.2. Accès aux diols-1,2 terminaux par additions diastéréosélectives de nucléophiles

Beaucoup d'efforts ont été investis pour accéder de façon efficace aux diols-1,2 chiraux par cette approche. Deux grandes méthodes sous-divisent le domaine (schéma 2): l'utilisation de systèmes glyoxyliques chiraux (8 vers 9) et la création d'un centre chiral temporaire en alpha du groupement carbonyle (10 vers 11).

#### Schéma 2. Méthodes basées sur des systèmes glyoxyliques chiraux et systèmes exploitant un centre chiral adjacent temporaire

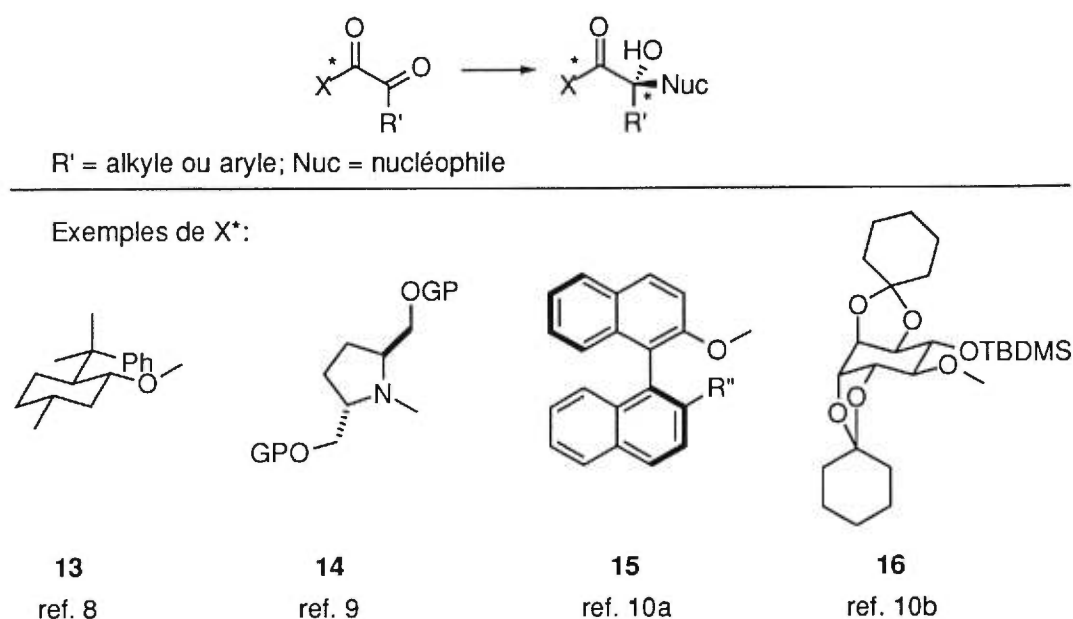


X et/ou Y = hétéroatome sur une molécule chirale; R = alkyle ou aryle; Nuc = nucléophile  
a) Nucléophile b) Déprotection

##### 1.4.2.1. Additions sur un système glyoxylique

Les systèmes glyoxyliques (figure 2) exploitent la rigidité conformationnelle de la fonction ester ou amide ainsi que leur effet inductif sur le carbonyle adjacent. Un des plus anciens exemples est l'utilisation d'un ester du 8-phénylmenthol (13)<sup>8</sup>. En choisissant l'acide de Lewis, on peut exposer la face désirée de l'aldéhyde qui réagit préférentiellement à l'ester. Pour augmenter la différence de réactivité entre les deux carbonyles, des amides ont été utilisés<sup>9</sup>. Le désavantage de cette dernière forme de glyoxylate

est lié aux conditions de clivage sévères de l'amide (**14**), qui occasionnent une racémisation partielle. D'autres systèmes ont été développés<sup>10</sup> afin d'utiliser des précurseurs chiraux plus faciles à élaborer en un auxiliaire chiral, un problème majeur dans le passé.



**Figure 2.** Quelques auxiliaires chiraux utilisés pour des systèmes glyoxyliques

#### 1.4.2.2. Additions sur un système exploitant un centre chiral adjacent temporaire

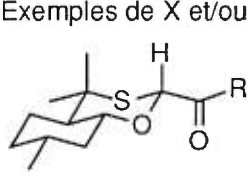
Afin de pallier la difficulté du clivage ou la chimiosélectivité qu'il faut contrôler dans les systèmes glyoxyliques, des formes masquées du carbonyle adjacent à celui qui subit l'addition nucléophile ont été imaginées (figure 3). L'auxiliaire d'ElieI (**17**),<sup>11</sup> dérivé de la pulégone, est un exemple qui possède l'avantage de contrôler la face du carbonyle attaquée par le choix d'un métal chélatant approprié<sup>12</sup>. Le principe a évolué via l'utilisation d'une fonction aminale<sup>13</sup>, ou hémiaminale<sup>14</sup>, jusqu'à culminer en l'utilisation de fonctions acétals C<sub>2</sub> symétriques (**19**)<sup>15</sup>. Ces dernières ne posent pas le problème du contrôle d'un centre chiral en alpha du carbonyle lors de la pose de l'auxiliaire. Les systèmes utilisant un centre chiral adjacent temporaire

révèlent une fonction aldéhyde qu'il faut oxyder. L'oxydation peut être difficile dans certains cas. Pour éviter cette étape, il convient de mentionner l'utilisation habile d'un orthoester chiral (**20**)<sup>16</sup> comme forme nouvelle et originale de masquer le carboxyle, révélant directement une fonction ester. Le tétraol C<sub>2</sub> symétrique précurseur de l'auxiliaire **20** simplifie aussi la préparation du substrat.



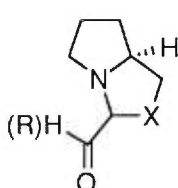
X et/ou Y = hétéroatome sur une molécule chirale; R et R' = alkyle ou aryle; Nuc = nucléophile

Exemples de X et/ou Y\*:



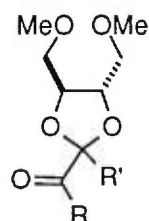
**17**

ref. 11 et 12



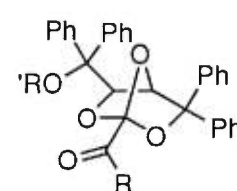
**18**

X = NPh ref. 13  
X = O ref. 14



**19**

ref. 15



**20**

ref. 16

**Figure 3.** Quelques auxiliaires chiraux dans les systèmes utilisant un centre chiral adjacent temporaire

#### 1.4.3. Additions énantiosélectives de nucléophiles sur un carbonyle

Les additions énantiosélectives sont plus difficiles à réaliser parce qu'elles impliquent un lien datif entre le nucléophile chiral et l'électrophile. La relation dans l'espace entre la source de chiralité et l'électrophile n'est pas préorganisée par des liens covalents. Une des limites majeures de cette approche est que le réactif doit être capable de discriminer entre deux faces énantiotopiques du carbonyle: cette discrimination est plus simple et plus efficace dans le cas des aldéhydes, le groupement hydrogène constituant le plus petit groupe. Les réactions énantiosélectives sur les cétones sont souvent beaucoup plus problématiques puisque la différence

d'encombrement stérique entre les deux substituants est moindre. Les cas plus faciles se présentent quand un des substituants est gros (phényle, *t*-butyle, etc.) et l'autre est méthyle. Le grand avantage de ces méthodes réside dans le fait que les étapes nécessaires pour brancher et enlever l'auxiliaire chiral sont supprimées.

#### 1.4.3.1. Utilisation de réactifs et promoteurs chiraux

Dans les systèmes de réactifs et promoteurs chiraux, la source de chiralité est présente en quantité stoechiométrique et, le plus souvent, est liée au nucléophile par des liens covalents. Des exemples populaires sont les réducteurs Alpine-Borane™ ou DIP-chloride™, disponibles sur le marché, et les réactifs d'allylation de Brown **21**<sup>17</sup> ou de Roush **22**<sup>18</sup> (figure 4).

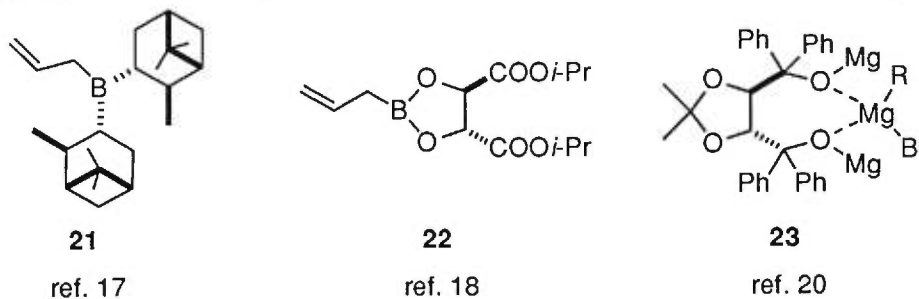
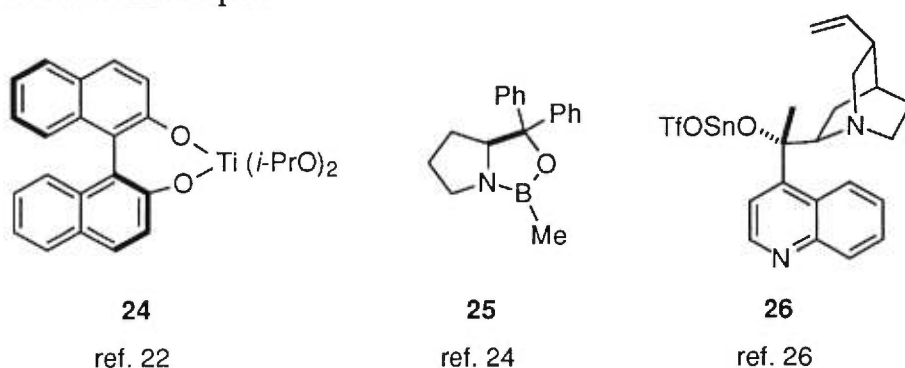


Figure 4. Quelques sources de chiralité stoechiométriques efficaces

D'une nature entre celle du réactif chiral et celle du catalyseur chiral, il existe le promoteur chiral qui agit dans un processus où la source de chiralité est présente en quantité stoechiométrique et est liée par un lien datif<sup>19</sup> avec l'électrophile<sup>21</sup> ou le nucléophile<sup>22</sup>. Ces conditions stoechiométriques sont nécessaires parce que l'addition non assistée par la source de chiralité compétitionne avec le promoteur chiral. Récemment, un exemple utilisant un ligand labile sur le magnésium d'un réactif de Grignard a été rapporté par Seebach<sup>20</sup> (**23**, figure 4).

### 1.4.3.2. Utilisation de catalyseurs chiraux

C'est la version la plus difficile à mettre au point à cause de la réaction compétitive d'addition nucléophile sans la présence de la source de chiralité. La petite quantité d'un catalyseur implique que la réaction assistée par un ligand chiral doit être très favorisée cinétiquement en plus d'être sélective via la formation de liens datifs. Cependant, cette avenue est la plus économique parce que la source de chiralité est utilisée en quantité sous-stoechiométrique.



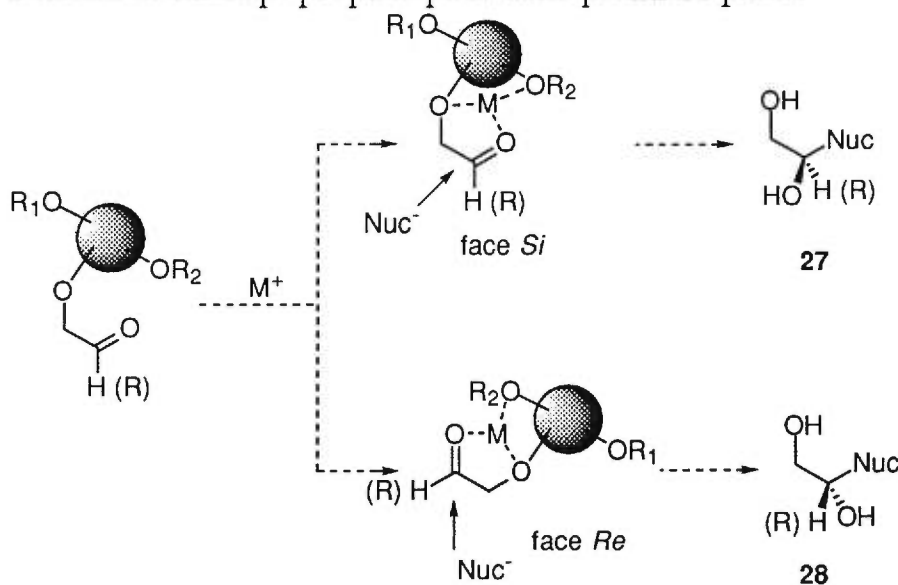
**Figure 5.** Quelques sources de chiralité catalytiques énantiosélectives utilisées lors d'additions nucléophiles sur des carbonyles

Par exemple, l'addition d'alkylzinciques sur un aldéhyde est grandement accélérée par une grande variété d'aminoalcools<sup>21</sup> ou par un titane tétravalent entouré de ligands chiraux divers<sup>21</sup>. L'addition de tributylallylétain sur un aldéhyde est promue par un réactif de titane chiral. Cette innovation est due aux travaux de Keck<sup>22</sup> (**24**, figure 5) et de Tagliavini<sup>23</sup>. Le réactif le plus populaire pour réduire les cétones par un processus catalytique énantiosélectif est sûrement celui de Corey<sup>24</sup> (**25**, figure 5). Finalement l'addition de cyanure sur un aldéhyde est aussi une réaction énantiosélective catalysée, par exemple, par un titane tétravalent<sup>25</sup> ou l'étain divalent<sup>26</sup> (**26**, figure 5).

### 1.5. Approche proposée dans cette thèse

Dans la première partie de cette thèse, nous voulons explorer le potentiel d'un auxiliaire chiral qui serait branché sur une fonction éther (schéma 3), ce qui, à notre connaissance, n'avait jamais été fait auparavant pour des additions nucléophiles et possède des avantages exposés plus loin (section 2.3). Nous comptons utiliser un complexe tridentate, pour lequel seulement quelques précédents existent, afin de réduire le nombre de degrés de liberté de ce système. Un élément de conception original est le fait que les groupements  $R_1$  et  $R_2$  seront permutés (un groupement permettant efficacement la chélation et l'autre l'empêchant) pour exposer à volonté une face ou l'autre du carbonyle (schéma 3). Ainsi, il devient possible d'obtenir à volonté les deux énantiomères **27** et **28** du diol-1,2 recherché à partir de la même source de chiralité.

Schéma 3. Concept proposé pour cette première partie





- 
- <sup>1</sup> Sato, H.; Nakamura, S.-i.; Watanabe, N.; Hashimoto, S.-i. *Synlett* **1997**, 451-454 et références citées.
- <sup>2</sup> Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon Press, Oxford, **1983**.
- <sup>3</sup> Norrby, P. -O.; Becker, H.; Sharpless, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 35-42.
- <sup>4</sup> Hanson, R. M. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 437-474.
- <sup>5</sup> Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748-2755.
- <sup>6</sup> a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065-5067. b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. Shefter, E. J. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563-1572.
- <sup>7</sup> a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204. b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chimie* **1977**, *1*, 61-70.
- <sup>8</sup> a) Whitesell, J. K.; Deyo, D.; Bhattacharya, A. *Chem. Comm.* **1983**, 802-802. b) Whitesell, J. K.; Bhattacharya, A.; Aguilar, D. A.; Henke, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 988-989.
- <sup>9</sup> Kawanami, Y.; Katayama, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1749-1752.
- <sup>10</sup> a) Tamai, Y.; Nakano, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1992**, 807-808. b) Akiyama, T.; Nishimoto, H.; Ishikawa, K.; Ozaki, S. *Chem. Lett.* **1992**, 447-450. c) Whitesell, J. K.; Nabona, K.; Deyo, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2258-2260.
- <sup>11</sup> Eliel, E. L.; Morris-Natschke, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2937-2942.
- <sup>12</sup> Utimoto, K.; Nakamura, A.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8189-8190.
- <sup>13</sup> Mukaiyama, T.; Sakito, Y.; Asami, M. *Chem. Lett.* **1978**, 1253-1256.
- <sup>14</sup> Ukaji, Y.; Yamamoto, K.; Fukui, M.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2919-2922.
- <sup>15</sup> Tamura, Y.; Annoura, H.; Fuji, M.; Yoshida, T.; Takeuchi, R.; Fujioka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4736-4746.
- <sup>16</sup> Dubé, D.; Deschênes, D.; Twedell, J.; Gagnon, H.; Carlini, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1827-1830.
- <sup>17</sup> Racherla, V. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.

- 
- <sup>18</sup> Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, M. A. J.; Chan Park, J. J. *Org. Chem.* **1990**, *55*, 4109-4116.
- <sup>19</sup> Revue: Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49-69.
- <sup>20</sup> Weber, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 84-86.
- <sup>21</sup> Knochel, P. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188.
- <sup>22</sup> Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468.
- <sup>23</sup> Tagliavini, E.; Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Trombini, C.; Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001-7002.
- <sup>24</sup> Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- <sup>25</sup> Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7969-7975.
- <sup>26</sup> Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 541-544.

## CHAPITRE 2

### ÉLABORATION DE L'AUXILIAIRE CHIRAL

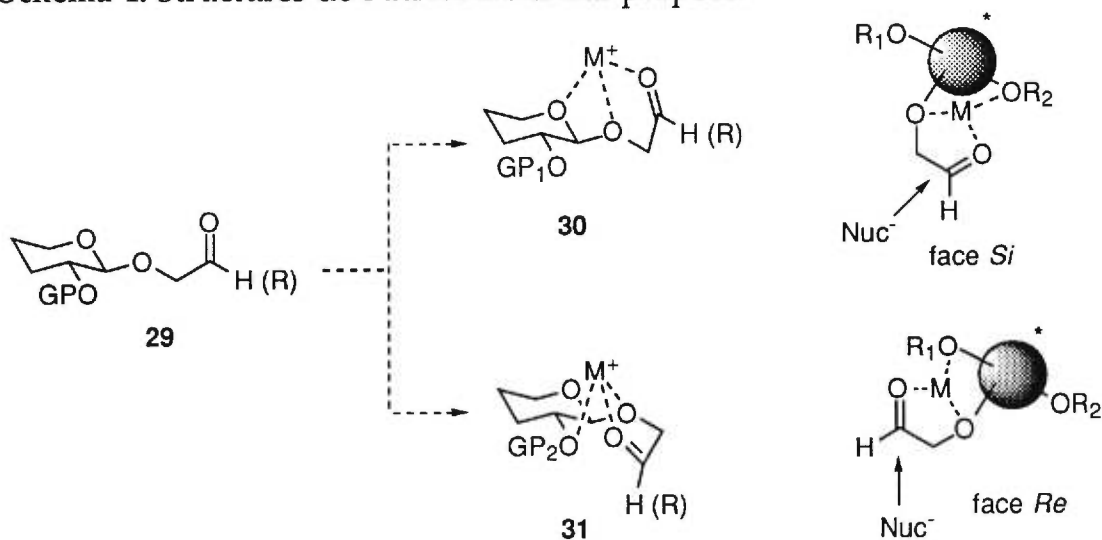
#### 2.1. Introduction

Dans ce chapitre, les résultats pertinents obtenus par différents membres de notre groupe de recherche sur la viabilité du concept présenté au chapitre précédent seront présentés. Par la suite, la détermination des éléments structuraux de l'auxiliaire optimal et l'amélioration de la synthèse de l'auxiliaire sous forme énantiopure seront décrites.

#### 2.2. Concrétisation du concept à la forme

En pratique, l'idée originale de l'auxiliaire chiral se matérialise sous la forme d'un tétrahydropyranyle chiral (schéma 4). La permutation prévue des groupes protecteurs  $R_1$  et  $R_2$  est simplifiée par la seule variation du groupement protecteur sur l'oxygène en C-2. Le défi reste cependant le même: il faudra varier le groupe protecteur sur l'oxygène en C-2 pour que cet oxygène soit tantôt meilleur chélatant, tantôt moins bon chélatant que l'oxygène endo-anomère.

Schéma 4. Structures de l'auxiliaire chiral proposé.



### 2.3. Avantages et problèmes potentiels du système proposé par rapport aux systèmes d'auxiliaires existants

#### 2.3.1. *Avantages du système proposé par rapport aux systèmes glyoxyliques*

Le problème du contrôle de la chimiosélectivité qu'amenait parfois les systèmes glyoxyliques dérivés d'esters (section 1.4.2.1) ne se pose pas puisque l'acétal est résistant aux attaques nucléophiles en absence d'acides de Lewis forts. Les systèmes utilisant un lien amide avaient déjà réglé le problème de chimiosélectivité mais le clivage devenait très difficile. L'acétal **29** considéré ici devrait être facile à cliver, sa réactivité se situant entre celle d'un sucre et celle d'un simple groupement protecteur tétrahydropyranyle.

#### 2.3.2. *Avantages du système proposé par rapport aux systèmes reposant sur un centre chiral temporaire adjacent*

L'auxiliaire ne possède pas de centre chiral en alpha du carbonyle subissant l'addition nucléophile. L'absence d'un tel centre encombrant devrait éviter la situation où un substituant pourrait rendre difficile la seconde addition nucléophile sur une cétone, par le développement d'un encombrement stérique lors de l'approche du nucléophile. L'absence de ce centre en alpha est rendue possible parce que l'intention est d'utiliser un complexe tridentate pour ramener le carbonyle à proximité de l'auxiliaire chiral et ainsi masquer une des deux faces du carbonyle. Le problème du contrôle de la formation du centre chiral en alpha est déplacé au niveau du centre acétal pour lequel les nombreuses méthodes de glycosylation développées pour des sucres<sup>1</sup> devraient fournir une solution. Le problème de racémisation lors du clivage de l'auxiliaire ne se pose pas dans notre cas parce que la déprotection révèle une fonction alcool et non une fonction carbonyle énolisable.

### 2.3.3. Un seul auxiliaire pour accéder aux deux formes énantiomères du diol-1,2

Il a déjà été mentionné que passer d'un groupement protecteur permettant la chélation de l'oxygène en C-2 à un groupe protecteur empêchant la chélation de l'oxygène en C-2, devrait exposer la face opposée du carbonyle (schéma 4). Cette hypothèse implique un cycle à quatre membres avec l'oxygène endo-anomère (30, schéma 4) pour lequel il n'existe seulement qu'un précédent<sup>2</sup>. Advenant le cas où ce chélate tendu serait peu sélectif ou ne se formerait pas, une seconde alternative existe pour exposer l'autre face du carbonyle avec le même énantiomère de l'auxiliaire chiral.

En effet, en utilisant l'auxiliaire ayant toujours la même configuration au centre en C-2 mais en variant la configuration du centre anomère, on obtient un auxiliaire de stéréochimie *cis* 33. Les éléments essentiels au contrôle de la diastéréosélectivité ont une relation d'image miroir dans ces deux composés (figure 6). Comme illustré ci-dessous par les liens en gras, le carbonyle, l'oxygène exo-anomère et l'oxygène chélatant ont une relation énantiomérique. Bien qu'il soit en fait un diastéréoisomère de l'auxiliaire *trans* 29, l'auxiliaire *cis* 33 constitue une pseudo image-miroir de l'auxiliaire *trans* 29<sup>3</sup>. Il apparaît donc nécessaire de contrôler parfaitement le centre anomère pour accéder à volonté à chacun des énantiomères des diols-1,2 désirés après clivage de l'auxiliaire.

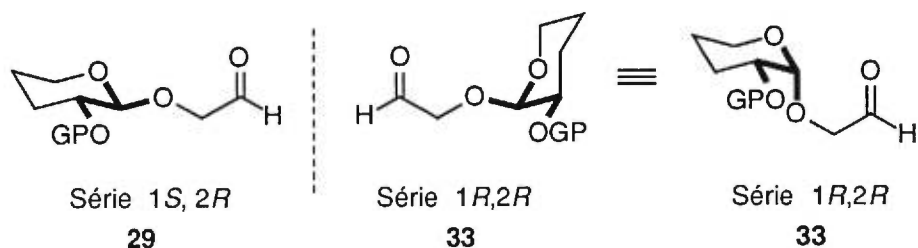


Figure 6. Relation pseudo-énantiomérique des composés *cis* et *trans*

### 2.3.4. Problèmes potentiels de l'auxiliaire

Un problème introduit par le design proposé est la grande flexibilité conformationnelle de l'auxiliaire. Ceci peut se traduire par une glycosylation moins bien contrôlée et un facteur entropique élevé à combattre pour former le complexe tridentate. En effet, l'auxiliaire est souvent représenté sous sa forme diéquatoriale (**29** dans la figure 6) alors que la stabilisation apportée par l'effet anomère<sup>4</sup> favorise la conformation dans laquelle les deux groupements sont en position diaxiale (**29** dans la figure 7). Ce changement conformationnel nécessaire pour générer le complexe tridentate peut se traduire par une réaction prépondérante sur le complexe bidentate **34**. Une addition qui aurait lieu sur un complexe bidentate serait présumément non sélective. À la figure 7 est aussi illustré le complexe attendu pour l'auxiliaire *cis* **33**.

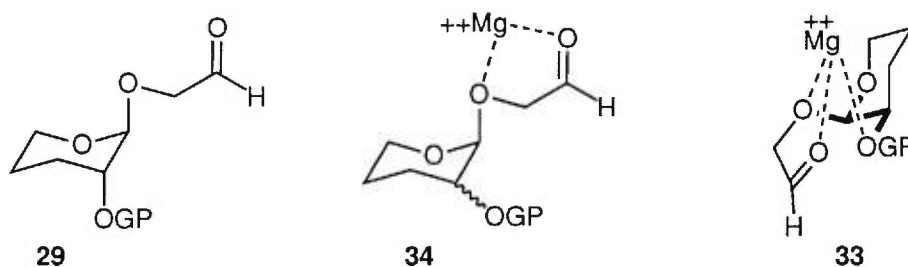


Figure 7. Auxiliaire chiral sous sa forme diaxiale, complexe bidentate et complexe de l'auxiliaire *cis*

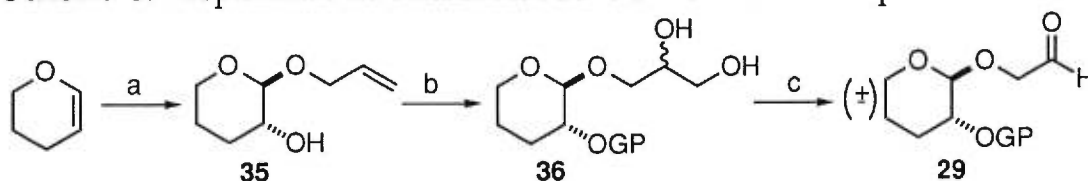
L'auxiliaire est, lui-même, une forme oxydée de diol-1,2 chiral peu courant. La source de chiralité à partir de laquelle l'auxiliaire sera synthétisé nécessitera plusieurs étapes.

## 2.4. Détermination des éléments structuraux optimaux et optimisation

### 2.4.1. Préparation du squelette de l'auxiliaire racémique

La première synthèse de l'auxiliaire chiral sous forme racémique a été accomplie par Éric Malenfant<sup>5</sup> et Langis Rouillard<sup>6</sup>. De façon analogue à la littérature<sup>7</sup>, l'époxydation du dihydropyrane en présence d'un nucléophile donne le composé *trans* **35** (schéma 5). La compatibilité du peracide avec l'alcool allylique est rendue possible grâce à la richesse en électrons de l'oléfine de l'éther d'énol. L'acide et le peracide sont des nucléophiles qui compétitionnent avec l'alcool pour ouvrir l'époxyde. C'est pourquoi un grand excès de l'alcool allylique est utilisé et que le peracide est préalablement débarrassé de l'acide correspondant par lavage de sa solution benzénique au tampon phosphate (pH de 7.4). Le rapport *trans* : *cis* du produit **35** est de 40 : 1 et le rendement varie de 70-85%. Le parachèvement comprend un traitement en milieu réducteur pour éliminer les traces du peracide, un traitement basique pour saponifier les produits d'ouverture de l'époxyde par l'acide ou le peracide et l'évaporation de l'alcool allylique avant la séparation des phases aqueuse et organique. L'alcool obtenu **35** est distillé avant d'être protégé de diverses façons.

Schéma 5. Préparation de l'auxiliaire sous sa forme racémique



a) MCPBA; alcool allylique; 70-85%. b) 1- GP; 2- OsO<sub>4</sub> (cat.) NMO; >95%. c) NaIO<sub>4</sub>; >95%.

L'aldéhyde **29** est préparé par clivage oxydatif de l'alcène terminal. L'aldéhyde obtenu par ozonolyse contient des traces de différentes impuretés dont des dérivés de l'indicateur Sudan III, le sulfure de diméthyle et son oxyde. La fonction benzyle est partiellement oxydée par l'ozone. L'osmilation

donne un diol (36) dans un rendement très élevé, sans contrôle diastéréosélectif cependant. Ce dernier est purifié par chromatographie ou distillation. L'action du periodate de sodium permet un accès simple et quantitatif à l'aldéhyde 39 extrêmement propre de façon routinière.

#### 2.4.2 *Système de départ*

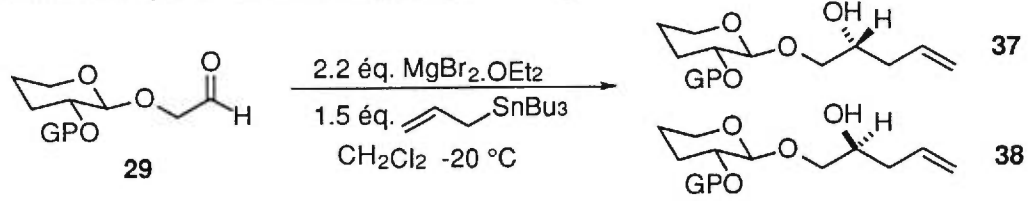
La fonction aldéhyde a été préférée à la fonction cétone lors de l'optimisation pour sa grande réactivité. Ceci permettait de choisir un nucléophile dont le métal serait un acide de Lewis très faible et ne pourrait pas compétitionner avec l'acide de Lewis formant le chélate, simplifiant ainsi les conclusions à tirer des résultats. Parmi les candidats remplissant cette condition, il y avait les dialkylzinciques, les éthers d'énol silylés, un allylsilane et un allylstannane<sup>8</sup>. Ce dernier fut choisi à cause de sa stabilité et de la simplicité de sa préparation. Les premiers éléments à investiguer étaient la nature de l'acide de Lewis et du groupement protecteur en C-2.

#### 2.4.3 *Optimisation du groupe protecteur*<sup>5, 6</sup>

Les travaux existant dans la littérature ont montré que le magnésium s'avérerait le meilleur choix et c'est pourquoi il a été choisi pour l'optimisation des groupements protecteurs. Particulièrement, les résultats impliquant divers cétales dérivés du thréitol comme auxiliaire chiral<sup>9</sup> et de la lactole de Noe<sup>2</sup> semblaient l'indiquer. Comme il est indiqué au tableau I, les esters permettent une réaction sélective, bien que le chélate invoqué nécessite alors la formation d'un cycle à 7 membres. L'éther benzylique fut choisi en prévision de l'utilisation de nucléophiles puissants (réactifs de Grignard) qui auraient attaqué les esters. L'utilisation d'un groupement silylé encombré donne une bonne diastéréosélectivité qui est supposée être de sens inverse à celle obtenue avec le groupement benzyle.



Tableau I. Optimisation du groupement protecteur en C-2



Entrée	Groupe Protecteur (GP)	Rapport 37 / 38
1	H	8.1 : 1
2	Ac	6.1 : 1
3	Piv	11.5 : 1
4	2-NpC(O)	6.1 : 1
5	Bz	6.7 : 1
6	<i>p</i> -( <i>t</i> -Bu)Bz	6.1 : 1
7	Bn	15 : 1
8	TBDMS	1 : 5.7
9	TIPS	1 : 7.3

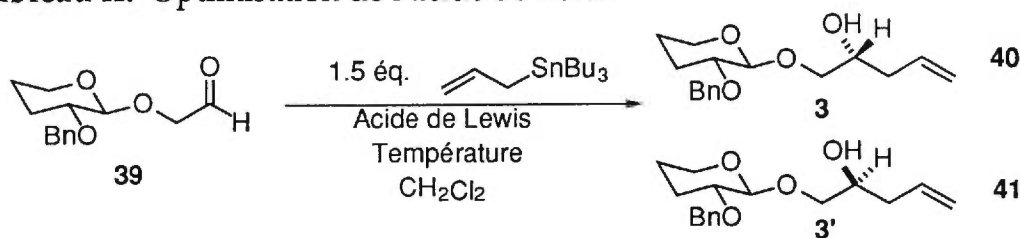
Travaux de L. Rouillard et E. Malenfant<sup>5,6</sup>.

#### 2.4.4. Optimisation de l'acide de Lewis<sup>5,6</sup>

Comme les travaux de la littérature permettaient de le supposer (section 2.4.3.), le magnésium s'est avéré être le meilleur acide de Lewis (tableau II). Le chlorure de zinc est connu pour être un acide de Lewis bidentate. Le fait qu'il ne donne pas lieu à une réaction stéréosélective est une première indication que les bonnes diastéréosélectivités observées avec notre système en présence de magnésium sont obtenues via un chélate

tridentate. Les acides de Lewis trop puissants peuvent promouvoir les additions nucléophiles sur l'acétal ou sa décomposition.

Tableau II. Optimisation de l'acide de Lewis



Entrée	Acide de Lewis (éq.)	Température	Rapport 40 / 41
1	MgBr <sub>2</sub> .OEt <sub>2</sub> (2.5)	-20 °C	15 : 1
2	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (2.5)	-78 °C	1.4 : 1
3	ZnI <sub>2</sub> (2.5)	-30 °C	1 : 1.9
4	ZnBr <sub>2</sub> (2.5)	-30 °C	1 : 2.9
5	TiCl <sub>4</sub> (2.0)	-78 °C	1 : 2
6	TiCl <sub>4</sub> (1.0)	-78 °C	1 : 2

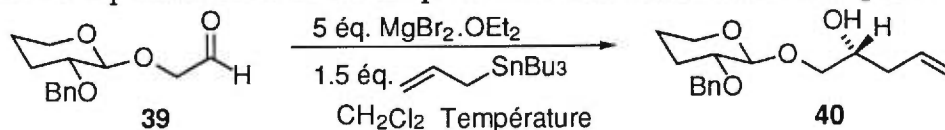
Travaux de L. Rouillard et E. Malenfant<sup>5,6</sup>.

#### 2.4.5. Optimisation de la température de réaction

La diminution de la température a permis d'augmenter les sélectivités. L'étude de la température idéale pour la réaction a donné des résultats mitigés (tableau III) puisque d'autres facteurs n'étaient pas encore contrôlés pour reproduire systématiquement les diastéréosélectivités observées. La tendance indiquait que les conditions vers -50 °C étaient vraisemblablement optimales. Le nombre d'équivalents d'éthérate de

bromure de magnésium est arbitrairement fixé à 5. Les résultats de 3 essais consécutifs sont présentés au tableau III.

**Tableau III.** Optimisation de la température d'addition du nucléophile

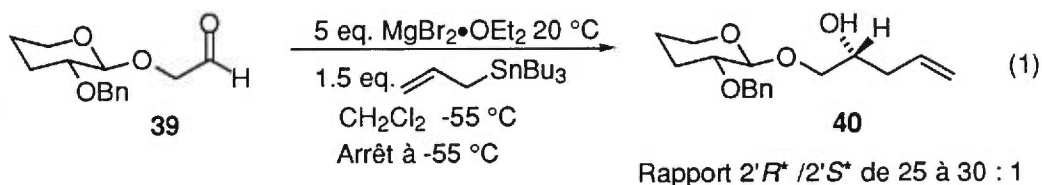


Température	Éssai 1	Éssai 2	Éssai 3
-20 °C	17 : 1	17 : 1	17 : 1
-30 °C	13 : 1	-	-
-40 °C	18 : 1	-	-
-45 °C	-	23 : 1	11 : 1
-50 °C	12 : 1	-	-
-78 °C	8 : 1	10 : 1	10 : 1

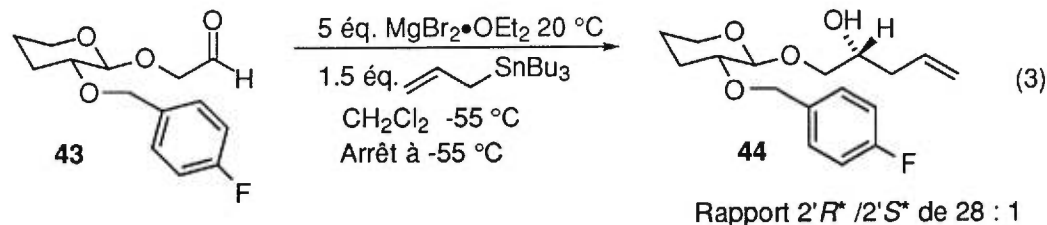
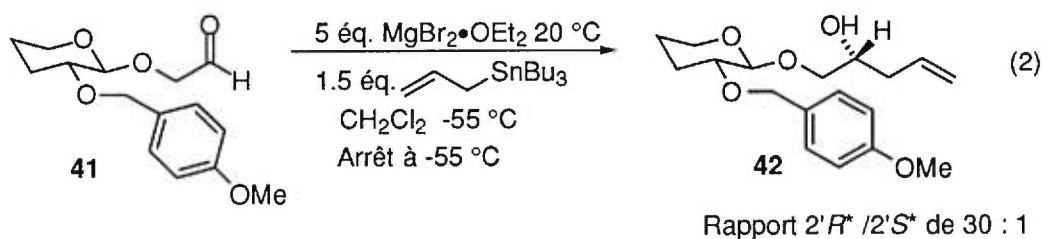
#### 2.4.6. Élimination des problèmes de reproductibilité et amélioration des sélectivités

La précomplexation de l'éthérate du bromure de magnésium au carbonyle semble préférable par rapport à l'alternative où les réactifs sont mélangés sans précautions particulières. Le but est de préformer le chélate tridentate qui prend vraisemblablement plus longtemps à se former que le complexe bidentate. Lorsque l'éthérate de bromure de magnésium est mis en présence de l'aldéhyde à température ambiante, des problèmes de reproductibilité des excès diastéréoisomères apparaissent. La source principale de ces fluctuations est la destruction du diastéréoisomère mineur qui se produit entre -55 °C et la température ambiante à laquelle l'arrêt de la réaction a lieu. En effet, en arrêtant la réaction à basse température (-55 °C), des diastéréosélectivités de 25 à 30 : 1 sont obtenues (équation 1). Il est

supposé que le diastéréoisomère mineur se réarrange en milieu acide à température ambiante. Ce réarrangement n'est pas observé avec les réactifs de Grignard utilisés plus loin, probablement dû au fait que l'alcoxyde de magnésium est beaucoup plus basique que l'alcoxyde d'étain.

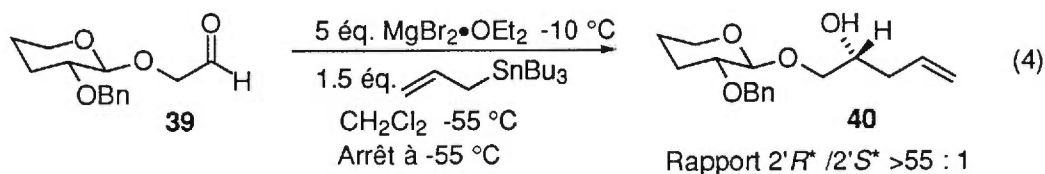


Afin de favoriser le complexe désiré, nous avons cherché à varier le pouvoir chélatant de l'éther benzylique (éq. 2 et 3). Les dérivés *p*-méthoxy **41** (stabilisant une charge partielle benzylique par résonance) et *p*-fluoré **43** (dé stabilisant une charge partielle benzylique par effet inductif) n'ont cependant montré aucune différence de diastéréosélectivité pour la réaction d'addition.



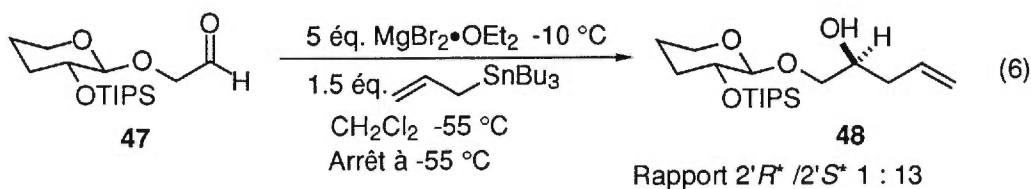
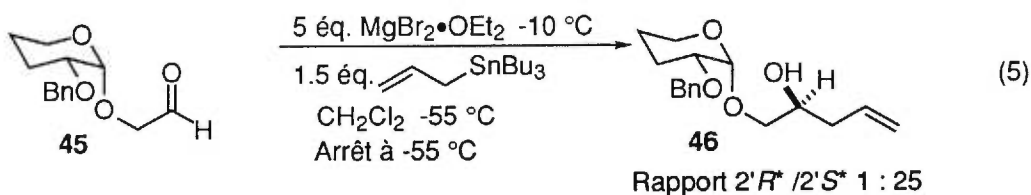
On a fait varier un autre facteur pour obtenir des sélectivités supérieures. En effet, en diminuant le temps de la précomplexation à environ 10 minutes à -10 °C, des diastéréosélectivités hautes et

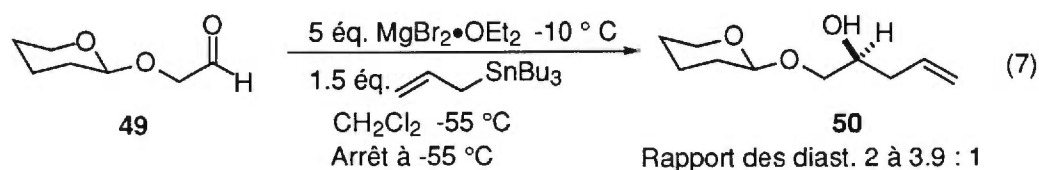
reproductibles sont observées (éq. 4). La conversion est quantitative et le rendement est très élevé (>95%). A ce point, on peut conclure que l'induction observée n'est pas biaisée par la destruction du diastéréoisomère mineur et reflète réellement la puissance d'induction de la structure de l'auxiliaire<sup>10</sup>.



#### 2.4.7. Additions nucléophiles afin d'exposer l'autre face du carbonyle dans les conditions optimales

L'application des conditions optimisées aux réactions d'addition sur les auxiliaires *cis* 45 (éq. 5) et *trans*, silylé en C-2 47 (éq. 6), ont donné des sélectivités satisfaisantes et des conversions quantitatives. Le composé déoxygené en C-2 49 (éq. 7) constitue un substrat contrôle. Les additions sur ce composé permettent d'obtenir une faible diastéréosélectivité. Le sens de cette diastéréosélectivité est demeuré inconnu car le composé déoxygené en C-2 49 n'a pas été préparé sous sa forme optiquement pure, et le produit 50 n'a pas été corrélé avec d'autres produits de configurations connues.





Les r\u00e9sultats des \u00e9quations 4 \u00e0 7 montrent que le concept est valide, bien que le sens des diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9s observ\u00e9es soit encore inconnu \u00e0 ce point. Afin de prouver la configuration relative des centres cr\u00e9\u00e9s, par clivage du diol d\u00e9sir\u00e9 et comparaison avec les donn\u00e9es de la litt\u00e9rature, et d'\u00e9tendre cette \u00e9tude aux r\u00e9actifs de Grignard, la pr\u00e9paration de l'auxiliaire sous sa forme optiquement pure a \u00e9t\u00e9 entreprise.

## 2.5. La pr\u00e9paration de l'auxiliaire optiquement actif

Les \u00e9tudes mod\u00e8les sur l'auxiliaire rac\u00e9mique ont donn\u00e9 plusieurs signes indiquant que le transfert de chiralit\u00e9 proc\u00e9dait via un ch\u00e9late tridentate. Le sens de l'induction est un \u00e9l\u00e9ment majeur pour confirmer que le concept est valide. Il fallait donc trouver une fa\u00e7on efficace de pr\u00e9parer et \u00e9ventuellement recycler l'auxiliaire chiral.

### 2.5.1. R\u00e9solution chromatographique

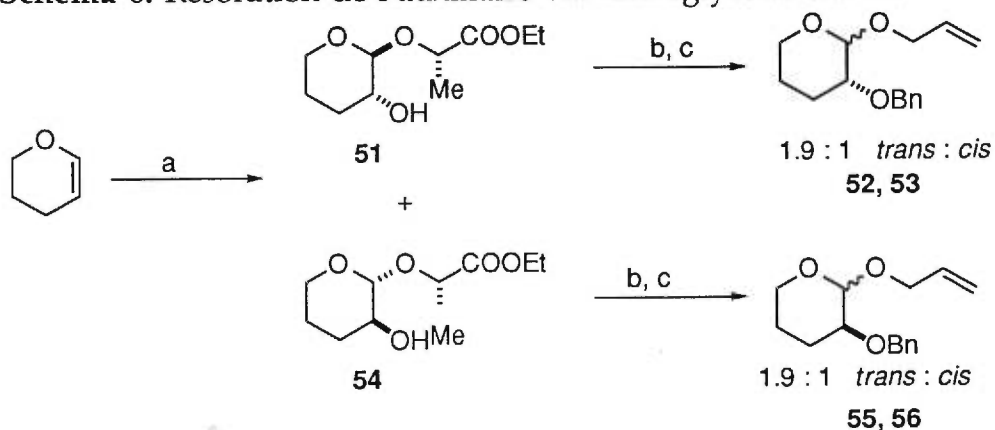
La r\u00e9solution s'av\u00e8re \u00eatre une m\u00e9thode envisageable parce que la pr\u00e9paration des deux \u00e9nantiom\u00e8res serait souhaitable, compte tenu des s\u00e9lectivit\u00e9s moindres obtenues dans les r\u00e9actions impliquant les auxiliaires *cis* **45** et *trans*, silyl\u00e9 en C-2 **47**.

#### 2.5.1.1. Aglycone chirale

Afin d'obtenir des ac\u00e9tals optiquement purs, Mash<sup>11</sup> avait investigu\u00e9 plusieurs alcools secondaires dont les d\u00e9riv\u00e9s t\u00e9trahydropyranyles seraient s\u00e9parables par chromatographie sur silice. L'ester \u00e9thylique de l'acide lactique s'est r\u00e9v\u00e9l\u00e9 \u00eatre le r\u00e9actif de choix, tant par son faible prix que par la

différence de mobilité sur silice de ses diastéréoisomères au niveau de l'acétal. Pour appliquer cette méthode à notre problème, Langis Rouillard<sup>6</sup> a démontré que l'ester éthylique de l'acide lactique peut remplacer l'alcool allylique dans les conditions d'époxydation et d'ouverture *in situ* optimisées lors de la préparation de l'auxiliaire racémique (schéma 6).

Schéma 6. Résolution de l'auxiliaire via une aglycone chirale



a) MCPBA; (*S*)-lactate d'éthyle; 40%. b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; alcool allylique; 85%. c) NaH; BnBr; >90%.

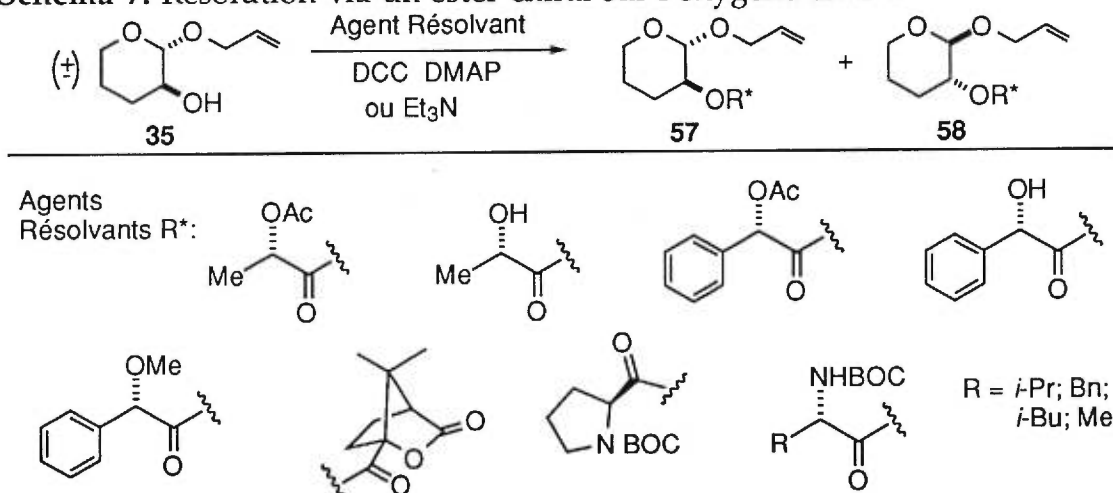
L'alcool secondaire du lactate réagit plus lentement que l'alcool allylique, ce qui permet aux acide et peracide d'attaquer l'ion oxonium. Les acétals indésirés représentent alors une proportion beaucoup plus importante des produits finaux. La saponification qui avait été utilisée comme purification dans la synthèse du produit racémique est rendue inadéquate puisqu'on désire conserver la fonction ester et le centre chiral énolisable de l'agent résolvant intacts. En pratique, quatre produits, dont les deux diastéréoisomères désirés, forment une tétrade de points par chromatographie sur couche mince qu'il est possible de séparer sur petite échelle avec des rendements trop faibles pour être d'un intérêt pratique. Néanmoins, il est possible de remplacer l'agent résolvant dans les molécules 51 ou 54 par un précurseur de l'aldéhyde par acétalisation en milieu acide

dans l'alcool allylique. Il en résulte un mélange séparable de 1.9 : 1 des isomères *trans* : *cis* énantiopurs.

### 2.5.1.2. Résolution via un ester chiral sur l'oxygène en C-2

L'alcool libre en C-2 sur le produit **35** est facilement disponible dans un rapport *trans* : *cis* de 40 : 1 avant purification. La résolution, via l'acylation de cet alcool par un acide chiral (schéma 7), offre une voie attrayante qui ne nécessite pas la transacétalisation menant au désastreux rapport *trans* : *cis*. En effet, une simple saponification après résolution aurait fourni les alcools par simple extraction de l'agent résolvant en milieu basique. Plusieurs types d'acides chiraux alpha-hydroxylés ou alpha-aminés ont été greffés par des méthodes standard. Aucun de ces mélanges équimolaires de diastéréoisomères n'ont montré la moindre séparation par chromatographie sur couche mince ou par cristallisation fractionnée.

Schéma 7. Résolution via un ester chiral sur l'oxygène en C-2

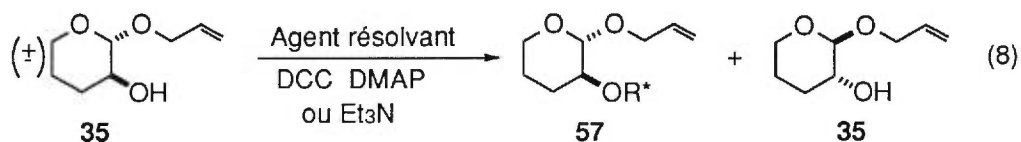




## 2.5.2 Résolution cinétique

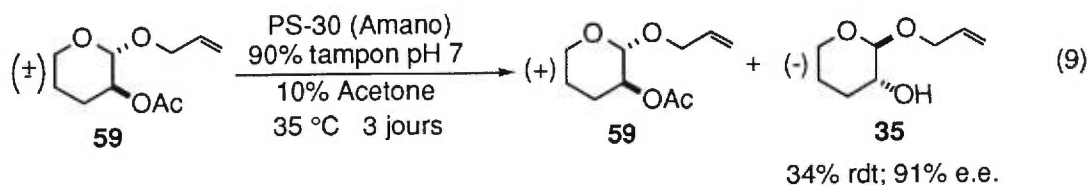
### 2.5.2.1. Acylation diastéréosélective

Nous avons voulu tenter de résoudre l'alcool racémique **35** via une résolution cinétique par une acylation<sup>12</sup> à basse température (éq. 8). Plusieurs bases, températures et solvants furent testés avec plusieurs des agents résolvants (0.55 éq.) énumérés ci-haut. Les meilleurs résultats furent obtenus avec le dérivé de la proline (DCC; DMAP; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0°C) et avec le chlorure d'acide camphanique (Pyr; -78 °C; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) qui ont produit l'alcool dans des excès énantiomères d'environ 33% dans les deux cas.



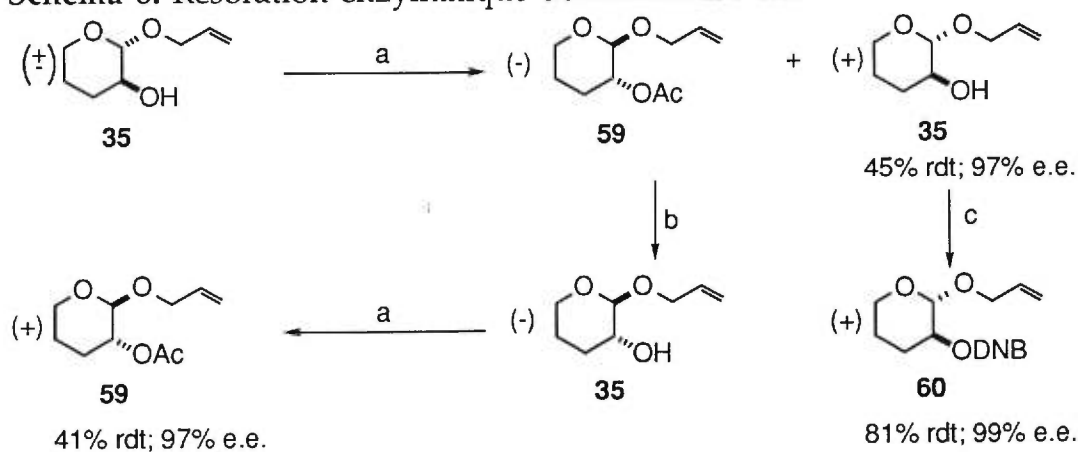
### 2.5.2.2. Résolution enzymatique

Les enzymes sont des catalyseurs reconnus pour leur spécificité à effectuer certaines transformations. Il est pensable qu'un seul des énantiomères dans une de ses conformations (quatre combinaisons: diéquatorial *R, S*; diaxial *R, S*; diéquatorial *S, R*; diaxial *S, R*) s'ajuste à la cavité enzymatique et soit hydrolysé sélectivement, pour finalement donner un mélange enrichi en un des énantiomères. Les glycosidases et les lipases sont deux grandes catégories d'enzymes applicables à notre substrat. En vertu des succès obtenus par Whitesell pour résoudre le *trans*-2-phénylcyclohexanol<sup>13</sup>, et de Kazlauskas pour résoudre le cyclohexanediol<sup>14</sup>, nous avons opté pour la lipase "PS 30" d'Amano. Après un peu d'optimisation les résultats se sont avérés être encourageants (éq. 9), mais cette approche a été abandonnée puisque des chercheurs japonais<sup>15</sup> ont rapporté une méthode efficace de résolution enzymatique de ce composé (schéma 8).



Bien que nous ayons choisi l'enzyme adéquat, les conditions que cette équipe rapporte impliquent une acylation énantiosélective plutôt qu'une saponification énantiosélective. Le courant d'azote est nécessaire afin de chasser l'acétaldéhyde formé.

### Schéma 8. Résolution enzymatique de l'auxiliaire chiral



- a) PS-30 (Amano); 20% acétate vinylique / 80% hexane; 23 °C; courant d'azote.  
 b) Méthoxyde de sodium. c) Chlorure de 2,4-dinitrobenzoyle; pyridine.

Il est donc possible d'obtenir cet auxiliaire de façon simple, en peu d'étapes, dans un haut rapport *trans* : *cis* par résolution à l'aide d'un enzyme commercialement disponible.

### 2.5.3. Synthèses énantiosélectives de l'auxiliaire chiral

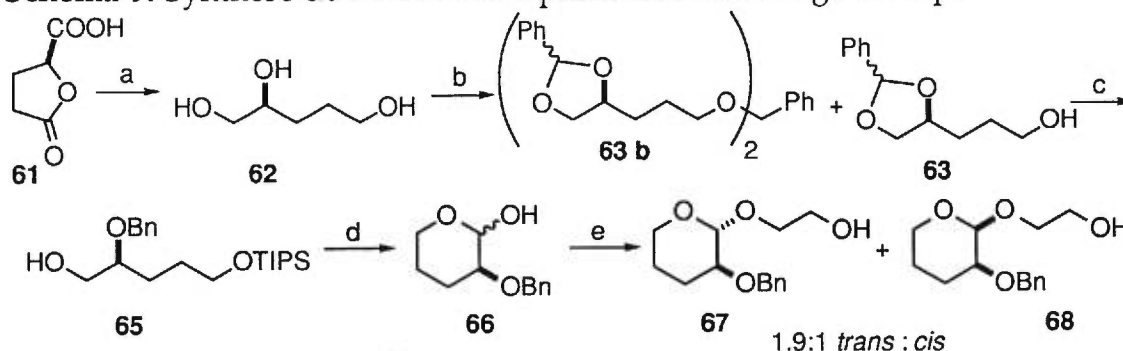
Avant que la résolution enzymatique ne soit au point, nous avons eu besoin d'accéder à l'auxiliaire sous sa forme optiquement pure en quantité

plus importante pour cette étude et d'autres projets reliés. La synthèse de l'auxiliaire via l'approche chiron semblait être toute désignée.

### 2.5.3.1. Préparation à partir de l'acide glutamique naturel

La première voie de synthèse de l'auxiliaire chiral énantiopur via l'acide glutamique avait été réalisée par Langis Rouillard<sup>6</sup> mais devait être optimisée. L'acide L-glutamique est une substance chirale peu dispendieuse, transformable en notre auxiliaire chiral, tel qu'illustré dans le schéma 9. La déamination nitreuse de l'acide glutamique est connue et peut être conduite sur l'échelle d'une mole pour conduire à la carboxy-lactone **61**. La réduction de cette dernière vers le triol **62** est inspirée de la réduction de l'acide malique par Hanessian<sup>16</sup>. L'acétalisation de ce produit peu soluble dans le benzène nécessite l'utilisation de DMSO comme cosolvant. Malgré un peu d'optimisation, l'acétalisation est accompagnée de dimérisation (30%) pour former le triacétal **63 b**. Ce dernier est facilement séparé par chromatographie et hydrolysé au triol pour recyclage. Après silylation de l'alcool **63** restant, l'ouverture de l'acétal produit l'alcool primaire libre **65** par traitement avec l'hydrure de diisobutylaluminium. L'alcool secondaire, dont on se débarrasse par chromatographie, constitue 4% du mélange avant purification.

Schéma 9. Synthèse de l'auxiliaire à partir de l'acide L-glutamique



a)  $\text{BH}_3$ .DMS; 66%. b) PhCHO; TsOH (cat.); 70%. c) 1-TIPSOTf;  $\text{Et}_3\text{N}$  2-DIBAL-H; 71%.

d) 1-Swern 2- HF; 0 °C; 95% e) éthylène glycol;  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (cat.); 80 °C; 86% (56% *trans* isolé).

L'alcool primaire libre **65** est oxydé à l'aldéhyde par la méthode de Swern. Le groupement protecteur silylé est immédiatement clivé par traitement à l'acide fluorhydrique aqueux dans l'acétonitrile à 0 °C. Après acétalisation, l'alcool **67** est obtenu avec une pureté énantiomère de 96 à 98%. Encore une fois, un mélange séparable de 1.9 : 1 des isomères *trans* : *cis* est obtenu.

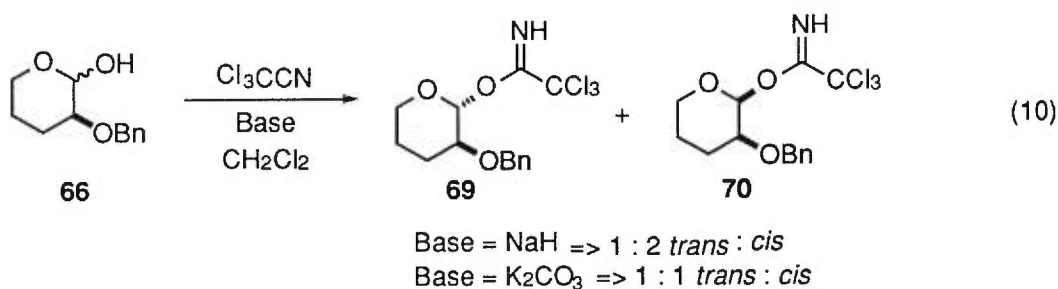
Les méthodes de glycosylation des sucres permettaient d'espérer que le contrôle de la stéréochimie de l'acétal serait possible. Les alkylations en milieu basique selon les conditions de Schmidt<sup>17</sup> n'ont donné que des succès très modestes (tableau IV). Avec cette méthode, les résultats obtenus pour les sucres favorisent l'anomère bêta à haute température (quel que soit le solvant) et l'anomère alpha à basse température dans le tétrahydrofurane.

Tableau IV. Alkylation de la lactol par le bromure d'allyle

Entrée	Base	Solvant	Température	<i>Trans</i> : <i>Cis</i>
1	NaH	THF	-40 °C	Produit de départ
2	NaH	Toluène	25 °C	3 : 1
3	NaH	THF	40 °C	2 : 1
4	Pyridine	Pyridine	Reflux	Produit de départ
5	MeMgBr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 à 25 °C	Produits multiples

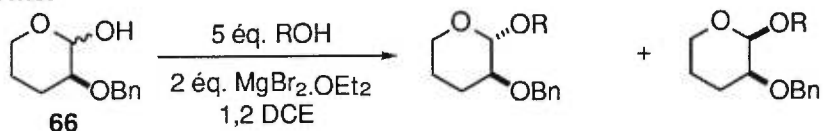
La conversion de l'alcool **66** à un trichloroacétimide anomère selon des conditions standard pour les sucres benzylés en position C-2, a donné des mélanges d'anomères **69** et **70** (éq. 10). Le mélange d'acétimides constituait

un échec vu que cette méthode procède via un mécanisme  $S_N2$  (ou une paire d'ions intimes dans un mécanisme de type  $S_N1$ ) avec inversion de configuration. Ainsi, un mélange d'acétimidate allait conduire à un mélange des glycosyles anomères.



En tentant d'exploiter la préférence pour un complexe entre l'oxygène exo-anomère et l'oxygène en C-2, des glycosylations en présence d'un acide de Lewis impliquant le magnésium ont été tentées (tableau V). Ce contrôle est le meilleur que nous ayons pu obtenir (4 : 1) mais il reste assez faible et est associé à une conversion modeste de 60%.

**Tableau V.** Tentatives de glycosylation avec l'éthérate de bromure de magnésium



Entrée	Alcool	Temps	Température	Produit	<i>Trans</i> : <i>Cis</i> (conv.)
1	Alcool allylique	18 h	45 °C	-	Décomposition
2	Alcool allylique	45 min	85 °C	55 : 56	4 : 1 (60%)
3	Éthylène glycol	90 min	85 °C	-	Produit de départ

L'accès au produit *cis* **45** n'est pas assuré par cette méthode. De plus, l'introduction d'un groupement silylé en C-2 pour produire ultimement l'auxiliaire **47** engendrerait possiblement des problèmes de sélectivité et de compatibilité lors des protections et des déprotections.

#### 2.5.3.2. Approche chiron à partir de l'arabinose

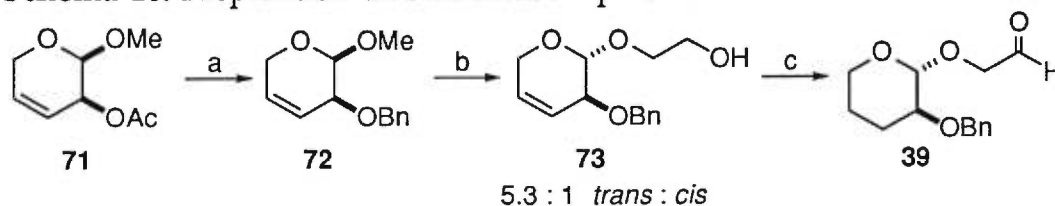
La préparation de l'auxiliaire via l'acide glutamique requiert plusieurs séparations chromatographiques, des réactifs coûteux et des opérations à basse température. De plus, un seul énantiomère est assez peu dispendieux pour constituer un réactif de départ pour cette longue synthèse d'un auxiliaire chiral dont on a besoin en quantité importante. Or, comme mentionné précédemment, il serait souhaitable de rendre disponibles les deux énantiomères de l'auxiliaire en vertu des sélectivités moindres des additions nucléophiles sur les aldéhydes dérivées des auxiliaires **45** et **47**.

L'arabinose est devenu un produit de départ de choix lorsque Irie et coll.<sup>18</sup> ont publié la désoxygénation des positions 3 et 4 de l'arabinose par thermolyse de l'orthoester<sup>19</sup> correspondant lors de la synthèse de la (+)-Boschnialactone et de la (+)-Isoiridomyrmécine. L'arabinose a l'avantage d'être disponible commercialement sous ses deux formes énantiomères qui se détaillent au même prix. La conversion du méthyle- $\beta$ -D-arabinopyranoside en l'acétate allylique **71** a été rapportée dans le cadre de leurs synthèses et fonctionne dans un rendement de 80% en 3 étapes.

Compte tenu de l'hydrophilie de l'alcool provenant de la désacylation du produit **71**, une procédure a été mise au point pour remplacer l'acétate par un benzyle en une seule opération via l'alcoxyde de lithium (**71** -> **72**). L'étape de transacétalisation a été essayée en présence de la double liaison endo-cyclique car un mélange de 2 : 1 des isomères *trans* : *cis* est obtenu sur le produit saturé (section 2.5.1.1.). Ainsi, dans les conditions usuelles, le

composé **73** *trans* domine sur le composé **74** *cis* dans un rapport d'un peu plus de 5 : 1 avec un rendement global de la réaction de 85%. On peut isoler le composé *trans* désiré dans un rendement de 64%. L'hydrogénation doit être suivie attentivement mais donne un rendement quantitatif. Une quantité minimale de palladium doit être utilisée pour éviter la débenzylation.

**Schéma 10.** Préparation de l'auxiliaire à partir d'un dérivé du D-arabinose



- a) MeLi; BnBr; 92%. b) Éthylène glycol, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (cat.); 80 °C; 85% (64% *trans* isolé).  
c) 1- H<sub>2</sub> (g); 5% Pd/C; quantitatif. 2-PDC; AcOH (cat.); 35 °C; 69%.

La conversion de l'alcool primaire à l'aldéhyde est très problématique avec de nombreux réactifs (Periodinane, méthode de Swern, PDC, PCC, TPAP). Typiquement un produit moins polaire se forme pendant la réaction mais on ne récupère que des traces de ce produit après parachèvement et chromatographie sur silice. Les meilleures conditions sont celles où la réaction est la plus rapide. L'oxydation au PDC dans le dichlorométhane à reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique<sup>20</sup> donne l'aldéhyde dans un rendement d'environ 70% après filtration sur une petite colonne de silice. Avec ces excellents résultats en main, l'aldéhyde peut être préparé sur une échelle importante avec des réactifs peu coûteux, moins de séparations chromatographiques et sans réaction à basse température via une séquence utilisant l'arabinose comme produit de départ.

## 2.6. Conclusion

La détermination des éléments structuraux de l'auxiliaire optimal a donné des indices selon lesquels le concept de chélate tridentate peut être exploité efficacement. Il est possible d'exposer à volonté chacune des deux faces de l'aldéhyde et ainsi accéder à chacune des configurations de l'alcool créé à partir d'un seul énantiomère de l'auxiliaire chiral. Il suffit pour cela de choisir conséquemment le groupement protecteur en C-2 et la configuration anomère. La préparation de l'auxiliaire chiral a été grandement simplifiée via une synthèse à partir de l'arabinose par rapport à la séquence via l'acide glutamique.

---

<sup>1</sup> Toshima, K.; Tatsuka, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503-1531.

<sup>2</sup> Noe, C. R.; Knollmuller, M.; Gostl, G.; Gartner, P. *Monashefte für Chemie* **1991**, *122*, 283-290: voir aussi schéma 46, chapitre 6.

<sup>3</sup> La quinine et la quinidine ont été exploitées dans cet ordre d'idée dans les osmilations catalytiques énantiosélectives de Sharpless, section 1. 3. 1.

<sup>4</sup> a) Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, 1983. b) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019-5087.

<sup>5</sup> Malenfant, É. Rapport du cours "Projet de recherche, CHM-10091", Université Laval, mai 1990.

<sup>6</sup> Rouillard, L. Travaux de M. Sc. non publiés, Université Laval, 1992.

<sup>7</sup> Frimer, A. A. *Synthesis* **1977**, 578-579.

<sup>8</sup> Keck, G. E.; Boden, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 265-268.

<sup>9</sup> Tamura, Y.; Annoura, H.; Fuji, M.; Yoshida, T.; Takeuchi, R.; Fujjioka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4736-4746.

<sup>10</sup> La benzylation de l'alcool **40** et dégradation oxydative de l'alcène **87** à l'aldéhyde **89** ont conduit à un bêta alcoxyaldéhyde. L'addition de tributylallylétain sur ce carbonyle a donné un mélange équimolaire des diastéréoisomères (produit **90**). Voir partie expérimentale.



- 
- <sup>11</sup> Mash, E. A.; Arterburn, J. B.; Frying, J. A.; Mitchell, S. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1088-1093.
- <sup>12</sup> a) Chinchilla, R.; Najera, C.; Yus, M.; Heumann, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 851-854. b) Evans, D.; Anderson, J. C.; Taylor, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5563-5566.
- <sup>13</sup> Schwartz, A.; Madan, P.; Whitesell, J. K.; Lawrence, R. M. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 1-9.
- <sup>14</sup> a) Kazlauskas, R. J.; Caron, G. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7251-7256. Voir aussi b) Takano, S.; Yamada, O.; Lida, H.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1994**, 592-596.
- <sup>15</sup> Sugai, T.; Ikeda, H.; Ohta, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8123-8134.
- <sup>16</sup> Hanessian, S.; Ugolini, A.; Dubé, D.; Glamyan, A. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2146-2147.
- <sup>17</sup> Schmidt, R. R.; Reichrath, M.; Moering, U. J. *Carbohydrate Chem.* **1984**, *3*, 67-84.
- <sup>18</sup> Tanaka, D.; Yoshino, T.; Kouno, I.; Miyashita, M.; Irie, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10253-10262.
- <sup>19</sup> Méthode développée par: Ando, M.; Ohhara, H.; Takase, K. *Chem. Lett.* **1986**, 879-882.
- <sup>20</sup> Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699-1702.

**CHAPITRE 3**  
**RÉSULTATS D'ADDITIONS DIASTÉRÉOSÉLECTIVES**  
**ET ÉVOLUTION DE L'AUXILIAIRE CHIRAL**

**3.1 Résultats d'additions de réactifs de Grignard sur l'auxiliaire *trans* 39**

Le chapitre précédent a clairement montré que la structure de l'auxiliaire est adéquate pour induire de hauts niveaux de diastéréosélectivité. Avec l'auxiliaire optiquement actif en main, nous allons tester le sens de l'induction observée et étendre la méthode à l'utilisation de réactifs de Grignard. Ces nucléophiles sont plus réactifs et apportent leur propre acide de Lewis (alors que l'étain est présumé non complexant), ce qui pourrait modifier les données du problème.

*3.1.1. Résultats des additions de réactifs de Grignard et effets de solvants*

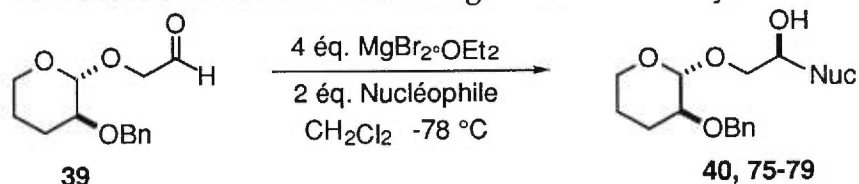
Les réactifs de Grignard sont le plus souvent préparés et utilisés dans l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane. L'addition du bromure d'allylmagnésium (disponible à une concentration de 1.0 M dans l'éther diéthylique) sur l'aldéhyde **39** dans l'éther comme solvant réactionnel a conduit à un mélange presque équimolaire des diastéréoisomères (équation 11).



Une explication possible de cette observation serait alors que l'éther diéthylique détruit le complexe tridentate en remplaçant l'oxygène benzylique sur le magnésium. Ceci conduirait à un simple complexe bidentate non sélectif (figure 7). La solution est d'effectuer la réaction dans

un solvant non étheré. Le retour au dichlorométhane comme solvant réactionnel permet de retrouver un certain niveau de diastéréosélectivité comme l'indique le tableau VI (comparer l'équation 11 avec l'entrée 7 du tableau VI).

**Tableau VI.** Additions de réactifs de Grignard sur l'aldéhyde de l'auxiliaire **39**



Entrée	Nucléophile	Conc. / Solvent	Produit	Rendement	Rapport diast.
11	MeMgBr	3 M / Et <sub>2</sub> O	75	73%	2 : 1
2	MeMgBr	3 M / Et <sub>2</sub> O	75	90%	12 : 1
3	MeMgBr	1 M / Et <sub>2</sub> O	75	64%	9 : 1
4	MeMgBr	1 M / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75	79%	11 : 1
5	PheMgBr <sup>1</sup> ·Et <sub>3</sub> N	1 M / Tol	76	85%	6 : 1
6	PheMgBr	3 M / Et <sub>2</sub> O	76	91%	9 : 1
7	AllylMgBr	1 M / Et <sub>2</sub> O	40	98%	7 : 1
8	VinylMgBr	1 M / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	77	94%	3.5 : 1
9	VinylMgBr	1 M / THF	77	50%	1 : 1
10	<i>c</i> -HexMgBr	2 M / Et <sub>2</sub> O	78	60%	3 : 1
11	EtMgBr	3 M / Et <sub>2</sub> O	79	98%	11 : 1
12	EtMgBr	1 M / TBME	79	69%	15 : 1

<sup>1</sup> Réaction sans bromure de magnésium étherate ajouté

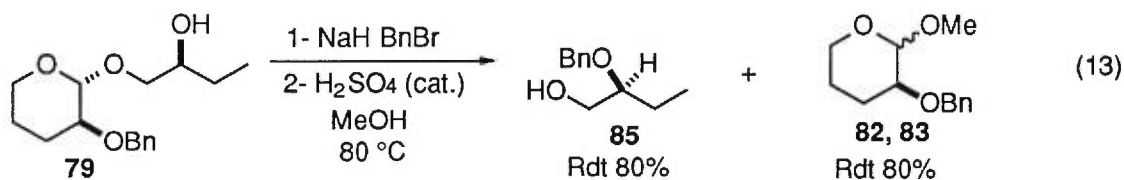
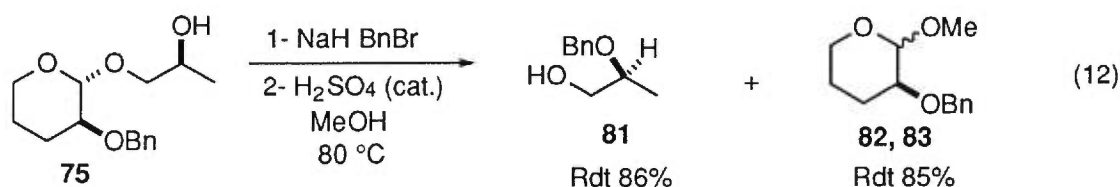
La précomplexation d'une quantité supplémentaire d'éthérate de bromure de magnésium est toujours nécessaire, comme le montre la différence entre les entrées 1 et 2. Ces résultats indiquent que le complexe tridentate ne se forme pas avec le magnésium du réactif de Grignard impliqué dans la réaction. Si ce complexe tridentate se forme, il réagirait moins vite que le complexe bidentate.

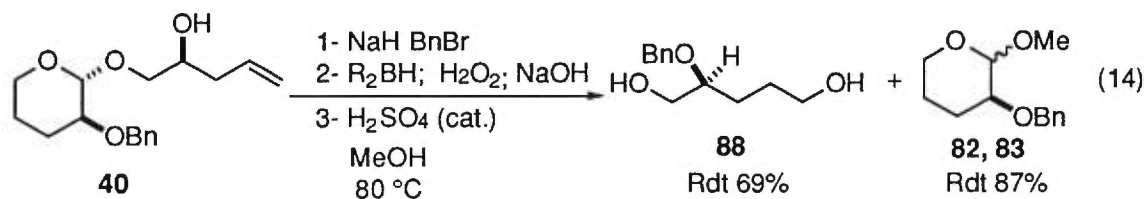
Plusieurs résultats pointent vers une grande sensibilité du complexe envers les solvants éthers. Cette tendance est illustrée par: a) la différence de sélectivité engendrée par la différence de concentration du réactif de Grignard  $\text{MeMgBr}$  entre les entrées 2 et 3; b) les sélectivités accrues dans le cas où le solvant plus encombré et moins complexant, *t*-butylméthyléther (TBDME), est utilisé (entrées 11 vs 12) c) le fait que les sélectivités nulles qui sont observées quand le solvant est le tétrahydrofurane sont améliorées lorsque ce dernier est évaporé (entrées 8 vs 9) et d) le fait que les sélectivités s'améliorent légèrement en passant aussi de l'éther au dichlorométhane (entrées 3 vs 4).

La solution la plus évidente était évidemment d'évaporer le solvant étheré et de le remplacer par un solvant non-complexant dans tous les cas. Cette procédure est peu reproductible en rendements et en diastéréosélectivités à cause de la nature hétérogène des réactions et du degré variable de la concentration en éther résiduel après évaporation. Il est aussi possible que différents degrés d'aggrégation du réactif modifient les diastéréosélectivités observées. Les réactifs de Grignard peuvent être préparés dans le toluène en utilisant un équivalent de triéthylamine<sup>1</sup>. Les résultats obtenus laissent supposer que la triéthylamine libérée, à mesure que la réaction se produit, détruit quelque peu le complexe tridentate via chélation sur le magnésium.

### 3.1.2. Clivage des produits obtenus

Après l'addition nucléophile, on obtient directement un diol-1,2 monoprotégé sur sa fonction alcool primaire par l'auxiliaire chiral qui est analogue un groupement tétrahydropyranyle simple. On peut procéder à la protection de l'alcool secondaire avant de cliver l'auxiliaire. La benzylation fonctionne avec de bons rendements. L'acétal est plus résistant qu'un simple groupement tétrahydropyranyle à cause de l'effet attracteur de l'oxygène en C-2, mais est plus facile à cliver qu'un sucre où plusieurs oxygènes appauvrissent le cycle électroniquement, défavorisant la formation de l'oxonium. Après 30 min à 80 °C dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique, l'alcool désiré et les anomères de l'auxiliaire méthylé sont libérés (équation 12-14). Après parachèvement en milieu basique, l'auxiliaire méthylé à sa position acétale et le diol-1,2 monobenzylé sont récupérés. Le mélange d'acétal (**82**, **83**) est ensuite clivé en milieu acide aqueux. La lactol correspondante **66** est réduite et comparée à un produit connu<sup>2</sup> pour montrer que l'auxiliaire n'a pas racémisé sous les conditions réactionnelles de clivage.

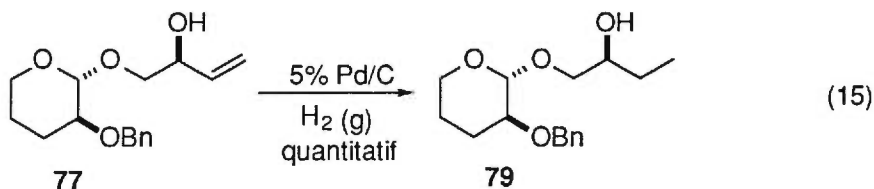




### 3.1.3. Configuration absolue des produits obtenus

Les configurations absolues des alcools **81**, **85**, **88** ont été confirmées par comparaison du sens de leurs pouvoirs rotatoires avec les produits connus dans la littérature<sup>3</sup>. La configuration absolue de ces alcools est celle attendue en vertu du modèle proposé pour la chélation tridentate.

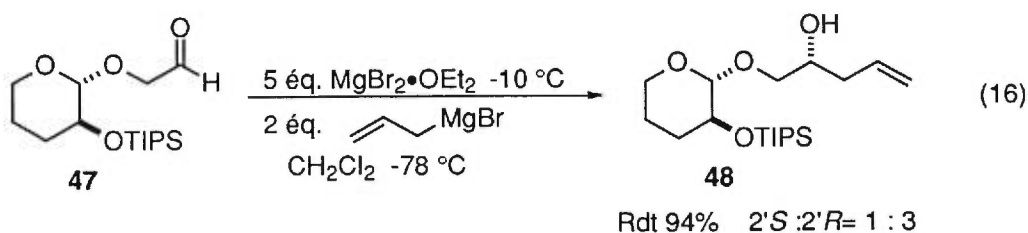
L'alcool allylique **77** est hydrogéné pour donner le dérivé **79** avec la même configuration relative que l'alcool **79** obtenu par addition nucléophile du bromure d'éthylmagnésium (équation 15).



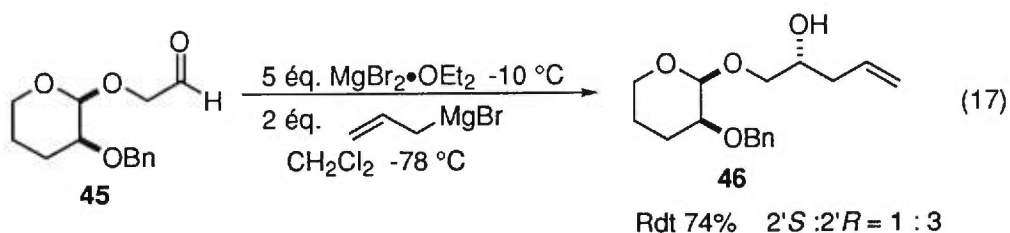
Le dérivé **40** (équation 14) est benzylé puis est hydraté de façon anti-Markovnikov par hydroboration. Après clivage, le produit **88** est comparé avec le produit **65** désilylé (p. 28). Finalement, une diffraction aux rayons-X (annexe I) a confirmé la stéréochimie relative du produit d'addition **76** dans le cas où le nucléophile utilisé est le bromure de phénylmagnésium. Dans tous les cas, la configuration absolue des alcools obtenus est celle attendue selon le modèle de chélation tridentate proposé. La stéréochimie absolue du produit d'addition du groupe cyclohexyle **78** est proposée par analogie à l'ensemble des données précédentes.

### 3.2 Résultats des auxiliaires exposant l'autre face du carbonyle

Le chélate possible avec l'auxiliaire silylé **47** a présument formé un cycle à 4 membres avec l'oxygène endocyclique (schéma 4). Ce dérivé a réagi avec le dérivé d'allyltributylétain avec une diastéréosélectivité de 1 : 13 (équation 6), mais la réaction analogue avec le bromure d'allylmagnésium en présence d'éther fait chuter drastiquement les diastéréosélectivités jusqu'à un rapport de 1 : 3 (équation 16).



De la même façon, l'auxiliaire *cis* **45** ne conduit pas à une réaction aussi sélective avec le réactif de Grignard qu'avec le réactif d'étain (équation 17). Dans les deux cas (produits **48** et **46**), la configuration relative de l'isomère majeur avait été déterminée auparavant suite à des réactions avec le réactif d'étain<sup>4</sup> et est en accord avec le modèle de complexation tridentate proposé.



### 3.3. Conclusions concernant l'auxiliaire tétrahydropyranyle chiral

Les résultats obtenus avec les réactifs de Grignard et le tributylallylétain sont le fruit d'une optimisation des conditions

réactionnelles mais aussi d'une optimisation des éléments structuraux de l'auxiliaire. Il est déjà clair que le concept est valide mais d'efficacité très limitée étant donné: 1- les diastéréosélectivités modestes obtenues avec les réactifs de Grignard associées à la présence d'éther, 2- la préparation laborieuse de l'auxiliaire et 3- l'inefficacité du recyclage de l'auxiliaire (rapport thermodynamique 1.9 : 1 des isomères *trans* : *cis*). Pour obtenir un auxiliaire efficace, il faut remédier à ces inconvénients.

### 3.4. L'évolution vers d'autres auxiliaires chiraux

#### 3.4.1 Choix de stratégies possibles

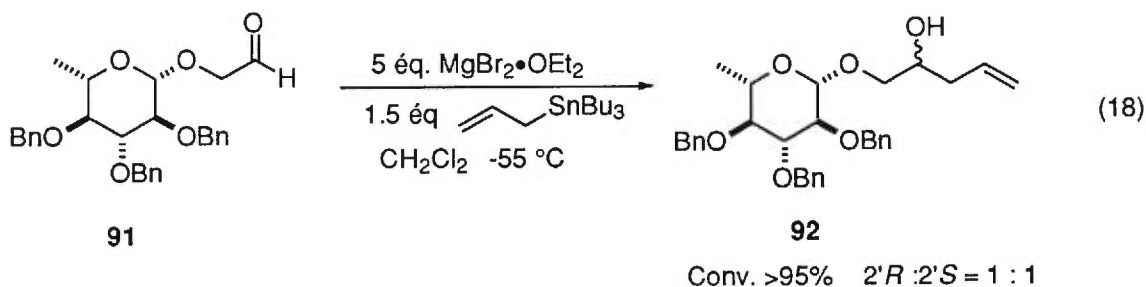
L'évolution vers un autre auxiliaire afin d'obtenir de meilleures diastéréosélectivités peut se faire en rigidifiant l'auxiliaire afin de mettre les deux substituants en position diéquatoriale pour favoriser la conformation optimale pour la formation du complexe tridentate. Alternativement, l'oxygène endo-anomère qui prend la relève en tant qu'éther complexant dans le cas de l'auxiliaire *trans*, silylé en C-2 **47**, est peut-être la source du diastéréoisomère mineur via le complexe cage alternatif dans le cas des auxiliaires *trans* **39** et *cis* **45**. Différents composés ont été synthétisés afin de cerner l'importance de l'effet de la rigidité conformationnelle et de la présence de l'oxygène endo-anomère sur les diastéréosélectivités lors d'additions nucléophiles.

#### 3.4.2. Auxiliaires chiraux dérivés de sucres

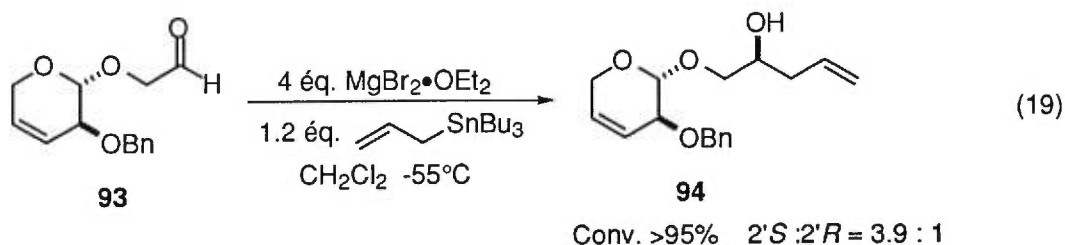
Lors d'études de cyclopropanations diastéréosélectives, l'alcool *trans*-2-hexénique avait été glycosylé en position bêta sur le rhamnose<sup>5</sup>. La dégradation de l'alcène à l'aldéhyde via le diol correspondant fournit un auxiliaire de rigidité désirée **91** (équation 18). L'addition d'allyltributylétain est quantitative mais le rapport des diastéréoisomères est de 1 : 1. Une induction nulle laisse penser que l'angle dièdre entre l'oxygène anomère et

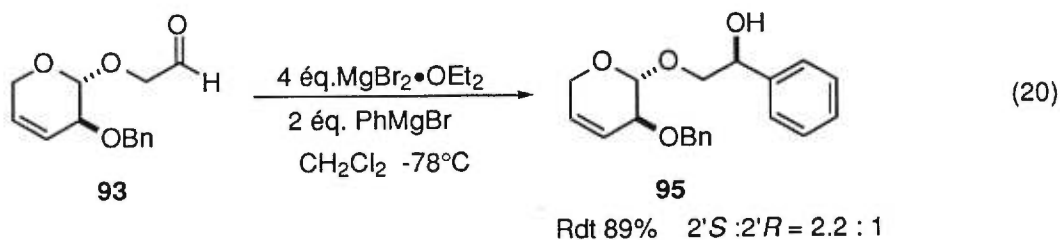


l'oxygène en C-2 est très important. La flexibilité de l'auxiliaire initial était peut-être un atout.



Lors de la synthèse de l'auxiliaire tétrahydropyranique chiral à partir de l'arabinose (schéma 10), un composé intermédiaire avec une double liaison endocyclique (93) a pu être testé comme auxiliaire chiral. La synthèse de cet auxiliaire ne nécessiterait qu'une étape de moins que l'auxiliaire original mais serait recyclable de façon plus efficace car la transacétalisation avec l'éthylène glycol produit un rapport 5 : 1 des isomères *trans* : *cis* en faveur du produit désiré. La double liaison endocyclique donne à l'auxiliaire une conformation différente du glucose. Les diastéréosélectivités obtenues sont faibles (équation 19 et 20). Ceci implique que l'angle dièdre souhaitable n'est pas atteint.





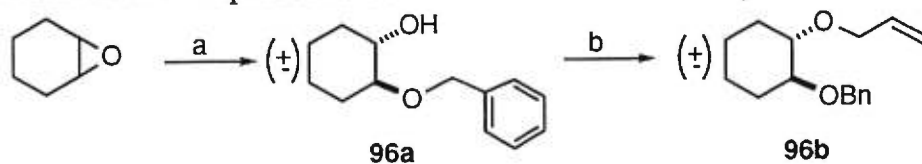
### 3.4.3. Auxiliaire chiral d'rivé du cyclohexanediol

Le cyclohexanediol constitue un modèle facilement accessible dans lequel, en principe, les deux éléments perturbateurs, soit l'oxygène endoanomère et la tendance à adopter une conformation diaxiale, sont absents.

#### 3.4.3.1 Préparation

L'ouverture de l'oxyde de cyclohexène par des alcools était connue mais procédait avec des rendements étonnamment bas<sup>6</sup>. Dans le but d'améliorer le rendement, la réaction a été effectuée en condition de solvolysé à plus basse température. Dès les premiers essais, des rendements supérieurs à la littérature ont été obtenus (schéma 11). L'alcool obtenu **96a** est purifié par distillation et est ensuite allylé en conditions basiques pour fournir le précurseur de l'aldéhyde très rapidement. La dégradation oxydative de l'alcène se fait par dihydroxylation au tétr oxyde d'osmium et clivage du diol au periodate de sodium.

Schéma 11. Préparation de l'auxiliaire d'rivé du cyclohexanediol



a) BnOH;  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (cat.);  $-5^\circ\text{C}$ ; 73%. b) NaH; bromure d'allyle; 70%.

### 3.4.3.2 Réactions d'additions nucléophiles sur l'auxiliaire dérivé du cyclohexanediol

Comme rapporté dans le Tableau VII, les additions de nucléophiles sont sélectives avec les réactifs de Grignard et d'étain avec cet auxiliaire. L'auxiliaire semble insensible à la présence d'éther dans le milieu, contrairement aux dérivés tétrahydropyranyles chiraux. Il existe une corrélation entre le niveau d'induction et la grosseur du nucléophile (entrées 1 et 3, tableau VII).

**Tableau VII.** Additions de réactifs de Grignard sur l'aldéhyde de l'auxiliaire dérivé du cyclohexanediol

Entrée	Nucléophile (éq.)	Conc. / Solvant	Temp.	Produit	Rdt	2'S*/2'R*
1	MeMgBr (2)	3 M / Et <sub>2</sub> O	-78° C	98	95% <sup>1</sup>	15 : 1
2	SnBu <sub>3</sub> (1.2)	-	-55° C	99	97%	21 : 1
3	PhMgBr (2)	3 M / Et <sub>2</sub> O	-78° C	100	66%	40 : 1

<sup>1</sup> conversion

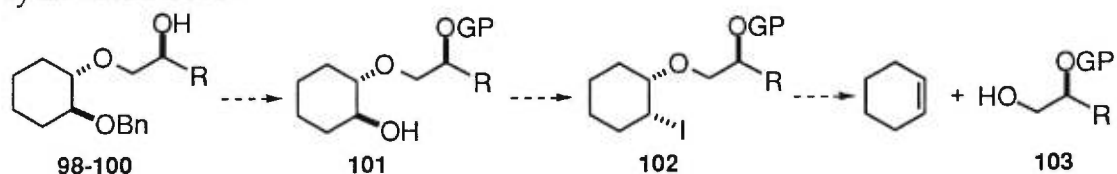
L'ensemble des données recueillies avec les auxiliaires dérivés du rhamnose **91**, de l'intermédiaire insaturé d'arabinose **93** et du cyclohexanediol **97** indique que l'oxygène endo-anomère qui offrait un site alternatif de complexation est vraisemblablement la cause des diastéréosélectivités modestes. L'angle dièdre entre l'oxygène exo-anomère et l'oxygène en C-2 est probablement un facteur pouvant aussi influencer la géométrie du complexe tridentate, mais ce facteur semble d'importance secondaire. Les faibles diastéréosélectivités observées lors des réactions sur

les dérivés **91** et **93** pourraient être aussi attribuées à la basicité réduite de l'oxygène en C-2, bien que l'expérience avec le dérivé *p*-fluorobenzyle (équation 2) n'aille pas en ce sens.

### 3.4.3.3 Clivage de l'auxiliaire dérivé du cyclohexanediol

Le clivage de cet auxiliaire serait long mais faisable. En effet, Jean-François Marcoux a montré qu'il est possible de cliver ce type d'auxiliaire<sup>7</sup> dans les cas où la chaîne à cliver est un cyclopropylméthanol substitué. Une application de ses travaux à notre substrat (schéma 12) impliquerait la protection de l'alcool secondaire libre, le clivage de l'éther benzylique puis la conversion de l'alcool obtenu au dérivé triflate. Ce dernier serait déplacé par un iodure qui pourrait subir un échange halogène-métal. Le bêta alcoxy anion obtenu éliminerait pour générer le cyclohexène et libérer l'alcool primaire.

**Schéma 12.** Étapes pour le clivage hypothétique de l'auxiliaire dérivé du cyclohexanediol



Dans ce clivage, l'auxiliaire chiral est sacrifiée. Les diastéréosélectivités sont encore un peu trop basses pour justifier de tels efforts synthétiques. La prochaine étape est d'imaginer un auxiliaire ayant un peu plus de flexibilité, ne possédant pas d'oxygène pouvant offrir un complexe alternatif et qui soit préparé et clivé de façon rapide ou très simple.

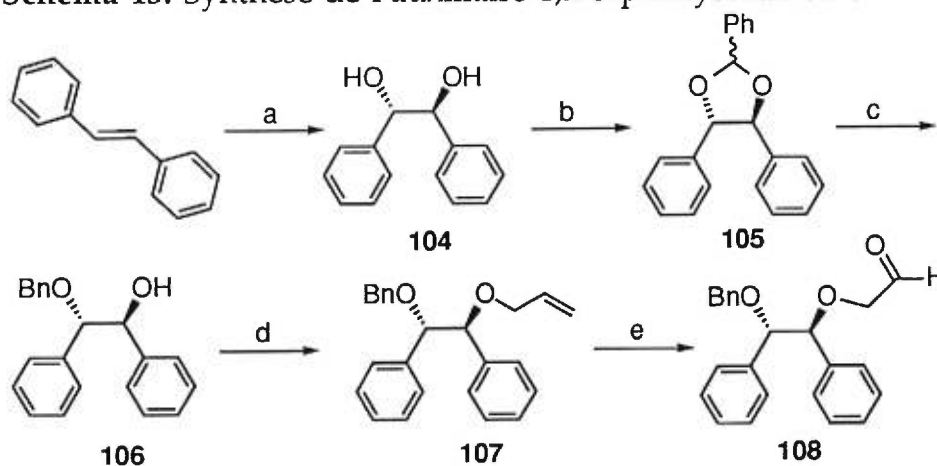
### 3.4.4. Auxiliaire dérivé du stilbène: le 1,2-diphényléthanediol

Nous avons imaginé qu'au lieu d'un groupement tétrahydropyranyle chiral, un groupement benzyle chiral **108** (schéma 13) pourrait servir d'inducteur de chiralité. La compétition avec un complexe alternatif serait éliminée et un plus grand degré de liberté serait donné au système. Avec ces changements, on introduit un facteur entropique supplémentaire mais la barrière d'énergie de l'effet anomère disparaît. Il reste des interactions stériques à vaincre lors de la rotation autour d'un lien sigma.

#### 3.4.4.1. Préparation d'un auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol

Le 1,2-diphényléthanediol **104** est accessible en une étape via la dihydroxylation asymétrique catalytique de Sharpless du stilbène dans de hauts rendements et grandes sélectivités<sup>8</sup>. Afin de tester les additions nucléophiles, l'auxiliaire est préparé sous sa forme racémique (schéma 13). L'ouverture du benzylidène **105**, formé quantitativement à partir du diol **104**, fonctionne pour donner l'alcool **106** avec 100% de conversion. La nature du substrat évite de former un régioisomère lors de la réduction.

Schéma 13. Synthèse de l'auxiliaire 1,2-diphényléthanediol



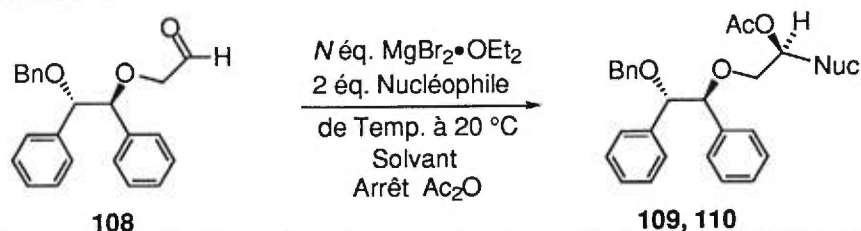
a) OsO<sub>4</sub> (cat.); NMO; 85%. b) PhCHO; TsOH (cat.); 96%. c) DIBAL-H; 96%.  
d) NaH; bromure d'allyle; 91%. e) 1- OsO<sub>4</sub> (cat.); NMO; 2- NaIO<sub>4</sub>; >95%.

L'allylation donne le précurseur de l'aldéhyde avec un excellent rendement. L'aldéhyde **108** est produit dans un rendement très élevé par clivage oxydatif de l'alcène. Globalement, la synthèse est courte, ne pose pas de problème de mélange de stéréoisomères et les rendements sont tous très élevés.

#### 3.4.4.2. Réactions d'additions sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol

L'addition de réactifs de Grignard sur l'aldéhyde dérivé du 1,2-diphényléthanediol **108** se fait dans les conditions optimisées pour le dérivé tétrahydropyranyle chiral **39** (tableau VIII). Dans certains cas, l'alcool est piégé *in situ* sous forme d'acétate pour faciliter la purification quand les produits de réaction ont un  $R_f$  similaire à celui de l'aldéhyde par chromatographie sur couche mince. Afin de préparer un mélange authentique des diastéréoisomères dans un rapport équimolaire, tel que nous le faisons d'habitude, une réaction est conduite dans l'éther sans ajouter d'étherate de bromure de magnésium (entrée 1). Les sélectivités obtenues sont alors de 13 : 1 ce qui démontre que l'auxiliaire n'est plus aussi sensible à la présence d'éther dans le milieu. Cela montre également que le complexe tridentate se forme très rapidement (c'est-à-dire que même le métal du nucléophile peut servir d'acide de Lewis) ou que le complexe tridentate est plus réactif que le complexe bidentate. Évidemment, lorsque la réaction est conduite dans le dichlorométhane avec ajout préalable d'étherate de bromure de magnésium (entrée 2), les diastéréosélectivités sont excessivement élevées: le diastéréoisomère mineur n'est pas détecté par RMN  $^1\text{H}$ . Pour tester le potentiel de cette réaction à une température pratique sur très grande échelle, la réaction est faite à  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  (entrée 3). Il en résulte une diastéréosélectivité respectable de 18 : 1 et les rendements demeurent très élevés.

**Tableau VIII.** Additions de bromure de méthylmagnésium et vinylmagnésium sur l'aldéhyde branché sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol



Entrée	Solvant	<i>N</i>	Nucléophile	Temp.	Produit	Rdt	2'S*:2'R*
1	Et <sub>2</sub> O	-	MeMgBr (3.0 M/L Et <sub>2</sub> O)	-78° C	109	93%	13 : 1
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	MeMgBr (3.0 M/L Et <sub>2</sub> O)	-78° C	109	97%	> 50 : 1
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	MeMgBr (3.0 M/L Et <sub>2</sub> O)	-10° C	109	96% <sup>1</sup>	18 : 1
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	VinylMgBr (1.0 M/L THF)	-78° C	110	100% <sup>1</sup>	1.1 : 1
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	VinylMgBr (1.0 M/L THF)	-78° C	110	67%	3 : 1

<sup>1</sup> conversion

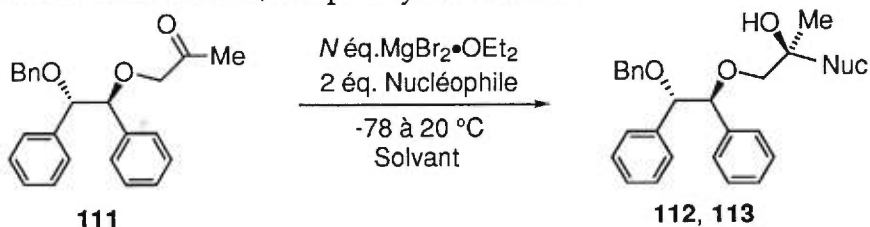
Les résultats avec le bromure de vinylmagnésium montrent que même avec une quantité minimale de tétrahydrofurane, les sélectivités chutent rapidement (entrées 4 et 5). Le complexe tridentate formé avec l'auxiliaire préparé est donc résistant au diéthyléther mais non au tétrahydrofurane à cause de la basicité accrue de ce dernier<sup>9</sup>.

La méthylcétone **111** est préparée par oxydation de l'alcool obtenu après clivage de l'acétate **109**. Lors d'additions sur cette cétone (tableau IX), même lorsque le solvant est le tétrahydrofurane et en absence d'éthérate de bromure de magnésium pour préformer le complexe tridentate, une certaine diastéréosélectivité est observée (entrée 1). Pour expliquer le fait que cette réaction soit sélective (même légèrement) en présence de tétrahydrofurane, il pourrait être invoqué que cette sélectivité soit due à une conformation

privilégiée de l'auxiliaire et n'aurait rien à voir avec le complexe tridentate, mais les résultats de l'étude RMN rapportés au chapitre 4 infirment cette hypothèse. Dans les conditions optimales, le rendement et la sélectivité sont très élevés: le diastéréoisomère mineur ne peut être détecté par RMN  $^1\text{H}$  avec le bromure de phénylmagnésium comme nucléophile (entrée 2).

Un nucléophile petit est choisi pour tester les limites de l'auxiliaire. Parmi les hydrures testés à cette fin<sup>10</sup>, le diéthylaminoborohydrure de lithium<sup>11</sup> est le plus sélectif (entrée 4). Dans tous les cas d'additions sur la méthylcétone, les rendements sont excellents.

**Tableau IX.** Additions de nucléophiles sur la méthylcétone branchée sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol



Entrée	Solvant	N	Nucléophile	Produit	Rdt	Rapport diast.
1	THF	-	PhMgBr (3.0 M/L Et <sub>2</sub> O)	112	100% <sup>1</sup>	2.5 : 1
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	PhMgBr (3.0 M/L Et <sub>2</sub> O)	112	94%	> 50 : 1
3	MeOH	-	NaBH <sub>4</sub>	113	99%	1 : 1
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	Et <sub>2</sub> NBH <sub>3</sub> Li	113	94%	11 : 1

<sup>1</sup> conversion

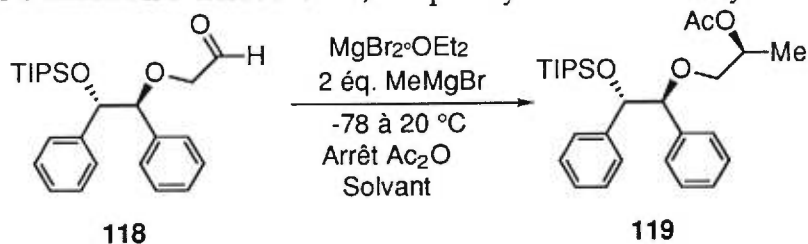
Il pourrait être invoqué que les excellentes sélectivités observées sont dues à un complexe bidentate dont une des faces est cachée par suite de la rotation du reste de la molécule ou d'une conformation favorable de l'auxiliaire dans son état fondamental et que le complexe tridentate n'est pas en cause. Ceci expliquerait l'apparente et surprenante rapidité du complexe



tridentate à se former et les sélectivités élevées observées même dans les solvant éthers. Afin d'invalider cette hypothèse, l'analogue silylé est préparé. En absence d'un troisième site offrant la possibilité d'un complexe sélectif, les sélectivités attendues sont de l'ordre de 1: 1.

Comme il est possible de le constater dans le tableau X, les sélectivités avec le dérivé silylé de l'auxiliaire du 1,2-diphényléthanediol 118 se situent autour de 2 : 1 avec l'analogue silylé dans les trois solvants qui nous intéressent. Ce ratio est semblable au rapport de diastéréoisomères obtenu en présence de tétrahydrofurane. Il est donc possible que la conformation plus basse énergie de l'auxiliaire induise des sélectivité faibles lors d'additions nucléophiles de même sens que celles induites par le complexe tridentate.

**Tableau X.** Additions de bromure de méthylmagnésium sur l'aldéhyde branché sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol silylé

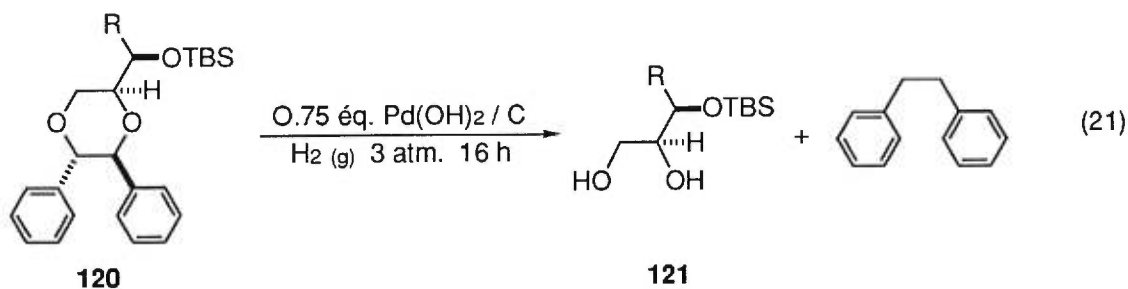


Entrée	Solvant	Éq. MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	Conversion	Rapport diast.
1	THF	-	-	1.2 : 1
2	Et <sub>2</sub> O	4	94%	1.5 : 1
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	99%	1.9 : 1

### 3.4.4.3. Clivage de l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol

Bien que nous ayons orienté nos efforts vers d'autres projets et que nous n'ayons pas clivé le diol de notre auxiliaire, le clivage de notre nouvel auxiliaire devrait procéder comme dans le cas où le diphényléthanediol a été utilisé comme substitut du glycéraldéhyde<sup>12</sup> (équation 21). Les sous-produits attendus dans le cas de notre auxiliaire seraient le 1,2-diphényléthane, l'eau et le toluène. Les conditions rapportées par Aubé montrent que ce ne sont pas tous les diols qui resteraient intacts. En effet, certains groupements nucléophiles généreraient des situations où le clivage altérerait le diol-1,2 désiré.

Concrètement, les limites sont les mêmes que si un groupement benzyle devait être clivé. Par exemple, l'addition de réactifs de Grignard de type phényle conduit à un alcool benzylique qui serait détruit par hydrogénation ou réduction par les métaux dissous en milieu ammoniacal. L'addition de réactifs vinyliques génèrent une double liaison qui serait hydrogénée à l'alcane correspondant. Les groupes alcynyles seraient touchés par l'hydrogénation et la réduction par les métaux dissous en milieu ammoniacal.



### 3.4.5. Conclusions concernant le 1,2-diphényléthanediol comme auxiliaire chiral

Dans cette partie, nous avons montré qu'un chélate tridentate impliquant un éther éloigné peut conduire à des stéréosélectivités très élevées pour l'addition de réactifs de Grignard. Comme l'auxiliaire constitue un groupement protecteur, il est possible d'effectuer des transformations sur les chaînes introduites lors des additions nucléophiles pour ensuite se débarrasser de l'auxiliaire au moment opportun. Il faut cependant admettre que l'auxiliaire est encore sacrifié dans le processus de clivage.

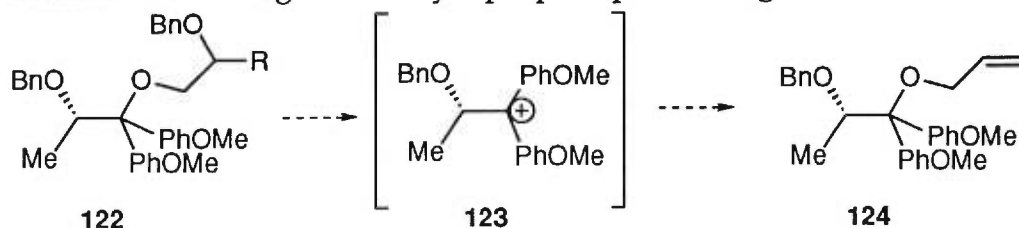
### 3.5. Auxiliaires régénérés lors de l'étape du clivage

Etant donné les limites des auxiliaires synthétisés jusqu'à maintenant, il fut donc envisagé d'utiliser un auxiliaire qui pourrait être clivé et régénéré dans la même étape via capture d'un carbocation stabilisé.

#### 3.5.1. Concept de l'auxiliaire di-*p*-méthoxyphénylméthyle

L'auxiliaire envisagé fut conçu afin d'être clivé aussi facilement qu'un groupement trityle. L'analogie est électronique et non structurelle. La substitution d'une position dibenzylique tertiaire dont le carbocation serait encore plus stabilisé par des groupements méthoxy devrait être facile par un mécanisme  $S_N1$  en milieu acide (schéma 14). En conditions de solvolyse dans l'alcool allylique, on espère capturer ce carbocation **123** pour régénérer le précurseur de l'aldéhyde.

Schéma 14. Analogue du trityle proposé pour la régénération lors du clivage



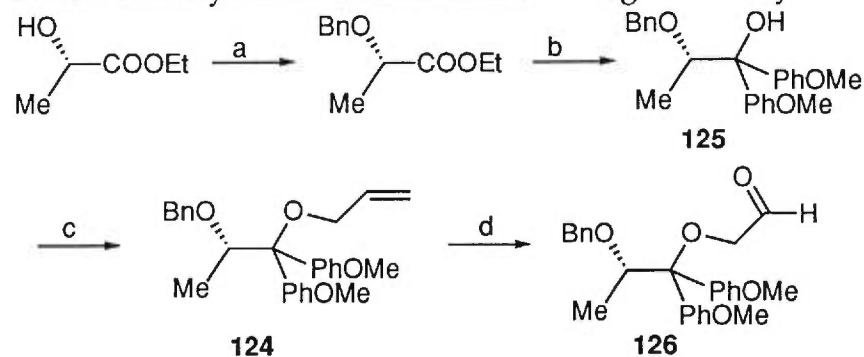
En choisissant une telle structure, on élimine le centre chiral à la position clivée. Ceci simplifie de beaucoup la régénération de l'auxiliaire mais peut aussi avoir des conséquences sur la diastéréosélectivité de l'auxiliaire lors des additions nucléophiles.

Afin de faciliter la synthèse et la rendre la moins coûteuse possible, le centre chiral proviendrait du (*S*)-lactate d'éthyle qui est très peu dispendieux. Il faut donc remarquer que, par rapport au 1,2-diphényléthanediol, une seconde modification est introduite sur l'auxiliaire. Si les diastéréosélectivités obtenues sont faibles, on ne pourra dire quelle en est la raison et il faudra remplacer la chaîne méthyle par une chaîne phényle.

### 3.5.2. Préparation de l'auxiliaire analogue au trityle

La préparation de cet auxiliaire est illustrée au schéma 15. La benzoylation du lactate d'éthyle est effectuée en milieu acide pour éviter la racémisation<sup>13</sup>.

**Schéma 15.** Synthèse de l'auxiliaire analogue au trityle



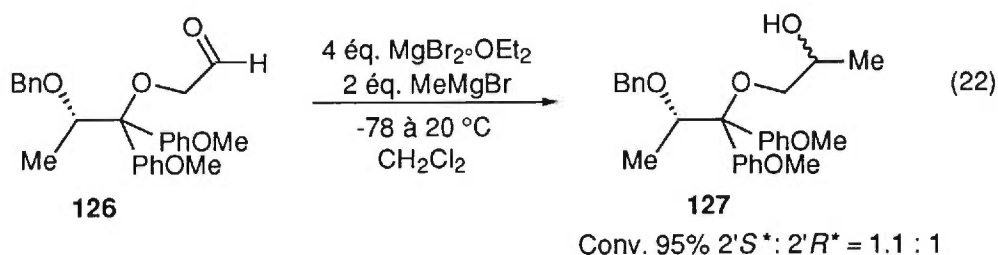
a)  $\text{BnOC}(\text{NH})\text{CCl}_3$ ;  $\text{TfOH}$  (cat.); 42%. b) *p*- $\text{MeOPhMgBr}$  30%.  
c)  $\text{NaH}$ ; Bromure d'allyle; 55%. d) 1-  $\text{OsO}_4$  (cat.);  $\text{NMO}$ ; 2-  $\text{NaIO}_4$ ; >90%.

La double addition du bromure *p*-méthoxyphénylmagnésium est une réaction sale et le produit est difficile à purifier principalement à cause des

sous-produits présents dans le réactif de Grignard lui-même. Néanmoins, l'alcool souhaité **125** est alkylé par le bromure d'allyle. La double liaison est ensuite transformée en aldéhyde de la façon habituelle.

### 3.5.3. Résultats d'additions nucléophiles sur l'aldéhyde dérivé de l'auxiliaire analogue au trityle

Le complexe tridentate est préformé dans les conditions usuelles mais une couleur rosée assez intense se développe. La précomplexation est abrégée à 5 minutes et le tout est refroidi à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La réaction avec le bromure de méthylmagnésium est très propre mais fournit les deux diastéréoisomères dans un rapport à peu près équimolaire (équation 22). Il faut donc synthétiser un autre auxiliaire dont la structure se rapprocherait de celle du 1,2-diphényléthanediol en supposant que la diastéréosélection moindre est due à l'encombrement stérique réduit de la chaîne méthyle par rapport à la chaîne phényle.



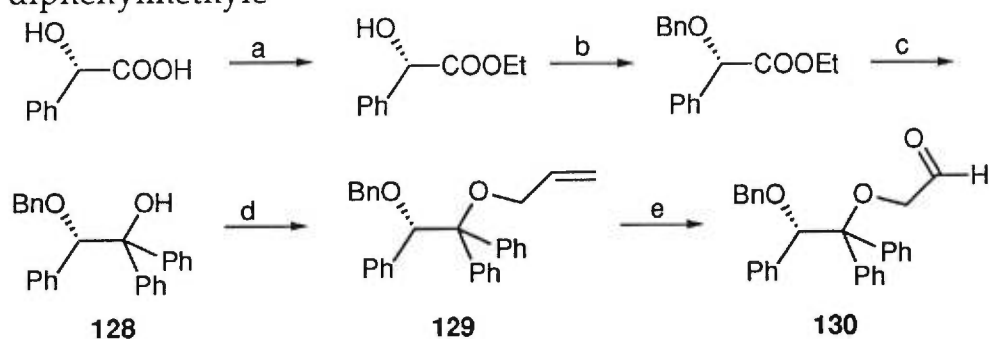
### 3.5.4. Auxiliaire diphényle mandélique

La structure utilisée ci-haut ne permettant pas d'obtenir de hautes diastéréosélectivités lors d'additions nucléophiles, un auxiliaire où la chaîne méthyle est à nouveau remplacée par une chaîne phényle est envisagé. Le groupe diphénylméthyle ayant déjà été utilisé comme groupe protecteur d'un alcool<sup>14</sup>, il est décidé de synthétiser un auxiliaire dans lequel les groupements méthoxy seraient absents afin d'obtenir une réactivité analogue au groupe protecteur diphénylméthyle.

### 3.5.5. Préparation de l'auxiliaire analogue au groupe protecteur diphénylméthyle

Le produit de départ pour cette étude (schéma 16) est l'acide mandélique racémique. Un seul énantiomère est illustré. L'estérification donne un bon rendement de l'alcool secondaire. La benzylation de cet alcool en milieu basique produit le centre quaternaire provenant d'une C-alkylation ainsi que des produits de transestérification. La benzylation en milieu acide est rendue sale par la formation puis la réaction du carbocation benzylique du produit de départ. Le rendement modeste résulte de la purification difficile. L'allylation de l'alcool tertiaire **128**, obtenu par la double addition du bromure de phénylmagnésium, aurait pu se faire en milieu basique. Cependant, l'allylation en milieu acide permettait de tester si le clivage serait faisable. Les conditions optimales impliquent l'acide camphorsulfonique dans l'alcool allylique. La réaction est incomplète et le produit décompose lentement comme l'indique une tache à la ligne de base de la chromatographie sur couche mince. Néanmoins, la réaction fonctionne dans un rendement de 50% et indique que le clivage devrait générer le produit désiré. L'alcène **129** obtenu est ozonolysé à l'aldéhyde **130**.

**Schéma 16.** Préparation de l'auxiliaire analogue au groupe protecteur diphénylméthyle

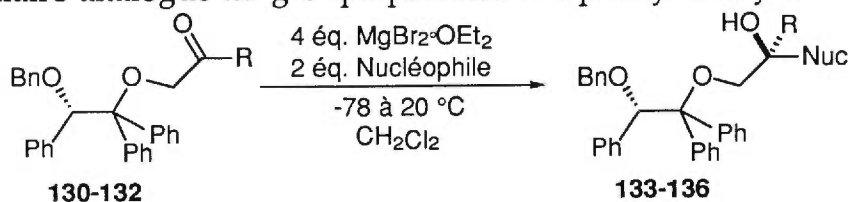


- a) EtOH; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 91%. b) BnOC(NH)CCl<sub>3</sub>; TfOH (cat.) c) PhMgBr; >80%.  
d) Acide camphorsulfonique (cat.); Alcool allylique; 60%. e) O<sub>3</sub>; DMS; 85%.

### 3.5.6. Résultats d'additions nucléophiles sur l'aldéhyde dérivé de l'auxiliaire analogue au groupe protecteur diphenylméthyle

Les résultats d'additions nucléophiles sur l'aldéhyde **130** et deux cétones (**131-132**) (tableau XI) montrent que les réactions sont sélectives même si l'auxiliaire ne possède qu'un seul centre chiral, mais elles le sont moins que dans le cas où deux centres chiraux dictaient la stéréosélectivité. Le sens de l'induction illustré ici est présumé en fonction du modèle de complexe tridentate proposé.

**Tableau XI.** Résultats d'additions nucléophiles sur des carbonyles branchés sur l'auxiliaire analogue au groupe protecteur diphenylméthyle



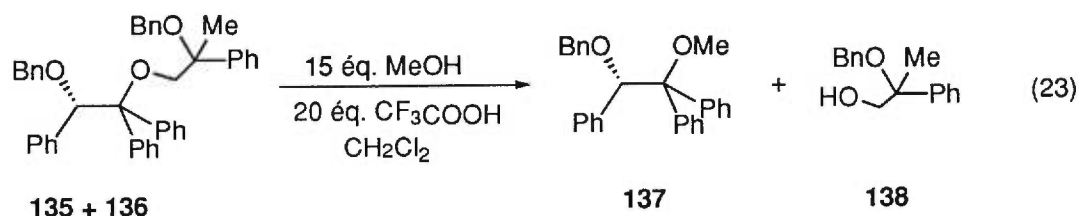
Entrée	R	Réactif	Nucléophile (Conc./solv.)	Produit	Conversion	Rapport diast.
1	H	130	MeMgBr (3.M/L Et <sub>2</sub> O)	133	95%	3 : 1
2	H	130	PhMgBr (3.M/L Et <sub>2</sub> O)	134	98% <sup>1</sup>	12 : 1
3	Ph	131	MeMgBr (3.M/L Et <sub>2</sub> O)	135	95%	18 : 1
4	Me	132	PhMgBr (3.M/L Et <sub>2</sub> O)	136	96%	13 : 1

<sup>1</sup>194% isolé

### 3.5.7. Clivage de l'auxiliaire analogue au groupe protecteur diphenylméthyle

Les conditions utilisant l'acide camphorsulfonique qui s'étaient avérées efficaces pour introduire le groupement allyle lors de la synthèse de l'auxiliaire (schéma 16) n'ont mené à aucune réaction lorsqu'appliqué au mélange des substrats **135** et **136**, que ce soit dans l'alcool allylique ou le méthanol. Ultiment, le clivage de l'auxiliaire fonctionne avec 20

équivalents d'acide trifluoroacétique et 15 équivalents de méthanol (équation 23). L'alcool **138** est récupéré dans un rendement de 50% mais l'auxiliaire se réarrange dans les conditions utilisées en plusieurs produits (des signaux d'aldéhydes sont clairement présents dans le milieu). *A posteriori*, il semble possible d'optimiser encore les conditions de clivage, mais les sélectivités obtenues n'en valaient pas la peine.



### 3.5.8. Conclusions sur l'analogue du groupe protecteur diph\u00e9nylm\u00e9thyle

A la lumi\u00e8re des r\u00e9sultats obtenus, les diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9s maximales sont obtenues quand deux centres chiraux sont pr\u00e9sents sur l'auxiliaire. Il serait envisageable de synth\u00e9tiser un auxiliaire (**139**) dont la partie diol-1,2 d\u00e9sir\u00e9e serait lib\u00e9r\u00e9e par oxydation au DDQ (figure 7). La r\u00e9g\u00e9n\u00e9ration exigerait l'addition d'un hydrure par contr\u00f4le de Felkin-Anh sur la c\u00e9tone obtenue. Ce genre de contr\u00f4le donne souvent des diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9s de l'ordre de 10 \u00e0 20 : 1, ce qui est insuffisant pour pr\u00e9parer l'auxiliaire chiral. Cette r\u00e9g\u00e9n\u00e9ration demande presque autant d'\u00e9tapes que la synth\u00e8se de l'auxiliaire 1,2-diph\u00e9nyl\u00e9thanediol qui \u00e9tait sacrifi\u00e9 par hydrog\u00e9nation.

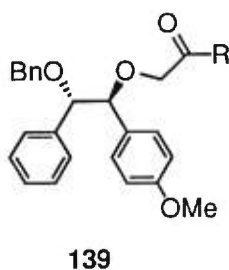


Figure 8. Auxiliaire clivable par DDQ



### 3.6. Conclusions concernant l'optimisation des auxiliaires

En résumé, le 1,2-diphényléthanediol est synthétisé rapidement avec de très hauts rendements. Les diastéréosélectivités et les rendements lors d'additions nucléophiles sont excellents. Pour les produits tolérant l'hydrogénation, le clivage devrait produire les alcools désirés quantitativement et du 1,2-diphényléthane comme seul résidu qui serait facile à séparer étant donné sa très faible polarité. L'absence de complexe alternatif possible pour exposer l'autre face du carbonyle est une cause majeure de l'amélioration des diastéréosélectivités. Le fait que la rotation autour d'un lien sigma soit libre permet à l'auxiliaire de prendre une conformation idéale lors de la complexation.

---

<sup>1</sup> Ashby, E. C.; Reed, R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 971-972.

<sup>2</sup> L'alpha,oméga-diol obtenu après réduction à l'hydrure de lithium et d'aluminium est comparé au produit de désilylation de la molécule **65**. Voir partie expérimentale.

<sup>3</sup> Voir partie expérimentale.

<sup>4</sup> Travaux de maîtrise non publiés de L. Rouillard, Université Laval, **1992**.

<sup>5</sup> Thèse de doctorat de Bernard Côté, Université de Montréal, **1995**.

<sup>6</sup> Rendement de 37%: Olah, G. A.; Fung, A. P.; Meidar, D. *Synthesis* **1981**, 280-282.

<sup>7</sup> Thèse de doctorat de Jean-François Marcoux, Université de Montréal, **1996**.

<sup>8</sup> Sharpless, B. K.; Amberg, W.; Bennani, Y.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.

<sup>9</sup> L'auxiliaire a été testé pour sa capacité d'induction sur l'analogue bêta alcoxyaldéhyde **114** provenant de l'hydroboration de l'alcène **107** puis oxydation de l'alcool obtenu. Une très faible diastéréosélectivité de 1.2 : 1 est observée (produit **115**). Voir partie expérimentale.

<sup>10</sup> DIBAL-H et Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> donnent des sélectivités de 5 : 1. LiAlH<sub>4</sub> donne un très mauvais rendement.

- 
- <sup>11</sup> Fisher, G. B.; Fuller, J. C.; Harrison, J.; Alvarez, S. G.; Burkhardt, E. R.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6378-6385.
- <sup>12</sup> Aubé, J.; Mossman, C. J.; Dickey, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9819-9826.
- <sup>13</sup> Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Kawabata, T.; Takase, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5767-5790.
- <sup>14</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1991**, p. 59.

## CHAPITRE 4

### DÉTECTION DU COMPLEXE TRIDENTATE PAR RMN $^1\text{H}$

#### 4.1 Bref historique

Comme il a été mentionné dans le chapitre 1, dès 1959 Cram a reconnu la chélation comme étant un moyen efficace d'influencer le cours d'additions nucléophiles sur un carbonyle alpha alcoxylé chiral<sup>1</sup>. Still a étudié les paramètres influençant cette réaction<sup>2</sup> et l'a mise en valeur dans la synthèse de la Monensine<sup>3</sup>. Depuis, de nombreuses études ont démontré que la chélation est possible avec une grande variété de métaux et à des distances de plus en plus grandes entre le groupement directeur et la fonction carbonyle (figure 9). De façon générale, l'efficacité du transfert de chiralité diminue cependant avec la distance qui augmente<sup>4</sup>.

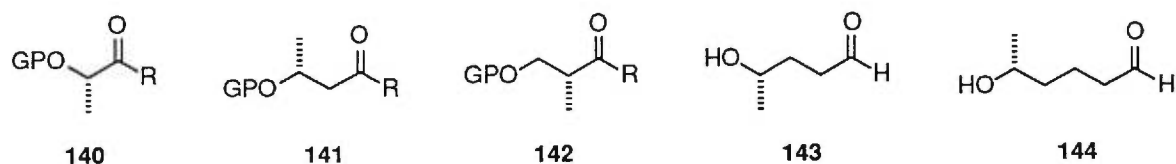


Figure 9. Quelques systèmes oxygénés dans lesquels la chélation a été utilisée

#### 4.1.1. Études théoriques de la complexation bidentate

Afin d'expliquer les résultats obtenus par chélation, des études de modélisation par ordinateur ont été réalisées dans la littérature<sup>5,6</sup>. Les résultats ont indiqué que la formation d'un chélate entre un carbonyle alpha ou bêta alcoxylé est exothermique par plus de 20 kcal/mol et que cette structure robuste est maintenue le long des coordonnées réactionnelles<sup>5</sup>. Selon cette étude, les aldéhydes sont légèrement moins basiques que les cétones, ce qui peut aussi diminuer l'efficacité d'un chélate. Dans l'état de transition, l'encombrement stérique réduit de l'hydrogène de l'aldéhyde par rapport à un substituant méthyle d'une cétone, est suffisant pour expliquer

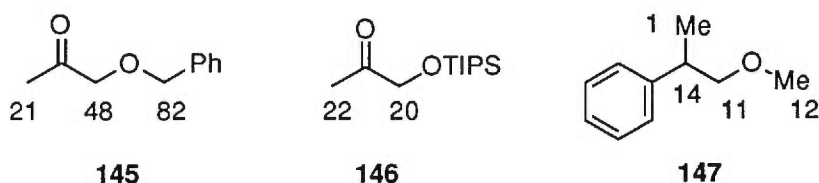
les différences de diastéréosélectivités fréquemment observées entre ces deux fonctions carbonyles. Il est spéculé que la sphère de coordination du magnésium est saturée avec quatre (4) ligands. Cette hypothèse est basée sur les structures cristallines de  $\text{Ph}_2\text{Mg}\cdot 2\text{THF}$  et de  $\text{EtMgBr}\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ <sup>5</sup>.

Une autre étude<sup>6</sup>, dont l'objet est l'explication de la stéréosélectivité dans les systèmes dont le carbonyle est alpha ou bêta alcoxylé, propose qu'une deuxième molécule de réactif de Grignard vienne s'associer pour abaisser l'énergie d'activation lors de la livraison du groupe alkyle sur le carbonyle via un arrangement cyclique de six atomes. Les études cinétiques d'Elie<sup>l</sup> ont cependant montré une réaction d'ordre 1 en diméthylmagnésium.

#### 4.1.2. Études cinétiques et spectroscopiques de la complexation bidentate

Afin d'expliquer les résultats obtenus suite à la chélation, plusieurs études cinétiques et spectroscopiques ont été effectuées<sup>7</sup>. Les travaux d'Elie<sup>l</sup> sont particulièrement pertinents à notre but de prouver l'existence d'un complexe tridentate. Bien que les études cinétiques d'Elie<sup>l</sup> aient été conduites dans le tétrahydrofurane, ses études de complexation ont été faites dans le dichlorométhane (le solvant nécessaire pour nos réactions). Les tendances dans ces deux solvants se recoupent très nettement. Parmi les conclusions qui nous intéressent, notons que le groupement triisopropylsilyle empêche la chélation de l'oxygène sur lequel il se trouve alors que le groupe benzyle permet une chélation efficace. Cette chélation favorise une réactivité et une stéréosélectivité accrue. L'étude spectroscopique d'Elie<sup>l</sup> consiste à observer la différence de déplacements chimiques entre le produit chélaté par l'éthérate de bromure de magnésium et le produit seul en solution. Les résultats (figure 10) montrent une variation des déplacements chimiques très élevée quand la chélation par le groupement éther en alpha est possible (145) et faible quand une telle complexation est empêchée (146). Les résultats impliquant un éther isolé tel que 147 sont inclus pour fin de comparaison

avec nos résultats. Cette fonction isolée semble incapable de complexer l'éthérate de bromure de magnésium.



**Figure 10.** Exemples choisis de variations de déplacements chimiques observées par Eliel *et al.*<sup>8</sup> en RMN <sup>1</sup>H (ppm x 100) lors de la complexation par l'éthérate de bromure de magnésium dans le CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

#### 4.2. Résultats

De façon similaire à Eliel, nous avons comparé les déplacements chimiques des composés carbonylés seuls avec ceux des carbonyles complexés à l'éthérate de bromure de magnésium (spectres dans l'annexe II). Nos premiers résultats sont obtenus dans le dichlorométhane puis nous avons utilisé le chloroforme et constaté des variations de déplacements extrêmement similaires dans ces deux solvants.

**Tableau XII.** Résultats d'additions du tributylallylétain dans des solvants chlorés

Entrée	Carbonyle	Solvant	Température	Conversion	2'R/2'S
1	Aldéhyde	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-55 °C	> 95%	>50 : 1
2	Aldéhyde	CHCl <sub>3</sub>	-35 °C	> 95%	50 : 1
3	Aldéhyde	CICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-35 °C	> 95%	50 : 1

Afin de pousser la comparaison, nous avons additionné l'allyltributylétain à l'aldéhyde **2** dans le chloroforme et le 1,2-dichloroéthane et constaté une diastéréosélection aussi grande et de sens similaire, indiquant que le chloroforme pouvait être employé pour ces études RMN  $^1\text{H}$ .

#### 4.2.1. Détermination par titrage du nombre d'équivalents d'éthérate de bromure de magnésium complexés

Dans les études de complexation de systèmes bidentates, un seul équivalent d'acide de Lewis est présumé complexer l'alcoxycarbonyle. Cette hypothèse est raisonnable dans les cas précédents, mais se devait d'être vérifiée dans notre étude à cause du plus grand nombre de sites basiques existants. Il est donc décidé de titrer la quantité de magnésium solubilisé par le composé carbonylé. Pour ce faire, une méthode trouvée utile par Guindon et coll.<sup>9</sup> lors de l'étude de réactions radicalaires diastéréosélectives influencées par la chélation, a été utilisée.

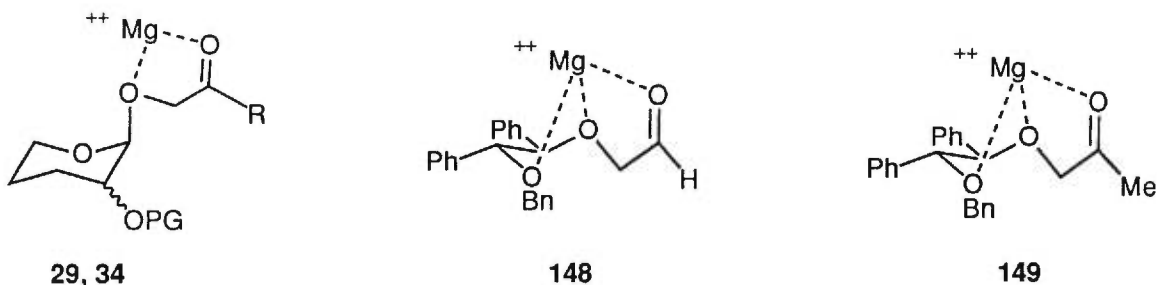
Le composé carbonylé est agité en présence d'éthérate de bromure de magnésium (à  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 10 minutes dans cette étude) et une quantité connue de solution est filtrée pour enlever le bromure de magnésium non solubilisé. Le filtrat est titré par EDTA en présence de calmagite comme indicateur. Une courbe standard et des blancs ont permis d'établir que l'éthérate de bromure de magnésium utilisé est de bonne qualité et que la reproductibilité de la méthode est surtout affectée par la qualité de la filtration effectuée. Les résultats rapportés dans le tableau XIII indiquent, qu'à l'erreur expérimentale près, un équivalent seulement d'éthérate de bromure de magnésium est complexé à notre système carbonylé.

**Tableau XIII.** Équivalents de magnésium titrés en fonction de la quantité ajoutée à l'aldéhyde **39**

Eq. de MgBr <sub>2</sub> •OEt <sub>2</sub> ajoutés	1.5	2.5	3.5
Eq. de MgBr <sub>2</sub> •OEt <sub>2</sub> titrés	1.1	1.3	1.1

#### 4.2.2. Spectres RMN <sup>1</sup>H obtenus

La conformation de base des systèmes tétrahydropyraniques est gouvernée par l'effet anomère, même dans les cas où une conformation diaxiale en résulte. Dans les systèmes tétrahydropyraniques peu substitués, cette situation est peu coûteuse en énergie<sup>10</sup>. Dans le cas des auxiliaires *trans*, l'examen des conformères indique que les complexes tridentates ne sont possibles que lorsque les substituants sont en position équatoriale. Il faudra donc que l'énergie gagnée lors de l'interaction base de Lewis - acide de Lewis par le troisième site basique sur le magnésium soit supérieure à la déstabilisation de la conformation de base (effet anomère duquel on soustrait une interaction diaxiale 1,3 d'un groupe benzyloxy soit environ 0.5 kcal/mol). La valeur ainsi obtenue pour cette énergie de complexation néglige la possibilité d'un effet anomère inverse<sup>11</sup> (en considérant l'appauvrissement électronique de l'oxygène exoanomère lors de la complexation avec l'acide de Lewis) qui favoriserait la conformation diéquatoriale et un facteur entropique à combattre.



**Figure 11.** Complexes bidentate et tridentate dérivés du 1,2-diphényléthanol (148, 149) et des systèmes tétrahydropyraniques (29, 34)

Dans le cas du composé *cis* **150** et du dérivé cyclohexanediol **97**, aucun changement de conformation n'est attendu. Ils constituent donc des expériences de contrôle pour mesurer l'effet du changement conformationnel sur la variation du déplacement chimique.

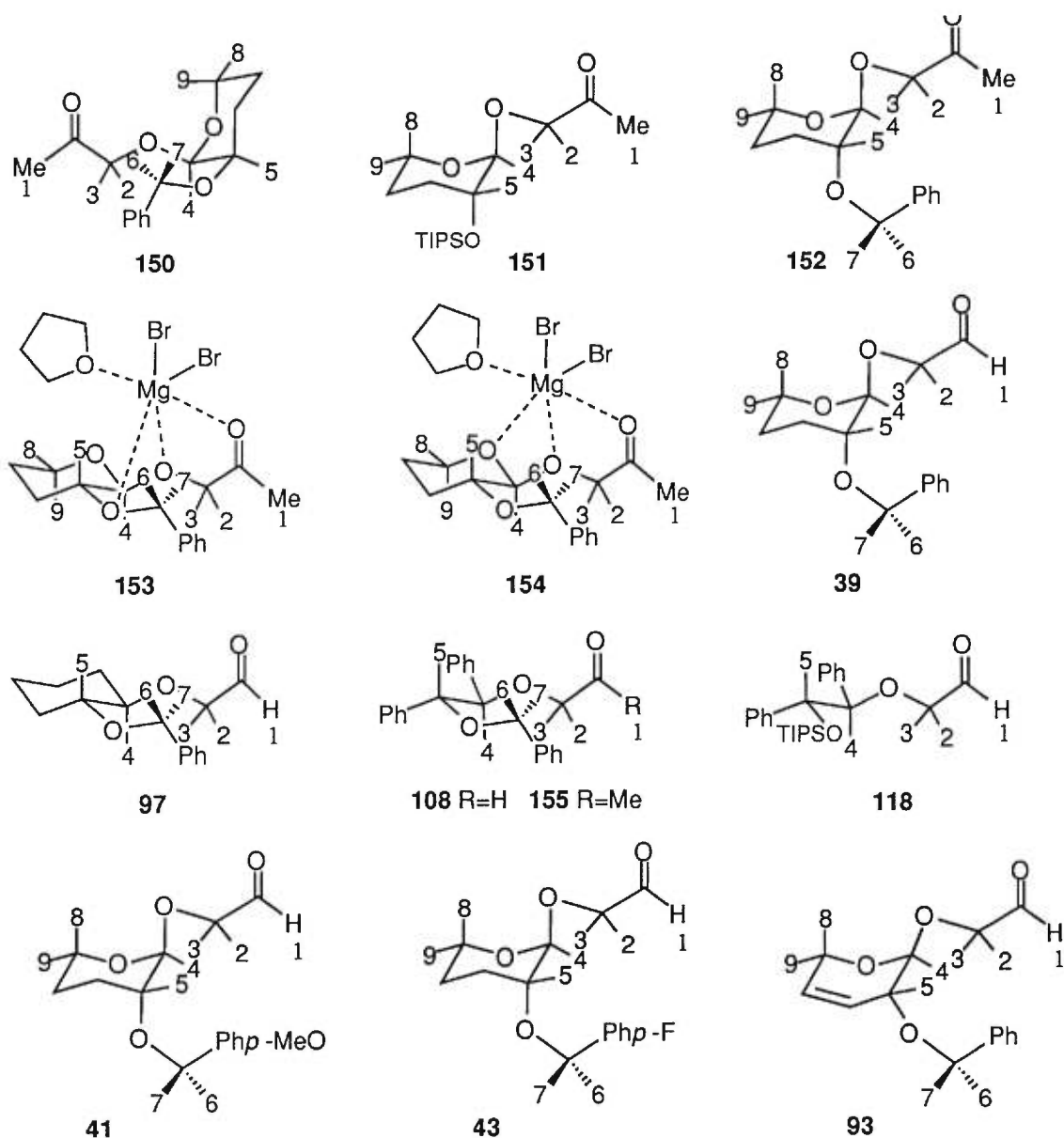


Figure 12. Numérotation des molécules et de leurs protons



Plus concrètement, le changement conformationnel diaxial vers diéquatorial pourrait induire des variations de déplacements chimiques et fausser les résultats. Si la tendance des résultats et la grandeur des variations de déplacements chimiques pour les auxiliaires *cis* **150** et dérivés du cyclohexanediol **97** sont similaires aux variations observées pour les autres auxiliaires, on pourra conclure que l'ensemble des résultats ne sont pas faussés par des changements conformationnels.

Les variations de déplacements chimiques observées après complexation sont rapportés dans le tableau XIV. On peut suivre les changements conformationnels par la variation de la constante de couplage entre les protons 4 et 5 au tableau XV. Pour l'auxiliaire *cis* **150**, si l'étude d'Elieil s'applique à nos systèmes, on devrait s'attendre à une variation de 0.2-0.3 pour le proton 1, 0.4-0.8 ppm pour les protons 2 et 3, 0.5-0.8 pour les protons 4 à 7 et de très petits déplacements pour les protons 8 et 9. Toutes les variations observées tombent à l'intérieur de ces écarts, indiquant que notre modèle du complexe tridentate semble correct et qu'il est possible de le détecter. Il est bon de remarquer que la constante de couplage ne change presque pas et qu'un changement conformationnel très minime s'effectue, comme il était attendu.

**Tableau XIV.** Variations des déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$  (ppm  $\times$  100) lors de la complexation par l'éthérate de bromure de magnésium dans le  $\text{CHCl}_3$

Auxiliaire \ $^1\text{H}$ :	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>150</b>	33	70	69	57	38	51	66	5	18
<b>151</b>	36	81	75	30	15	-	-	51	62
<b>152</b>	30	70	69	48	58	84	18	32	6
<b>153/154</b>	32	77	64	66	25	50	20	54	34
<b>39</b>	21	91	92	50	57	67	10	24	7
<b>97</b>	16	88	52	105	93	91	4	-	-
<b>108</b>	16	62	62	87	67	74	48	-	-
<b>155</b>	21	51	46	87	70	76	53	-	-
<b>118</b>	2	8	8	3	0	-	-	-	-
<b>41</b>	20	92	84	53	58	59	18	15	2
<b>43</b>	26	96	90	52	63	64	15	23	16
<b>93</b>	25	93	92	36	65	33	20	49	38

**Tableau XV.** Constantes de couplage (Hz) entre les protons 4 et 5 pour les auxiliaires libres et complexés à l'éthérate de bromure de magnésium

Etat \ Aux.:	150	151	152	153/154	39	97	108	155	118	41	43	93
Libre	3.2	3.4	3.9	3.9	4.3	n.d.	6.6	6.6	6.7	4.3	4.3	2.9
Complexé	3.5	6.7	7.6	7.6	7.6	n.d.	9.3	9.6	6.6	7.1	7.4	6.4

L'analogie est appliquée à l'auxiliaire *trans*, silylé en C-2 **151**. Cette fois, la conformation change (tableau XV) pour permettre la complexation avec l'oxygène endocyclique. La complexation de cet oxygène est indiquée par la variation de déplacement chimique des hydrogènes 8 et 9 qui sont de 0.51 et 0.62 ppm (dans l'intervalle attendu) par rapport au produit sans acide de Lewis. Notons le déplacement chimique du proton 4 qui est étonnamment peu déblindé. Le proton 5 est peu déblindé, tel qu'attendu puisque le groupement triisopropylsilyle empêche la chélation de l'oxygène correspondant.

Les variations de déplacements chimiques des protons 5, 6 et 7 lors de la formation du complexe avec l'auxiliaire *trans* **152** montrent que l'oxygène benzylique est complexé. En faisant la moyenne de la variation des déplacements chimiques des proton 8 et 9, l'oxygène endocyclique ne semble pas complexé, mais la variation de déplacement chimique de 0.32 ppm du proton 8 pourrait indiquer une compétition par le chélate avec l'oxygène endo-anomère. Cette compétition, qui favorise le diastéréoisomère mineur, a été éliminée en changeant d'auxiliaire chiral tel que décrit au chapitre 3. Il est clair que le composé **152** adopte une conformation diéquatoriale après complexation, tel qu'indiqué dans le tableau XV. La grande différence de variation de déplacements chimiques entre les deux protons benzyliques 6 et 7 (0.84 vs 0.18 ppm) est attribuée à l'effet de blindage provenant du cône d'anisotropie du carbonyle, ce qui donne une bonne idée de l'arrangement tridimensionnel des éléments du complexe. La source du diastéréoisomère mineur lors des additions nucléophiles aurait pu être un complexe bidentate (figure 7) pour lequel une constante de couplage de l'ordre de 4 Hz indiquant la forme diaxiale serait attendue. Cela ne semble pas être le cas selon cette étude spectroscopique.

L'ajout de tétrahydrofurane produirait un mélange des complexes **153** et **154**. Cela ne semble pas modifier la conformation de l'auxiliaire qui reste

diéquatorial, tel qu'indiqué par l'absence de changement de la constante de couplage (tableau XV). Après l'ajout de tétrahydrofurane, l'oxygène benzylique est complexé dans une moindre mesure (protons 5, 6 et 7) et l'oxygène endocyclique est davantage complexé (protons 8 et 9), mais quand même moins fortement que pour l'analogue *trans*, silylé **151**. Ces données pointent vers un équilibre entre **153** et **154** qui serait promu par le tétrahydrofurane.

Afin d'étendre nos conclusions aux complexes impliquant des aldéhydes sur lesquelles les additions nucléophiles sont moins diastéréosélectives que celles sur les cétones<sup>12</sup>, les résultats de complexation impliquant l'aldéhyde **39** ont été comparés à ceux de la cétone **152**. Les données similaires quant aux variations de déplacements chimiques et aux changements conformationnels, suggèrent des comportements similaires et permettent d'étendre l'étude spectroscopique à d'autres aldéhydes.

Le dérivé du cyclohexanediol **97** se comporte comme le composé *trans* **39**, quoique les variations soient encore plus grandes, impliquant peut-être l'absence d'un complexe alternatif qui était possible en présence d'un oxygène endocyclique. Il constitue, avec l'auxiliaire *cis* **150**, la preuve que le changement de conformation qui a lieu dans plusieurs cas lors de la complexation, ne fausse pas nos résultats.

Comme les résultats du chapitre 3 l'ont démontré, l'élimination d'un complexe alternatif permet d'obtenir des diastéréosélectivités très élevées dans les systèmes **108** et **155**. L'effet anomère à vaincre disparaît pour être remplacé par une interaction éclipsée qui doit être franchie. Le facteur entropique est facilement surmonté tel que démontré par le changement d'angle dièdre révélé par le changement des constantes de couplage entre les protons 4 et 5 (tableau XV). Le complexe tridentate est réellement responsable des sélectivités dans ce système, comme en témoigne la

variation de déplacement chimique de tous les protons. Il ne s'agit pas d'une conformation particulière de l'auxiliaire dans son état fondamental ou de la rotation du reste de la molécule qui bloque une face du carbonyle. Le composé contrôle dans cette série est l'analogue silylé **118** qui ne subit que de très petites variations des déplacements chimiques et de l'angle dièdre, tel qu'attendu.

Lorsque nous cherchions à établir la source du diastéréoisomère mineur dans la série des auxiliaires de type tétrahydropyranique, nous avons aussi préparé les composés *p*-méthoxybenzyléther **41** et *p*-fluorobenzyléther **43** afin de varier la basicité de l'oxygène benzylique (section 2.4.6.) et d'évaluer si cette basicité accrue ou diminuée pouvait jouer un rôle significatif. Les modifications apportées n'avaient pas fait varier sensiblement le degré de diastéréosélectivité. L'étude RMN  $^1\text{H}$  des complexes correspondants montre en effet très peu de différence par rapport à l'éther benzylique standard, tant au niveau des variations de déplacements chimiques (tableau XIV) qu'au niveau du changement conformationnel (tableau XV).

Les additions nucléophiles sur l'aldéhyde dérivé de l'auxiliaire comprenant une double liaison endocyclique **93** avait donné de mauvaises diastéréosélectivités avec le tributylallylétain et le bromure de phénylmagnésium. La constante de couplage des protons 4 et 5 indique que la nouvelle conformation adoptée est différente de celle de l'auxiliaire saturé correspondant **39**. Les déplacements des protons 8 et 9 lors de la complexation semblent indiquer que l'oxygène endocyclique est assez fortement complexé alors que l'oxygène benzylique semble faiblement complexé (protons 5, 6 et 7). Ces données sont peut-être biaisées par le fait que la double liaison peut servir de relais de l'information électronique, mais la tendance indiquée par les données recueillies est en accord avec les faibles diastéréosélectivités observées lors d'additions nucléophiles.

### 4.3. Degré de coordination du magnésium en solution

Les modèles dessinés dans cette thèse montrent un magnésium hexacoordiné alors que les études théoriques considèrent plutôt un magnésium tétrahédrique. Un magnésium tétrahédrique coordonné aux 3 sites neutres de notre auxiliaire serait cationique avec un bromure comme contre-ion. Cette situation haute en énergie est défavorisée par les solvants de faible constante diélectrique. Alternativement, si un magnésium tétrahédrique non cationique était invoqué, cela impliquerait une situation dynamique où le magnésium oscillerait entre l'oxygène exo-anomère et le troisième site basique (l'éther benzylique ou endo-anomère, dépendamment de l'auxiliaire). Cependant, les amplitudes des déplacements chimiques observées dans notre étude RMN  $^1\text{H}$  sont comparables à celles d'ElieI qui invoque une situation statique. Il est donc présumé que les variations de déplacements chimiques observées ne sont pas une moyenne de deux complexes. On est alors en mesure de supposer que le magnésium est six fois coordonné en solution.

### 4.4. Conclusions

L'ensemble des résultats recueillis indique que l'extension de l'étude des complexes bidentates d'ElieI aux complexes tridentates est valide et que d'éventuels changements conformationnels ne faussent pas nos conclusions. Les données exposées dans ce chapitre, en conjonction avec le sens et la grandeur des diastéréosélectivités observées aux chapitres 2 et 3, supportent la notion d'un complexe tridentate comme élément déterminant lors du transfert de la chiralité à l'aide de nos auxiliaires chiraux.

- 
- <sup>1</sup> Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748-2755.
- <sup>2</sup> a) Still, W. C.; McDonald III, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1031-1034. b) Still, W. C.; Schneider, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1035-1039.
- <sup>3</sup> Collum, D. B.; McDonald III, J. H.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2120-2121.
- <sup>4</sup> a) Tomooka, K.; Okinaga, T.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G.-i. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6335-6338. b) Tomooka, K.; Okinaga, T.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G.-i. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1563-1566.
- <sup>5</sup> Mori, S.; Nakamura, M.; Nakamura, E.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5055-5065.
- <sup>6</sup> Safont, V. S.; Moliner, V.; Oliva, M.; Castillo, R.; Andres, J.; Gonzalez, F.; Carda, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3467-3475.
- <sup>7</sup> Études cinétiques: a) Frye, S. V.; Eliel, E. L.; Cloux, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1862-1863. b) Das, G.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5360-5362. c) Reetz, M. T.; Maus, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 101-108. Études spectroscopiques d) Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5478-5480. e) Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847-3849. f) Keck, G. E.; Castellino, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 281-284.
- <sup>8</sup> Chen, X., Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778-1784.
- <sup>9</sup> Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 89-96.
- <sup>10</sup> L'effet anomère est d'environ 1.6 - 2.1 kcal/mol et la somme des "A Values" se situe autour de 1.1 - 1.2 kcal/mol. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019-5087 et références citées.
- <sup>11</sup> Perrin, C. L.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11901-11935.
- <sup>12</sup> Thèse de maîtrise de A. -F. Benslimane, Université de Montréal, 1994.

**CHAPITRE 5**  
**SURVOL DES PRINCIPALES MÉTHODES D'ACCÈS**  
**CONNUES AUX ACIDES ALPHA-AMINÉS ALPHA, ALPHA-**  
**DISUBSTITUÉS ET DE LEURS PRÉCURSEURS DIRECTS.**

**5.1. Introduction**

Les acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués connaissent un gain de popularité à cause de leur remarquable potentiel pharmacologique. Dans cette partie, l'histoire géochimique des acides aminés quaternaires<sup>1</sup> et leur importance pour les systèmes vivants sont discutés brièvement. Ensuite, lors d'un survol de méthodes choisies, celles-ci sont commentées pour mettre en perspective la méthode développée dans cette thèse.

*5.1.1. Histoire géochimique*

L'histoire des acides aminés quaternaires remonte au début des temps. En effet, dans les conditions géochimiques pré-biotiques de la planète recréées en laboratoire, les acides aminés quaternaires ont été retrouvés<sup>2</sup>. Les combinaisons jusqu'à quatre carbones sont présentes en nombre presque statistique, ce qui suggère une création aléatoire<sup>3</sup>. On ne retrouve aujourd'hui qu'un nombre restreint de cette famille dans les systèmes vivants sous forme optiquement pure (voir section 5.1.2). Les raisons pour lesquelles ils n'ont pas été sélectionnés comme outils principaux par la nature par rapport aux acides aminés  $\alpha$ -hydrogénés sont spéculatives. Cela peut s'expliquer, sur le plan évolutif, par la lenteur relative de la formation et du clivage des liens amides qu'ils forment. Aussi, une modification d'une des deux chaînes latérales constitue une "mutation" d'impact moindre sur la structure globale de la molécule. Ces caractéristiques s'apparentent à une faculté d'adaptation au changement moindre et pourrait expliquer leur "quasi-extinction" dans une perspective darwinienne.



La présence d'acides aminés quaternaires retrouvés sur des météorites venues de l'espace laissent croire que des conditions propres au développement de la vie existent ailleurs. Le fait que les acides aminés détectés sur la météorite de Murchison<sup>2</sup> soient racémiques ont amené certains à dire que cet indice montre que la vie ne s'est pas développée là d'où la météorite originait. Par contre, il a aussi été proposé qu'il y ait eu racémisation des acides aminés au cours du temps<sup>4</sup>. La possibilité que des systèmes vivants aient évolué en utilisant des matériaux racémiques n'a pas été évoquée.

#### *5.1.2. Importance pour les systèmes vivants*

Les acides aminés naturels sont les constituants des protéines et peptides qui eux-mêmes constituent des éléments fondamentaux des systèmes vivants. Afin de comprendre les systèmes naturels ou de les combattre à des fins médicales, une approche consiste à modifier la structure des protéines et peptides par l'introduction d'acides aminés inusuels. Les acides aminés quaternaires constituent de bons outils pour ce faire à cause de leurs caractéristiques : 1- nombre de conformations restreintes des acides aminés eux-mêmes, des amides formés et des peptides résultants, 2-lipophilicité accrue des acides aminés et peptides résultants, 3-meilleure résistance aux dégradations chimiques et enzymatiques des liens amides dans lesquels ils sont impliqués.

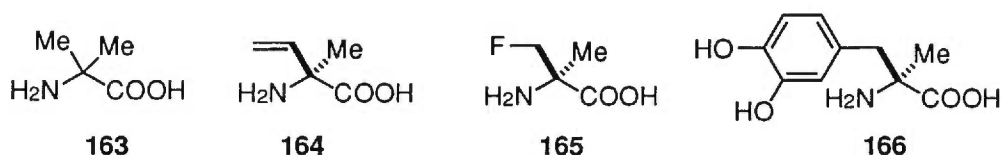
La plus grande application des acides aminés quaternaires pour l'instant reste la modification de petits peptides bio-actifs à des fins médicales. Lors de l'hydrolyse du lien amide, la formation de l'intermédiaire tétrahédrique sur le carbonyle adjacent au centre quaternaire est difficile à cause d'interactions stériques qui se développent dans l'état de transition. Cette situation haute en énergie a été exploitée à de nombreuses occasions pour diminuer la dégradation métabolique de médicaments incorporant des acides aminés. La possibilité de combiner deux chaînes

naturelles sur un même acide aminé ouvre la porte à une approche dans laquelle on trompe des enzymes. Ces chimères ont été jusqu'ici peu utilisées parce que les efforts des chimistes se sont concentrés sur des acides aminés  $\alpha$ -méthylés principalement.

La nature a conservé un nombre restreint d'acides aminés quaternaires. Mentionnons l' $\alpha$ -méthylalanine **163**, qui n'est pas chirale, qui fut retrouvée comme constituant principal de petits peptides (15-20 résidus) antibiotiques lipophiles constituant des canaux ioniques répondant aux potentiels électriques<sup>5</sup>. La chlamydocine<sup>6</sup>, l'alamethicine, l'antiamoebine, l'émérimicine, la zervamicine<sup>7</sup>, la paracelsine<sup>8</sup>, la smarosporine, la stibelline<sup>9</sup> ainsi que la trichorzianine<sup>10</sup> en sont quelques exemples qui forment toutes des hélices  $\alpha$ . On retrouve des acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués dans le muscle de cheval<sup>11</sup>, dans quelques fruits et légumes ou leurs produits de fermentation<sup>12</sup>.

Les activités biologiques des acides aminés eux-mêmes sont peu variées. Les analogues  $\alpha$ -méthylés sont des inhibiteurs réversibles pour les enzymes utilisant les substrats naturels. Par exemple, l'alpha méthylDOPA **166**, commercialisé sous le nom d'Aldomet, est un agent anti-hypertensif<sup>13</sup> très répandu. Il y a une classe très importante qui se distingue: les acides aminés quaternaires  $\beta,\gamma$ -insaturés (**164**) ou leurs équivalents biologiques (ex. **165**). Ce sont des inhibiteurs irréversibles de décarboxylases dont le mécanisme est basé sur la formation d'une imine à partir d'une fonction pyridoxale. Ces décarboxylases ont pour fonction de préparer des neurotransmetteurs à partir des acides aminés correspondants tel que détaillé dans une brève et édifiante revue par Jung<sup>14</sup>.

Récemment, une série de produits naturels contenant l' $\alpha$ -méthylcystéine ont été découverts et synthétisés. Leurs activités biologiques et leurs structures particulières ont fait du thiangazole<sup>15</sup>, des mirabazoles<sup>16</sup>, de la desferrithiocine<sup>17</sup> et du tantazole<sup>18</sup> des cibles synthétiques très recherchées.



**Figure 13.** Quelques acides aminés quaternaires biologiquement importants

## 5.2. Résolution

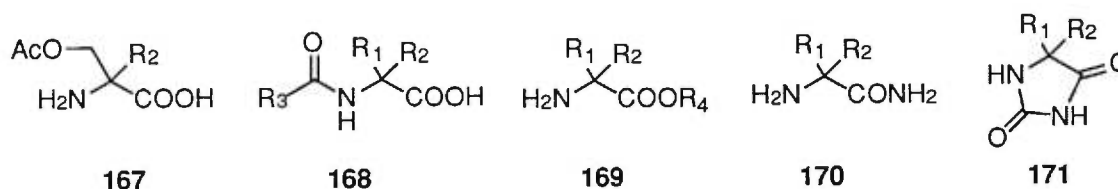
La résolution est la plus vieille méthode utilisée pour préparer des acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués optiquement purs. C'est aussi la seule méthode utilisée pour préparer de grandes quantités de cette classe de composés. Il n'existe pas encore de méthodes permettant de les épimériser pour ainsi les recycler dans le processus de résolution. Les acides aminés racémiques sont préparés principalement par les méthodes de Strecker, de Bucherer, de Steglich<sup>19</sup> ou d'alkylation d'un iminoester dans des conditions de transfert de phase<sup>20</sup>, bien que plusieurs acides aminés quaternaires soient maintenant disponibles sur le marché<sup>21</sup>.

### 5.2.1. Résolutions enzymatiques

Les enzymes que nous prélevons de la nature pour résoudre des acides aminés quaternaires sont faites pour interagir avec des acides aminés  $\alpha$ -hydrogénés. Il est compréhensible que la modification la plus minime possible, par exemple celle de remplacer l'hydrogène par un groupe méthyle, soit celle qui ait connu le plus de succès. Des enzymes ont été trouvées pour cliver un groupement acyle de la fonction amide<sup>22</sup> 168, cliver un

groupement acétyle sur l'hydroxyle de la méthylsérine<sup>23</sup> 167, hydrolyser un amide primaire<sup>24</sup> 170, pour ouvrir des hydantoïnes<sup>25</sup> 169 et finalement pour saponifier une fonction ester<sup>26</sup> 170. Une estérase très générale tolère des chaînes de tailles supérieures à méthyle et permet de différencier, par exemple, la chaîne éthyle de la chaîne butyle<sup>27</sup>.

Avant les années soixante, la configuration absolue après résolution d'un acide  $\alpha$ -aminé  $\alpha,\alpha$ -disubstitué était présumée en fonction des substrats naturels de l'enzyme utilisée et/ou estimée à partir de règles empiriques de dichroïsme circulaire. Dans beaucoup de cas, les prédictions se sont avérées justes lorsqu'on a pu les vérifier par corrélations chimiques (section 5.2.4.).



**Figure 14.** Fonctions clivées enzymatiquement de façon énantiométrique

### 5.2.2. Résolutions *via* des sels diastéréoisomériques

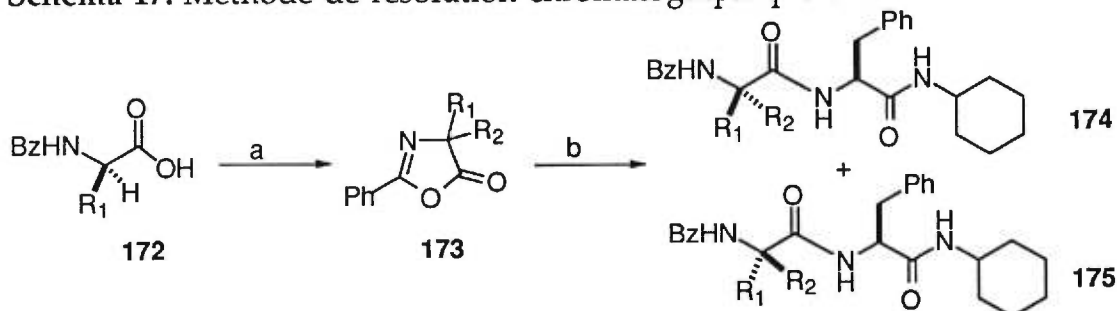
Parallèlement aux résolutions enzymatiques furent développées les résolutions dans lesquelles la fonction acide est utilisée pour faire un sel avec une amine optiquement pure. Parmi les premiers exemples, la (+) éthylalanine a été obtenue en cristallisant son dérivé N-formyle avec la brucine<sup>28</sup>. Parmi les plus célèbres, les laboratoires de procédés de Merck ont résolu le méthylDOPA<sup>29</sup> et la méthylphénylalanine<sup>30</sup> sous la forme de leurs dérivés N-acétyle à l'aide de phényléthylamine et de la cinchonidine respectivement. Des hydantoïnes ayant comme combinaisons des chaînes éthyle/phényle ainsi que allyle/*i*-propyle peuvent aussi être résolues par la brucine et la quinine respectivement<sup>31</sup>.

### 5.2.3. Résolution de diastéréoisomères covalents

L'ère de la synthèse asymétrique permettait d'entrevoir qu'une grande variété de paires de chaînes latérales, similaires ou non, pourraient être greffées sur une glycine. En principe<sup>32</sup>, la synthèse asymétrique apportait la généralité des méthodes ainsi que l'économie inhérente à la préparation du seul énantiomère désiré. Cela contrastait avec la somme de travail à investir pour chaque cas particulier de résolution et devait s'avérer la solution économique. Par contre, il n'est pas rare que les chercheurs veuillent de toute façon préparer rapidement les deux énantiomères des produits afin de les soumettre à l'évaluation biologique. De plus, une méthode de synthèse asymétrique ne peut devenir réellement économique que sur une grande échelle car c'est dans ce seul cas que les matières premières représentent une proportion importante des coûts<sup>33</sup>.

C'est dans cet esprit que Obrecht s'est fait l'avocat de la résolution en développant des agents résolvents par chromatographie sur silice<sup>34</sup>. L'oxazolone préparée selon la procédure de Steglich<sup>19</sup> est ouverte par la fonction acide de son agent résolvant et les diastéréoisomères sont séparés sur silice. L'amide est clivé dans un tube scellé à 80 °C pendant 20 heures dans le méthanol, en présence de 3 équivalents d'acide triflique, pour générer l'oxazolone optiquement pure. Beaucoup d'acides aminés alpha méthylés ont été rapportés: des dérivés de la sérine, de l'acide glutamique, de l'acide aspartique, de la tyrosine, des systèmes cycliques en série alpha et bêta tétraline, des systèmes cycliques en série alpha indane et la combinaison des chaînes phényle/allyle. Cette dernière combinaison n'a pas été clivée à l'acide aminé N-déprotégé<sup>35</sup>, probablement à cause de la sensibilité du substrat en milieu acide. La configuration absolue peut être estimée en fonction des facteurs de résolution ( $R_f$ ) relatifs des diastéréoisomères.

Schéma 17. Méthode de résolution chromatographique d'Obrecht



a) 1- DCC; 2- Base; E<sup>+</sup>. b) NMP; Cyclohexylamide de phénylalanine; 80°C.

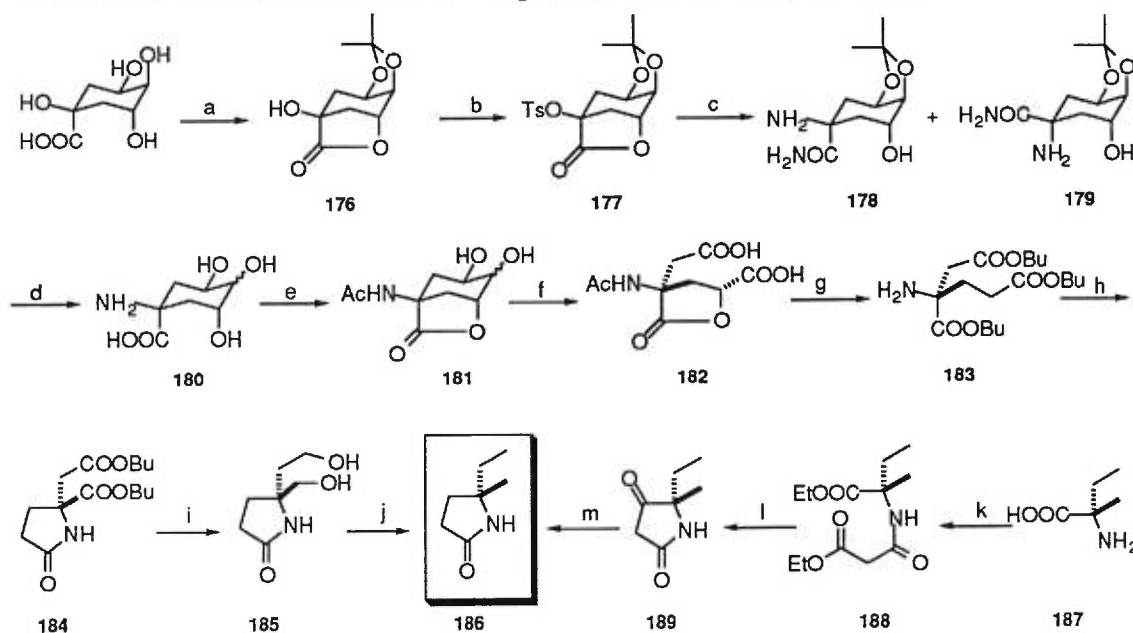
Les diastéréosélectivités médiocres produites par certaines méthodologies de synthèse asymétrique ont relégué ces dernières au rang de méthodes de résolution de diastéréoisomères par chromatographie<sup>36</sup>.

#### 5.2.4. Stéréochimie absolue des produits de résolution

Afin de prouver la stéréochimie absolue des acides aminés obtenus par résolution, un groupe japonais<sup>37-42</sup> s'est attaqué à faire des corrélations avec des produits de configuration connue par d'élégantes dégradations.

La première corrélation effectuée fut entre l'acide quinique et l'éthylalanine<sup>37</sup> (schéma 18). L'alcool tertiaire est tosylé et le produit traité en milieu ammoniacal. Il n'est pas important de savoir si la substitution nucléophile procède avec inversion ou rétention de configuration car le même dérivé est obtenu après oxydation du diol. Après quelques étapes supplémentaires, une lactame simple est obtenue. L'éthylalanine est aussi convertie en cette lactame par acylation de l'amine à l'aide du chlorure d'acide malonique. Une condensation de Claisen suivie d'une décarboxylation donne la cétolactame. La fonction cétone est éliminée par réduction du thioacétal correspondant.

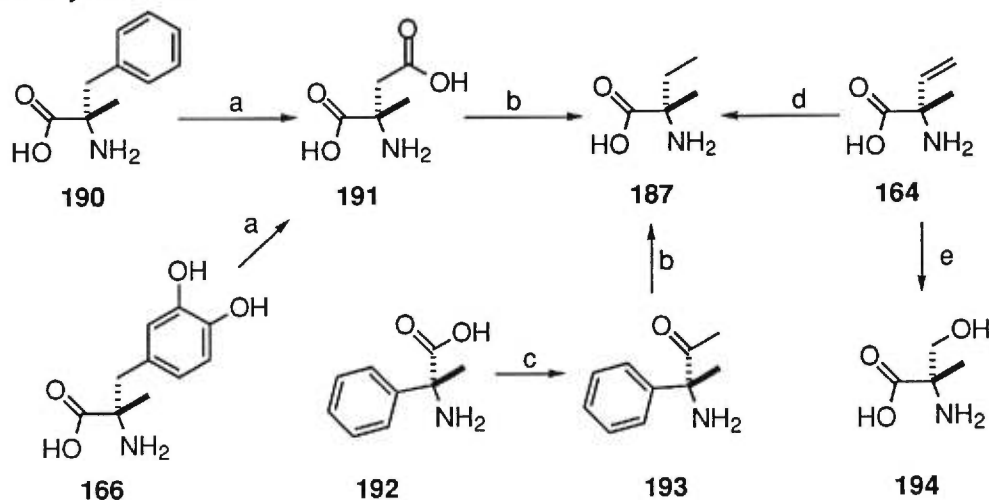
Schéma 18. Corrélation de l'acide quinique avec l'éthylalanine



- a) acétone; H<sup>+</sup>. b) TsCl; Pyr. c) NH<sub>3</sub>/EtOH. d) 1- Ba(OH)<sub>2</sub>; 2- H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>. e) 1-Ac<sub>2</sub>O Pyr./H<sub>2</sub>O; 2- DCC. f) 1-HIO<sub>4</sub>; 2-Br<sub>2</sub>.  
 g) 1- P; HI; 2- BuOH; SOCl<sub>2</sub>. h) Chauffage. i) NaBH<sub>4</sub>. j) 1- PBr<sub>5</sub>; 2- PhSNa; 3- Ni de Raney.  
 k) 1- MeOH; SOCl<sub>2</sub>; 2- EtOOCCH<sub>2</sub>C(O)Cl. j) NaH, parachèvement aqueux. m) 1- Éthanethiol; H<sup>+</sup>; 2- Ni de Raney.

Les corrélations subséquentes se sont faites par comparaison avec l'éthylalanine (schéma 19). Ainsi, l'acide alpha méthylaspartique est réduit et désoxygéné<sup>38</sup> pour corrélation avec l'éthylalanine. Les cycles aromatiques du MeDOPA<sup>39</sup> et de la méthylphénylalanine<sup>40</sup> sont oxydés et le produit corrélié avec l'acide aspartique précédent. La fonction acide de la phénylméthylglycine<sup>41</sup> est convertie en sa méthylcétone. La désoxygénéation via désulfuration du thioacétal produit une chaîne éthyle. Le cycle aromatique est alors oxydé et le produit obtenu est corrélié avec l'éthylalanine. Pour établir la configuration absolue de l'alpha méthylvinylglycine<sup>42</sup>, la liaison double est hydrogénée pour produire l'éthylalanine. La configuration de l'alpha méthylvinylglycine étant maintenant établie, la dégradation oxydative de l'alcène montre aussi la nature du centre chiral de l'alpha méthylsérine<sup>41</sup>.

**Schéma 19.** Corrélation de divers acides aminés quaternaires avec l'éthylalanine



a) Oxydation du cycle aromatique. b) Désoxygénation. c) MeMgBr. d) H<sub>2</sub> (g). e) O<sub>3</sub>; réduction.

### 5.3. Alkylation d'énolates chiraux

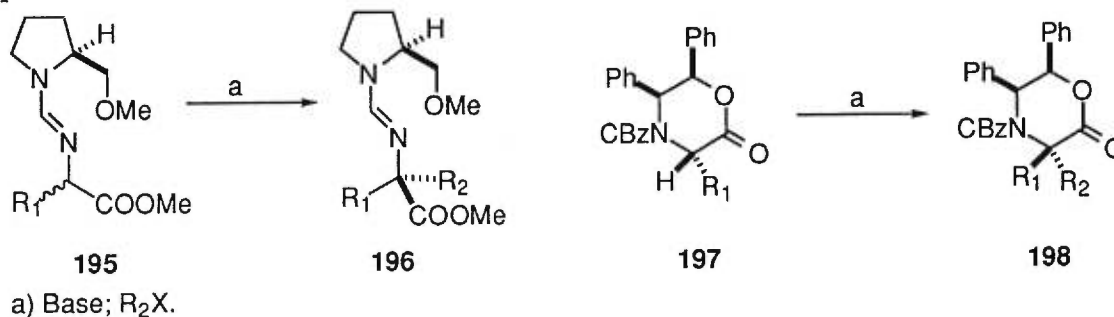
La première approche employée en synthèse asymétrique, et celle qui reste encore la plus exploitée, est l'alkylation d'énolates chiraux. Un aspect pratique qui n'apparaît que lorsque l'on utilise cette approche est la difficulté à séparer le produit de départ du produit alkylé lorsque l'électrophile introduit une toute petite différence de propriétés physiques. Par exemple, l'utilisation d'iodométhane comme agent alkylant, ou même de plus gros agents alkylants lorsque le système est déjà très lipophile, peut amener des problèmes de purification. Il est aussi à noter que de très bons agents alkylants sont généralement requis. Des exemples nombreux, de degrés d'efficacité divers, existent.



### 5.3.1. Alkylations d'alkyles glycines N-protégées avec des auxiliaires chiraux

Cette méthode est populaire, mais les bons résultats sont plus rares. La formation d'amidine chirale<sup>43</sup> d'amino esters en utilisant un auxiliaire dérivé du prolinol (**195**, **196**) est un des premiers exemples de tentative d'induction asymétrique dans le domaine discuté ici. Les sélectivités sont modestes. Au contraire, un exemple reconnu pour son efficacité et la douceur des conditions de clivage de l'auxiliaire est un système cyclique provenant de la condensation entre le 1,2-diphénylaminoéthanol et l'ester éthylique de l'acide bromoacétique ou son équivalent. Ce système (**197**) permet des alkylations séquentielles avec des diastéréosélectivités parfaites et des rendements de 80-90%<sup>44</sup>. Les électrophiles doivent être extrêmement réactifs et l'énolate de départ pas trop encombré. L'auxiliaire est obtenu par résolution avec l'acide tartrique et est détruit lors de son clivage en milieu réducteur ammoniacal ou par hydrogénolyse.

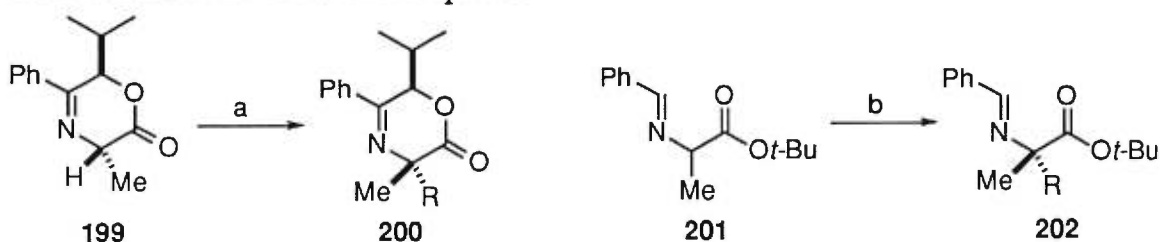
Schéma 20. Formamidine chirale et 1,2-diphénylaminoéthanol comme précurseurs d'énolates chiraux



Les iminoesters sont très faciles à déprotonner et de nombreuses tentatives d'alkylations racémiques, énantiosélectives et diastéréosélectives ont été publiées. Très récemment<sup>45</sup>, une méthode diastéréosélective (**199**, schéma 21) a produit des dérivés alpha méthylés (exclusivement) avec des excès diastéréoisomériques allant d'acceptables à excellents. Un seul des énantiomères de l'auxiliaire chiral est accessible sous forme optiquement

pure. Le clivage en deux étapes successivement acide et basique est doux. La méthode énantiosélective la plus efficace utilise le chlorure de benzyl cinchoninium (ou de cinchonidinium) avec des énantiosélectivités maximales variant de 36% à 50% (**201**, schéma 21).

**Schéma 21.** Alkylations diastéréosélectives et énantiosélectives d'iminoesters en conditions de transfert de phase

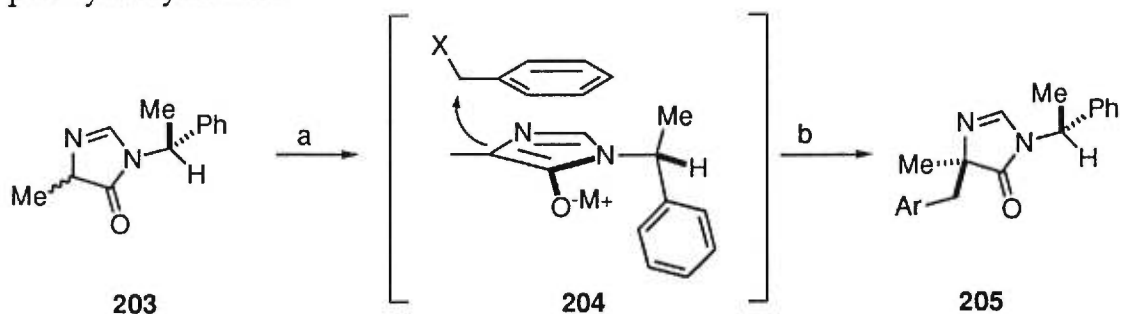


a) Base; RX; Agent de transfert de phase. b) Base; RX; Chlorure de benzylcinchonidium.

### 5.3.2. Méthodes de Schöllkopf

Schöllkopf est le pionnier de la recherche dans le domaine des alkylations d'énolates chiraux. Ses recherches ont connu trois phases. La première ne posait pas de problème de régiochimie d'énolisation et reposait sur la phényléthylamine<sup>46</sup>. Un complexe Pi-Pi est invoqué pour expliquer les sélectivités qui ne sont bonnes qu'avec les électrophiles benzyliques. L'apparente flexibilité du système et la grande distance entre le centre inductif et le carbone de l'énolate aurait pu mener à penser qu'une faible sélectivité était prévisible. Cependant, ce système repose en fait sur une tension allylique 1,3 qui lui confère toute sa rigidité.

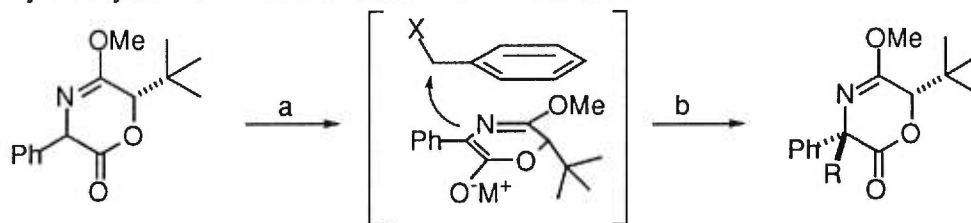
**Schéma 22.** Méthodologie originale de Schöllkopf basée sur la phényléthylamine



a) Base. b) ArCH<sub>2</sub>X.

La seconde phase<sup>47</sup> repose sur des acides alpha-hydroxylés comme auxiliaires chiraux et la régiochimie de déprotonation est plus délicate. Les dérivés de l'acide lactique comme auxiliaires subissent une contraction de cycle comme réaction secondaire importante. Les diastéréosélectivités sont très variables (49-95%) mais les rendements sont excellents dans la plupart des cas.

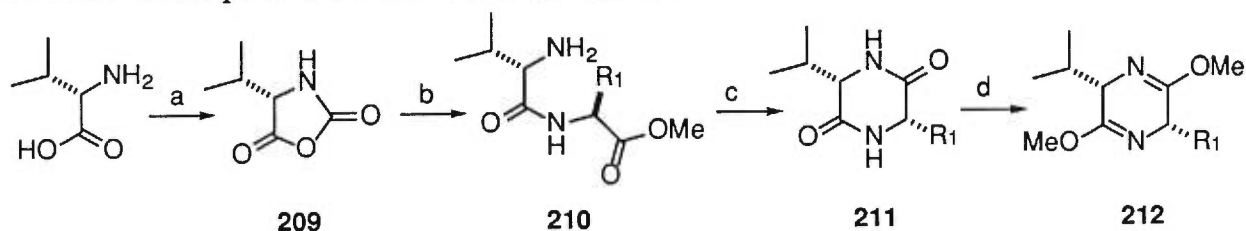
**Schéma 23.** Méthodologie de seconde génération de Schöllkopf basée sur des hydroxy-acides comme auxiliaires chiraux



a) Base. b) RX.

La troisième phase, beaucoup plus générale, repose sur l'alkylation régiosélective d'un éther bis-lactime provenant de la condensation de deux acides aminés différents via un anhydride de Leuch<sup>48</sup> (schéma 24).

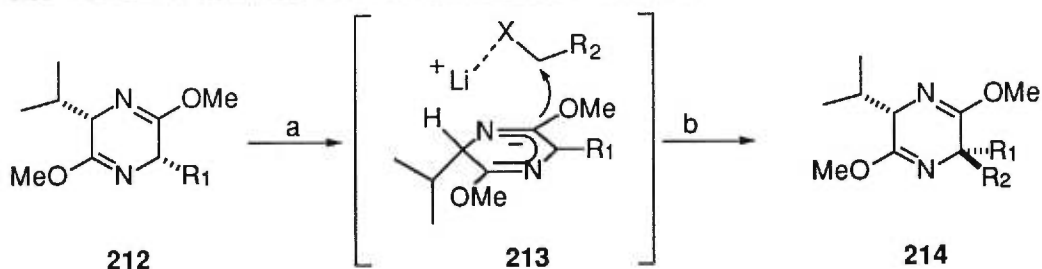
Schéma 24. Préparation d'un éther bis-lactime



a) ClCOCl. b) Aminoester. c) Chauffage. d) Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>.

L'utilisation de la valine et du méthylDOPA comme auxiliaires chiraux permet d'accéder à presque toutes les combinaisons de chaînes latérales permises par l'utilisation de bons électrophiles. Le grand avantage de cette approche est la douceur des conditions de clivage de l'auxiliaire. Le problème réside en la séparation (souvent difficile, voire impossible) du produit désiré de l'auxiliaire chiral par distillation ou chromatographie.

Schéma 25. Méthodologie de troisième génération de Schöllkopf basée sur des acides  $\alpha$ -aminés comme auxiliaires chiraux

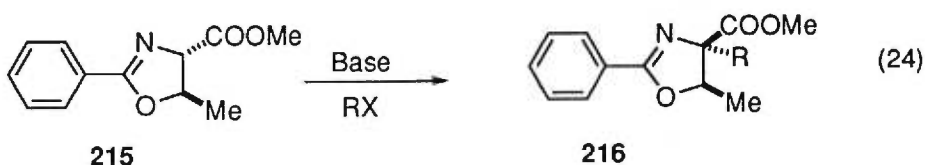


a) Base. b) RX.

### 5.3.3. Méthodes de Seebach

#### 5.3.3.1. Oxazolones

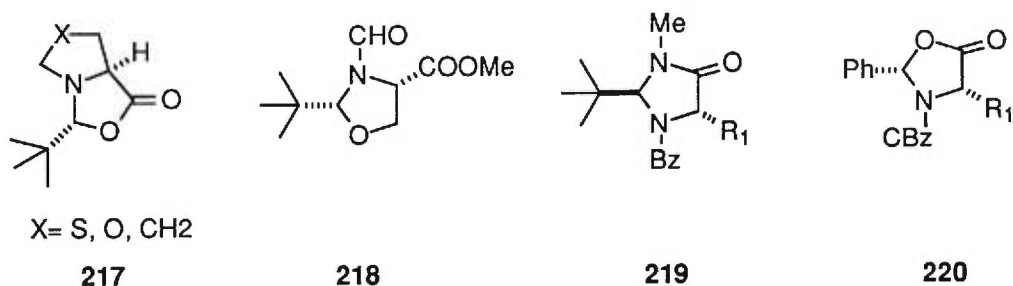
Seebach a beaucoup contribué au développement de méthodes d'accès aux acides aminés quaternaires. La première approche de Seebach consistait à utiliser un chiron contenant deux centres stéréogéniques comme dans le cas de la thréonine<sup>49</sup>. Après cyclisation à une oxazolone, l'alkylation est influencée par le centre chiral de l'alcool secondaire.



#### 5.3.3.2. Introduction du concept de relai chiral

Le système le plus général consiste à créer diastéréosélectivement un centre hémiaminal chiral à partir d'un acide aminé (Figure 15). Cette approche évite l'utilisation d'une source de chiralité extérieure, s'appuyant sur la chiralité initiale de l'acide aminé de départ. Les diastéréosélectivités sont très modestes lors de la création du centre hémiaminal qui sert de relai. Cette étape demande donc une séparation méticuleuse des diastéréoisomères et fonctionne avec des rendements généralement faibles. Dans les cas où le diastéréoisomère mineur est désiré, il est souvent préférable de commencer avec l'énantiomère de l'acide aminé naturel. Les énantiomères des acides aminés naturels sont, aux dires de Seebach<sup>50</sup>, disponibles pour la plupart. L'agent alkylant est attaqué de façon anti au substituant hémiaminal, sauf dans le cas des systèmes bicycliques [3.3.0] à cause de leur forme rigide qui assure une alkylation de la face convexe. Seebach prône l'utilisation alternative du diastéréoisomère *cis* mais les composés *cis* ont tendance à s'épimériser lors de leur formation. Mentionnons que cette approche aussi

implique forcément qu'une des chaînes vienne d'un acide aminé naturel, synthétisé préalablement ou disponible commercialement.



**Figure 15.** Stratégies de Seebach pour effectuer le relai de chiralité

L'aldéhyde le plus efficace presque toujours utilisé lors du transfert de chiralité est le pivaldéhyde. Pour les acides aminés en général, le carboxylate ou un amide secondaire forme l'hémiaminal pour donner lieu à des oxazolidinones ou imidazolidinones respectivement. Dans le cas de la cystéine (217 X=S) ou de la sérine (217 X=O), l'alcool et le thiol respectivement peuvent former le centre hemiaminal. Au départ, Seebach n'a pu former des oxazolidinones qu'avec la proline (217 X=CH<sub>2</sub>) et la cystéine. Il a fallu attendre les travaux de Karady<sup>51</sup> pour ouvrir cette voie avec la benzaldéhyde comme agent de transfert de chiralité.

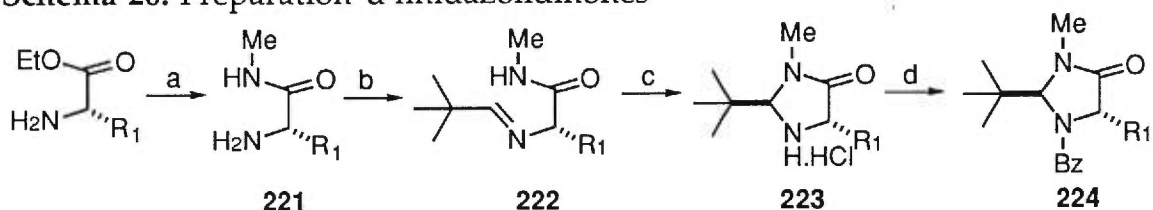
Dans le cas des imidazolidinones, les conditions de clivage de l'amide secondaire sont si acides (180 °C, HCl conc., 4-8 h) que seules des chaînes très simples résistent à ce traitement. De plus, il faut que la combinaison de chaînes n'amène pas trop d'encombrement stérique, sinon le clivage ne se fait pas du tout. Récemment, Seebach a publié une méthode en quatre étapes<sup>52</sup> qui permet de cliver des combinaisons plus encombrées (180 °C, HCl conc., 12-48 h). Malgré ces désavantages, Seebach utilise presque exclusivement les imidazolidinones à cause de leur nucléophilicité très supérieures aux oxazolidinones. Le facteur rendement de l'alkylation est

très important car il n'est pas toujours facile de séparer le produit de départ du produit final.

### 5.3.3.3. Imidazolidinones

La préparation des imidazolidinones requiert 4 étapes (schéma 26). La procédure originale<sup>53</sup> a été améliorée récemment<sup>54</sup>. Plusieurs électrophiles peuvent être utilisés dans la dernière étape, mais le chlorure de benzoyle est le plus employé.

Schéma 26. Préparation d'imidazolidinones



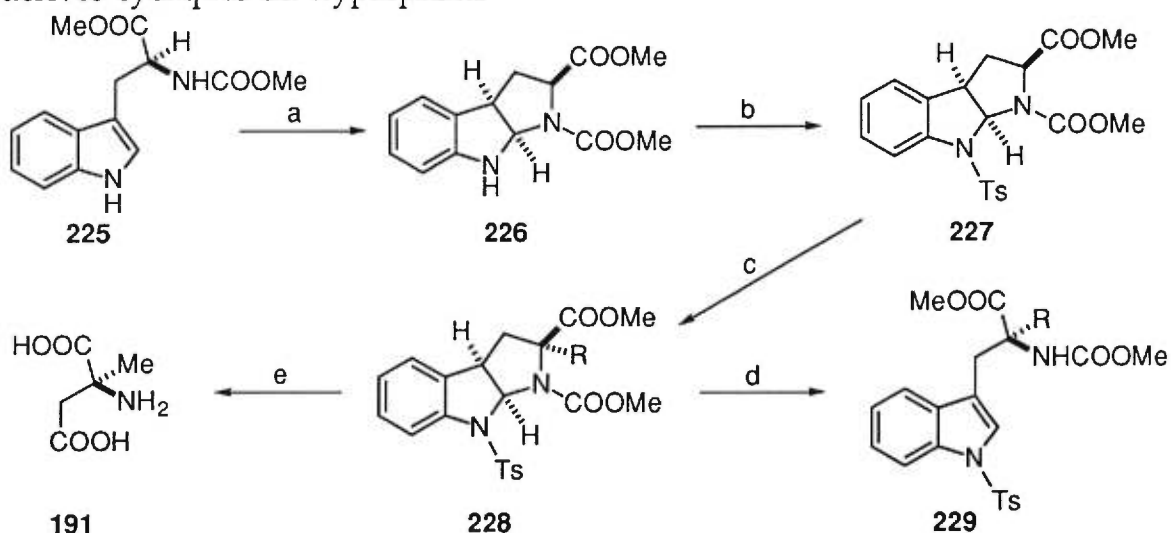
a) MeNH<sub>2</sub>. b) Pivalaldéhyde; *i*-Pr<sub>2</sub>NEt; MgSO<sub>4</sub>. c) HCl (anh.). d) BzCl; Et<sub>3</sub>N.

Dans ce système, les diastéréosélectivités sont parfaites et les rendements sont souvent supérieurs à 90% pour les acides aminés simples<sup>55</sup>. Les rendements chutent (40-80%) pour les dérivés d'acides glutamiques et aspartiques<sup>56</sup> mais les sélectivités demeurent avec les bons électrophiles (> 95% ds). Le clivage s'effectue en conditions acides drastiques (24% HBr, 180 °C, 4h). Les imidazolidinones dérivées de l'ornithine et la lysine<sup>57</sup> dont l'amine terminale est protégée sous forme de CBz, sont alkylées dans des rendements modestes (34-59%) par les bons agents alkylants. Il faut également éviter la N-alkylation de l'uréthane, ce qui n'est pas un succès dans le cas de l'ornithine. Les diastéréosélectivités se situent autour de 85-90%. Le clivage est effectué dans les conditions habituelles. Les dérivés de l'acide aminé tryptophane ont demandé plus d'investigation<sup>53</sup>. L'alkylation de l'imidazolidinone dérivé du tryptophane fonctionne mais les difficultés de clivage ont forcé les auteurs à utiliser l'alkylation de l'oxazolidinone de

l'alanine dans un rendement de 65% (l'oxazolidinone du tryptophane racémise lors de sa préparation et est donc inutilisable). La diastéréosélectivité est estimée approximativement à 95%. L'ouverture du cycle est effectuée par hydrolyse en milieu basique, et le benzoate clivé par hydrolyse acide (HCl 6N, reflux pour la nuit) dans un rendement total de 51%.

Heureusement, le tryptophane est un cas particulier puisqu'il est possible de former un système bicyclique [3.3.0] par traitement en milieu acide (Schéma 27). Cette possibilité a été exploitée de façon exhaustive par l'équipe de Crich<sup>58</sup>. Les rendements et diastéréosélectivités sont remarquables. Il est bon de souligner que le noyau tryptophane peut être oxydé jusqu'à ce qu'il ne reste qu'une fonction acide<sup>58a</sup>.

**Schéma 27.** Alkylation suivie d'une ouverture ou de la dégradation de dérivés cycliques du tryptophane

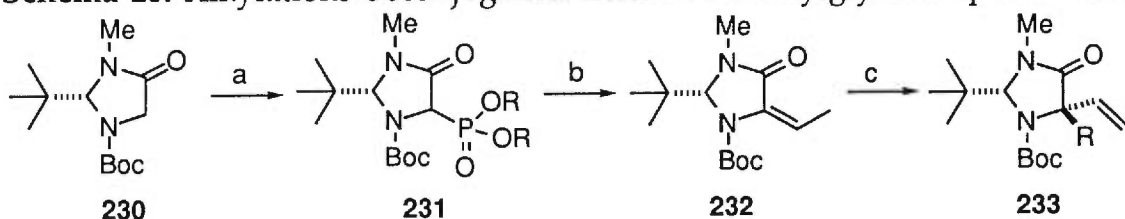


a) H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. b) TsCl; Pyr. c) Base; RX. d) CF<sub>3</sub>COOH. e) Oxydation et déprotections.



L'accès aux vinylglycines par la méthode des imidazolidinones a été abordé par l'approche ardue: l'élimination du sulfoxyde de la méthionine correspondante<sup>59</sup>. L'approche complémentaire d'accès aux vinylglycines, qui consiste en une alkylation déconjugante du diène (Schéma 28), a été étudiée avec deux séries de dérivés de l'imidazolidinone. Dans la première série, l'azote est protégé sous forme de benzoate<sup>54</sup>. Ce dérivé donne des régiosélectivités excellentes, les rendements demeurent acceptables (61-77%) mais les diastéréosélectivités diminuent dramatiquement (79-90%). La résolution de glycines simples<sup>60</sup> a permis la préparation de nombreux diènes avec un groupement BOC sur l'azote<sup>61</sup>. Les régiosélectivités et diastéréosélectivités sont parfaites, les rendements meilleurs qu'avec le benzoate: 77 à 92%. Cependant, seule la benzylvinylglycine a été convertie à l'acide aminé libre (AcOH, toluène, 0.75N HCl, Dowex 50W, 100 °C, 12 jours) avec 61% de rendement.

**Schéma 28.** Alkylations déconjugantes menant au vinylglycines quaternaires



a) Base; CIP(O)(OR)<sub>2</sub>. b) CH<sub>3</sub>CHO; DBU; LiBr. c) Base; RX.

#### 5.3.3.4. Oxazolidinones

Un des avantages majeurs de l'oxazolidinone sur l'imidazolidinone est la facilité à l'ouvrir. Le traitement en milieu basique donne l'acide ou l'ester selon les conditions employées. Les anions des oxazolidinones sont aussi utilisés pour leur caractère basique moindre qui permet l'utilisation de carbonyles énolisables comme électrophiles<sup>62</sup>. Le centre carbinol chiral créé est partiellement contrôlé. Il convient de souligner que leur préparation est plus simple que la préparation d'imidazolidinones. Le carboxylate étant plus



d'autant le rendement de cette étape (92%). Un seul exemple a été rapporté mais la diastéréosélectivité et le rendement d'alkylation avec BnBr sont excellents. Le clivage est effectué en milieu acide (Amberlist 15) et d'autres exemples devraient démontrer si l'efficacité de ce système est maintenue dans les cas plus encombrés ou avec des substrats plus sensibles.

#### 5.3.3.5. Récapitulation sur le concept de relais chiral

Un point majeur est que l'oxazolidinone formée est *cis*; la chiralité initiale est donc retenue. L'imidazolidinone est formée est *trans* et donc il y a inversion de la configuration initiale. En ce sens, les méthodes se complètent. Dans les deux cas, il faut acheter ou préparer un acide aminé alpha-hydrogéné qui sert de précurseur.

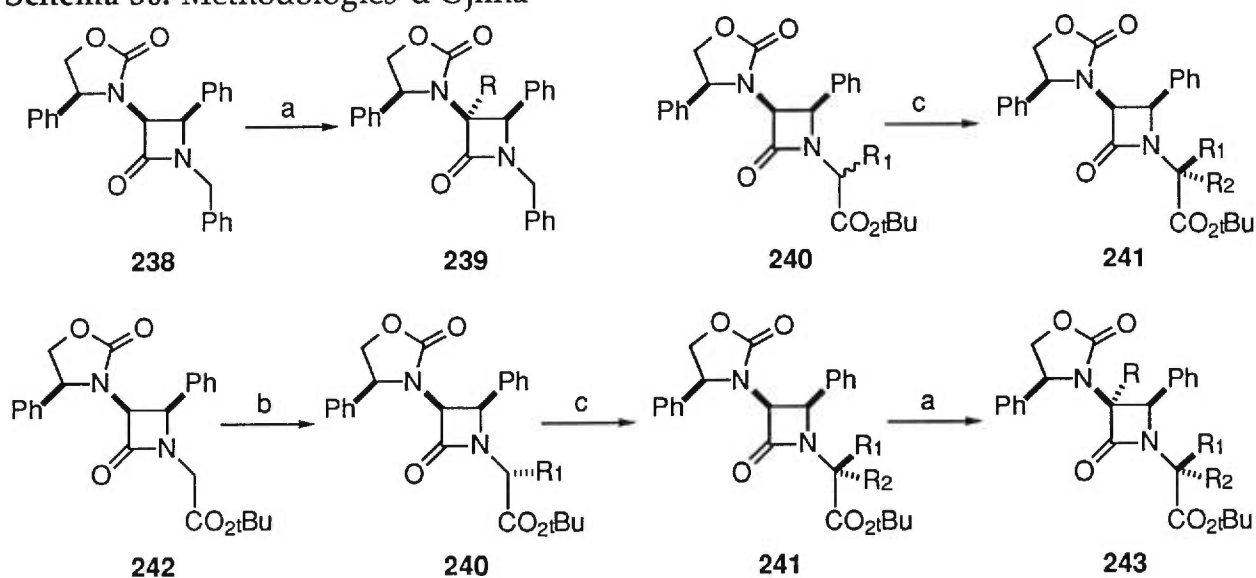
Dans les deux cas, la préparation de l'aminal est peu diastéréosélective et devient très laborieuse à cause de la purification minutieuse nécessaire. L'imidazolidinone est convenable pour les chaînes très résistantes en milieu acide et les combinaisons peu encombrées. L'oxazolidinone convient mieux pour l'attaque sur des carbonyles et électrophiles puissants ou sensibles en milieu acide. Ces méthodes sont les plus utilisées malgré tous ces désavantages.

#### 5.3.4. Alkylations de $\beta$ -lactames

Il existe de très nombreuses méthodes pour préparer des  $\beta$ -lactames étant donné leur importance majeure comme antibiotiques. Le cycle à quatre membres peut être alkylé diastéréosélectivement à cause du centre chiral adjacent. Les systèmes bicyclo [2.4.0] et [2.3.0] prennent une forme convexe qui assure que l'alkylation se fait uniquement de la face exposée avec de bons rendements<sup>68</sup>. La méthodologie d'Ojima<sup>69</sup> (Schéma 30) lui permet d'accéder à une grande variété de  $\beta$ -lactames optiquement actives par la cycloaddition d'une imine avec un cétène portant un substituant chiral. Le produit peut être alkylé sur la lactame de façon anti au substituant exclusivement lorsque

l'imine de départ est N-méthylée ou N-benzylée. Si l'imine de départ provient d'un acide aminé, la fonction ester résiduelle peut être exploitée pour fournir un autre centre quaternaire. L'ouverture du système donne un dipeptide contenant deux acides aminés quaternaires couplés. Dans tous les cas, un dérivé de la phénylalanine est incorporé et les conditions d'hydrogénolyse empêchent l'utilisation de liaisons doubles et triples, d'hétéroatomes benzyliques et probablement la présence de soufre sur la molécule.

Schéma 30. Méthodologies d'Ojima

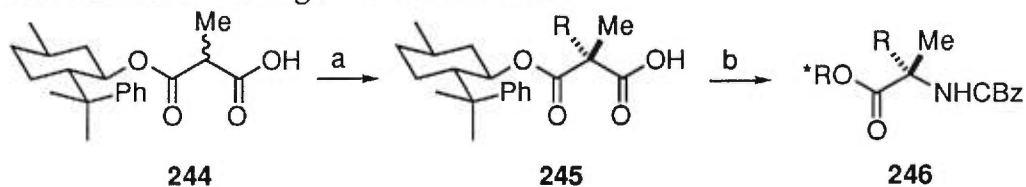


a) Base; RX. b) Base; R<sub>1</sub>X. c) Base; R<sub>2</sub>X.

### 5.3.5. Réarrangements de systèmes maloniques

Les préparations de malonates disubstitués chiraux permettent l'accès aux deux énantiomères des acides  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués via dégradation de Curtius (Schéma 31). Des systèmes maloniques disubstitués optiquement actifs ont été obtenus par résolution enzymatique<sup>70</sup> Diels-Alder<sup>71</sup>, alkylations diastéréosélectives de cyanoamides<sup>72</sup>, de cyanoesters<sup>73</sup>, de monoesters-monoacides<sup>74</sup>.

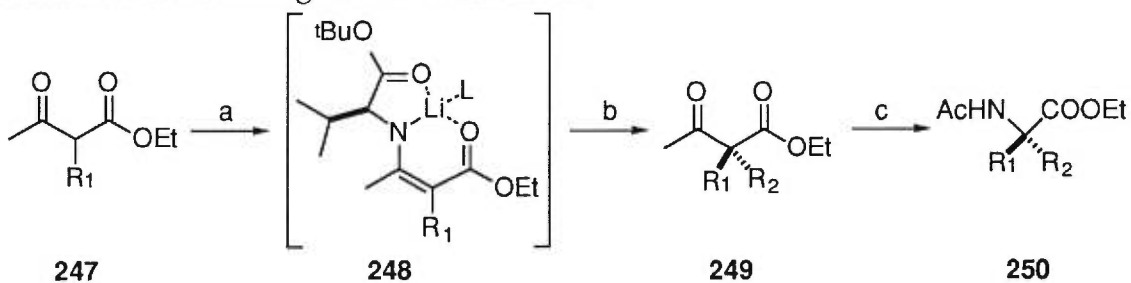
### Schéma 31. Réarrangement de Curtius



a) Base (2 éq.); RX. b) 1- (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>; 2- BnOH; chauffage.

Le réarrangement de Schmidt a été appliqué avec autant de succès sur des céto-esters obtenus par résolution enzymatique<sup>75</sup> ou par alkylations de lithio-enamines<sup>76</sup> (Schéma 32). Le réarrangement d'Hoffman a aussi été utilisé<sup>77</sup>. L'alkylation diastéréosélective d'isonitriles, qui n'auraient pas nécessité de réarrangement, n'a pas été rapportée<sup>78</sup>.

### Schéma 32. Réarrangement de Schmidt



a) 1- Val(O*t*-Bu); 2- Base. b) R<sub>2</sub>X. c) HN<sub>3</sub>.

#### 5.4. Méthode de Strecker

La réaction de Strecker souffre du problème de stéréochimie incontrôlée de la double liaison lors de la formation de l'imine entre l'amine de l'auxiliaire chiral et une cétone. L'exception est le cas des méthyle cétones qui, comme les aldéhydes, donnent souvent une imine de géométrie *trans*. Les inducteurs de chiralité les plus utilisés sont la phényléthylamine<sup>79</sup> et un intermédiaire de synthèse industriel du chloramphénicol<sup>80</sup> parmi d'autres<sup>81</sup>. Le problème de stéréochimie de la double liaison carbone-azote dans le

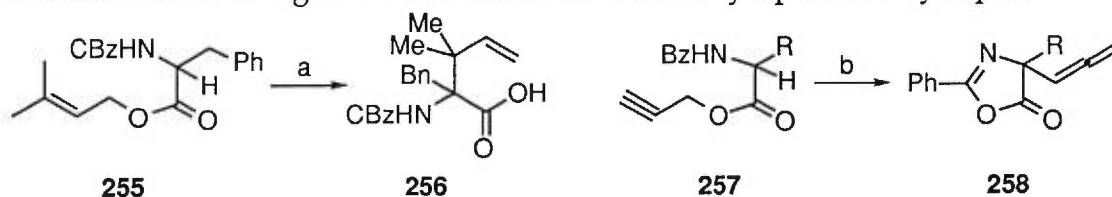


formés. Les rendements sont de 26 à 82% et sont fonction de l'encombrement stérique généré. L'ester alcynyle<sup>77</sup> fournit les dérivés allényles correspondant dans des rendements de 30 à 78%. Les dérivés N-benzoylés obtenus par Steglich sont inutilisables car le clivage du benzoyle requiert des conditions trop brutales pour les dérivés insaturés. La O-alkylation de l'amide à l'aide du réactif de Meerwein n'a pas donné de rendement satisfaisant afin de cliver le benzoyle via l'imidate.

Le problème a été contourné en faisant le dianion d'un ester allylique N-t-butyloxycarbonylé d'acides aminés que l'on trappe avec TMSCl. Un reflux dans le dichlorométhane est ensuite nécessaire pour promouvoir le réarrangement<sup>84</sup>. L'analogie alcynyle s'est montré réticent à réagir<sup>85</sup> dans ces conditions.

Récemment, la version anionique à basse température a été rapportée<sup>86</sup>. La clé du succès pour de bons rendements (60-70%) est d'inclure un métal chélatant (ZnBr<sub>2</sub>). Les diastéréosélectivités sont excellentes aussi à condition d'inclure un métal chélatant. Les versions chirales de ces travaux en série anionique sont en cours.

**Schéma 34.** Réarrangement de Claisen d'esters allyliques et alcyniques



a) Base. b) DCC; Chauffage.

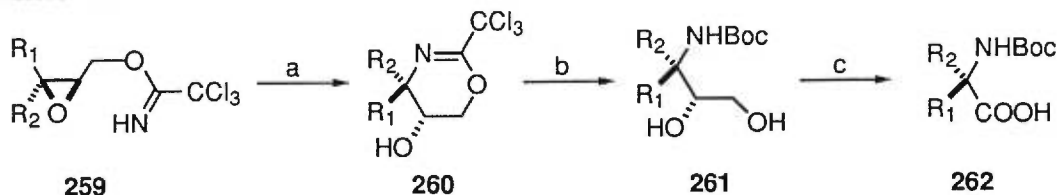
## 5.6. Interconversions de groupements fonctionnels

Finalement, il existe une variété de transformations de groupements fonctionnels qui aboutissent à des acides α-aminés α,α-disubstitués.

Soulignons des méthodologies assez générales à partir d'époxydes d'alcool allyliques trisubstitués qui ont été ouverts de deux façons.

La première<sup>87</sup> consiste à faire le dérivé trichloroacétamdate du glycidol 3,3-disubstitué que l'on traite en milieu acide (0.1-0.3 éq.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) pour obtenir la dihydrooxazine correspondante dans de très hauts rendements, avec inversion de configuration (Schéma 35). La dihydrooxazine est ouverte en milieu acide aqueux assez doux pour obtenir l'amino diol qui est ensuite N-protégé. Le diol est clivé oxydativement à l'acide aminé N-protégé. Cette méthode a été utilisée dans la synthèse de la Conagénine<sup>88</sup>.

**Schéma 35.** Ouverture intramoléculaire d'un époxyde par une fonction imidate

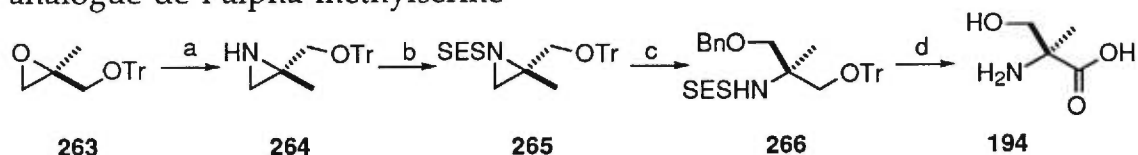


a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (cat.). b) 1-  $\text{H}_3\text{O}^+$ ; 2-  $(\text{BOC})_2\text{O}$ . c)  $\text{KMnO}_4$  ou 1-  $\text{NaIO}_4$ ; 2-  $\text{NaClO}_2$ ; 2-méthylbut-2-ène

L'autre façon que l'on veut souligner ici convertit un glycidol 2,2-disubstitué en aziridine<sup>89</sup>. L'ouverture se fait avec inversion de configuration sans racémisation (Schéma 36). L'aziridine est activée et ouverte à sa position achirale par l'alcoxyde de sodium de l'alcool benzylique. On obtient ainsi un précurseur de sérine.



**Schéma 36.** Conversion d'un époxyde en aziridine en route vers un analogue de l'alpha méthylsérine



a) 1-  $\text{NaN}_3$ ; 2-  $(\text{Ph})_3\text{P}$ . b)  $\text{SESi}$  ; Base. c)  $\text{BnONa}$ . d) déprotections et oxydation.

En terminant, les acides 2,3-méthanoaminés représentent une classe rigide d'acides aminés quaternaires qui a été l'objet d'une revue en 1990. Parmi les exemples importants qui ont été rapportés depuis la publication de cette revue, mentionnons les travaux de Barnabé<sup>90</sup>, Burgess<sup>91</sup>, Charette<sup>92</sup> et Williams<sup>93</sup> qui constituent autant d'approches variées.

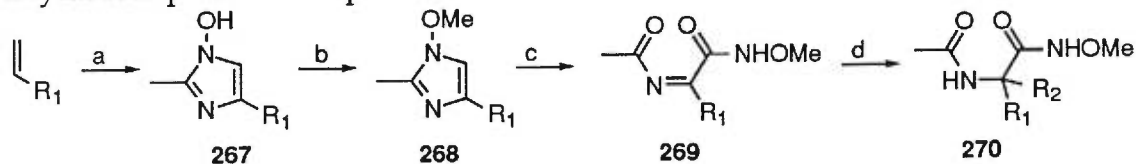
### 5.7. Approches impliquant des additions nucléophiles d'organométalliques

Dans cette série d'exemples, le problème du contrôle de la stéréochimie d'un lien carbone-azote double peut survenir, comme c'était le cas pour la réaction de Strecker. L'exception survient dans le cas des dérivés de méthyle cétones qui ont un comportement se rapprochant des dérivés d'aldéhydes. Les exemples avec une chaîne méthyle doivent donc être considérés de généralité limitée jusqu'à preuve du contraire.

#### 5.7.1. Additions sur des acyliminoesters

Le premier exemple de cette approche a été rapporté par Lipshutz<sup>94</sup>. L'addition de plusieurs types d'organométalliques est possible sur des  $\alpha$ -acyliminoesters (Schéma 37). Cet électrophile très réactif fournit des acétylamides racémiques disubstitués dans de bons rendements, mais ils n'ont pas été convertis en acides aminés. La façon de générer ces  $\alpha$ -acyliminoesters est laborieuse et explique probablement pourquoi cette voie n'a pas été étudiée davantage.

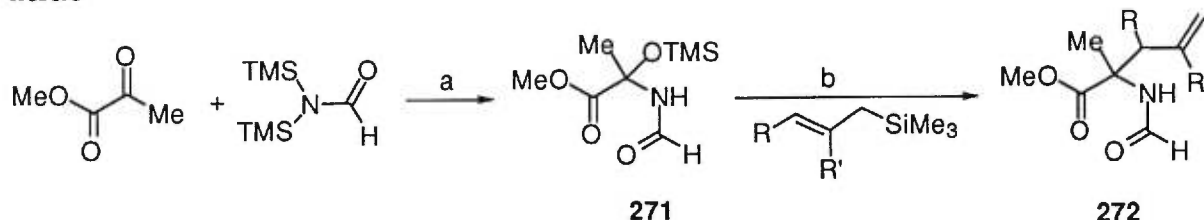
**Schéma 37.** Additions d'organométalliques sur des acylimines générées par oxydation photochimique



a)  $\text{NOBF}_4$ ;  $\text{RCN}$ . b)  $\text{NaH}$ ;  $\text{MeI}$ . c)  $^1\text{O}_2$ . d)  $\text{R}_2\text{M}$ .

Le même genre d'intermédiaires ont été générés à partir de précurseurs difficilement disponibles<sup>95</sup> et capturés par des allylsilanes et éthers d'énol silylés (Schéma 38). Plusieurs sous-produits accompagnent cette réaction dont les rendements sont faibles.

**Schéma 38.** Additions d'allylsilanes sur des acylimines générées en milieu acide

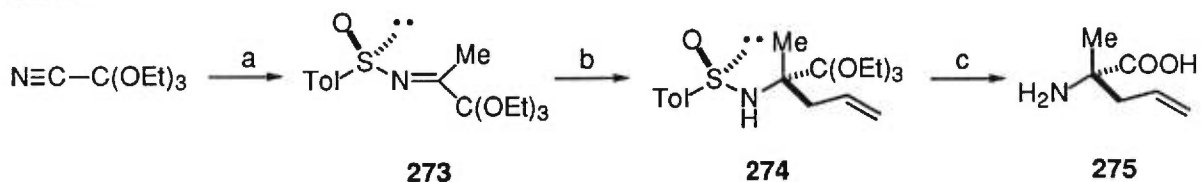


a)  $\text{TMSOTf}$  (cat.);  $\text{H}_2\text{O}$ . b)  $\text{TMSOTf}$  (2 éq.) ou  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (2 éq.).

### 5.7.2. Additions sur des sulfinamides chiraux

L'addition de méthyllithium sur le triéthoxyacétonitrile<sup>96</sup> génère une magnésiocétimine qui est capturée par un ester sulfinique chiral (Schéma 39). Le N-sulfinamide chiral résultant (42 % de rendement) réagit avec le bromure d'allylmagnésium. Ce nucléophile réagit vraisemblablement via un état de transition à six membres pour donner, après hydrolyse de l'orthoester en milieu légèrement acide, l'ester éthylique de l'allylalanine sulfinylé avec une diastéréosélectivité parfaite et un rendement de 47%. Aucun autre exemple n'a été rapporté.

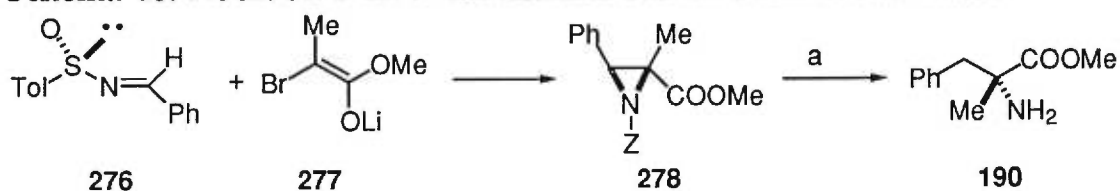
**Schéma 39.** Addition de bromure d'allylmagnésium sur un sulfonamide chiral



a) MeLi; (-)-*l*-menthyl-(*S*)-*p*-tolylsulfinate. b) Bromure d'allylmagnésium. c) 1- TFA; 2- LiOH.

Une disconnection habile pour le cas des aziridines contenant un centre quaternaire utilise l'addition de l'énolate bromopropionate de méthyle sur la benzènesulfonylimine chiral<sup>97</sup> (Schéma 40). Ceci conduit au produit désiré avec un rendement de 84% de l'aziridine *trans*, 3% de l'aziridine *cis* et une énantiosélectivité supérieure à 95% pour le produit majeur. L'aziridine a été ouverte de plusieurs façons pour donner des acides aminés quaternaires.

**Schéma 40.** Addition d'un bromoénolate sur un sulfonamide chiral

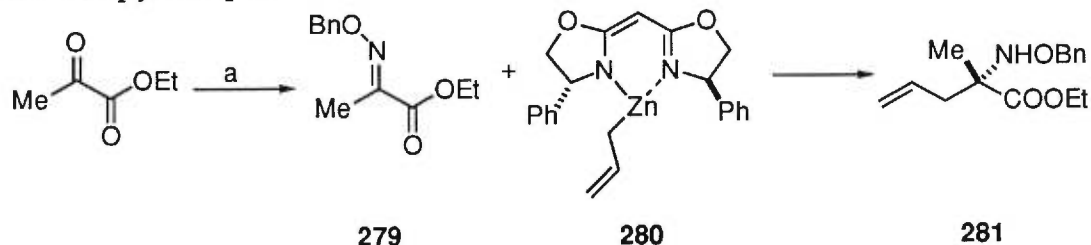


a) 1-TFA; 2- H<sub>2</sub>(g).

### 5.7.3. Additions sur des oximes

Lors d'additions énantiosélectives de divers allylzinciques sur des oximes dérivés d'esters glyoxyliques, un exemple est effectué sur un dérivé d'acide pyruvique pour donner un proche précurseur de l'allylalanine avec 72% de rendement et 91% d'énantiosélectivité<sup>98</sup> (Schéma 41).

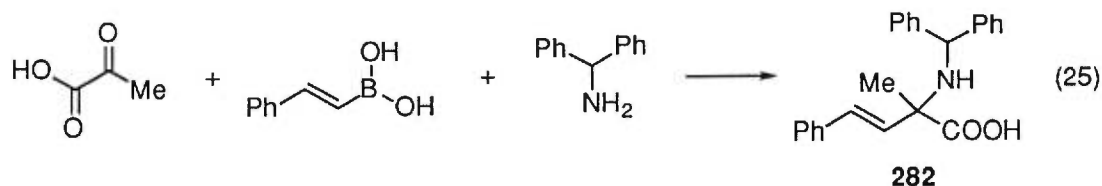
**Schéma 41.** Addition énantiosélective d'allylzinc sur le benzyloxime de l'acide pyruvique



a) BnONH<sub>2</sub>.HCl; Base.

#### 5.7.4. Système convergent à trois composantes

Récemment, une approche dans laquelle un seul exemple d'acide aminé quaternaire a été rapporté, décrit la combinaison de trois composantes: l'acide pyruvique, une amine et un acide ou ester vinylboronique<sup>99</sup>. L'acide aminé quaternaire racémique est obtenu avec 76% de rendement (équation 25). Ces auteurs ont rapporté une version énantiosélective avec les acides aminés dérivés de l'acide glyoxylique.

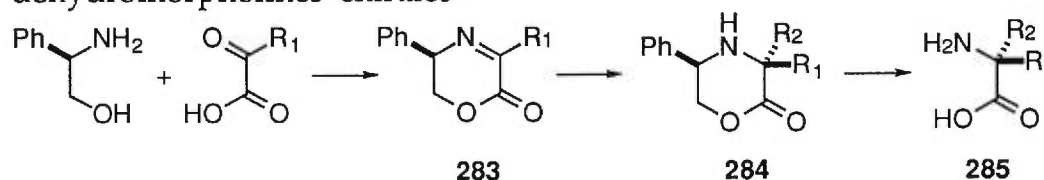


#### 5.7.5. Additions de réactifs de Grignard sur des iminoesters

Le problème de la géométrie du lien imine est ici contourné par la formation d'un cycle à six membres<sup>100</sup> (Schéma 42). La formation de 3,4-déshydromorpholinones est effectuée à partir de cétoesters divers et du phénylglycinol. Le dérivé de l'acide pyruvique est préparé régiosélectivement et avec un bon rendement, mais les autres cétoesters sont synthétisés moins efficacement. L'addition chimiosélective de Grignards en présence de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> donne des rendements modérés en général, mais des diastéréosélectivités parfaites. La destruction de l'auxiliaire par

hydrogénation se fait avec des rendements qui vont de faibles à modérés pour cette transformation. La série d'étapes rapportée comporte une séparation difficile et résulte en un rendement global très modeste dans tous les cas. Cependant, c'est une des seules méthodes dans laquelle des combinaisons variées de chaînes ont été introduites de façon asymétrique.

**Schéma 42.** Additions de réactifs de Grignard sur des 3,4-déhydromorpholines chirales



a) CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH; Chauffage. b) 2 éq. R<sub>2</sub>MgBr; 2 éq. BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>. c) 1- H<sub>2</sub> (g); Pd(OH)<sub>2</sub>; 2- TFA

### 5.8. Conclusion

L'ensemble des méthodes présentées ont été commentées afin de mettre en relief leurs limites. De façon générale, il existe beaucoup de méthodes d'alkylation qui ont le désavantage commun de ne pas permettre l'accès aux arylglycines alpha substituées. Dans les méthodes impliquant des additions nucléophiles, seuls quelques dérivés alphaméthylés ont été produits. Parmi les approches très versatiles et douces, mentionnons l'ouverture d'époxydes de Schmidt (schéma 35). Le réarrangement de Claisen énantiosélectif en développement chez Kazmaier (schéma 34) sera probablement très versatile mais l'efficacité du transfert de chiralité reste à démontrer. L'utilisation des méthodes de Seebach avec l'ensemble des difficultés et limites qui y sont associées montre bien qu'il y a de la place pour une méthode plus simple et plus douce.

Aucune des approches existantes n'utilise le concept développé dans les chapitres suivants.

- 
- <sup>1</sup> Dans ce contexte, "acides aminé quaternaires" constitue un abus de langage cependant très utile et fort employé dans la littérature pour remplacer acides alpha-aminés-alpha,alpha-disubstitués.
- <sup>2</sup> Chadha, M.S.; Lawless, J.; Flores, J.; Ponnampemura, C., Résumé des conférences sur les origines de la vie, *Molecular Evolution I*, Pont-a-Mousson, France, 20-25 avril 1970. North-Holland, Amsterdam, 1971, p.143.
- <sup>3</sup> Kvenvolden, K.A.; Lawless, J.G.; Ponnampemura, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1971, 68, 486-490.
- <sup>4</sup> a) Kvendolven, K.A., Peterson, E.; Brown, F.S. *Science* 1970, 169, 1079. b) Bada, J.L.; Luyendyk, B.P.; Maynard, J.B. *Science* 1970, 170, 730.
- <sup>5</sup> a) Mueller, P.; Rudin, D.O. *Nature (London)* 1968, 217, 713-719. b) Mathew, M.K.; Balaram, P. *Mol. Cell. Biochem.* 1983, 50, 47-64.
- <sup>6</sup> a) Closse, A.; Huguenin, R. *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 533-545. b) Flippen, J.L.; Karle, I.L. *Biopolymers* 1976, 15, 1081-1092.
- <sup>7</sup> Rinehart, K.L.; Pandey, R.C.; Moore, M.L.; Tarbox, S.R.; Cook, J.C.; Milberg, R.H. in *Peptides Proceedings of the Sixth American Peptide Symposium*, E. Gross, and J. Meienhofer Eds, 1979, 59-71.
- <sup>8</sup> Bruckner, H.; Graf, H. *Experientia* 1983, 39, 528-530.
- <sup>9</sup> Bruckner, H.; Jung, G.; Przybylski, M. *Chromatographia* 1983, 17, p.679.
- <sup>10</sup> Le Bars, M.; Bachet, B.; Mornon, J.O. *Z. Kristallogr.* 1988, 185, 588.
- <sup>11</sup> Kandatsu, M.; Kikuno, K. *Agr. Biol. Chem. Japan* 1961, 25, 234.
- <sup>12</sup> a) Fang, S.-D.; Li, L.-C.; Niu, C.-I.; Tseng, K.-F. *Scientia Sinica* 1961, 10, 845. b) Vahatalo, M.L.; Virtanene, A.I. *Acta Chem. Scand.* 1957, 11, 741.
- <sup>13</sup> Stinson, S. *Chem. Eng. News* 1992, 70, 46-79.
- <sup>14</sup> Jung, M.J. *Chem. and Biochem. of the Amino Acids* 1985, 227-245.
- <sup>15</sup> a) Parsons Jr, R.L.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4733-4734. b) Boyce, R.J.; Mulqueen, G.C.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5705-5708.
- <sup>16</sup> a) Parsons Jr, R.L.; Heathcock, C. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1379-1382. b) Boyce, R.J.; Pattenden, G. *Synlett* 1994, 587-588. c) Pattenden, G.; Thom, S.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1993, 1629-1636.
- <sup>17</sup> Mulqueen, G.C.; Pattenden, G.; Whiting, D.A. *Tetrahedron* 1993, 49, 5359-5364.
- <sup>18</sup> Fukuyama, T.; Xu, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 8449-8450.

- 
- <sup>19</sup> Kubel, B.; Gruber, P.; Hurnaus, R.; Steglich, W. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 128-137.
- <sup>20</sup> O'Donnell, M.J.; Wu, S.; Huffman, J.C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507-4518.
- <sup>21</sup> Bruckner, H.; Bosch, I.; Graser, T.; Furst, P. *J. Chromatogr.* **1987**, *395*, 569-590.
- <sup>22</sup> a) Spero, D.; Kapadia, S.R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7398-7401. b) Turk, J.; Panse, G.T.; Marshall, G.R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 953-955. c) Almond, H.R.; Manning, D.T.; Niemman, C. *Biochemistry* **1962**, *1*, 243-249. d) Baker, C.G.; Fu, S.-C. J.; Birnbaum, S.M.; Sober, H.A.; Greenstein, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4701-4702.
- <sup>23</sup> Berkowitz, D.B.; Pumphrey, J.A.; Shen, Q. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8743-8746.
- <sup>24</sup> Kruizinga, W.H.; Bolster, J.; Kellogg, R.M.; Kampuis, J.; Boesten, W.H.J.; Meijer, E.M.; Schoemaker, H.E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1826-1827.
- <sup>25</sup> Watanabe, K.; *Eur. Patent Appl.* 0.175.312, **1985**.
- <sup>26</sup> a) Frauer, A.; Mehlfuhrer, M.; Thirring, K.; Berner, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4215-4222. b) Yee, C.; Blythe, T.A.; McNabb, T.J.; Walts, A.E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3525-3527. c) Anantharamaiah, G.M.; Roeske, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3335-3336.
- <sup>27</sup> Liu, W.; Ray, P.; Benezra, S.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 553-559.
- <sup>28</sup> Fischer, E.; Gravenitz, V. *Ann.* **1914**, *5*, 406.
- <sup>29</sup> Tristram, E.W.; Broeke, J.T.; Reinhold, D.F.; Sletzing, M.; Williams, D.E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2053-2056.
- <sup>30</sup> Bollinger, F.W. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 373-374.
- <sup>31</sup> Sobotka, H.; Holzman; M.F.; Kahn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4697-4702.
- <sup>32</sup> La tournure des phrases utilisées par Schollkopf indique bien qu'il faut que plusieurs conditions s'appliquent a) Schollkopf, U. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2085-2091. b) Schollkopf, U. *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799-1806.
- <sup>33</sup> Pour un exemple détaillé des coûts de production d'un acide aminé non-naturel à l'échelle industrielle: Hoekstra, M.S.; Sobieray, D.M.; Schwindt, M.A.; Mulhern, T.A.; Grote, T.M.; Huckabee, B.K.; Hendrickson, V.S.; Franklin, L.C.; Granger, E.J.; Karrick, G.L. *Org. Proc. Res. & Dev.* **1997**, *1*, 26-38.
- <sup>34</sup> a) Obrecht, D.; Abrecht, C.; Altorfer, M.; Bohdal, U.; Grieder, A.; Kleber, M.; Pfyffer, P.; Muller, K. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1315-1337. b) Obrecht, D.;

- Altorfer, M.; Lehmann, C.; Schonholzer, P.; Muller, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4080-4086. c) Obrecht, D.; Lehmann, C.; Ruffieux, R.; Schonholzer, P.; Muller, K. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1567-1587. d) Obrecht, D.; Bohdal, U.; Broger, C.; Bur, D.; Lehmann, C.; Ruffieux, R.; Schonholzer, P.; Spiegler, C.; Muller, K. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 563-580. e) Obrecht, D.; Karajiannis, H.; Lehmann, C.; Schonholzer, P.; Spiegler, C.; Muller, K. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 703-715. f) Obrecht, D.; Bohdal, U.; Daly, J.; Lehmann, C.; Schonholzer, P.; Muller, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10883-10900.
- <sup>35</sup> Obrecht, D.; Spiegler, C.; Schonholzer, P.; Muller, K. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1666-1696.
- <sup>36</sup> a) Bucher, C.B.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 935-946. b) Bajgrowicz, J.A.; Cossec, B.; Pigière, Ch.; Jacquier, R.; Viallefont, Ph. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1789-1792.
- <sup>37</sup> a) Achiwa, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 537-549. b) Yamada, S.-I.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1525-1529.
- <sup>38</sup> Terashima, S.; Achiwa, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 572-578.
- <sup>39</sup> a) Terashima, S.; Achiwa, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 579-582. b) Yamada, S.-I.; Terashima, S.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 227-229.
- <sup>40</sup> Terashima, S.; Achiwa, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 1138-1143.
- <sup>41</sup> Mizuno, H.; Terashima, S.; Achiwa, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 1749-1756.
- <sup>42</sup> Takamura, N.; Terashima, S.; Achiwa, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 1776-1784.
- <sup>43</sup> a) Kolb, M.; Barth, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2999-3002. b) Kolb, M.; Barth, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1668-1689.
- <sup>44</sup> Williams, R.E.; Im, M.-N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276-9286.
- <sup>45</sup> Chinchilla, R.; Falvello, L.R.; Galindo, N.; Najera, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 995-997.
- <sup>46</sup> a) Schöllkopf, U.; Hausgerg, H.H.; Hoppe, I.; Segal, M.; Reiter, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 117-119. b) Schöllkopf, U.; Hausberg, H.-H.;



---

Segal, M.; Reiter, U.; Hoppe, I.; Saenger, W.; Lindner, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 439-458.

<sup>47</sup> Hartwig, W.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1952-1970.

<sup>48</sup> Schöllkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K.-O.; Deng, C. *Synthesis* **1981**, 969-971.

<sup>49</sup> a) Seebach, D.; Aebi, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3311-3314. b) Seebach, D.; Aebi, J.D.; Gander-Coquoz, M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1194-1216.

<sup>50</sup> Les chimistes en développement des procédés de chez Sandoz ont une opinion différente: voir réf. 25.

<sup>51</sup> Karady, S.; Amato, J.S.; Weinstock, L.M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4337-4340.

<sup>52</sup> Studer, A.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 217-222.

<sup>53</sup> Naef, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 135-143.

<sup>54</sup> Kazmierski, W.M.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Hruby, V.J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1789-1795.

<sup>55</sup> Seebach, D.; Aebi, J.D.; Naef, R.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 144-154.

<sup>56</sup> Aebi, J.D.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1507-1518.

<sup>57</sup> Gander-Coquoz, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 224-236.

<sup>58</sup> a) Chan, C.-O.; Crich, D.; Natarajan, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3405-3408. b) Bourne, G.T.; Crich, D.T.; Davies, J.W.; Horwell, D.C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 1693-1699. c) Crich, D.; Davies, J.W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1418-1419.

<sup>59</sup> Weber, T.; Aeschmann, R.; Maetzke, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1365-1377.

<sup>60</sup> Fitzi, R.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5277-5292.

<sup>61</sup> Seebach, D.; Burger, M.H.; Schickli, C.P. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 669-684.

<sup>62</sup> Seebach, D.; Aebi, J.D.; Naef, R.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 144-154.

<sup>63</sup> Cheng, H.; Keitz, P.; Jones, B.J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7671-7676.

<sup>64</sup> Nebel, K.; Mutter, M. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4793-4796.

<sup>65</sup> Seebach, D.; Fadel, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1243-1250.

- 
- <sup>66</sup> Zydowsky, T.M.; de Lara, E.; Spanton, S.G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5437-5439.
- <sup>67</sup> Alonso, F.; Davies, S.G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 353-356.
- <sup>68</sup> a) Spitzer, W.A.; Goodson, T.; Smithey, R.J.; Wright, I.G. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1972**, 1138-1139. b) Schollkopf, U.; Hoppe, D.; Jentsch, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 331-333. c) Reiner, R.; Zeller, P. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1905-1918.
- <sup>69</sup> Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383-389.
- <sup>70</sup> a) Knabe, J.; Urbahn, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 21-27. b) Knabe, J.; Junginger, H.; Geismar, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 15-26. c) Lalonde, J.J.; Bergbreiter, D.E.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2323-2327.
- <sup>71</sup> a) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Paris, M.; Peregrina, J.M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 1409-1418. b) Cativiela, C.; Avenoza, A.; Paris, M.; Peregrina, J.M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7774-7778. c) Cativiela, C.; Diaz de Villegas, M.D.; Mayoral, J.A.; Avenoza, A.; Peregrina, J.M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 677-684.
- <sup>72</sup> Hanamoto, T.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2463-2464.
- <sup>73</sup> Cativiela, C.; Diaz de Villegas, M.D.; Galvez, J.A. *Synlett* **1994**, 302-304.
- <sup>74</sup> a) Ihara, M.; Takahashi, M.; Taniguchi, N.; Yasui, K.; Niitsuma, H.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 525-535. b) Ihara, M.; Takahashi, M.; Niitsuma, H.; Taniguchi, N.; Yasui, K.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5413-5415.
- <sup>75</sup> a) Westermann, B.; Gedrath, I. *Synlett* **1996**, 665-666. b) Georg, G. I.; Guan, X.; Kant, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 125-128. c) Georg, G.I.; Guan, X.; Kant, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 403-406.
- <sup>76</sup> Tomioka, K.; Ando, K.; Takemasa, Y.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2718-2719.
- <sup>77</sup> Jung, M.E.; D'Amico, D.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7379-7388.
- <sup>78</sup> L'alkylation énantiosélective de malonates d'isonitriles utilisant des aldéhydes a été rapportée: a) Ito, Y; Sawamura, M.; Shirakawa, E.; Hayashizaki, K.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253-5262. b) Ito, Y; Sawamura, M.; Shirakawa, E.; Hayashizaki, K.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 235-238.

- 
- 79 Subramanian, P.K.; Woodard, R.W. *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 337-342.
- 80 a) Weinges, K.; Stemmler, B. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2291-2297. b) Weinges, K.; Graab, G.; Nagel, D.; Stemmler, B. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3954-3606.
- 81 Fadel, A. *Synlett* **1993**, 503-505.
- 82 a) Ohfuné, Y.; Moon, S.-H.; Horikawa, M. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 645-648. b) Moon, S.H.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7405-7406.
- 83 Kubel, B.; Hofle, G.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 58-59.
- 84 Bartlett, P.A.; Barstow, J.F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3933-3941.
- 85 Castethano, A.L.; Horne, S.; Taylor, G.J.; Billedeau, R.; Krantz, A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5451-5466.
- 86 a) Kazmaier, U. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3694-3699. b) Kazmaier, U.; Maier, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 941-954.
- 87 Schmidt, U.; Respondek, M.; Lieberknecht, A.; Werner, J.; Fisher, P. *Synthesis* **1989**, 256-261.
- 88 Hatakeyama, S.; Fukuyama, H.; Mukugi, Y.; Irie, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4047-4050.
- 89 Wipf, P.; Venkatraman, S.; Miller, C.P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3639-3642.
- 90 Alcaraz, C.; Herrero, A.; Marco, J.L.; Fernandez-Alvarez, E.; Barnabé, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5605-5608.
- 91 Burgess, K.; Ho, K.-K.; Ke, C.-Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3767-3768.
- 92 Charette, A.B.; Côté, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721-12732.
- 93 Williams, R.E.; Fegley, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8796-8806.
- 94 Lipshutz, B.H.; Huff, B.; Vaccara, W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4241-4244.
- 95 Roos, E.C.; Lopez, M.C.; Brook, M.A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N.; Kaptein, B.; Kamphuis, J.; Schoemaker, H.E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3259-3268.
- 96 Hua, D.H.; Lagneau, N.; Wang, L.; Chen, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 349-352.
- 97 Davis, F.A.; Liu, H.; Reddy, V.G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5473-5476.
- 98 Hanessian, S.H.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8997-9000.
- 99 Petasis, N.A.; Zavialov, I.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.
- 100 Harwood, L.M.; Vines, K.J.; Drew, M.G.B. *Synlett* **1996**, 1051-1053.

## CHAPITRE 6

### ADDITIONS NUCLÉOPHILES SÉQUENTIELLES SUR UN NITRILE ALPHA-HYDROXYLÉ

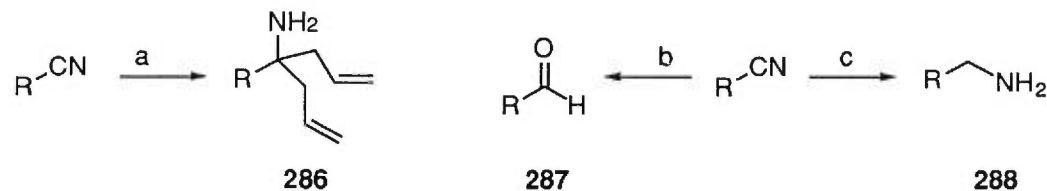
#### 6.1. Introduction

L'addition de deux nucléophiles différents sur un nitrile donne une amine chirale. Si cette dernière possède un oxygène en position adjacente, le produit peut constituer un précurseur d'acide alpha-aminé alpha, alpha-disubstitué si aucun des nucléophiles n'est un hydrure. Dans ce chapitre, les façons connues d'ajouter deux nucléophiles sur un nitrile seront exposées ainsi que notre projet de rendre cette réaction diastéréosélective en utilisant un auxiliaire chiral développé en première partie.

##### 6.1.1. Réactivité générale

L'addition d'organolithiens ou d'organomagnésiens sur une fonction nitrile constitue une façon de préparer la cétone correspondante<sup>1</sup>. La réaction s'arrête habituellement au niveau de l'imine qui est hydrolysée au carbonyle par traitement en milieu acide aqueux. Une exception notoire est l'utilisation d'allylmagnésiens qui réagissent à nouveau pour donner l'amine achirale primaire **286**<sup>2</sup> (schéma 43) et des produits secondaires en proportions qui dépendent de nature exacte du produit de départ<sup>3</sup>. Les allylmétaux en général bénéficient d'un facteur entropique qui permet des additions nucléophiles exceptionnelles via la position 3. Il faut aussi mentionner que la délocalisation de l'anion allylique diminue les réactions compétitives dues au caractère basique des organométalliques. Les additions d'hydrures sur un nitrile peuvent se faire de façon contrôlée pour obtenir l'aldéhyde **287** ou de façon à réduire complètement le nitrile jusqu'à l'amine primaire **288** (schéma 43).

**Schéma 43.** Produit d'allylation, de réductions partielle et complète d'un nitrile



a) Bromure d'allylmagnésium > 2 équ. b) DIBAL-H 1 équ.; H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>. c) DIBAL-H >2 équ.

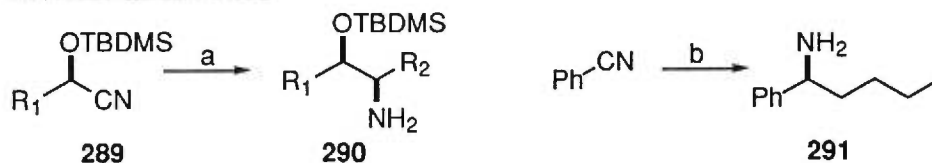
Dans les cas où le second nucléophile est autre qu'un hydrure ou qu'un groupement allyle, il a été remarqué que la déprotonation d'imines dérivées de carbonyles énolisables est une réaction compétitive lors de l'addition d'organomagnésiens ou d'organolithiens. C'est pourquoi les exemples rapportés impliquent des dérivés d'aldéhydes aromatiques, de cinnamaldéhyde ou d'autres cas non énolisables.

## 6.2. Réactions impliquant un hydrure comme premier ou second nucléophile

### 6.2.1. Additions d'alkylmétaux sur des métalloaldimines

Il est possible de faire réagir un organolithien ou un organomagnésien sur la métalloaldimine résultant de l'hydrométtallation contrôlée d'un nitrile (schéma 44). L'hydrure a été livré avec succès par DIBAL-H<sup>4</sup>, BH<sub>3</sub><sup>5</sup>, R<sub>2</sub>BH<sup>6</sup> et (RCOO)<sub>n</sub>BH<sub>4-n</sub><sup>7</sup>. Dans la série R<sup>\*</sup><sub>2</sub>BH, l'alpha pinène est le plus efficace des alcènes comme ligand chiral en donnant une amine **291** possédant un excès énantiomère de 24%<sup>6</sup> lors de l'addition de l'alkylmétal. Dans la série (R<sup>\*</sup>COO)<sub>n</sub>BH<sub>4-n</sub>, l'acide mandélique est le plus efficace des acides carboxyliques comme ligand chiral dirigeant le second nucléophile pour produire des amines ayant des excès énantiomères maximum de 25%<sup>7</sup>. Les additions de nucléophiles sur des cyanohydrines silylées chirales **289** donnent des diastéréosélectivités variables et des rendements de 26-48%<sup>4b)</sup> (schéma 44).

**Schéma 44.** Exemples de produits d'additions nucléophiles sur des métalloaldimines

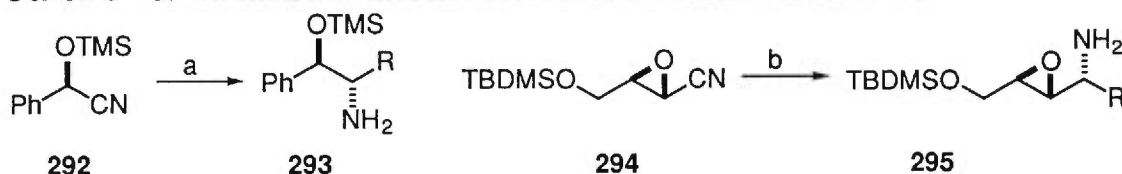


a) 1- DIBAL-H; 2- MeLi. b) 1-  $\text{R}^*_2\text{BH}$ ; 2- BuLi.

### 6.2.2. Réductions de métalloaldimines

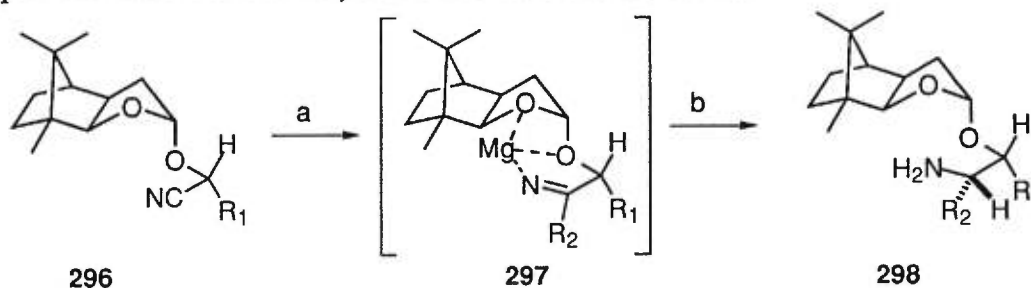
Les métalloaldimines dérivées de cyanohydrines chirales, dont l'alcool est protégé sous forme de TMS<sup>8</sup>, TBDMS<sup>9</sup> ou MEM<sup>10</sup>, subissent des réductions souvent hautement diastéréosélectives dans de bons rendements (Schéma 45). La fonction époxyde est un éther peu encombré pouvant aussi chélater et induire des diastéréosélectivités élevées<sup>11</sup> (Schéma 45).

**Schéma 45.** Réductions diastéréosélectives de métalloaldimines



a) 1- MeMgBr; TMSCl; 2-  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ . b) 1- RMgBr; 2-  $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ .

**Schéma 46.** Réductions diastéréosélectives de métalloaldimines influencées par un centre chiral adjacent et un auxiliaire chiral



a)  $\text{R}_2\text{MgBr}$ . b) LAH.

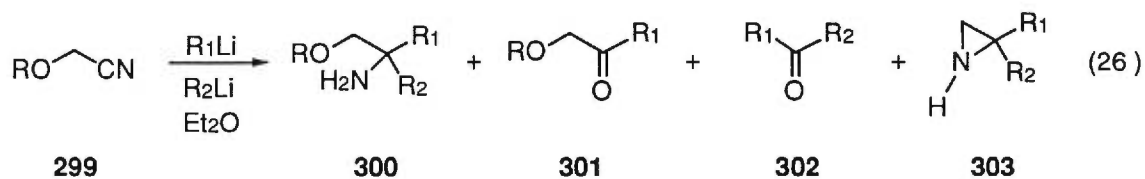
La fonction acétale a aussi été exploitée pour chélater le magnésium d'une magnésiocétimine dans l'auxiliaire chiral **296**<sup>12</sup> (schéma 46). Un cycle à quatre membres entre les oxygènes de l'acétal et le métal est invoqué pour expliquer le sens des sélectivités qui sont de l'ordre de 5 à 7.7 : 1.

### 6.3. Accès connus à un centre quaternaire via une double addition de nucléophiles sur un nitrile

#### 6.3.1. Additions sur des nitriles activés

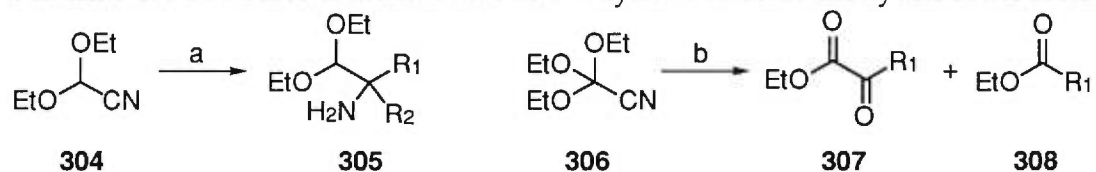
La double addition d'organolithiens ou d'organomagnésiens (autres qu'allyliques) sur un nitrile est possible si ce dernier est en alpha d'un groupement aromatique ou d'au moins un groupement alcoxy. L'addition de bromure d'éthylmagnésium sur le benzonitrile dans le toluène à reflux, représente le premier exemple de ce type d'addition<sup>13</sup>.

D'autre part, l'effet inductif d'un oxygène adjacent au nitrile a été reconnu très tôt<sup>1</sup> mais la double addition de nucléophiles sur un nitrile a donné beaucoup de produits secondaires<sup>14</sup> (éq. 26). Dans les premiers exemples rapportés, les réactions se font à température ambiante ou à reflux de l'éther avec des organolithiens comme second nucléophiles. Si le premier nucléophile est un organolithien également, les rendements sont de l'ordre de 2-34%. Si le premier nucléophile employé est un réactif de Grignard, les rendements varient de 13 à 72%. Parmi les sous-produits observés il y a l'aziridine **303** résultant de l'expulsion de l'alcoxyde, la cétone prévisible **301**, le produit de condensation du nitrile sur lui-même, la cétone **302** correspondant à l'addition du premier et second nucléophiles (via expulsion de l'anion  $\alpha$ -alcoxylé) mais jamais de produit contenant une amine primaire sans oxygène en bêta.



L'utilisation d'un dialcoxyacétonitrile **304** (schéma 47) rend la seconde addition nucléophile plus facile<sup>15</sup> qu'avec l'éther **299** à cause des effets inductifs combinés des deux oxygènes. L'addition d'un réactif de Grignard ou d'un organolithien suivie de l'addition d'un organolithien (agitation à température ambiante pendant 12 heures) fournit l'amine **305** avec des rendements de 60 à 95% après distillation. Comme c'est presque toujours le cas dans la littérature<sup>16</sup>, l'acétal n'a pas été transformé à la fonction aldéhyde correspondante, ce qui laisse supposer qu'il s'agit d'une étape peu efficace.

**Schéma 47.** Produits d'additions sur un cyanoacétal et un cyanoorthoester



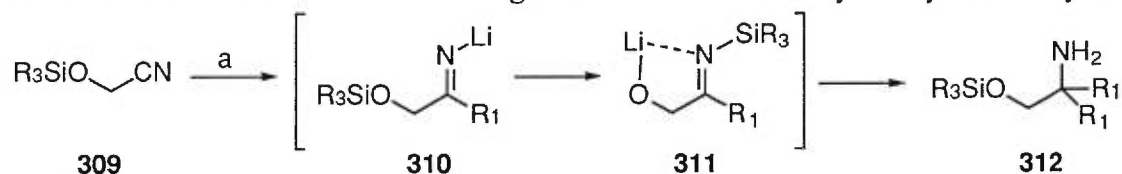
a) 1- R<sub>1</sub>MgBr; 2- R<sub>2</sub>Li. b) RMgBr ou RLi; H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

Peut-être dans le but de faciliter la production d'une fonction carbonylée et d'éviter une réaction d'oxydation, la même équipe a tenté la même réaction sur l'orthoester **306** correspondant<sup>17</sup> (schéma 47). Seuls les organolithiens s'additionnent proprement sur ce nitrile comme premiers nucléophiles pour donner le cétoester **307**. Les organomagnésiens (à l'instar des alcoxydes<sup>18</sup>) effectuent principalement le déplacement du cyanure pour donner l'ester **308**. Aucun commentaire dans cet article ne laisse croire que l'addition d'un second nucléophile ait été tentée afin de produire une amine.



La double addition d'un organolithien sur une cyanohydrine protégée sous forme de TMS est un processus très facile<sup>19</sup> comparé aux éther d'alkyles correspondants (schéma 48). Aux dires des auteurs<sup>19</sup>, la seconde alkylation se produit à une vitesse similaire à la première, excluant la possibilité de créer un centre chiral. D'après leurs résultats, il me semble raisonnable de croire que le groupement silylé transfère de l'oxygène à l'azote pendant la réaction (310 à 311), ce qui facilite la seconde addition nucléophile. Le groupement silylé transfère à nouveau vers l'oxygène lors du parachèvement en milieu légèrement basique.

Schéma 48. Double additions d'organolithiens sur une cyanohydrine silylée

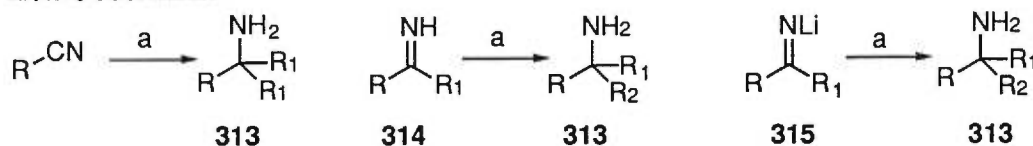


a) 2 éq.  $R_1Li$ .

### 6.3.2. Additions sur nitriles non activés

La double addition d'organocériens sur un nitrile (schéma 49) se fait facilement à basse température<sup>20</sup>. Il semble que la seconde addition soit aussi rapide ou plus rapide que la première, excluant, encore une fois, la possibilité de créer un centre chiral. Dans l'article relatant cette découverte importante, l'auteur rapporte un exemple dans lequel une lithiocétimine, résultant de l'addition de butyllithium sur le benzonitrile, est transformée à l'amine primaire racémique dans un rendement de 66%. À notre connaissance, aucun autre exemple utilisant l'addition d'un organocérien sur une lithiocétimine ou une magnésiocétimine n'a été rapportée dans la littérature depuis la parution de cet article.

**Schéma 49.** Additions d'organocériens sur un nitrile, une imine et une lithiocétimine



a) 3 éq. MeCeCl<sub>2</sub>.LiCl.

#### 6.4. Recherche d'une nouvelle réactivité

Conséquemment aux travaux décrits en première partie de cette thèse, l'addition diastéréosélective d'un nucléophile sur une magnésiocétimine devait se faire avec l'auxiliaire chiral dérivé du 1,2-diphényléthanediol (section 3.4.4.). Malgré notre succès partiel afin de rendre les réactions d'additions nucléophiles sur un électrophile branché sur nos auxiliaires moins sensibles aux solvants basiques, les additions d'organocériens sur des magnésiocétimines dérivées du 1,2-diphényléthanediol devrait donner des diastéréosélectivités très faibles car les organocériens sont préparés dans le tétrahydrofurane.

L'utilisation de nucléophiles préparés dans des solvants non complexants ou qui peuvent être obtenus sans solvant (par exemple des dérivés de zinc, titane, silicium ou d'étain) devrait contourner le problème des diastéréosélectivités moindres obtenues en présence de solvants très basiques. Cette hypothèse est vraie si la magnésiocétimine intermédiaire forme un chélate analogue au composé carbonylé correspondant. L'objectif de recherche se résume donc à promouvoir la seconde addition nucléophile avec un réactif autre qu'un organocérien.

L'hypothèse de départ est d'utiliser un acide de Lewis qui "neutraliserait" la charge négative de la métalloimine (base de Lewis forte) pour ainsi lui redonner son électrophilie. Si une telle nouvelle réactivité

était découverte, il est imaginable d'en faire une méthode de synthèse asymétrique avec notre auxiliaire ou par l'utilisation de ligands chiraux sur l'acide de Lewis.

#### 6.4.1. Préparation du substrat modèle

Le substrat modèle choisi pour mettre au point cette nouvelle réactivité est le benzyloxyacétonitrile **316** (Tableau XVI) parce que le groupement benzyle confère au système de la masse pour éviter des pertes sous la pompe, de la lipophilie pour un parachèvement facile et un chromophore visible sous lumière à l'ultra-violet pour suivre les réactions et séparations chromatographiques par chromatographie sur couche mince. Le groupement benzyle a aussi été choisi parce qu'il ressemble à l'auxiliaire chiral 1,2-diphényléthanediol, qu'il permet la chélation de l'oxygène benzylique, parce qu'il pourrait être ultimement clivé et finalement parce qu'il semblait facile à préparer.

Différents essais pour déplacer le chlorure de benzyloxyméthyle selon la méthode d'Argabright<sup>21</sup> (ou des modifications de cette méthode qui consiste à déplacer le chlorure de BOMCl par un cyanure) ont donné un produit qui n'était pas purifiable au delà de 90%, un degré de pureté jugé insuffisant.

La benzylation de l'anion de la cyanohydrine de la formaldéhyde, généré par l'attaque du cyanure de sodium sur la formaldéhyde dans le méthanol, a été rapportée<sup>22</sup>. Cependant, le méthoxyde formé dans le milieu attaque le nitrile pour former l'acétimidate **317** qui est très difficile à séparer du nitrile désiré. Les auteurs utilisent deux distillations et une chromatographie sur silice pour obtenir le produit **316** dans un rendement de moins de 20%.

Nous avons modifié cette méthode en variant le pH et le solvant protique sans amélioration réelle du rendement (tableau XVI). En utilisant le diméthylformamide comme solvant (qui est assez polaire pour solvater les espèces en présence et se mélanger à l'eau provenant de la solution de formol) et le bromure de benzyle comme agent alkylant, des rendements et une pureté meilleurs sont obtenus. Il faut aussi modifier la procédure en additionnant le formol et le cyanure simultanément sur l'agent alkylant. Cette procédure est conservée pour les essais subséquents.

Tableau XVI. Benzyltion de l'anion de la cyanohydrine de la formaldéhyde

Entrée	X	Solvant	Temp. ( °C)	Commentaire / Résultat
1	Cl	MeOH	0 -13 puis 52	Sale; 50% acetimidate
2	Cl	MeOH / Tampon phosphate pH 7	5 -21 puis 56	Sale; 40% acétimidate
3	Cl	<i>i</i> -PrOH	5 -20 puis 51	Produit de départ
4	Cl	DMF	8 -10 puis 61	14% nitrile distillé
5	Cl	CH <sub>3</sub> CN	25 -33 puis 65	Produit de départ
6	Br	DMF	33 - 36	Addition simultanée; 50% nitrile distillé
7	Cl	DMF	35 - 39	0.5 éq. de NaI; 48% nitrile distillé
8	Cl	DMF	35 - 39	0.2 éq. de NaI; 50% nitrile distillé

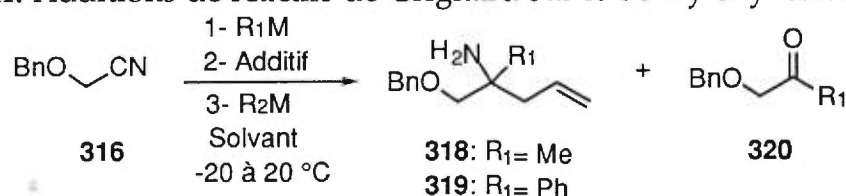
Afin de réduire le coût de la préparation de ce composé modèle dont de grandes quantités étaient requises, le chlorure de benzyle est converti *in situ* en iodure de benzyle à l'aide d'une quantité catalytique d'iodure de sodium. Des rendements de 50% par rapport au chlorure de benzyle sont

obtenus. Deux distillations sont nécessaires pour obtenir un produit de pureté supérieure ou égale à 98%. La synthèse est économique, ne requiert pas de conditions anhydres ou exemptes d'oxygène et le travail avec le cyanure est effectué en milieu basique en tout temps.

#### 6.4.2. Détermination de l'acide de Lewis et de l'excès de réactif de Grignard

Le comportement de ce nitrile avec les réactifs de Grignard est typique (tableau XVII). L'amine est facile à récupérer ce qui, *a priori*, indique que les résultats obtenus par la suite ne seront pas biaisés par la perte d'amine dans l'eau lors du parachèvement.

Tableau XVII. Additions de réactifs de Grignard sur le benzyloxyacétonitrile

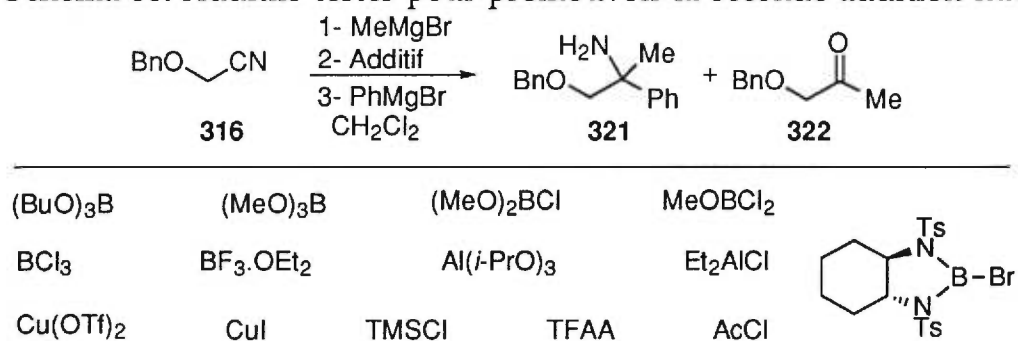


Entrée	R <sub>1</sub> M (éq.)	Additif (éq.)	R <sub>2</sub> M (éq.)	Solvant	Résultat
1	MeMgBr (1.05)	Aucun	PhMgBr (1.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Cétone (100% conv.)
2	MeMgBr (1.05)	MgBr <sub>2</sub> .OEt <sub>2</sub> (2.5)	PhMgBr (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Cétone (100% conv.)
3	MeMgBr (1.05)	Aucun	AllylMgBr (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Amine (92% isolée)
4	PhMgBr (1.05)	Aucun	AllylMgBr (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Amine (76% isolée)
5	MeMgBr (2.0)	Aucun	AllylMgBr (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Amine (100% conv.)
6	MeMgBr (1.1)	Aucun	MeLi (2.2)	Et <sub>2</sub> O	Cétone (100% conv.)

L'addition du second nucléophile en présence de bromure de magnésium étherate, de chlorure de triméthylsilyle, de triisopropoxyde d'aluminium, de chlorodiéthylaluminium, de chlorure d'acétyle ou

d'anhydride trifluoroacétique (schéma 50) n'a donné que la cétone de façon très propre **322**. Dans le cas où l'anhydride trifluoroacétique a été utilisé, un arrêt de la réaction au DCl dans le D<sub>2</sub>O n'a pas montré d'incorporation de deuterium en alpha du carbonyle. Malgré son acidité réduite, l'iodure cuivreux (schéma 50) aurait pu fonctionner étant donné son affinité pour l'azote mais la cétone **322** est obtenue. Le triflate cuivrique (schéma 50) a conduit à de la décomposition. Lorsque le bore a été considéré, le bromobistosylcyclohexylamidure de bore (schéma 50) a été étudié. L'utilisation d'un seul équivalent du second réactif de Grignard a donné jusqu'à 30% de conversion, et un spectre RMN <sup>1</sup>H de la réaction brute très propre. Lorsque deux équivalents de réactifs de Grignard sont utilisés, uniquement la cétone est obtenue. Les différentes combinaisons d'alcoxydes et d'halogénures sur le bore (schéma 50) n'ont donné que la cétone de façon très propre. Le peu de succès obtenu avec les alcoxydes de bore n'est, à première vue, pas très surprenant. En effet, le déplacement de ligands oxygénés par des organométalliques est une méthode pour préparer des esters boroniques ou des alkylboranes. Par contre, les succès de Petasis rapportés très récemment sur des dérivés très reliés (section 5.7.4.) indiquent que cette réaction doit être optimisable et produire l'amine désirée.

Schéma 50. Additifs testés pour promouvoir la seconde addition nucléophile



L'utilisation du titane comme acide de Lewis a constitué une percée majeure. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les formes de titane les

moins acides (Tableau XVIII). L'optimisation du rendement, en fonction du nombre de ligands chlorure sur le titane et du nombre d'équivalents de réactif de Grignard, a conduit à l'utilisation d'un peu plus de 3 équivalents du nucléophile avec le chlorotrisopropoxyde de titane.

**Tableau XVIII.** Recherche de l'espèce de titane et des conditions optimales pour promouvoir la seconde addition nucléophile

$\text{BnO-CH}_2\text{-CN}$  (316)  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\begin{array}{l} 1- \text{MeMgBr } 1.05 \text{ éq. } -20 \text{ à } 20 \text{ }^\circ\text{C} \\ 2- \text{Acide de Lewis, } 1.1 \text{ éq.; } T_1 \\ 3- \text{PhMgBr; } T_2 \text{ à } 20 \text{ }^\circ\text{C} \end{array}}$   $\text{BnO-CH}_2\text{-C(Ph)(Me)-NH}_2$  (321) +  $\text{BnO-CH}_2\text{-C(=O)Me}$  (322)

Entrée	Acide de Lewis	$T_1$	Éq. PhMgBr	$T_2$	Amine / Cétone (rdt*)
1	TiCl <sub>4</sub>	-70 °C	2.6	-70 °C	décomposition
2	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	-50 to 0 °C	2.0	-20 °C	60 / 40
3	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	-70 °C	4.0	-25 °C	73 / 27 (44%)
4	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	-70 °C	5.5	-25 °C	85 / 15
5	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	-78 °C	4.0	-35 °C	85 / 15 (45%)
6	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	-78 °C	2.0	-35 °C	30 / 70
7	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	-78 °C	3.0	-35 °C	85 / 15
8	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	-78 °C	3.1	-35 °C	85 / 15
9	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	-78 °C	3.1	-35 °C	85 / 15 (77%)
10	TiCl <sub>3</sub> ( <i>i</i> -PrO)	-78 °C	3.1	-35 °C	73 / 27
11	Ti( <i>i</i> -PrO) <sub>4</sub>	-50 °C	3.1	-45 °C	50 / 50

\* Rendement isolé en amine

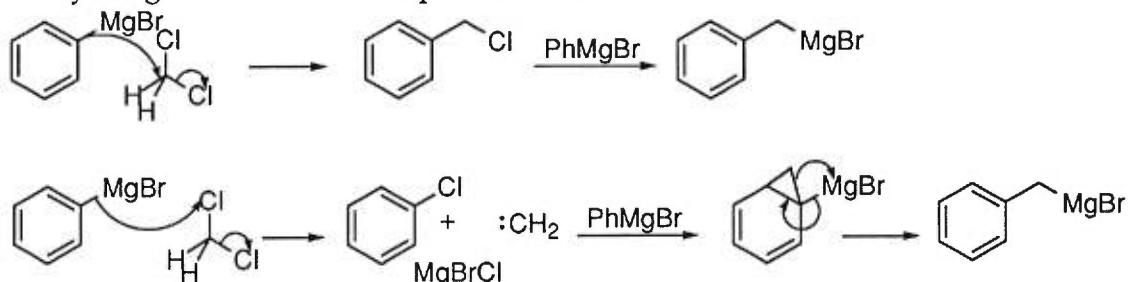
### 6.5. Sous-produits provenant de l'incorporation du solvant réactionnel

Lorsque la conversion était satisfaisante avec le  $\text{ClTi}(i\text{-PrO})_3$  en présence de 3.1 à 3.3 équivalents du second nucléophile, les sous-produits majeurs de la réaction ont été identifiés.

#### 6.5.1. Produit d'homologation d'un carbone

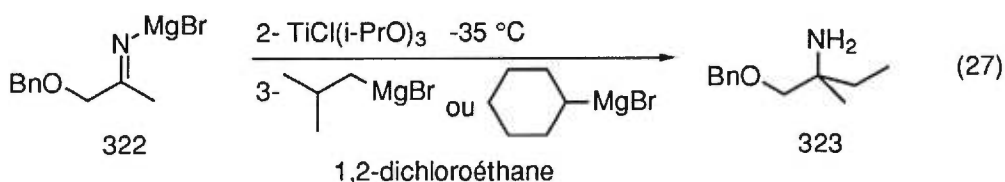
Le produit d'addition d'une chaîne benzyle est observé lors de l'addition du phénylmagnésien sur la méthylmagnésiocétimine. Il est supposé qu'à température élevée (0 à 20 °C), le phénylmagnésien réagisse deux fois sur le dichlorométhane pour donner le benzylmagnésien qui agirait comme nucléophile (schéma 51). Lorsque la réaction est conduite dans le 1,2-dichloroéthane, le produit homologué d'un carbone disparaît.

**Schéma 51.** Mécanismes envisageables pour la production de bromure de benzylmagnésium via incorporation de dichlorométhane



#### 6.5.2. Produit d'addition du groupement éthyle

D'autres nucléophiles ont été essayés dans le 1,2-dichloroéthane: les additions des réactifs de Grignard d'éthyle, *i*-butyle et *c*-hexyle ont tous donné le produit équivalent à l'addition d'une chaîne éthyle **323** (éq. 27).





Il semble que la transmétallation entre le réactif de Grignard et un des atomes de chlore du solvant produise un anion bêta-chloré (éq. 28) qui n'éliminerait pas instantanément avec dégagement d'éthylène et précipitation de MgBrCl. Cet anion peut peut-être attaquer le titane. Ce complexe de titane aurait probablement moins tendance à éliminer de l'éthylène. Quoi qu'il en soit, le chlorure de chloroéthylmétal résultant semble être assez stable pour agir comme nucléophile. Après cette addition, on doit supposer qu'une seconde transmétallation a lieu entre le chlorure résiduel et une autre molécule de réactif de Grignard pour donner une chaîne éthyle au parachèvement.



### 6.6. Optimisation du solvant réactionnel

Le solvant de réaction a donc été investigué davantage. Dès l'addition du premier nucléophile sur le nitrile, la réaction faite dans le tétrahydrofurane a donné presque uniquement des produits indésirés<sup>23</sup>. Le même phénomène est observé dans l'éther diéthylique mais dans une moindre mesure et avec une cinétique plus lente. Les réactions faites dans le toluène ont donné la magnésiocétimine de façon très propre et rapide par chromatographie sur couche mince lors de l'addition du premier nucléophile. La seconde addition nucléophile a également bien fonctionné en présence de titane dans ce solvant.

### 6.7. Optimisation des températures et vitesses d'addition des réactifs

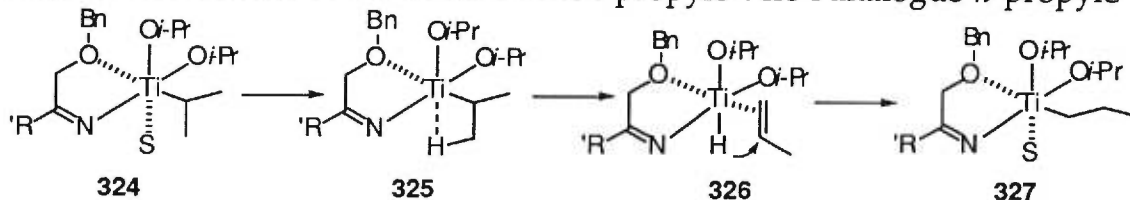
La température à laquelle s'effectue la première addition nucléophile est d'environ -20 °C dans le toluène avec les réactifs de Grignard. La réaction est lente. Les additions lancées à -20 °C, 0 °C et 20 °C et agitées ensuite à température ambiante donnent des résultats similaires. Le facteur le plus important pour avoir une réaction complète et rapide semble être relié à une

bonne agitation sans éclaboussures sur les parois du ballon: un ballon dont le volume de solvant représente plus de la moitié de sa capacité est idéal. La vitesse d'addition du premier nucléophile semble avoir peu d'influence. Des conditions choisies consistent en un goutte-à-goutte rapide à 0 °C suivi d'un réchauffement à température ambiante. La température d'addition des espèces de titane peu acides de Lewis n'est pas très critique, mais un réchauffement du mélange réactionnel à température ambiante est à éviter car davantage de réactions secondaires s'ensuivent.

L'addition du second nucléophile est plus déterminante. Une température trop froide est improductive. A partir de -40 °C, la réaction jaune tourne orangé, puis marron pour aller vers le noir dans les cas des alkyles primaires. Dans le cas de méthyle et phényle comme groupements nucléophiles, la réaction change de couleur entre -10 et 0 °C.

Ce changement de couleur est associé à une réduction du  $Ti^{IV}$  vers  $Ti^{II}$ . En arrêtant la réaction à l'ammoniac aqueux, une couleur bleue se développe qui peut être attribuée à du  $Ti^{III}$ . Ce titane trivalent viendrait d'une dismutation entre les formes tétravalente et divalente. La couleur disparaît pour aller vers le blanc qui est présumé être signe de la présence de dioxyde de titane. Bien que les couleurs observées puissent provenir d'effets de ligands sur le  $Ti^{IV}$ , le fait que les réactions impliquant des groupements ne pouvant pas facilement subir d'élimination réductive ne changent de couleur qu'à température élevée favorise l'hypothèse selon laquelle les couleurs proviendraient d'un titane réduit. L'expérience qui semble concluante à ce sujet consiste en l'utilisation de bromure d'isopropylmagnésium comme second nucléophile (schéma 52). Ce dernier n'a donné que le produit d'addition de la chaîne *n*-propyle, ce qui suggère une élimination bêta d'hydrure (325 à 326) suivie d'une addition d'hydrure à la position 2 du propène (326) pour donner le *n*-propyltitane 327.

Schéma 52. Isomérisation d'une chaîne *i*-propyle vers l'analogue *n*-propyle



### 6.8. Tentatives pour empêcher l'élimination bêta d'hydrure

En principe, si la sphère de coordination du titane était saturée, le lien agostique titane-hydrogène (intermédiaire 325, lien en pointillé dans le schéma 52) ne pourrait se produire et donc il serait possible d'empêcher l'élimination bêta d'hydrure. Les triamidures de diéthylamine de *n*-alkyltitane n'ont pas cette tendance à l'élimination bêta d'hydrure<sup>24</sup>, présumément à cause de l'encombrement stérique des chaîne éthyles sur l'amidure qui empêchent la formation du lien agostique titane-hydrogène. Leur stabilité à haute température est remarquable. Par contre, leur nucléophilie est très faible.

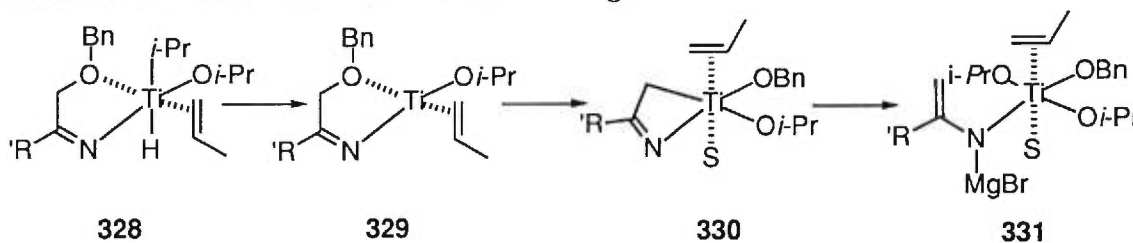
Quelques essais d'additions nucléophiles ont été effectués en présence de ligands neutres (tétrahydrofurane, 1,2-diméthoxyéthane, 2,2-bipyridine) ou chargé (diéthylamidure de bromure de magnésium) sans sensiblement défavoriser l'élimination bêta d'hydrure.

### 6.9. Résultats en conditions optimisées

Suite à cette optimisation, les spectres RMN <sup>1</sup>H bruts obtenus sont relativement propres et consistent en l'amine désirée, un peu de la cétone prévisible, un peu d'aziridine et de 30 à 40% d'alcool benzylique. Dans tous les cas, la proportion d'aziridine n'explique qu'en partie la quantité d'alcool benzylique. Dans les cas où deux organolithiens sont utilisés comme nucléophiles, l'aziridine contamine toujours l'amine désirée de façon importante. La présence d'alcool benzylique est minime, voire nulle, dans

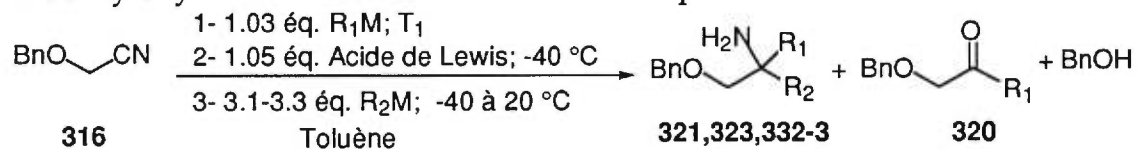
les cas où le bromure d'allylmagnésium est employé comme second nucléophile en absence de titane. La présence du bon oxophile qu'est le titane semblerait favoriser la production d'alcool benzylique. Il est possible d'imaginer l'insertion d'un titane divalent **329** (schéma 53) dans le lien carbone-oxygène<sup>25</sup> pour produire un titane tétravalent **330**. Cette alternative pourrait conduire à un anion de titane délocalisable **331** après addition d'isopropoxyde de magnésium sur le complexe **330**. Cependant la titanomagnésioénamine **331** devrait avoir un comportement similaire aux fonctions énolate ou groupement allylique sur le titane qui sont extrêmement nucléophiles. On ne retrouve pas de trace de produit dérivé d'une telle réaction de condensation de la titanomagnésioénamine **331** sur une métalloimine **328**<sup>26</sup>. Alternativement, le titane pourrait simplement activer l'oxygène pour permettre une meilleure formation de l'aziridine.

Schéma 53. Production d'une titanomagnésioénamine



Les résultats d'additions dans les conditions optimisées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les rendements sont généralement faibles.

**Tableau XIX.** Additions d'organotitanes sur des magnésiocétones dérivées du benzyloxyacétonitrile dans les conditions optimales



Entrée	R <sub>1</sub> M	T <sub>1</sub> (°C)	Acide de Lewis	R <sub>2</sub> M	Produit	Amine/Cétone/BnOH
1	MeMgBr	-25 à 20	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	EtMgBr	323	58 / 16 / 35 <sup>1</sup>
2	MeMgBr	-25 à 20	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	PhMgBr	321	85 / 5 / 10 <sup>2</sup>
3	MeLi	-25 à 20	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	EtMgBr	323	68 / 0 / 32
4	MeLi	-40	Ti( <i>i</i> -PrO) <sub>4</sub>	EtMgBr	323	64 / 0 / 36
5	<i>i</i> -PrMgBr	-25 à 20	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	MeMgBr	332	43 / 38 / 19 <sup>3</sup>
6	MeMgBr	-25 à 20	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	PrMgBr	333	45 / 22 / 33 <sup>4</sup>
7	MeLi	-40	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	PrMgBr	333	58 / 0 / 42
8	MeMgBr	-25 à 20	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	<i>i</i> -BuMgBr	-	11 / 05 / 84

<sup>1</sup>36% Amine isolée. <sup>2</sup>73% Amine isolée. <sup>3</sup>24% Amine isolée. <sup>4</sup>22% Amine isolée.

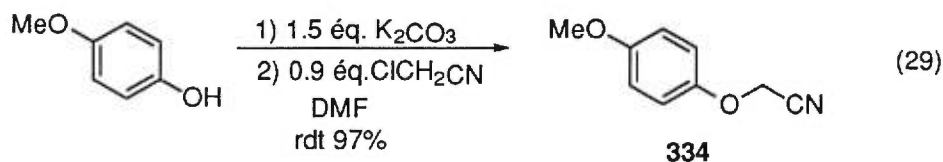
À la lumière de l'ensemble des résultats discutés lors de l'optimisation, il est probable que l'addition nucléophile soit intramoléculaire et provienne d'un alkyltitane (ou d'un alkyltitanate) par opposition à l'attaque externe d'un organomagnésien sur une imine activée par le titane. La réaction d'isomérisation d'un alkyle secondaire vers un alkyle primaire est assez indicative quant à la nature du nucléophile. Dans l'état actuel de la méthode, les réactions secondaires n'ont pu être totalement contrôlées.

Il demeure qu'une nouvelle réactivité a été découverte et qu'il est imaginable de l'utiliser afin d'obtenir des amines énantiométriques par l'utilisation de ligands chiraux sur le titane ou sur le bore. Il faut aussi remarquer que cette méthode donne accès à une forme réduite des acides aminés quaternaires en seulement deux étapes. Un premier avantage de cette approche est que l'amine ne porte pas de groupement protecteur amide dont il faudrait par la suite la débarrasser dans des conditions très acides à chaud. Un second avantage est que le produit obtenu est très facilement séparable de la cétone et de l'alcool benzylique par extraction en milieu acide ou filtration sur silice.

#### 6.10. Etude préliminaire d'une méthode plus efficace

Dans la perspective où l'on veuille développer une méthode d'accès aux aminoalcools *O*-protégés sans les contraintes imposées par l'auxiliaire développé en première partie, il devient possible d'utiliser les organocériens. Une méthode d'accès aux aminoalcools *O*-protégés en deux étapes peu dispendieuse est intéressante et il apparaissait souhaitable de faciliter encore la préparation du nitrile de départ et d'utiliser un groupement protecteur de l'oxygène qui soit clivable en présence d'un groupement CBz sur l'amine, de doubles ou triples liaisons, *etc*, ce qui n'était pas le cas du groupement protecteur benzyle. Si ces conditions étaient réunies et s'avéraient être efficaces, il serait intéressant d'étudier l'effet de la présence de ligands chiraux sur le cérium.

Il a été envisagé qu'un groupement *p*-méthoxyphényle sur l'oxygène serait clivable en conditions douces et compatibles avec une très grande variété de groupements fonctionnels (CAN, 0 °C, quelques minutes<sup>27</sup>). Le déplacement de l'halogène du chloroacétonitrile par le *p*-méthoxyphénolate de potassium dans le DMF (éq. 28) fut une réaction quantitative dont les réactifs sont très peu dispendieux. La distillation donne un produit incolore très pur dans un rendement global de 97%.



La première addition nucléophile a généré les magnésiocétimines de façon très propre. Ces dernières sont ensuite canulées sur 1.3 équivalent seulement d'un organocérien à 0 °C. Après 3 heures à cette température, un parachèvement en milieu ammoniacal fournit l'amine désirée dans de hauts rendements. Bien que les précédents de Ciganek aient montré que 3 équivalents d'un organocérien provenant d'un alkyllithien étaient nécessaires, il a été possible dans notre cas de n'utiliser qu'un seul équivalent du second nucléophile, ce qui est un autre grand avantage de cette approche. Les résultats préliminaires sont reportés au tableau XX et ne sont pas optimisés.

**Tableau XX.** Additions d'éthyldichlorocérium et de bromure d'allylmagnésium sur diverses magnésiocétimines dérivées du méthoxyphénoxyacétonitrile

Entrée	R <sub>1</sub> MgBr	Éq. R <sub>2</sub> M	Produit	Rendement
1	CH <sub>3</sub>	EtCeCl <sub>2</sub> .MgBrCl	335	72%
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	EtCeCl <sub>2</sub> .MgBrCl	336	76%
3	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	EtCeCl <sub>2</sub> .MgBrCl	337	64%
4	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	AllylMgBr	338	90%

En résumé, cette méthode donne de très hauts rendements pour les deux étapes et ouvre la possibilité de la rendre asymétrique en utilisant des ligands chiraux sur le cérium. La structure du groupement protecteur sur l'oxygène<sup>28</sup> peut être changée au dérivé *ortho* pour offrir un site chélatant supplémentaire, réduisant ainsi le nombre de degrés de liberté autour du métal.

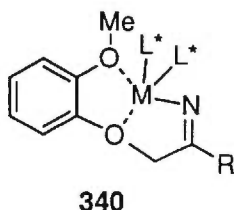


Figure 16. Régioisomère *ortho* offrant un site de chélation supplémentaire

### 6.11. Conclusion

Il a été découvert que l'addition de réactifs de Grignard sur une magnésiocétimine peut être promue par un acide de Lewis dérivé du titane. Le nucléophile est vraisemblablement un alkyltitane ce qui ouvre la possibilité de rendre cette réaction énantiosélective via l'utilisation de ligands chiraux sur le titane. Il a aussi été découvert que l'utilisation de seulement 1.3 équivalent d'organocérien sur le *p*-méthoxyacétonitrile est une méthode très efficace pour produire des amines sur un centre quaternaire.

<sup>1</sup> Canonne, P.; Foscolos, G. B.; Lemay, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 155-158.

<sup>2</sup> a) Allen, B. B.; Henze, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1790-1794. b) Henze, H. R.; Allen, B. B.; Leslie, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 87-89. c) Henze, H. R.; Thomson, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1422-1425.

<sup>3</sup> Grassberger, M. A.; Horvath, A.; Schulz, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7393-7396 et références citées.



- 
- <sup>4</sup> a) Andreoli, P.; Billi, L.; Cainelli, G.; Panunzio, M.; Martelli, G.; Spunta, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4199-4200. b) Cainelli, G.; Panunzio, M.; Contento, M.; Giacomini, D.; Mezzina, E.; Giovagnoli, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3809-3826.
- <sup>5</sup> Itsuno, S.; Hachisuka, C.; Ito, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 1767-1769.
- <sup>6</sup> Itsuno, S.; Hachisuka, C.; Kitano, K.; Ito, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 627-630.
- <sup>7</sup> Itsuno, S.; Hachisuka, C.; Ushikama, Y.; Ito, K. *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 3229-3234.
- <sup>8</sup> a) Krepski, L. R.; Jensen, K. M.; Heilmann, S. M.; Rasmussen, J. K. *Synthesis* **1986**, 301-303. b) Effenberger, F.; Gutterer, B.; Syed, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2933-2943. c) Effenberger, F.; Gutterer, B.; Ziegler, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 269-273.
- <sup>9</sup> Brussee, J.; Dofferhoff, F.; Kruse, C. G.; Van der Gen, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1653-1658.
- <sup>10</sup> a) Jackson, W. R.; Jacobs, H. A.; Jayatilake, G. S.; Matthews, B. R.; Watson, K. G. *Austr. J. Chem.* **1990**, *43*, 2045-2062. b) Jackson, W. R.; Jacobs, H. A.; Matthews, B. R.; Jayatilake, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1447-1450.
- <sup>11</sup> Urabe, H.; Aoyama, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5056-5057.
- <sup>12</sup> Noe, C. R.; Knollmuller, M.; Gostl, G.; Gartner, P. *Monatshefte für Chemie* **1991**, *122*, 283-290.
- <sup>13</sup> Alvernhe, G.; Laurent, A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1057-1060.
- <sup>14</sup> a) Chastrette, M.; Axiotis, G.; Gauthier, R. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 23-26. b) Gauthier, R.; Axiotis, G.; Chastrette, M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *140*, 245-255.
- <sup>15</sup> Chastrette, M.; Axiotis, G. P. *Synthesis* **1980**, 889-890.
- <sup>16</sup> (a) Shimizu, M.; Ishida, T.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1403-1406. b) Chastrette, F.; Thiam, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1429-1432. c) Fujioka, H.; Fuji, M.; Okaichi, Y.; Yoshida, T.; Annoura, H.; Kita, Y.; Tamura, Y. *Chem.*

---

*Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 602-605. d) Bringmann, G.; Geisler, J. -P. *Synthesis* **1989**, 608-610. e) De Kimpe, N.; Stanoeva, E. *Synthesis* **1994**, 696-697.

<sup>17</sup> Axiotis, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1509-1510.

<sup>18</sup> Kantlehner, W.; Funke, B.; Haug, E.; Speh, P.; Kienitz, L.; Maier, T. *Synthesis* **1977**, 73-90.

<sup>19</sup> Amouroux, R.; Axiotis, G. P. *Synthesis* **1981**, 270-272.

<sup>20</sup> Ciganek, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4521-4527.

<sup>21</sup> Argabright *et al.* *Chem. & Ind.* **1964**, 1365-1366.

<sup>22</sup> LaCount, R. B.; Griffin, C. E. *J. Chem. Soc.* **1966**, 2071-2072.

<sup>23</sup> Armstrong, D. R.; Henderson, K. W.; MacGregor, M.; Mulvey, R. E.; Ross, M. J.; Clegg, W.; O'Neil, P. A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 79-93.

<sup>24</sup> Burger, H.; Neese, H. -J. *J. Organomet. Chem.* **1969**, *20*, 129-139.

<sup>25</sup> Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881-3882.

<sup>26</sup> Ce produit a été obtenu avec de hauts rendements dans des conditions particulièrement favorables: A. Gagnon, travaux non publiés.

<sup>27</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1991**, p. 59.

<sup>28</sup> La protection de l'amine **338** sous forme de BOC et clivage de l'éther anisidique fonctionnent avec un rendement combiné de plus de 80% pour donner le produit **339**.

**CHAPITRE 7**  
**ADDITIONS DIASTÉRÉOSÉLECTIVES DE NUCLÉOPHILES**  
**SUR DES MÉTALLOCÉTIMINES CHIRALES:**  
**ACCÈS AUX ACIDES AMINÉS QUATERNAIRES**

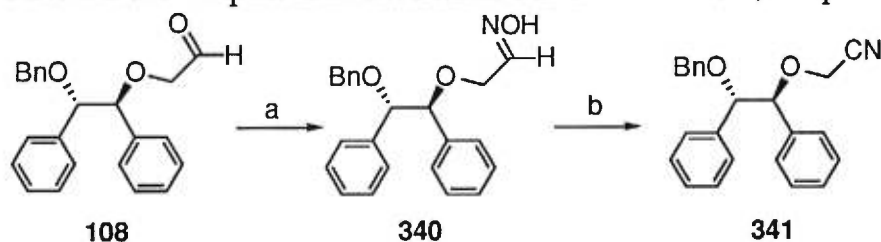
**7.1. Introduction**

Au chapitre précédent, il a été démontré que les organotitanes pouvaient agir comme nucléophiles sur une magnésiocétimine, bien que l'élimination bêta d'hydrure cause une diminution du rendement. Dans ce chapitre, les additions diastéréosélectives de deux nucléophiles sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol seront évaluées. D'autres sources de chiralité et de nucléophiles seront testées pour arriver à des précurseurs d'acide  $\alpha$ -aminés  $\alpha,\alpha$ -disubstitués optiquement actifs.

**7.2. Auxiliaire chiral dérivé du 1,2-diphényléthanediol**

Le nitrile requis afin d'effectuer la transformation clé est préparé par déshydratation de l'oxime dérivé de l'aldéhyde **108** utilisé dans le chapitre 3.

**Schéma 54.** Préparation du nitrile sur l'auxiliaire 1,2-diphényléthanediol

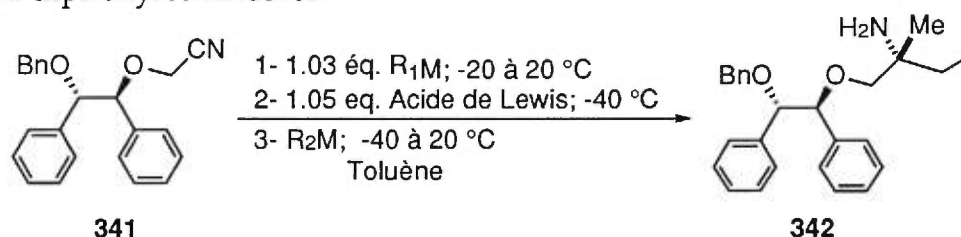


a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ;  $\text{AcONa}$ . b)  $\text{DMAP}$ ;  $\text{SOCl}_2$ ;  $>90\%$  (2 étapes).

Les conditions développées au chapitre 6 et jugées optimales impliquent l'utilisation de dérivés de titane peu acides. Des diastéréosélectivités de 4.5 : 1 ont été obtenues en utilisant ces conditions sur le nitrile dérivé du 1,2-diphényléthanediol (tableau XXI). Les causes de ces diastéréosélectivités modestes peuvent être l'acidité moindre du

magnésium, qui serait réduite puisqu'il est complexé sur une imine anion, ou la présence d'éther qui empêcherait en partie la formation du complexe tridentate (alors que, dans le cas des carbonyles, le complexe était préformé avant l'introduction d'éther dans le milieu). Les rendements sont cependant acceptables pour ce type de transformation. Il s'agit du premier exemple diastéréosélectif jamais rapporté pour cette transformation dont les résultats apparaissent ci-dessous.

**Tableau XXI.** Additions d'organotitanes sur les magnésiocétimines dérivées du 1,2-diphényléthanediol



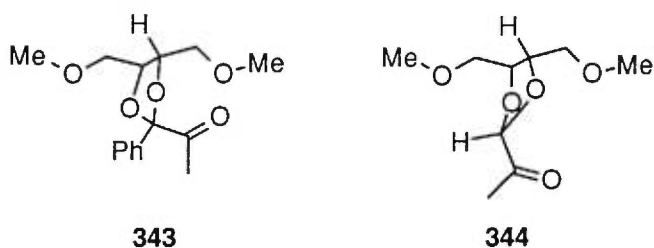
Entrée	R <sub>1</sub> M	Acide de Lewis	R <sub>2</sub> M (éq.)	Rendement	Ratio
1	MeMgBr	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	EtMgBr (3.3)	43%	1 : 1
2	EtMgBr	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	MeMgBr (3.1)	62%	3.8 : 1
3	EtMgBr	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub> <sup>1</sup>	MeMgBr (3.1)	58%	4.5 : 1
4	EtMgBr	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	MeMgBr (3.1)	30% <sup>2</sup>	4.1 : 1

<sup>1</sup>La réaction est réchauffée à 20 °C pendant 15 minutes puis remis à -40 °C <sup>2</sup>Conversion.

L'effet d'un court réchauffement de la température est minime. Le sens de l'induction n'a pas été vérifié étant donné que la diastéréosélection, bien qu'elle constitue un précédent, n'a pas été jugée suffisante. De plus, le sacrifice prévu de l'auxiliaire chiral lors du clivage et les rendements obtenus en présence de titane comme acide de Lewis incitent à la recherche d'une nouvelle source de chiralité.

### 7.3. Acétal chiral dérivé du thréitol

Les métalloécétimines dérivées du diéthoxyacétonitrile sont de bons électrophiles, tel que discuté dans la section 6.3.1. L'analogue chiral du diéthoxyacétonitrile, utilisant le thréitol, devrait donner des sélectivités modestes par analogie avec les additions sur les carbonyles correspondants (**344**)<sup>1</sup>, mais les sélectivités dans ces additions demeurent excellentes sur le dérivé **343** en présence de tétrahydrofurane comme solvant. Cette caractéristique permet d'envisager l'utilisation d'organocériens comme seconds nucléophiles.

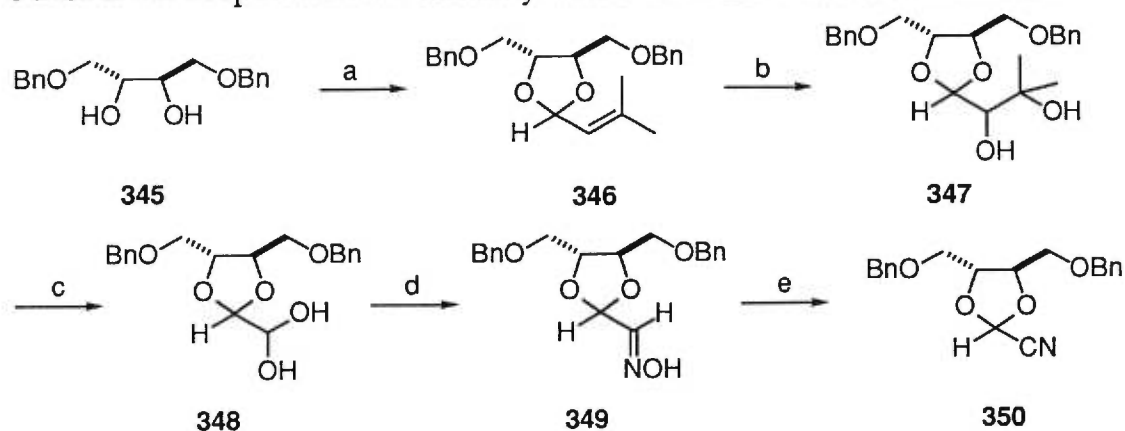


**Figure 17.** Conformations d'un cétal et d'un acétal du thréitol

Lors de l'addition d'organomagnésiens sur des carbonyles, les auteurs proposent que le groupement cétyle est en position pseudo-équatoriale pour les dérivés de type acétal **344** et en position pseudo-axiale dans le cas des dérivés de type cétal **343** (figure 17). Dans les dérivés de type cétal, un groupement de grosseur supérieure à méthyle (ici un phényle est illustré) prend la position pseudo-équatoriale, permettant à la fonction cétyle d'aller former un complexe tridentate sélectif.

Étant donné que nous désirons obtenir des acides aminés, un analogue de l'acétal devra être utilisé en dépit de précédents decevants sur ce substrat. Le nitrile chiral est préparé à partir de l'aldéhyde hydratée<sup>2</sup> **348**, via déshydratation de l'oxime correspondant (schéma 55), et testé dans les réactions d'additions nucléophiles.

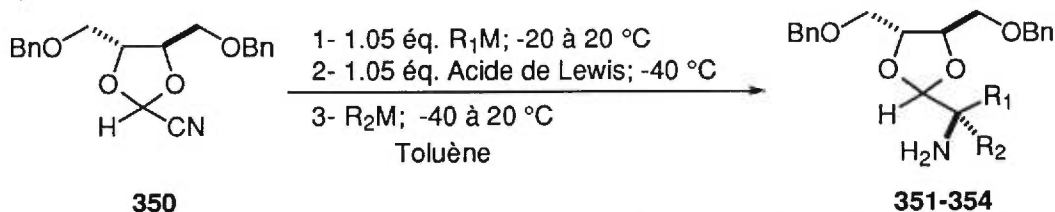
**Schéma 55.** Préparation du dialcoxyacétonitrile chiral dérivé du thréitol



a) Sénécaldéhyde; PPTS; quantitatif. b) OsO<sub>4</sub> (cat.); NMO. c) NaIO<sub>4</sub>.  
 d) NH<sub>2</sub>OH.HCl; AcONa. e) DMAP; SOCl<sub>2</sub>; 58% (4 étapes).

Les additions d'organotitanes sur les magnésiocétimines dérivées de cet auxiliaire (tableau XXII) donnent des conversions modestes<sup>3</sup> et des diastéréosélectivités moindres que la même combinaison de nucléophiles lors d'additions de nucléophiles sur le nitrile branché sur l'auxiliaire dérivé du 1,2-diphényléthanediol. Les organocériens donnent des rendements acceptables et des sélectivités du même ordre de grandeur que les organotitanes<sup>4</sup>.

**Tableau XXII.** Additions d'organotitanes sur des magnésiocétimines dérivées du cyanoacétal chiral du thréitol



Entrée	R <sub>1</sub> M	Acide de Lewis	R <sub>2</sub> M (éq.)	Produit	Conversion	Rapp. diast.
1	EtMgBr	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	MeMgBr (3.1)	351	55%	2.5 : 1
2	MeMgBr	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	EtMgBr (3.1)	352	50%	2 : 1
3 <sup>1</sup>	EtMgBr	Aucun	MeLi (1.3)	351	Cétone	-
4	MeMgBr	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	PhMgBr (4.4)	353	<20%	-
5	PhMgBr	TiCl( <i>i</i> -PrO) <sub>3</sub>	MeMgBr (4.4)	354	35%	9 : 1
6	MeMgBr	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	PhMgBr (4.4)	353	<20%	-
7	PhMgBr	TiCl <sub>2</sub> ( <i>i</i> -PrO) <sub>2</sub>	MeMgBr (4.4)	354	<15%	3.5 : 1

<sup>1</sup>Reaction dans l'éther diéthylique

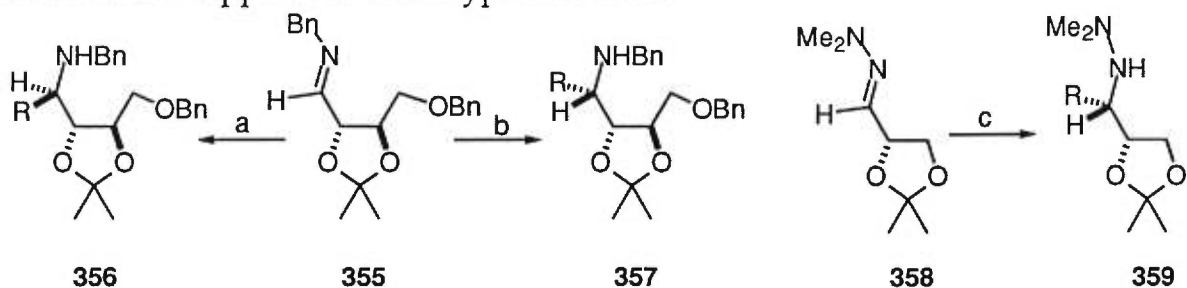
Avant de cliver l'acétal du produit **354**, le groupement tosylé, très résistant en milieu acide, est choisi pour protéger l'amine. Les conditions acides aqueuses utilisées (HCl 10% aq. dans le tétrahydrofurane à reflux ou acide acétique, eau, acide sulfurique en quantité catalytique) ont mené à la décomposition du substrat. L'absence de précédents fructueux pour déprotéger ce genre de dérivés amino acétal, nos résultats préliminaires en cette matière et les faibles diastéréosélectivités obtenues lors des additions nucléophiles sur le magnésiocétimines dérivées du nitrile **350** nous ont amené à considérer une autre approche.

#### 7.4. Approche par un complexe bidentate

Au lieu de compter sur un complexe tridentate pour contrôler des additions nucléophiles, l'utilisation d'un complexe bidentate avec un oxygène sur un centre chiral en alpha a été envisagée. Les additions de nucléophiles sur des carbonyles utilisant un chélate bidentate pour contrôler la trajectoire d'approche d'un nucléophile sont diastéréosélectives même lorsque le tétrahydrofurane est utilisé comme solvant (section 1.4.). Cette caractéristique permet d'envisager l'utilisation d'organocériens comme nucléophiles. Comme la cible finale est un acide aminé quaternaire, un diol-1,2 constituerait un excellent précurseur de l'acide. La source de chiralité étant ultimement sacrifiée, un diol-1,2 peu dispendieux était nécessaire.

Le diol-1,2 chiral utilisé dans des réactions les plus similaires à celle envisagée était transformé en un dioxolane-1,3 disubstitué en positions 4 et 5<sup>5</sup> (schéma 56). Ce support chiral avait induit un contrôle parfait de la stéréochimie du nouveau centre chiral formé lors d'additions nucléophiles sur une hydrazone dérivée d'aldéhyde et sur une aldimine **355** dans des conditions de chélation (le métal chélatant étant le lithium ou le cérium).

Schéma 56. Additions nucléophiles sur des dérivés imines et hydrazone utilisant un support chiral de type dioxolane



a) RCu. b) RCe. c) RLi.

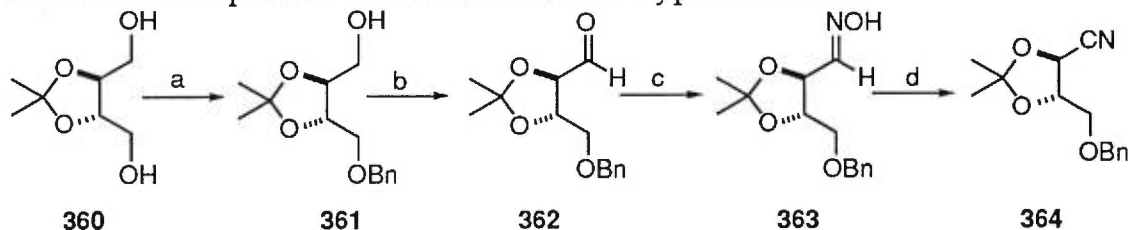


En conditions de non-chélation (utilisant un organométallique dérivé du cuivre), le produit de contrôle Felkin-Anh uniquement avait été obtenu. Il semble que les deux substituants du dioxolane soient importants, comme le montre les faibles diastéréosélectivités (3 : 1) obtenues lors de l'addition d'un organolithien sur l'hydrazone **358** dérivée de la glycéraldéhyde<sup>5c</sup>.

#### 7.4.1. Préparation du support chiral

Afin de préparer le nitrile sur le squelette dioxolane (schéma 57), le monobenzyléther **361** est préparé tel que décrit par Seebach<sup>6</sup> à partir du thréitol<sup>7</sup>. L'aldéhyde **362** résultant d'une oxydation de Swern est directement transformé à l'oxime **363** qui est déshydraté au nitrile **364** sans purification préalable. Le rendement des trois étapes est de 83% après chromatographie sur silice. Le nitrile est distillé aux fins d'analyse élémentaire. Il est stable à -20 °C pendant plusieurs mois.

Schéma 57. Préparation du nitrile chiral de type dioxolane



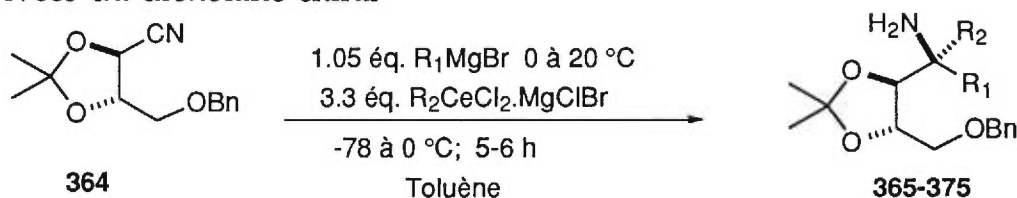
a) NaH; BnBr; 79%. b) Swern. c) NH<sub>2</sub>OH.HCl; AcONa. d) DMAP; SOCl<sub>2</sub>; 83% (3 étapes).

#### 7.4.2. Résultats

La première addition nucléophile s'effectue de façon très propre. La magnésiocétimine résultante est canulée à -78 °C sur l'organocérien et le tout se réchauffe vers 0 °C sur une période de 5 à 6 heures. Le parachèvement en milieu ammoniacal fournit les amines dans de bons rendements et de hautes diastéréosélectivités (tableau XXIII). Sur l'échelle du gramme (4

mmoles, entrées 5 et 14), les rendements chutent quelque peu, mais les diastéréosélectivités demeurent excellentes.

**Tableau XXIII.** Additions d'organocériens sur les magnésiocétimines dérivées du dioxolane chirale



Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produit	Rdt <sup>1</sup>	E.d. <sup>2</sup>
1	Me	Et	365	44%	92%
2	Et	Me	366	63%	94%
3	Me	Ph	367	75%	91%
4	Ph	Me	368	89%	99%
5 <sup>3</sup>	Ph	Me	368	70%	99%
6	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	369	21%	80%
7	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	370	62%	87%
8	<i>n</i> -Pr	Ph	371	44%	96%
9	Ph	<i>n</i> -Pr	372	71%	99%
10	Ph	Allyl <sup>4</sup>	373	66%	95%
11	Ph	Allyl <sup>5</sup>	373	25%	95%
12	Et	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	374	87%	97%
13	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	375	72%	99%
14 <sup>3</sup>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	375	64%	98%
15 <sup>6</sup>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	375	50% <sup>7</sup>	95%

<sup>1</sup> Rendement isolé. <sup>2</sup> Excès diastéréoisomère. <sup>3</sup> Réaction à l'échelle du gramme (4 mmoles).

<sup>4</sup> Préparé à -78 °C <sup>5</sup> Grignard <sup>6</sup> Réaction à 0 °C <sup>7</sup> Conversion

Les essais effectués afin de réduire la quantité de réactif de Grignard par rapport au trichlorure de cérium ou afin de réduire le nombre d'équivalents de l'organocérium utilisé, ont donné, comme meilleur résultat, une conversion de 50% quand 1.3 équivalent de dichlorure d'éthylcérium réagit à 0 °C. Malgré cette grande différence de température, la diastéréosélectivité demeure très bonne.

#### 7.4.3. *Stéréochimie relative des amines obtenues*

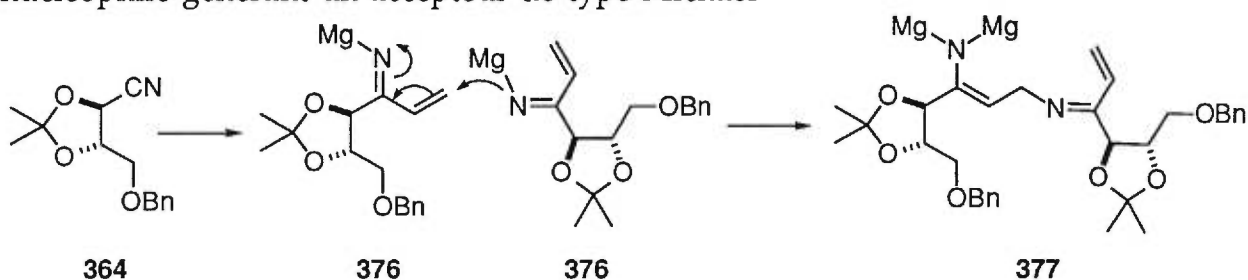
La stéréochimie induite a pu être vérifiée par diffraction de rayons-X sur le dérivé *N*-trifluoroacétamide du produit **371** (annexe III), confirmant indirectement celle du produit **372**. Le sens de l'induction pour le produit **373** pour les entrées 10 et 11 est assuré par comparaison de leur produit d'hydrogénation avec le produit **372**. La stéréochimie du produit **368** (et indirectement celle du produit **367**) est établie après conversion du produit **368** à l'acide aminé *N*-protégé connu **381**, tel que démontré plus loin (schéma 59). Dans tous les cas, la stéréochimie induite est en accord avec le modèle de contrôle par chélation, tel qu'il était attendu.

#### 7.4.4. *Envergure et limites de la méthode*

L'addition de bromure de vinylmagnésium ou de bromure de phénylalcynylmagnésium comme premier nucléophile, génère un accepteur de Michael (**376**) et une polymérisation s'ensuit probablement (schéma 58) puisqu'il en résulte une seule tache, à la ligne de base, de la chromatographie sur couche mince. La réaction utilisant le chlorure d'éthylmagnésium, disponible en solution dans le tétrahydrofurane, comme premier nucléophile sur le nitrile chiral dans le toluène fonctionne bien et démontre que le problème n'est pas dû au peu de tétrahydrofurane introduit avec le vinylmagnésium et l'alcynylmagnésium.

L'utilisation du dichlorure de vinylcérium comme second nucléophile a donné un produit équivalent à l'addition d'isomères de butène par RMN  $^1\text{H}$  et spectrométrie de masse à haute résolution. Il est notoire que ce dérivé est plus susceptible de former des produits secondaires<sup>8</sup>.

**Schéma 58.** Mécanisme possible de polymérisation lors de l'addition d'un nucléophile générant un accepteur de type Michael

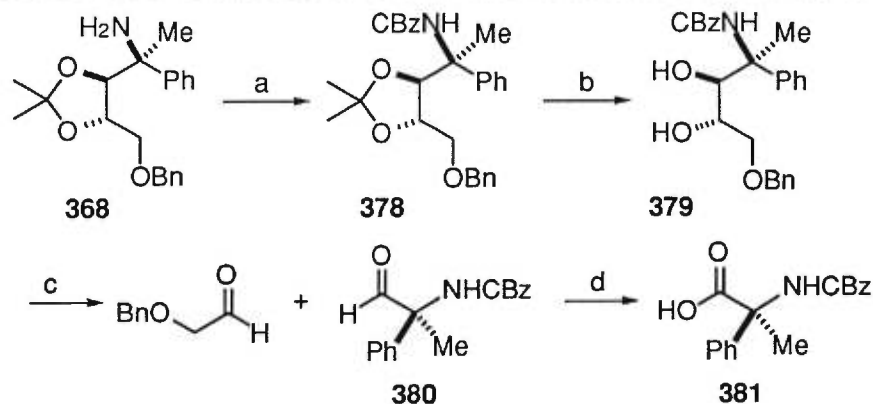


La méthode est très versatile malgré cette limite. Elle permet d'utiliser un seul équivalent du nucléophile le plus précieux en l'introduisant en premier lieu. Elle permet aussi de choisir la meilleure diastéréosélectivité possible pour une combinaison de nucléophiles donnée. Ces options sont rendues possibles parce que l'ordre d'addition des nucléophiles et l'énantiomère du support chiral peuvent être variés indépendamment. La méthode donne accès aux arylglycines et aux acides aminés contenant des groupements fonctionnels résistants en milieu basique et nucléophile. Contrairement aux méthodes dans lesquelles au moins une chaîne naturelle est forcément comprise dans le produit final, une variété nouvelle de combinaisons sont possibles. Il faut aussi souligner que le support chiral est préparé rapidement, dans de très bons rendements, sans purifications difficiles ou de mélanges de stéréoisomères. A l'instar de la méthode de Strecker, les produits obtenus ont des propriétés très différentes du produit de départ ce qui facilite énormément la purification.

#### 7.4.5. Méthode d'accès aux acides aminés quaternaires

Afin de montrer l'efficacité et la douceur des étapes de conversion de l'amine à un acide aminé quaternaire, l'amine 368, un synthon précurseur de la méthylphénylglycine, a été choisie pour cette séquence (schéma 59). La protection de l'amine par un groupement CBz est rendu possible grâce à l'utilisation de la base de Hunig dans un solvant non nucléophile. Dans d'autres conditions, l'amine primaire encombrée est trop lente à réagir et les autres nucléophiles du milieu détruisent l'électrophile. Le clivage de l'acétonide 378 s'effectue en conditions acides beaucoup plus douces que les conditions rapportées pour cliver un amide dans les autres méthodes de préparation d'acides aminés quaternaires (chapitre 5). Les conditions utilisées ici sont assez douces pour qu'un diol-1,2, un éther benzylique et un uréthane de l'alcool benzylique (des fonctions présentes dans le milieu réactionnel) restent intacts. Il est à noter que les fonctions alcools du diol pourraient être préservées pour différents buts synthétiques, comme la préparation de produits naturels comme les Mycestéricines<sup>9</sup>. Le diol-1,2 379 est filtré sur silice et clivé directement par le périodate de sodium. Le benzyloxyacétaldéhyde est éliminé par pompage sous vide poussé (0.05 mm Hg).

Schéma 59. Conversion de l'amine obtenue en un acide aminé quaternaire

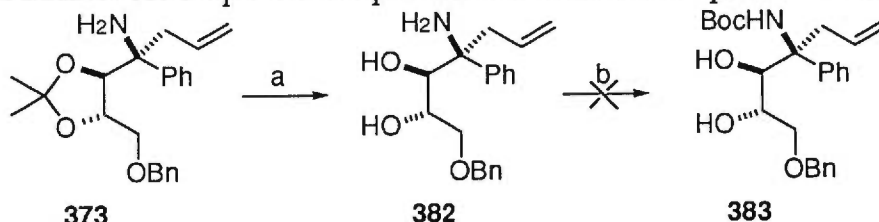


a) CBzCl; *i*-Pr<sub>2</sub>NEt; 95%. b) TsOH (2éq.); MeOH/H<sub>2</sub>O; 60 °C.  
c) NaIO<sub>4</sub>. d) KMnO<sub>4</sub>; 80% (3 étapes).

L'aldéhyde **380** est un synthon très versatile, tel que montré par Hegedus<sup>10</sup>. Ici, il est oxydé dans les conditions de Masamune<sup>11</sup> pour donner la (*S*)-méthylphénylglycine *N*-protégée **381** connue<sup>12</sup> dans un rendement de 80% après chromatographie sur silice.

Afin d'explorer une voie alternative permettant l'introduction d'un groupement BOC au lieu de CBz et de montrer qu'une oléfine résisterait aux conditions de clivage de l'acétonide, l'amine **378** est traitée avec 3 équivalents d'acide *p*-toluènesulfonique à 60 °C (schéma 60). L'amino diol **382** est récupéré par traitement en milieu basique dans un rendement supérieur à 90%. Le RMN <sup>1</sup>H indique que l'alcène ne s'est pas hydraté et démontre la douceur des conditions utilisées.

Schéma 60. Séquence de protections alternative pour introduire le BOC



a) TsOH (3éq.); MeOH/H<sub>2</sub>O; 60 °C; 90%. b) (BOC)<sub>2</sub>O; *i*-Pr<sub>2</sub>NEt.

La protection de la fonction amine de l'amino diol **382** avec un groupement BOC n'a pas été possible et l'utilisation de groupements tels que TrOC avant le clivage de l'acétonide serait l'alternative future appropriée pour la chaîne allyle ou d'autres dérivés sensibles à l'hydrogénation utilisée pour cliver un groupement CBz. Dans l'ensemble, les réactions fonctionnent avec de hauts rendements, la séquence illustrée au schéma 59 ne comprend pas de purifications difficiles et est applicable à des substrats fonctionnalisés.

## 7.5. Conclusion

Dans la seconde partie de cette thèse, une nouvelle réactivité a été découverte: l'alkylation de métalloécétimines à l'aide d'organotitanes. L'auxiliaire chiral optimal développé en première partie dérivé du 1,2-diphényléthanediol s'est montré peu sélectif pour cette transformation inédite. Le contrôle de la réaction d'addition d'organocériens sur une magnésiocétimine via un chélate bidentate a été préféré au chélate tridentate pour plus d'efficacité au niveau des rendements et des diastéréosélectivités. Le support chiral utilisé est disponible sous ses deux formes énantiomères et est préparé rapidement, dans de hauts rendements et sans problèmes d'isomères à séparer. Les rendements et diastéréosélectivités des additions diastéréosélectives sont excellents. Les amines correspondantes peuvent être transformées en acides aminés dans des conditions douces avec de très hauts rendements et tolèrent des fonctionnalités que très peu de méthodes de préparation d'acides aminés quaternaires tolèrent.

---

<sup>1</sup> Tamura, Y.; Annoura, H.; Fuji, M.; Yoshida, T.; Takeuchi, R.; Fujioka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4736-4746.

<sup>2</sup> L'aldéhyde désiré est préparé de la même façon que: Heitz, M. P.; Gelibert, F.; Miokowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3859-3860.

<sup>3</sup> Les produits d'additions via le titane n'ont pu être caractérisés étant donné les faibles rendements mais surtout la présence de contaminants inséparables.

<sup>4</sup> Les composés **98** et **99** ont été préparés par additions des organocériens correspondants comme seconds nucléophiles avec des diastéréosélectivités de 4 : 1 (70% isolé) et de 3.6 : 1 (68% isolé) respectivement.

<sup>5</sup> a) Kobayashi, Y.; Matsumoto, T.; Takemoto, Y.; Nakatami, K.; Ito, Y.; Kamijo, T.; Harada, H.; Terashima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2550-2555. b) Rossano, L. T.; Lo, Y. S.; Anzalone, L.; Lee, Y. -C.; Meloni, D. J.; Moore, J. R.; Gale, T. M.; Anett, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4967-4970. c) Baker, W. R.; Condon, S. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3277-3284.

---

<sup>6</sup> Hungerbuhler, E.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 687-702.

<sup>7</sup> Les deux énantiomères sont disponibles sur le marché ou peuvent être préparés à partir de l'acide tartrique: a) Mash, E.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 92-103, ou du mannitol: b) Haines, H. A.; Jenkins, C. S. *P. J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1972**, 273-276. c) Wiggins, L. F. *J. Chem. Soc.* **1946**, 13-14. d) Fischer, E. *Berichte*, **1895**, 1167-1171.

<sup>8</sup> a) Bartoli, G.; Bosco, M.; Van Beek, J.; Sambri, L.; Marcantoni, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2293-2296. b) Imamoto, T.; Takiyama, T.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Mamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-4398.

<sup>9</sup> Fujita, T.; Hamamichi, N.; Kiuchi, M.; Matsuzaki, T.; Kitao, Y.; Inoue, K.; Hirose, R.; Yoneta, M.; Sasaki, S.; Chiba, K. *J. Antibiotics*, **1996**, *49*, 846-853.

<sup>10</sup> Colson, P. -J.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5918-5924.

<sup>11</sup> Abiko, A.; Roberts, J. C.; Takemasa, T.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4537-4540.

<sup>12</sup> Obrecht, D.; Bohdal, U.; Broger, C.; Bur, D.; Lehmann, C.; Ruffieux, R.; Schonholzer, P.; Spiegler, C.; Muller, K. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 563-580.



## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

### *Notes générales*

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 781 entre deux plaques de NaCl pour les huiles (film) et sous forme d'une pastille de KBr pour les solides. Les bandes d'absorption majeures sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur des polarimètres Perkin-Elmer 241 et Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm. Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante et la concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masses exactes ont été déterminées sur le spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI) ou par «Fast Atom Bombardment» (FAB).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz) et Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité, de la constante de couplage s'il y a lieu, de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés en première approximation comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par les expériences de COSY et HMQC.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été réalisées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 5890 série II équipé d'un injecteur capillaire et d'un détecteur à ionisation de flamme. Les produits ont été injectés sur des colonnes capillaires DB-1, DB-1701 et DB-WAX en mode «split» avec les injecteurs et détecteurs à une température de 250 °C. La pression en tête de colonne est de 25 psi. Les conditions d'injections sont décrites de façon spécifique pour chacun des produits dans la partie expérimentale. Les analyses par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un système Waters 600E

muni d'un mélangeur automatique à basse pression pour quatre solvants sur deux colonnes de silice Water RCM 4  $\mu\text{m}$  bout-à-bout et sur Chiracel OD (Daicel Chemical Industries, LTD). Les signaux sont enregistrés à l'aide d'un détecteur UV Waters 486 à une longueur d'onde 254 nm. Les solvants d'élutions sont de qualité HPLC et sont préalablement filtrés sur une membrane Supelco de porosité 0.45  $\mu\text{m}$ .

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'azote ou d'argon. Les réactifs suivants sont distillés sous atmosphère inerte avant utilisation :  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{TMSCl}$ . Les solvants suivants ont été préalablement séchés et distillés sur sodium en présence de benzophénone : éther diéthylique, tétrahydrofurane, benzène, toluène et DME. La pyridine, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, la triéthylamine et l'hexane ont été distillés sur hydrure de calcium. L'acétone est séchée sur  $\text{CaSO}_4$  et la diisopropyléthylamine est séchée sur  $\text{KOH}$ . Les autres solvants utilisés sont de qualité réactif. Le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde et l'acétonitrile anhydres sont obtenus de chez Aldrich et sont utilisés sans purification supplémentaire. Les aldéhydes préparés (et le diol précurseur correspondant le cas échéant) sont utilisés bruts et ne sont pas caractérisés.

La chromatographie sur couche mince est effectuée à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur un support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : solution de molybdate d'ammonium et sulfate cérique (CAM) et solution aqueuse de permanganate de potassium. La chromatographie sur colonne est de type flash<sup>1</sup> et utilise un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63  $\mu\text{m}$ ; 230-240 mesh).

Lorsque l'échelle d'une réaction n'est pas précisée, c'est que cette dernière a été effectuée sur diverses échelles variant de 0.2 mmoles à 4 mmoles. Dans les tableaux, schémas, figures et équations, le mot conversion implique un rapport molaire établi par RMN  $^1\text{H}$  de la réaction avant purification. Afin

---

<sup>1</sup> Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

d'alléger le texte, la façon dont le rapport d'énantiomères ou de diastéréoisomères est établi est indiquée dans la partie expérimentale pour chaque produit de réaction.

## *Partie Experimentale I*

**Méthode générale 1:** Méthode générale de clivage oxydatif des alcènes aux composés carbonylés correspondants.

À une solution de l'alcène dans un mélange 4 : 1 acétone : eau est ajouté l'oxyde de N-méthylmorpholine (1.5 éq., 60% en solution dans l'eau) pour obtenir une solution de concentration finale de 0.3 M en alcène. Une quantité catalytique de tétr oxyde d'osmium (0.005 à 0.02 éq., solution 0.13 M dans l'eau) est ajoutée et le mélange réactionnel est agité jusqu'à ce que l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de bisulfite de sodium. Le mélange réactionnel est agité 2 heures pendant lesquelles une couleur brune se développe. Le mélange est concentré sous pression réduite jusqu'à une diminution d'environ 75% du volume initial, dilué avec un volume d'acétate d'éthyle équivalent à 5 fois le volume de l'acétone utilisée pour la réaction, puis de l'eau est ajoutée (5 : 1 acétate d'éthyle : eau) et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite une fois avec son volume d'acétate d'éthyle et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure et séchées sur du sulfate de sodium anhydre. Après pompage sous vide poussé (0.05 mmHg), le diol obtenu (> 100%) est utilisé directement dans la réaction subséquente. A une solution du diol dans un mélange 3 : 1 de tétrahydrofurane et d'eau afin d'obtenir une solution 0.1 M en diol est ajouté le périodate de sodium (1.5 à 2 éq.). La réaction devient laiteuse en moins de dix minutes. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ, le mélange réactionnel est dilué avec cinq fois son volume d'éther diéthylique et une fois son volume d'eau et les phases sont séparées. La phase étherée est lavée deux fois à l'eau, une fois à la saumure puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu est soumis à un vide poussé (0.05 mmHg) pendant au moins 90 minutes.

**Méthode générale 2:** Méthode générale pour l'addition de tributylallylétain.

À une solution de l'aldéhyde ou de la cétone (0.6 mmoles) dans le dichlorométhane (6 mL) à -10 °C est ajouté le bromure de magnésium étherate (610 à 770 mg, 2.4 à 3.0 mmoles, 4 à 5 éq.) en une seule portion. Après 10 minutes d'agitation à -10 °C, la suspension hétérogène est refroidie à -55 °C pour l'addition du tributylallylétain (0.72 - 0.9 mmoles, 1.2 - 1.5 éq.) goutte-à-goutte sur 30 secondes environ. La réaction est agitée 2 heures à -55 °C puis la réaction est arrêtée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (10 mL). Le mélange réactionnel est dilué à l'éther diéthylique (70 mL) et versé dans une ampoule à décanter. Le ballon est rincé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (20 mL) puis à l'éther diéthylique (20 mL) et ces phases sont versées dans l'ampoule à décanter. Au besoin, on ajoute de la solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% jusqu'à ce que les phases soient claires après agitation. La phase organique est séparée puis lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (25 mL) et à la saumure (25 mL). La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Un échantillon est prélevé pour analyse par RMN ou G.C. capillaire (l'analyse par G.C. se fait sur le mélange réactionnel brut soumis à des conditions d'acétylation:  $\text{Ac}_2\text{O}$  / pyridine = 1 / 2, 12 h, 25 °C) et le produit est chromatographié à moins qu'il n'en soit précisé autrement. Pour fins de comparaison, un mélange 1 : 1 des diastéréoisomères est préparé via l'addition de bromure d'allylmagnésium sur le composé carbonyle dans le tétrahydrofurane à 0 °C.

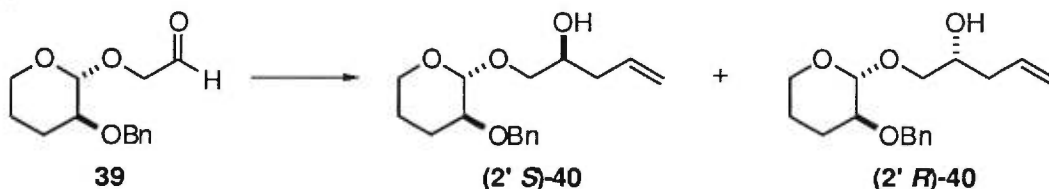
**Méthode générale 3:** Méthode générale pour l'addition des réactifs de Grignard.

À une solution de l'aldéhyde ou de la cétone (0.6 mmoles) dans le dichlorométhane (6 mL) à -10 °C est ajouté le bromure de magnésium étherate (610 à 770 mg, 2.4 à 3.0 mmoles, 4 à 5 éq.) en une seule portion. Après 10 minutes d'agitation à -10 °C, la suspension hétérogène est refroidie à -55 °C pour l'addition du réactif de Grignard (1.2 mmoles, 2 éq.) en solution dans l'éther diéthylique goutte-à-goutte sur 3 minutes environ. On laisse la température atteindre 0 °C. La réaction est arrêtée par l'addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (10 mL). Le mélange réactionnel est dilué à l'éther diéthylique (70 mL) et versé dans une ampoule à décanter. Le ballon est rincé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (20 mL) puis à l'éther diéthylique (20 mL) et ces phases sont versées dans l'ampoule à décanter. Au besoin, on ajoute de la solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% jusqu'à ce que les phases soient claires après agitation. La phase organique est séparée puis lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (25 mL) et à la saumure (25 mL). La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Un échantillon est prélevé pour analyse par RMN ou G.C. capillaire (l'analyse par G.C. se fait sur le mélange réactionnel brut soumis à des conditions d'acétylation:  $\text{Ac}_2\text{O} / \text{pyridine} = 1 / 2$ , 12 h, 25 °C) et le produit est chromatographié à moins qu'il n'en soit précisé autrement. Pour fins de comparaison, un mélange 1 : 1 des diastéréoisomères est préparé via l'addition du même réactif de Grignard sur le composé carbonyle dans le tétrahydrofurane à 0 °C.

**Méthode générale 4 :** Méthode générale de clivage des glycols monoprotégés. À une solution de l'alcool dans un mélange 3 : 1 tétrahydrofurane : diméthylformamide est ajouté le bromure de benzyle (1.1 éq.) puis l'hydrure de sodium (1.4 éq., 60% dans l'huile) en une seule portion. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ, le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (10 mL) et à l'éther diéthylique (50 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée 4 fois à l'eau (10 mL), une fois à la saumure (10 mL) et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite et les traces de bromure de benzyle sont enlevées par pompage sous vide poussé (0.05 mmHg). L'acétal obtenu est agité rapidement à la température de la pièce dans du méthanol (10 mL) et de l'acide sulfurique concentré (2-3 gouttes/100 mg de substrat) est ajouté. Le mélange réactionnel est immergé ensuite dans un bain à 80 °C jusqu'à ce que l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ (généralement de 30 à 60 minutes). Le mélange réactionnel est neutralisé au carbonate de potassium solide et est concentré sous pression réduite. L'huile obtenue est chromatographiée directement.

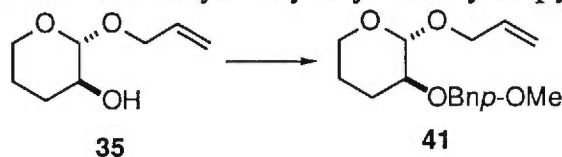


(2*R*,3*S*,2'*S*)-2-(2'-Hydroxypent-4'-ényloxy)-3-benzyloxytétrahydropyrane (2'*S* 40).



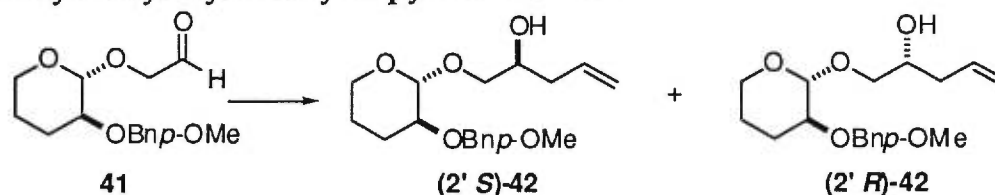
Méthode générale 3. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut (DB-1, 175 °C x 5 min puis taux de 1 °C/min,  $t_r$  (produit majoritaire) : 23.7 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 24.1 min) montre un rapport diastéréoisomérique de 6 à 9 : 1 dans le cas d'addition du réactif de Grignard. Le produit est chromatographié sur silice (30% acétate d'éthyle, 70% hexanes) pour donner une huile incolore (108.1 mg, 68%).

Méthode générale 2. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut (DB-1, 175 °C x 5 min puis taux de 1 °C/min,  $t_r$  (produit majoritaire) : 23.7 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 24.1 min) montre un rapport diastéréoisomérique de 55-65 : 1 (60 : 1 sur une échelle de 4 mmoles). Le produit est chromatographié sur silice (30% acétate d'éthyle, 70% hexanes) pour donner une huile incolore (1.146 g, 98%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.34 (30% acétate d'éthyle, 70% hexanes);  $[\alpha]_D^{22} +41.5^\circ$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.28 (m, 5H, Ph), 5.95-5.73 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.16-5.06 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.68 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.61 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 3.92-3.81 (m, 2H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.66 (dd,  $J = 2.9, 10.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.63 (dd,  $J = 7.5, 10.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.55-3.44 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.35-3.27 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.1 (s, l, 1H, OH), 2.27-2.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.05-1.45 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.24, 134.17, 128.21, 127.51, 127.48, 117.36, 102.61, 74.82, 73.67, 71.69, 69.78, 63.30, 37.75, 26.41, 22.72 ppm. IR (film) 3440, 3060, 3020, 2920, 2865, 1640, 1490, 1450, 1200, 1140, 1120, 1070, 1020, 960, 910, 730, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

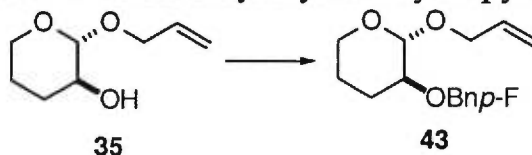
**(2*R*\*,3*S*\*)-2-Allyloxy-3-(4'-méthoxybenzyloxy)tétrahydropyrane (41).**

À une solution de l'alcool **35** (555 mg, 3.51 mmoles) dans le tétrahydrofurane (20 mL) et le diméthylformamide (4 mL) est ajouté l'hydrure de sodium (168 mg, 4.21 mmoles, 1.2 éq., 60% en suspension dans l'huile). Après dix minutes d'agitation, le bromure de *p*-méthoxybenzyle (1.06 g, 5.26 mmoles, 1.5 éq.) est ajouté en une seule portion. Lorsque la réaction n'avance plus, tel que déterminé par les intensités relatives des taches par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur), on ajoute une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (50 mL), dilue à l'eau (50 mL) et à l'éther diéthylique (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée trois fois à l'eau (30 mL) puis à la saumure (30 mL). La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes) pour donner une huile incolore (752 mg, 77%).  $R_f$  0.35 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.27 (m, 2H, Ph), 6.90-6.85 (m, 2H, Ph), 6.02-5.89 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.36-5.17 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.63 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.57 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.55 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 4.33-4.26 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.08-4.01 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.89-3.84 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54-3.47 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.36-3.31 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 1.97-1.82 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.73-1.64 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.48-1.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.05, 134.36, 130.71, 129.17, 116.66, 113.65, 100.02, 73.85, 71.19, 68.30, 62.00, 55.15, 25.41, 22.02 ppm; IR (film) 3040, 2900, 2830, 1595, 1495, 1230, 1060, 1010, 805  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  277.1432 (-0.8 mmu dév. (-2.8 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$  (M-H) : 277.1440.

(2*R*\*,3*S*\*,2'*S*'\*)-2-(2'-Hydroxypent-4'-ényloxy)-3-(4''-méthoxybenzyloxy)tétrahydropyrane (2'*S*'-42).

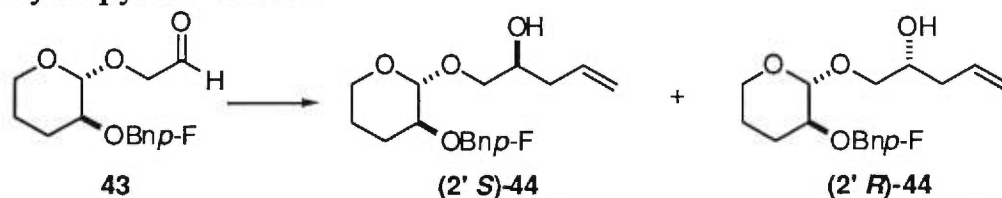


Méthode générale 2. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 30 : 1 (produit majoritaire: 2.85 ppm (s, 1H, OH), produit minoritaire: 3.15 ppm (s, 1H, OH)). Le produit est chromatographié sur silice (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes puis 33% acétate d'éthyle, 66% hexanes) pour obtenir une huile incolore (150.1 mg, 95%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.56 (40% acétate d'éthyle, 60% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.25 (m, 2H, Ph), 6.94-6.85 (m, 2H, Ph), 5.92-5.78 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.15-5.07 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.61 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.44 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, OCHO), 3.91-3.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ , CHOH), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 (dd,  $J = 2.9, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.60 (dd,  $J = 7.5, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.54-3.44 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.33-3.28 (m, 1H, CHOBn), 2.85 (l, 1H, OH), 2.28-2.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 2.02-1.94 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.84-1.74 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.67-1.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.10, 134.26, 130.43, 129.21, 117.43, 113.70, 102.72, 74.42, 73.69, 71.29, 69.76, 63.33, 55.17, 37.67, 26.35, 22.64 ppm; IR (film) 3450(l), 3080, 2940, 2870, 1610, 1520, 1245, 1080, 1030, 820  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  321.1689 (-1.3 mmu dév. (-4.0 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_5$  (M-H) : 321.1702.

**(2*R*\*,3*S*\*)-2-allyloxy-3-(4'-fluorobenzoyloxy)tétrahydropyrane (43).**

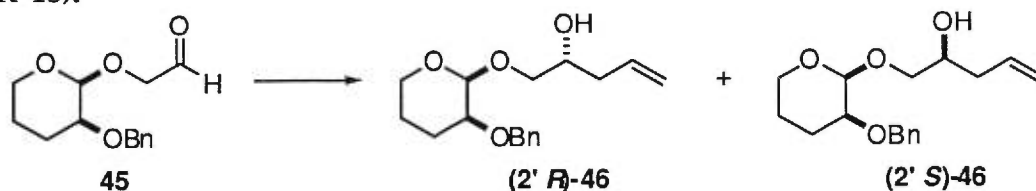
À une solution de l'alcool **35** (550 mg, 3.48 mmoles) dans le tétrahydrofurane (20 mL) et le diméthylformamide (4 mL) est ajouté en une seule portion l'hydrure de sodium (167 mg, 4.17 mmoles, 1.2 éq., 60% en suspension dans l'huile). Après dix minutes d'agitation, le bromure de *p*-fluorobenzyle (477  $\mu$ L, 3.83 mmoles, 1.1 éq.) est ajouté en une seule portion. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ, on ajoute une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (30 mL), on dilue à l'eau (50 mL) et à l'éther diéthylique (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée trois fois à l'eau (30 mL), à la saumure (30 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes) pour donner une huile incolore (764 mg, 83%).  $R_f$  0.42 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.30 (m, 2H, Ph), 7.06-6.98 (m, 2H, Ph), 6.01-5.88 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.32 (dd,  $J = 1.7, 17.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$  (*trans* au H)), 5.19 (dd,  $J = 1.3, 10.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$  *cis* au H), 4.66 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.55 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 4.30 (ddt,  $J_t = 1.5$  Hz,  $J_d = 13.0$  Hz,  $J_d = 5.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.05 (ddt,  $J_t = 1.4$  Hz,  $J_d = 13.0$  Hz,  $J_d = 5.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.90-3.82 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.54-3.47 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.36-3.31 (m, 1H,  $\text{CHOBN}$ ), 2.02-1.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.74-1.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.39, 160.95, 134.28, 129.29, 129.21, 116.71, 115.13, 114.92, 100.00, 74.35, 70.86, 68.32, 62.07, 25.50, 22.07 ppm; IR (film) 3040, 2900, 2850, 1595, 1500, 1215, 1070, 1025, 815  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  265.1229 (-1.1 mmu dév. (-4.1 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (M-H) : 265.1240.

(2*R*\*,3*S*\*,2'*S*'\*)-3-(4''-Fluorobenzoyloxy)-2-(2'-hydroxypent-4'-ényloxy)-  
tétrahydropyrane (2'*S* 44).



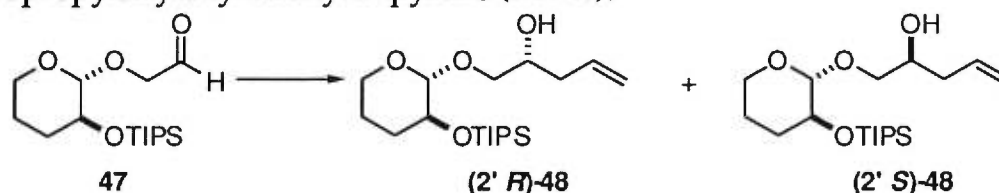
Méthode générale 2. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 28 : 1 (produit majoritaire: 3.10 (s, 1H, OH), produit minoritaire: 2.79 (s, 1H, OH)) et une conversion supérieure à 98%. Le produit est chromatographié sur silice (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes puis 33% acétate d'éthyle, 67% hexanes) pour donner une huile incolore (136 mg, 94%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.60 (40% acétate d'éthyle, 60% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.27 (m, 2H, Ph), 7.06-6.98 (m, 2H, Ph), 5.92-5.77 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.15-5.08 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.64 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.58 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 3.92-3.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ,  $\text{CHOH}$ ), 3.72 (dd,  $J = 2.9, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.60 (dd,  $J = 7.5, 11.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.54-3.47 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.38-3.28 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.1 (l, 1H, OH), 2.28-2.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 2.05-1.96 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.85-1.74 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.68-1.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.22 ( $J = 246$  Hz), 134.19, 129.28 ( $J = 8.1$  Hz), 117.48, 115.23, 115.02, 102.64, 74.87, 73.71, 70.98, 69.73, 63.32, 37.66, 26.38, 22.64 ppm; IR (film) 3450(l), 3080, 2920, 2880, 1640, 1600, 1510, 12205, 1075, 1030, 825  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  311.1676 (1.7 mmu dév. (5.6 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{F}$  (M+H) : 311.1659.

(2*S*\*,3*S*\*,2'*R*'\*)-3-Benzoyloxy-2-(2'-hydroxypent-4'-ényloxy)tétrahydropyrane  
(2'*R* 46).



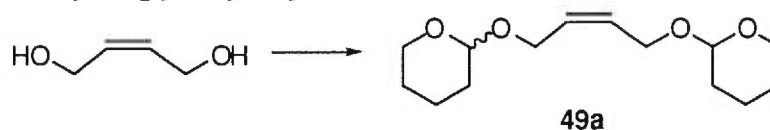
Méthode générale 3. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 3 à 4 : 1 (DB-1701, 183 °C x 2 min puis taux de 1 °C/min,  $t_r$  (produit majoritaire) : 27.3 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 27.0 min). Le produit est chromatographié sur silice (30% acétate d'éthyle, 70% hexanes) pour donner une huile incolore (210.3 mg, 74%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.40 (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.27 (m, 5H, Ph), 5.92-5.79 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.16-5.08 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.79 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, OCHO), 4.64 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.96-3.49 (m, 6H, CHOR et  $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 2.63 (*l*, 1H, OH), 2.33-2.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.91-1.84 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.72-1.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.19, 134.40, 134.21, 128.34, 127.61, 117.23, 97.70, 75.19, 72.52, 70.71, 69.47, 59.51, 37.82, 24.39, 23.94 ppm; IR (film) 3460 (*l*), 3080, 3040, 2940, 2880, 1640, 1490, 1450, 1150, 1080, 1020, 900, 730, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  291.1605 (0.9 mmu dév. (3.0 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4$  (M-H) : 291.1596.

**(2*R*\*,3*S*\*,2'*R*')-2-(2'-Hydroxypent-4'-ènnyloxy)-3-triisopropylsilyloxytétrahydropyrane (2'*R* 48).**



Méthode générale 3. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 2.9 : 1 (DB-1701, 180 °C taux de 1 °C/min,  $t_r$  (produit majoritaire) : 19.7 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 20.0 min). Le produit est chromatographié sur silice pour donner une huile incolore (169.2 mg, 94%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.29 (10% acétate d'éthyle : 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.95-5.71 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.13-5.03 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.29 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H, OCHO), 3.86-3.76 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ , CHOH), 3.70-3.55 (m, 2H, CHOSi,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.52-3.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 2.83 (s, 1H, OH), 2.01-1.26 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ , 1.04 (s, 21H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.38, 117.36, 104.08, 72.94, 69.95, 68.94, 63.31, 37.88, 29.96, 22.57, 17.95, 12.35 ppm; IR (film) 3437 (l), 2940, 2865, 1640, 1465, 1385, 1200, 1130, 1050, 880, 800, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

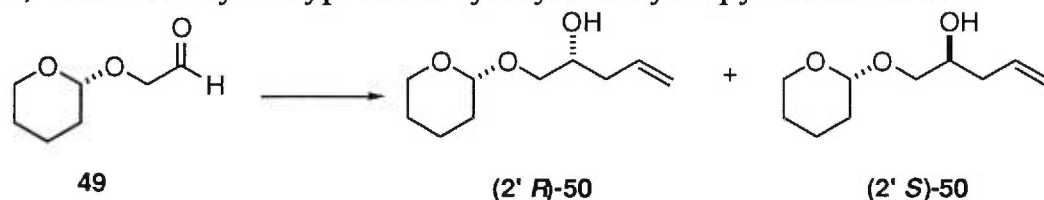
**Z-1,4-Di(2-tétrahydropyranyloxy)but-2-ène (49a).**



À une solution de 1,4-butène diol commercial (1 mL, 12.14 mmoles) et de dihydropyrane (4.8 mL, 53.0 mmoles, 4.4 éq.) dans le dichlorométhane (100 mL) est ajouté l'acide camphorsulfonique (125 mg, 0.05 éq.) en une seule portion. Après 1 heure, l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ. La solution violacée est traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (20 mL) et la solution devient alors jaune. Le mélange réactionnel est dilué à l'éther diéthylique (50 mL). Les phases sont séparées, la phase organique est lavée à l'hydroxyde de sodium 0.1 M (20 mL), à l'eau (20 mL) puis à la saumure (20 mL). La phase organique est séchée sur

du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (13% acétate d'éthyle, 87% hexanes puis 20% acétate d'éthyle, 80% hexanes) pour donner un liquide incolore consistant en un mélange 9 : 1 des diastéréoisomères (3.05 g, 11.9 mmoles, 98%).  $R_f$  0.36 (14% acétate d'éthyle, 86% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Mélange des diastéréoisomères)  $\delta$  5.74 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.59-4.57 (m, 2H,  $\text{OCHO}$ ), 4.28-4.20 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 4.11-4.03 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$ ), 3.86-3.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.50-3.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 1.85-1.43 (m, 12H,  $\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Mélange des diastéréoisomères)  $\delta$  129.00, 97.82, 62.68, 61.97, 30.47, 25.31, 19.28 ppm; IR (film) 2960, 2880, 1455, 1445, 1390, 1355, 1320, 1265, 1205, 1125, 1030, 910, 875, 820, 605  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  257.1737 (-1.5 mmu dév. (-5.9 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4$  (M+H) : 257.1752.

**(2*R*\*,2*R*\*)-2-(2'-Hydroxypent-4'-ényloxy)tétrahydropyrane (2'*R* 50).**

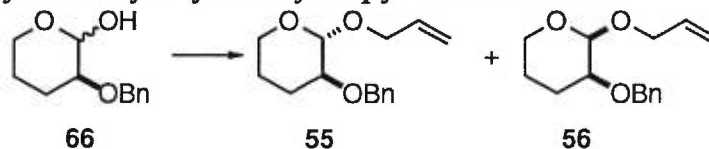


Méthode générale 2. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 3.9 : 1 (produit majoritaire: 3.76 (dd,  $J = 3.1, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), produit minoritaire: 3.65 (dd,  $J = 4.1, 7.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ )). Le résidu est chromatographié sur silice (30% acétate d'éthyle, 70% hexanes) pour donner une huile incolore (111.3 mg, 66%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.46 (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.92-5.78 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.16-5.06 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.57 (m, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 3.93-3.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$  et  $\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.76 (dd,  $J = 3.1, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.57-3.48 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.40 (dd,  $J = 3.1, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ) 2.7 (l, 1H, OH), 2.30-2.22 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.87-1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.65-1.50 (m, 4H,  $\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.26, 117.34, 99.91, 72.09, 69.78, 62.82, 37.86, 30.52, 25.13, 19.71 ppm; IR (film) 3460 (l), 3090, 2960,



2880, 1735, 1645, 1455, 1205, 1140, 1070, 1040, 910, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  187.1347 (1.3 mmu dév. (6.8 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3$  (M+H) : 187.1334.

**(3S)-2-Allyloxy-3-benzyloxytétrahydropyrane (55 et 56) :**

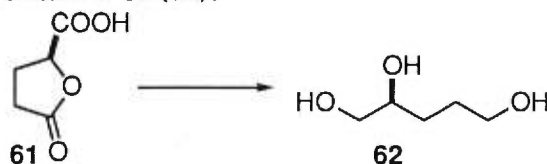


À une solution de la lactole 66 (1.95 g, 9.36 mmoles) agitée vigoureusement à température de la pièce dans l'alcool allylique (15 mL) est ajouté l'acide sulfurique concentré (4 gouttes). Le ballon réactionnel est immergé dans un bain préchauffé à 80 °C et la solution homogène est agitée pour une période de 40 minutes. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et neutralisé au carbonate de potassium solide anhydre. Les sels sont filtrés et lavés à l'éther diéthylique puis le tout est concentré sous pression réduite. Le mélange d'allylepyranosides est filtré sur gel de silice (6 cm) (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes) pour donner un liquide incolore consistant en un mélange des diastéréoisomères (2.23 g, 94 %). Alternativement, le mélange des diastéréoisomères peut-être est distillé (85-90%). La chromatographie permet d'obtenir une fraction pure de chaque diastéréoisomère aux fins analytiques.

**(2R,3S)-2-Allyloxy-3-benzyloxytétrahydropyrane (55) :** P. éb. 114-116 °C (0.15 mmHg);  $R_f$  0.18 (5% acétate d'éthyle, 95% hexanes);  $[\alpha]_D^{21}$  57.9° ( $c$  1.65,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 6.05-5.83 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.35-5.14 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.69 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.61 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 4.28 (dd,  $J = 12.8, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.03 (dd,  $J = 12.8, 5.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.89-3.78 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.55-3.44 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.37-3.30 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 2.01-1.38 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.60, 134.30, 128.19, 127.52, 127.36, 116.64, 99.92, 74.21, 71.51, 68.27, 61.97, 25.39, 22.00 ppm; IR (film) 3080, 3065, 3030, 2940, 2870, 1645, 1495, 1455, 1205, 1090, 1030, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  247.1326 (0.8 mmu dév. (3.3 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$  (M-H) : 247.1334.

(2*S*,3*S*)-2-Allyloxy-3-benzyloxytétrahydropyrane (56) : P. éb. 114-116 °C (0.15 mmHg);  $R_f$  0.22 (5% acétate d'éthyle, 95% hexanes);  $[\alpha]_D^{22} +59.3$  ( $c$  0.83,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 5H, Ph), 6.03-5.93 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.39-5.19 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.84 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, OCHO), 4.63 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.25 (ddt,  $J_t = 1.5$  Hz,  $J_d = 5.1$  Hz,  $J_d = 13.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.06 (ddt,  $J_t = 1.3$  Hz,  $J_d = 6.2$  Hz,  $J_d = 13.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.76-3.69 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.52-3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}} + \text{CHOBN}$ ), 1.93-1.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 1.69-1.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.53, 134.40, 128.23, 127.57, 127.46, 117.08, 95.80, 75.00, 70.49, 67.74, 59.17, 24.65, 24.08 ppm; IR (film) 3030, 2940, 2870, 1495, 1450, 1195, 1070, 1025, 725, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  247.1313 (-2.1 mmu dév. (-8.6 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$  (M-H) : 247.1334.

(2*S*)-2,5-Dihydropentan-1-ol (62).



À une solution de borane-diméthylsulfure (45.4 mL, 10.2 M, 0.463 mole, 2.2 éq.) et de triméthyle borate (59 mL, 0.52 mole, 2.5 éq.) à 0 °C dans le tétrahydrofurane (250 mL) est ajoutée goutte-à-goutte, sur 45 minutes, une suspension de la carboxy-lactone<sup>1</sup> 61 (27 g, 0.207 mole) dans le tétrahydrofurane (75 mL). Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, le bain de glace est retiré et la réaction est agitée pendant la nuit. La solution est refroidie à 0 °C pour l'ajout graduel de méthanol (75 mL) et le tout évaporé sous pression réduite. Le triméthylborate est ensuite coévaporé avec trois portions successives de méthanol (75 mL) pour laisser une huile jaune qui est adsorbée sur gel de silice (10% méthanol, 90% chloroforme) ou déposée sur une colonne de gel de silice. Les impuretés sont éluées avec un éluant composé de 75% acétate d'éthyle, 25% hexanes, puis le triol<sup>2</sup> 62 est élué avec un mélange 15% méthanol, 85% dichlorométhane. L'huile jaune pâle (17.56 g, 69% à partir de l'acide L-glutamique) est utilisée directement dans la réaction subséquente, alors qu'une partie est rechromatographiée aux fins

<sup>1</sup> Ravid, U.; Silverstein, R.M.; Smith, L.R. *Tetrahedron*, 1978, 34, 1449-1452.

<sup>2</sup> Katsura, H. *Nippon Kagaku Zasshi*, 1956, 77, 1789-1792.

analytiques. Une huile incolore est obtenue. Ses propriétés sont cohérentes avec les données de la littérature: P.é. 130-136 °C (0.02 mmHg), P.é. (litt.<sup>2</sup>) : 115-136 °C (0.01 mmHg);  $R_f$  0.33 (15% méthanol, 85% chloroforme);  $[\alpha]_D^{23}$  -15.6° ( $c$  0.97, EtOH 95%), litt.<sup>2</sup>  $[\alpha]_D^{20}$  -11.6° (EtOH 94%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.90 (s, 3H, OH), 3.62-3.54 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OH et CHOH), 3.50-3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.73-1.52 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.44-1.35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  73.12, 67.34, 63.03, 30.89, 29.78 ppm; IR (film) 3330 (*l*), 2940, 2870, 1650, 1420, 1340, 1055, 875, 610 cm<sup>-1</sup>.

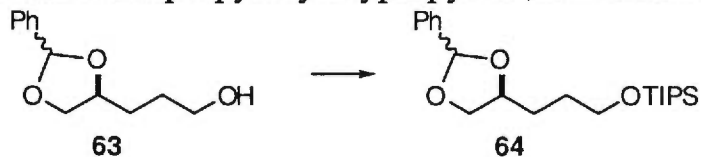
**(4S)-4-(3'-Hydroxypropyle)-2-phényle-1,3-dioxolane (63).**



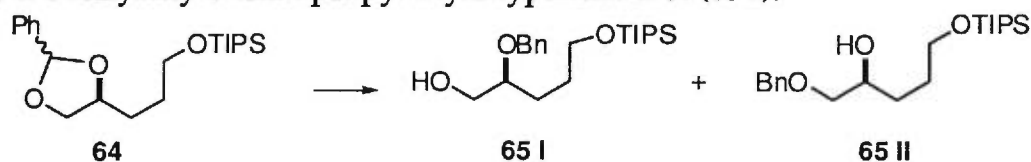
À une solution du triol **62** (1.926 g, 16.03 mmoles) dans le sulfoxyde de diméthyle (23 mL) et le benzène (200 mL) est ajoutée la benzaldéhyde (1.96 mL, 19.23 mmoles, 1.2 éq.) et l'hydrate de l'acide *p*-toluènesulfonique (300 mg, 1.6 mmoles, 0.01 éq.). Le mélange est porté à reflux sous un appareil de Dean-Stark. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ, la réaction est refroidie et diluée à l'éther diéthylique (100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (100 mL). Les phases sont séparées, puis la phase organique est lavée 2 fois à l'hydroxyde de sodium 0.1 M (50 mL), une fois à l'eau (100 mL) et finalement à la saumure (50 mL) puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est filtré sur silice (6 cm, 40% acétate d'éthyle, 60% hexanes) pour donner un liquide visqueux incolore comprenant le mélange d'acétals qui n'ont pas été séparés (2.25 g, 10.75 mmoles, 67%).  $R_f$  0.28 (50% acétate d'éthyle, 50% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Produit majoritaire  $\delta$  7.38-7.34 (m, 5H, Ph), 5.79 (s, 1H, OCHO), 4.08 (dd,  $J = 6.9, 6.7$  Hz, 1H, HCHO<sub>cycle</sub>), 3.64-3.56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OH, CHO, HCHO<sub>cycle</sub>), 2.36 (*l*, 1H, OH), 1.77-1.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Produit majoritaire  $\delta$  137.40, 129.03, 128.07, 126.34, 103.78, 76.90, 69.79, 62.06, 29.67, 28.70 ppm; IR (film) 3425 (*l*), 3020, 2940, 2870, 1455, 1400,

1375, 1215, 1085, 1055, 910, 750, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  208.1106 (0.7 mmu dév. (3.1 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$  : 208.1099.

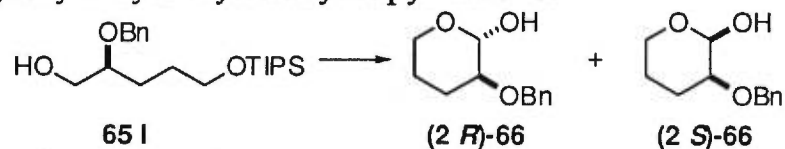
**(4S)-2-Phényle-4-(3'-triisopropylsilyloxypropyle)-1,3-dioxolane (64).**



À une solution de l'alcool 63 (2.99 g, 14.36 mmoles) dans le dichlorométhane (70 mL) sont ajoutés la triéthylamine (10 mL, 71.8 mmoles, 5 équ.) et le trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle (4.4 mL, 16.5 mmoles, 1.15 équ.). Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ, le mélange réactionnel est dilué à l'éther diéthylique (250 mL) et avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée 2 fois avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (100 mL), puis à la saumure (50 mL). Les phases sont séparées puis la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Les traces de triéthylamine sont enlevées par une nuit de pompage sous vide poussé (0.05 mmHg) pour donner un liquide jaunâtre (5.31 g, 14.35 mmoles, 100%) qui est utilisé directement dans la réaction subséquente. La chromatographie sur gel de silice (4% acétate d'éthyle, 96% hexanes) d'un aliquot prélevé pour des fins analytiques permet de retrouver 94% de l'échantillon prélevé pour donner un liquide incolore consistant en un mélange d'acétals.  $R_f$  0.45 (4% acétate d'éthyle, 96% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Produit majoritaire  $\delta$  7.42-7.36 (m, 5H, Ph), 5.83 (s, 1H, OCHO), 4.13 (dd,  $J = 6.9, 6.7$  Hz, 1H,  $\text{HCHO}_{\text{cycle}}$ ), 3.79-3.70 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , CHO,  $\text{HCHO}_{\text{cycle}}$ ), 1.87-1.60 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.18-1.03 (m, 21H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Produit majoritaire  $\delta$  137.86, 129.04, 128.16, 126.52, 103.88, 77.17, 70.01, 62.91, 29.86, 29.06, 17.91, 11.90 ppm; IR (film) 3015, 2940, 2860, 1460, 1380, 1215, 1090, 1060, 870, 745, 670  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  364.2474 (4.0 mmu dév. (11.0 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$  : 364.2434.

**(2S)-2-Benzyloxy-5-triisopropylsilyloxy-pentan-1-ol (65 I).**

À une solution du mélange des acétals **64** (7.187 g, 19.55 mmoles) dans le dichlorométhane (175 mL) à -78 °C est ajoutée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (44 mL, 44 mmoles, 2.2 éq., 1 M dans l'hexanes) sur 20 minutes. On laisse la réaction se réchauffer à température ambiante sur une période de 4 heures puis on refroidit à 0 °C pour l'addition d'une solution aqueuse 0.5 M de sel de Rochelle (150 mL) sur 30 minutes et puis l'addition d'éther diéthylique (250 mL). L'agitation est poursuivie jusqu'à ce que les phases soient claires. Les phases sont séparées, la phase organique est lavée au sel de Rochelle (100 mL), à l'eau (100 mL) et à la saumure (50 mL). La chromatographie sur silice (17% acétate d'éthyle, 83% hexanes) permet de séparer complètement les régioisomères (**65 I**: **65 II**), initialement présents dans un rapport de 23 : 1, pour donner l'alcool primaire **65 I** sous forme d'huile incolore (5.485 g, 76%).  $R_f$  0.36 (17% acétate d'éthyle, 83% hexanes);  $[\alpha]_D^{23} +10.7$  ( $c$  0.91,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.29 (m, 5H, Ph), 4.64 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.55 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.72-3.55 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ,  $\text{CHOCH}_2\text{Ph}$ ), 2.04 (l, 1H, OH), 1.74-1.54 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.12-0.98 (m, 21H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.40, 128.33, 127.64, 127.59, 79.51, 71.32, 64.21, 63.12, 28.57, 26.96, 17.91, 11.90 ppm; IR (film) 3420 (l), 3020, 2950, 1455, 1380, 1095, 1060, 875, 725, 670  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  335.2372. (-3.4 mmu dév. (-10.1 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}$  (M- $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 335.2406.

**(3S)-3-Benzyloxy-2-hydroxytétrahydropyrane (66).**

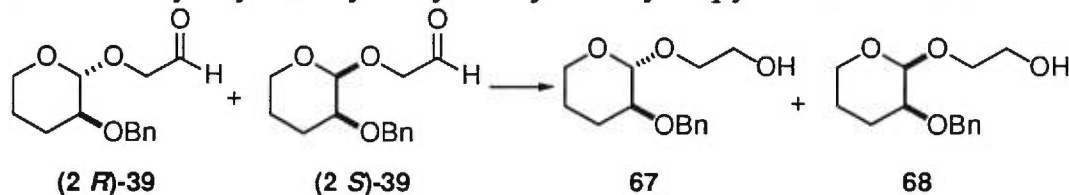
Oxydation : À une solution refroidie à -78 °C de chlorure d'oxalyle fraîchement distillé (1.08 mL, 12.6 mmoles, 1.2 éq.) dans le dichlorométhane (100 mL) est ajouté le sulfoxyde de diméthyle (1.87 mL, 26.3 mmoles, 2.5 éq.)

sur 90 secondes. On note l'évolution de gaz. Après 30 minutes, une solution de l'alcool **65 I** (3.89 g, 10.5 mmoles) dans de dichlorométhane à -78 °C (10 mL) est transférée par canule sur 15 minutes pendant lesquelles le mélange réactionnel devient laiteux. Après un 30 minutes supplémentaires, la triéthylamine (7.3 mL, 52.6 mmoles, 5 éq.) est ajoutée sur 10 minutes pendant lesquelles le mélange réactionnel devient limpide puis laiteux à nouveau. On laisse alors la réaction se réchauffer à 0 °C puis le mélange réactionnel est dilué à l'éther diéthylique (300 mL) et à l'eau (150 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5% (100 mL), deux fois à l'eau (100 mL) et à la saumure (100 mL) et directement concentrée sous pression réduite (la température du bain n'excédant pas 30-35 °C). Le résidu est utilisé immédiatement dans la réaction suivante après un pompage sous vide poussé (0.05 mmHg) de 30 minutes.

Lactolisation : À une solution refroidie à 0 °C de l'aldéhyde précédent dans l'acétonitrile (40 mL) est ajoutée une solution aqueuse d'acide fluorhydrique à 48% (4 mL) goutte-à-goutte. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ (150 min), le mélange réactionnel est neutralisé jusqu'à pH 7-8 avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (75 mL) et dilué à l'acétate d'éthyle (300 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (100 mL), à l'eau (100 mL), à la saumure (50 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre puis concentrée sous pression réduite. La pâte cireuse blanche ainsi obtenue est triturée dans un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (1 : 2) pour donner un mélange des lactoles sous forme de poudre ou de flocons, blancs ou beiges, dans un rendement autour de 90% (1.95 g) à partir de l'alcool **65 I**. P.f. : 57-59 °C;  $R_f$  0.34 (40% acétate d'éthyle, 60% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.26 (m, 5H, Ph), 4.77 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, OCHO), 4.71 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.67 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.98-3.93 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.37-3.30 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.33-3.25 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.24 (l, 1H, OH), 2.08-1.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 2.08-1.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.49, 128.27, 127.71, 127.48, 96.58, 75.96, 70.75, 63.44, 24.27, 23.02 ppm; IR (KBr) 3420 (l), 3040, 2950, 2860, 1450, 1400, 1195, 1090, 1055, 1005,

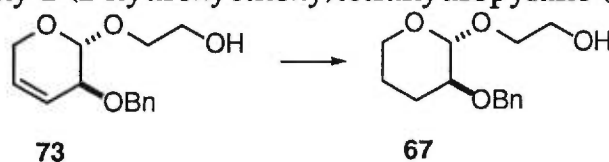
975, 745, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  207.1012 (-0.9 mmu dév. (-4.4 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3$  (M-H) : 207.1021.

**(3S)-3-Benzoyloxy-2-(2-hydroxyéthoxy)tétrahydropyrane (67 et 68) :**

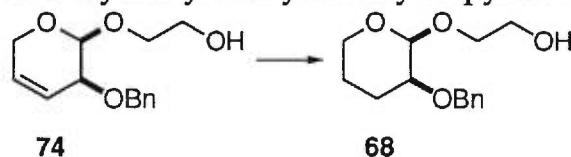


Par réduction de l'aldéhyde obtenu par la séquence à partir de l'acide L-glutamique: À une solution du mélange d'aldéhydes **39 trans** et **39 cis** (2.1 g, 8.4 mmoles, 2 : 1 *trans* : *cis*) préparés par la méthode générale 1 à partir du mélange des alcènes **55** et **56**, dans l'éther diéthylique (50 mL) à 0 °C est ajouté l'hydrure de lithium et d'aluminium (165 mg, 4.35 mmoles, 0.52 éq.) en une seule portion. Après 10 minutes, le bain de glace est enlevé et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 minutes. L'arrêt de la réaction est effectué par l'addition très lente d'une solution aqueuse 0.5 M de sel de Rochelle (100 mL) à 0 °C puis l'addition d'éther diéthylique (50 mL). Le bain de glace est retiré et la réaction est agitée vigoureusement jusqu'à ce que les phases soient claires. Les phases sont séparées, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (50 mL), de l'eau (50 mL), de la saumure (25 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite pour donner un mélange 2 : 1 des acétals **67** et **68** sous forme d'huile incolore (2.1 g, 93% à partir du mélange des alcènes **55** et **56**). Le résidu est chromatographié sur gel de silice (60% acétate d'éthyle, 40% hexanes) pour donner l'acétal **67** sous forme d'huile incolore (1.15 g, 51%) et l'acétal **68** sous forme d'huile incolore (625 mg, 28%). À ce point la pureté énantiomère peut être évaluée par HPLC sur colonne chirale à l'aide du composé *cis* et s'est révélée être de 95% (Chiralcel OD, 10% *i*-PrOH, 90% hexanes, 1 mL/min,  $t_r$  (*trans*) : 8.3 min,  $t_r$  (*cis* produit majoritaire) : 12.1 min,  $t_r$  (*cis* produit minoritaire) : 15.9 min).



**(2R,3S)-3-Benzyloxy-2-(2-hydroxyéthoxy)tétrahydropyrane (67).**

Par hydrogénation via la séquence à partir de l'arabinose : À une solution de l'alcène **73** (1.04 g, 4.09 mmoles) dans l'éthanol 95% (25 mL) est ajouté le mélange commercial 5% de palladium sur charbon (10 mg) après que le système ait été purgé à l'argon. Le mélange réactionnel est purgé à l'hydrogène et agité fortement sous la pression du ballon pendant 7 heures. Lorsque le produit de départ disparaît par chromatographie sur couche mince (en utilisant le permanganate de potassium comme révélateur), le catalyseur est filtré sur célite et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est soumis au pompage sous vide poussé (0.05 mmHg) pour donner le tétrahydropyrane **67** sous forme d'une huile incolore (1.04 g, quantitatif).  $R_f$  0.48 (70% acétate d'éthyle, 30% hexanes);  $[\alpha]_D^{22} +41.9^\circ$  ( $c$  1.25,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.28 (m, 5H, Ph), 4.68 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.63 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.48 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 3.92-3.85 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.85-3.80 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.77-3.71 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.56-3.49 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.37-3.32 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 2.5 (l, 1H, OH), 2.04-2.00 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 1.86-1.79 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 1.68-1.61 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 1.60-1.49 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.45, 128.29, 127.56, 127.52, 102.52, 74.90, 71.65, 71.10, 63.18, 62.03, 26.27, 22.63 ppm; IR (film) 3460 (l), 3030, 2940, 2870, 1495, 1450, 1195, 1070, 870, 730, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  253.1457 (1.7 mmu dév. (6.8 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4$  (M+H) : 253.1440.

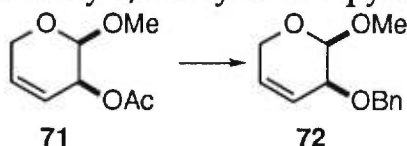
**(2S,3S)-3-Benzyloxy-2-(2-hydroxyéthoxy)tétrahydropyrane (68).**

Par hydrogénation via la séquence à partir de l'arabinose : Le même protocole d'hydrogénation (voir composé **73** vers composé **67**) est appliqué au composé *cis* **74** (167 mg) qui donne l'alcool **68** sous la forme d'une huile



incolore (168 mg, quantitatif). La pureté énantiomère s'est avérée supérieure à 99% par HPLC (Chiralcel OD, 10% *i*-PrOH, 90% hexanes, 1 mL/min,  $t_r$  (*trans*) : 8.3 min,  $t_r$  (*cis* produit majoritaire) : 12.1 min,  $t_r$  (*cis* produit minoritaire) : 15.9 min).  $R_f$  0.37 (70% acétate d'éthyle, 30% hexanes);  $[\alpha]_D^{22}$  -71.2° (*c* 0.83, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Ph), 4.80 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHO), 4.65 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.85-3.65 (m, 5H, CH<sub>2</sub>O<sub>cycle</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.54-3.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O<sub>cycle</sub>, CHOBn), 2.96 (s, 1H, OH), 1.90-1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O<sub>cycle</sub>), 1.71-1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O<sub>cycle</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.13, 128.37, 127.70, 127.67, 97.94, 75.23, 70.73, 70.41, 61.84, 59.44, 24.43, 23.91 ppm; IR (film) 3450 (*l*), 3040, 2940, 2870, 1495, 1450, 1210, 1140, 1080, 990, 905, 730, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 253.1453 (1.3 mmu dév. (5.1 ppm)) calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> (M+H) : 253.1440.

**(2*R*,3*S*)-3-Benzoyloxy-2-méthoxy-2,3-dihydro-5*H*-pyrane (72).**

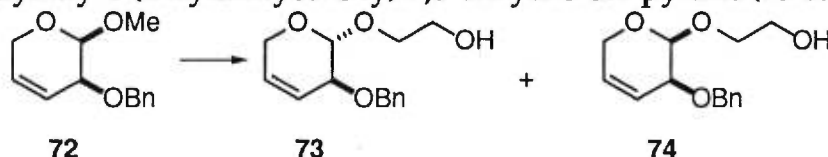


À une solution de l'acétate allylique (843 mg, 4.83 mmoles), obtenu selon une séquence connue<sup>3</sup>, dans le tétrahydrofurane (8 mL) à -20 °C est ajouté une solution 1.5 M de méthyllithium (7.1 mL, 10.6 mmoles, 2.2 éq.) dans l'éther diéthylique. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ (10 min), le diméthylformamide (8 mL) est ajouté et le bain de glace est enlevé. Le bromure de benzyle (1.5 mL, 12.1 mmoles, 2.5 éq.) est ajouté et le mélange réactionnel est agité 12 heures, dilué à l'éther diéthylique (100 mL) et avec une solution aqueuse l'acide chlorhydrique 10% (50 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois à l'eau (50 mL), à la saumure (20 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes) pour donner une huile incolore (983 mg, 92%).  $R_f$  0.37 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes);  $[\alpha]_D^{22}$  -56.6° (*c* 1.75, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>3</sup> Tanaka, D.; Yoshino, T.; Kouno, I.; Miyashita, M.; Irie, H. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 10253-10262.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.26 (m, 5H, Ph), 5.87-5.71 (m, 2H, CH=CH), 4.79 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, OCHO), 4.68 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.23-3.98 (m, 3H,  $\text{CHOBn}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.51 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.23, 128.62, 127.97, 127.75, 127.38, 123.66, 97.21, 71.05, 70.83, 60.08, 55.69 ppm; IR (film) 3040, 2940, 2860, 1580, 1455, 1210, 1100, 1050, 970, 835, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  219.1020 (-0.1 mmu dév. (-0.6 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$  (M-H) : 219.1021.

**(3S)-3-Benzyloxy-2-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydro-5H-pyrane (73 et 74).**



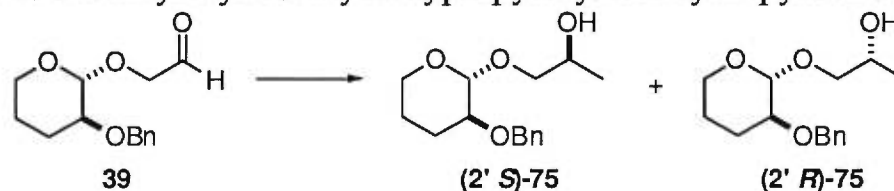
À une solution de l'acétal **72** (1.64 g, 7.45 mmoles) dans l'éthylène glycol anhydre (10 mL) est ajouté, sous agitation vigoureuse, le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (70  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmole, 0.08 éq.). Le mélange réactionnel est immergé dans un bain préchauffé à 85 °C pour une période de 30 minutes, puis refroidi à température ambiante et dilué avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (10 mL), avec de l'eau (50 mL) et de l'éther diéthylique (200 mL). Les phases sont séparées, la phase organique est lavée deux fois avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (50 mL), à la saumure (50 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (45% acétate d'éthyle, 55% hexanes puis 60% acétate d'éthyle, 40% hexanes) pour donner le produit *trans* **73** sous forme d'huile incolore (1.04 g, 60%) et le produit *cis* **74** sous forme d'huile incolore (168 mg, 10%).

**(2R,3S)-3-Benzyloxy-2-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydro-5H-pyrane (73)** :  $R_f$  0.34 (50% acétate d'éthyle, 50% hexanes);  $[\alpha]_D^{22} +149.6^\circ$  ( $c$  1.22,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.29 (m, 5H, Ph), 5.97-5.93 (m, 1H, CH=CH), 5.86-5.84 (m, 1H, CH=CH), 4.79 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, OCHO), 4.73 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.67 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.23-4.20 (m, 2H, CHOR), 3.88-3.72 (m, 5H, CHOR), 2.4 (*l*, 1H, OH) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.24, 129.03, 128.34, 127.72, 127.64, 122.99, 100.12, 71.82, 71.29, 70.57, 61.73, 61.24 ppm; IR (film) 3440 (*l*), 3020, 2920, 2860, 1580, 1495, 1500, 1360, 1120, 730, 690, 510, 370

$\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  251.1280 (-0.3 mmu dév. (-1.4 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4$  (M+H) : 251.1283.

**(2S,3S)-3-Benzoyloxy-2-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydro-5H-pyrane (74)** :  $R_f$  0.20 (50% acétate d'éthyle, 50% hexanes);  $[\alpha]_D^{22}$  -39.8° ( $c$  1.20,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.23 (m, 5H, Ph), 5.82-5.71 (m, 2H, CH=CH), 4.89 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, OCHO), 4.64 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.22-3.96 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCHOBn}$ ), 3.87-3.80 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.73-3.61 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.31 (s, 1H, OH) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.01, 128.35, 127.84, 127.74, 127.41, 123.36, 96.50, 71.20, 70.93, 70.59, 61.61, 60.44 ppm; IR (film) 3460 (*l*), 3040, 2920, 2860, 1455, 1100, 740, 690, 370  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  251.1302 (1.9 mmu dév. (7.4 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (M+H) : 251.1283.

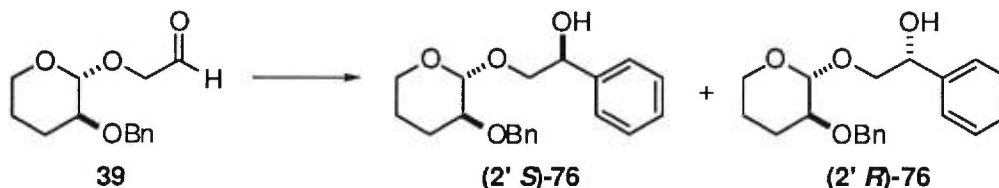
**(2R,3S,2'S)-3-Benzoyloxy-2-(2'-hydroxypropoxy)tétrahydropyrane (2'S 75).**



Méthode générale 3. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 13 : 1 (DB-1, 165 °C isotherme,  $t_r$  (produit majoritaire) : 27.6 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 28.2 min). Le résidu est chromatographié sur silice (60% acétate d'éthyle, 40% hexanes) pour donner une huile incolore (89.7 mg, 90%) encore constituée d'un mélange des diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.54 (66% acétate d'éthyle, 34% hexanes);  $[\alpha]_D^{22}$  +47.9° ( $c$  0.87,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.26 (m, 5H, Ph), 4.70 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.65 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.47 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, OCHO), 3.97 (ddt,  $J_t$  = 6.4 Hz,  $J_d$  = 8.1 Hz,  $J_d$  = 2.7 Hz, 1H, CHOH), 3.93-3.87 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.70 (dd,  $J$  = 2.7, 10.9 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.53 (dd,  $J$  = 8.1, 10.9 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.55-3.48 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.41-3.31 (m, 1H, CHOBn), 2.8 (*l*, 1H, OH), 2.08-1.98 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ), 1.87-1.76 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ), 1.70-1.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{cycle}$ ), 1.17 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.43, 128.38, 127.55, 127.51, 102.60, 75.44, 74.87, 71.69, 66.43, 63.32, 26.40, 22.68, 18.45 ppm; IR (film) 3450 (*l*), 3030, 2930, 2870, 1495, 1450, 1195, 1025, 955, 870, 730, 690  $\text{cm}^{-1}$ ;

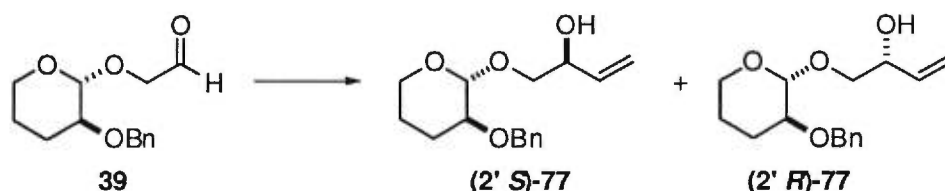
SMHR (FAB)  $m/z$  267.1588 (-0.8 mmu dév. (-3.1 ppm)) calc. pour  $C_{15}H_{23}O_4$  (M+H) : 267.1596.

(2*R*,3*S*,2'*S*)-3-Benzyloxy-2-(2'-phényl-2'-hydroxyéthoxy)tétrahydropyrane (2'*S* 76).



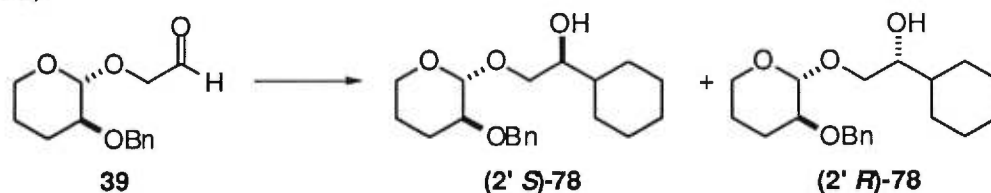
Méthode générale 3. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 9 : 1 (DB-1, 205 °C x 5 min puis taux de 1 °C/min,  $t_r$  (produit majoritaire) : 23.6 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 24.1 min). La stéréochimie relative du produit majoritaire est confirmée par diffraction aux rayons-X (obtenu par lente évaporation à température ambiante d'un mélange 25% acétate d'éthyle, 75% hexanes). Le résidu est chromatographié sur silice (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes) pour obtenir un solide blanc (169 mg, 84%) encore constitué d'un mélange des diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes: P.f. 44-48 °C;  $R_f$  0.36 (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes); RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.43-7.26 (m, 10H, Ph), 4.91 (dd,  $J = 3.0, 8.75$  Hz, 1H, CHOH), 4.71 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $OCH_2Ph$ ), 4.66 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $OCH_2Ph$ ), 4.52 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, OCHO), 3.92-3.89 (m, 1H,  $CH_2O_{cycle}$ ), 3.90 (dd, 1H,  $J = 3.0, 11.2$  Hz,  $OCH_2CH(OH)$ ), 3.77-3.55 (l, 1H, OH), 3.74 (dd,  $J = 11.2, 8.75$  Hz, 1H,  $OCH_2CH(OH)$ ), 3.56-3.50 (m, 1H,  $CH_2O_{cycle}$ ), 3.39-3.35 (m, 1H,  $CHOBn$ ), 2.06-2.02 (m, 1H,  $CH_2CH_2_{cycle}$ ), 1.84-1.79 (m, 1H,  $CH_2CH_2_{cycle}$ ), 1.68-1.52 (m, 2H,  $CH_2CH_2_{cycle}$ ) ppm; RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  140.13, 138.49, 128.33, 128.28, 127.67, 127.59, 127.55, 126.21, 102.85, 75.81, 74.97, 72.90, 71.83, 63.60, 26.62, 22.80 ppm; IR (film) 3480 (l), 3100, 3070, 2960, 2800, 1505, 1460, 1210, 1090, 1040, 920, 740, 705  $cm^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  327.1580 (-1.6 mmu dév. (-5.2 ppm)) calc. pour  $C_{20}H_{23}O_4$  (M-H) : 327.1596.

(2*R*,3*S*,2'*S*)-3-Benzoyloxy-2-(2'-hydroxybut-3'-ényloxy)tétrahydropyrane (2'*S* 77).



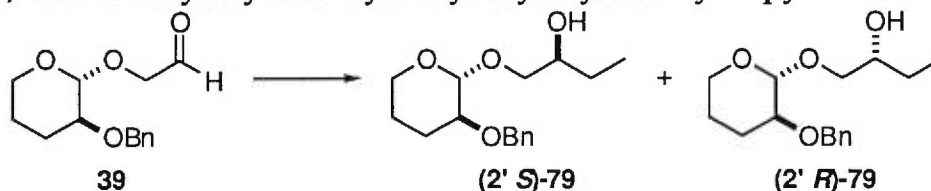
Méthode générale 3 avec la modification suivante: le réactif de Grignard est évaporé à sec sous courant d'azote et mis en suspension dans le dichlorométhane (2 mL). L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 3.5 : 1 (DB-1, 175 °C x 12 min puis taux de 1 °C/min,  $t_R$  (produit majoritaire) : 19.5 min,  $t_R$  (produit minoritaire) : 19.9 min). Le résidu est chromatographié sur silice (40% acétate d'éthyle, 60% hexanes) pour obtenir une huile incolore (125 mg, 90%) encore constituée d'un mélange des diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.46 (40% acétate d'éthyle, 60% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.27 (m, 5H, Ph), 5.89-5.78 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.38 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$  (*trans* au H)), 5.21 (d, 1H,  $J = 10.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$  (*cis* au H)), 4.70 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.65 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.48 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 4.36-4.30 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.94-3.87 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.79 (dd,  $J = 3.0, 11.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.60 (dd,  $J = 8.0, 11.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.56-3.49 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.37-3.31 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.29 (s, *l*, 1H, OH), 2.06-1.98 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 1.85-1.77 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ) 1.70-1.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.38, 136.20, 128.28, 127.54, 127.52, 116.37, 102.84, 74.87, 74.03, 71.73, 71.50, 63.52, 26.51, 22.73 ppm; IR (film) 3460 (*l*), 3050, 2950, 2880, 1500, 1460, 1205, 1075, 1030, 875, 735, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  279.1579 (-1.7 mmu dév. (-6.2 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$  (M+H) : 279.1596.

**(2*R*,3*S*,2'*S*)-3-Benzyloxy-2-(2'-cyclohexyl-2'-hydroxyéthoxy)tétrahydropyrane (2'*S* 78).**



Méthode générale 3. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 2.9 : 1 (DB-1701, 220 °C x 2 min puis taux de 1 °C/min,  $t_r$ (produit majoritaire) : 24.72 min,  $t_r$ (produit minoritaire) : 25.45 min). Le résidu est chromatographié sur silice (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes) pour obtenir une cire blanche (144.1 mg, 65%) encore constituée d'un mélange des diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes: P.f. 40-60 °C;  $R_f$  0.44 (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.25 (m, 5H, Ph), 4.66 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.62 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 3.88-3.44 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.33-3.29 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 2.9 (*l*, 1H, OH), 2.02-1.00 (m, 15H,  $\text{CH}_{\text{cycle}}$ ,  $\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.46, 128.26, 127.52, 127.47, 102.55, 74.89, 74.30, 72.33, 71.63, 63.26, 28.97, 28.43, 26.38, 26.12, 26.02, 22.67 ppm; IR (film) 3480 (*l*), 3025, 2940, 2870, 1500, 1455, 1205, 1080, 1030, 965, 735, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  335.2215 (-0.7 mmu dév. (-2.2 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$  (M+H) : 335.2222.

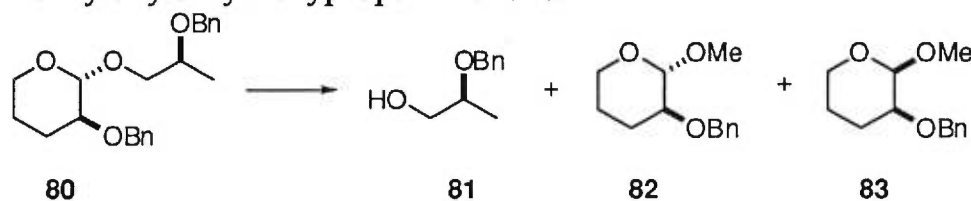
**(2*R*,3*S*,2'*S*)-3-Benzyloxy-2-(2'-hydroxybutyloxy)tétrahydropyrane (2'*S* 79).**



Méthode générale 3. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 13 : 1 (DB-1, 175 °C x 5 minutes puis 1 °C par minute,  $t_r$  (produit majoritaire) : 20.2 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 20.6 min). Le résidu est chromatographié sur silice (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes) pour obtenir une huile incolore (69.7 mg, 69%) encore

constituée d'un mélange des diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.39 (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes);  $[\alpha]_D^{22} +42.8^\circ$  ( $c$  1.26,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.25 (m, 5H, Ph), 4.69 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.64 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.47 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 3.93-3.86 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.72 (dd,  $J = 2.5, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.72-3.67 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.58 (dd,  $J = 8.3, 11.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.59-3.48 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.36-3.30 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.07 (l, 1H, OH), 2.06-1.97 (m, 1H,  $\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.87-1.76 (m, 1H,  $\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.70-1.44 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$  et  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.42, 128.28, 127.55, 127.51, 102.64, 74.88, 74.02, 71.70, 71.69, 63.31, 26.39, 25.90, 22.67, 9.87 ppm; IR (film) 3470 (l), 2950, 2900, 1500, 1460, 1275, 1205, 1080, 1030, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  279.1587 (-0.9 mmu dév. (-3.3 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$  (M-H) : 279.1596.

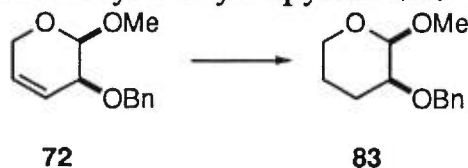
**(2S)-2-Benzyloxy-5-hydroxypropan-1-ol (81).**



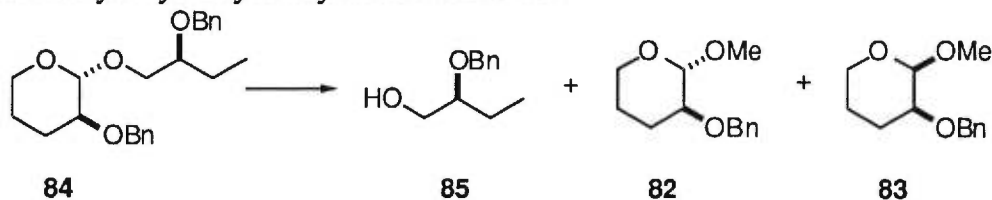
Méthode générale 4. Après chromatographie sur silice (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes) l'alcool **81** est obtenu sous forme d'une huile incolore (46 mg, 86%). L'auxiliaire sous forme des acétals **82** et **83** est aussi obtenu sous forme d'une huile incolore (56.6 mg, 79%) encore constituée d'un mélange des diastéréoisomères. Composé **81** :  $R_f$  0.32 (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes);  $[\alpha]_D^{21} +23.3^\circ$  ( $c$  2.9,  $\text{CHCl}_3$ ); litt.<sup>4</sup>  $[\alpha]_D^{20} +45.9^\circ$  ( $c$  6.4,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 4.66 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.51 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.72-3.65 (m, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 3.62 (dd,  $J = 3.4, 11.4$  Hz, 1H,  $\text{HOCH}_2$ ), 3.51 (dd,  $J = 6.9, 11.4$  Hz, 1H,  $\text{HOCH}_2$ ), 2.25 (l, 1H, OH), 1.19 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.38, 128.38, 127.66, 127.63, 75.49, 70.72, 66.24, 15.80 ppm.

<sup>4</sup> Heathcock, C.H.; Takai, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3247.



**(2R,3S)-3-Benzyloxy-2-méthoxytétrahydropyrane (83).**

À une solution de l'alcène **72** (187 mg, 0.85 mmoles) dans l'éthanol 99+% (5 mL) est ajouté le catalyseur commercial 5% Pd/C (101 mg) après une purge du système à l'argon. Le système est purgé à l'hydrogène et le mélange réactionnel est agité rapidement sous une atmosphère d'hydrogène. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le permanganate de potassium comme révélateur) montre la disparition du départ (20 minutes), le catalyseur est filtré sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu filtré sur 6 cm de silice (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes) pour donner une huile incolore (153 mg, 81%).  $R_f$  0.65 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes);  $[\alpha]_D^{21} +12.9^\circ$  ( $c$  1.7, benzène); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.26 (m, 5H, Ph), 4.69 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.63 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.43 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 3.88-3.80 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.56-3.48 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.46 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.44-3.29 (m, 1H,  $\text{CHOBN}$ ), 1.98-1.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.75-1.66 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ), 1.49-1.40 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.63, 128.24, 127.55, 127.40, 101.83, 74.16, 71.44, 61.84, 55.27, 25.28, 21.97 ppm; IR (film) 2940, 1450, 1190, 1120, 1080, 1040, 960, 875, 730, 695; SMHR (FAB)  $m/z$  221.1189 (1.1 mmu dév. (5.1 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$  (M-H) : 221.1178.

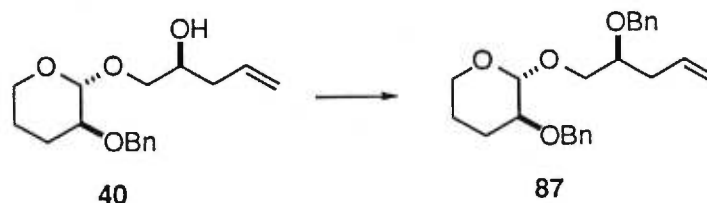
**(2S)-2-Benzyloxy-5-hydroxybutan-1-ol (85).**

Méthode générale 4. Après chromatographie sur silice (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes), l'alcool **85** est obtenu sous forme d'une huile incolore (34.5 mg 80%). L'auxiliaire est récupéré sous forme des acétals **82** et **83** aussi sous forme d'une huile incolore (45.6 mg, 85%) encore constituée d'un mélange des diastéréoisomères. Composé **85** :  $R_f$  0.32 (25% acétate d'éthyle, 75%



hexanes);  $[\alpha]_D^{21} +12.9^\circ$  ( $c$  1.7,  $C_6H_6$ ); énantiomère du produit rapporté dans la littérature<sup>5</sup>:  $[\alpha]_D^{20} -16.6^\circ$  ( $c$  5.1,  $C_6H_6$ ); RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 4.65 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $OCH_2Ph$ ), 4.56 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $OCH_2Ph$ ), 3.71 (dd,  $J = 3.3, 11.4$  Hz, 1H,  $HOCH_2$ ), 3.51 (dd,  $J = 6.3, 11.4$  Hz, 1H,  $HOCH_2$ ), 3.51-3.43 (m, 1H,  $CHOBn$ ), 2.03 (l, 1H, OH), 1.87-1.53 (m, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 0.95 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ) ppm; RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.43, 128.39, 127.68, 127.65, 80.92, 71.41, 63.80, 23.42, 9.59 ppm; SMHR (FAB)  $m/z$  181.1219 (-0.9 mmu dév. (-5.2 ppm)) calc. pour  $C_{11}H_{17}O_2$  (M+H) : 181.1285.

(2*R*,3*S*,2'*S*)-2-(2'-Benzyloxy-pent-4'-ényloxy)-3-benzyloxy-tétrahydropyrane (87).

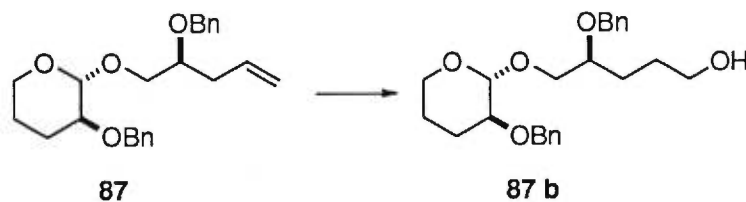


À une solution de l'alcool 40 (548 mg, 1.88 mmoles) et du bromure de benzyle (250  $\mu$ L, 3.75 mmoles, 2.5  $\text{éq.}$ ) dans le tétrahydrofurane (12 mL) et le diméthylformamide (6 mL) est ajouté l'hydrure de sodium (150 mg, 3.75 mmoles, 2.5  $\text{éq.}$ , 60% dans l'huile) en une seule portion. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ, le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (50 mL), à l'eau (50 mL) et à l'éther diéthylique (100 mL). Les phases sont séparées, la phase organique est lavée trois fois à l'eau (50 mL), à la saumure (50 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est soumis à un pompage sous vide poussé (0.05 mmHg) et pour donner une huile jaune incolore (625 mg, 1.635 mmoles, 87%) qui est utilisée directement dans la réaction suivante.  $R_f$  0.41 (15% acétate d'éthyle, 85% hexanes); RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38-7.26 (m, 10H, Ph), 5.91-5.84 (m, 1H,  $CH=CH_2$ ), 5.15-5.06 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 4.70-4.60 (m, 4H,  $OCH_2Ph$ ), 4.56 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H,  $OCHO$ ), 3.88 (dd, 1H,  $J = 5.6, 10.4$  Hz,

<sup>5</sup> Mukaiyama, T.; Asami, M. *Chem. Lett.* 1983, 93-96.

OCH<sub>2</sub>CH(OBn)), 3.89-3.84 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O<sub>cycle</sub>), 3.68-3.65 (m, 1H, CH(OBn)), 3.54-3.50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O<sub>cycle</sub>), 3.54 (dd, 1H, *J* = 4.4, 10.4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH(OBn)), 3.38-3.34 (m, 1H, CH<sub>cycle</sub>(OBn)), 2.43-2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.01-1.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sub>cycle</sub>), 1.78-1.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sub>cycle</sub>), 1.48-1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sub>cycle</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.64, 138.57, 134.53, 128.24, 128.20, 127.58, 127.56, 127.42, 127.40, 117.13, 100.63, 77.42, 74.01, 71.65, 71.45, 69.26, 61.86, 36.27, 25.11, 21.81 ppm; IR (film) 3080, 3040, 2940, 2880, 1645, 1460, 1360, 1210, 1130, 1080, 1035, 920, 880, 740, 705, 605 cm<sup>-1</sup>.

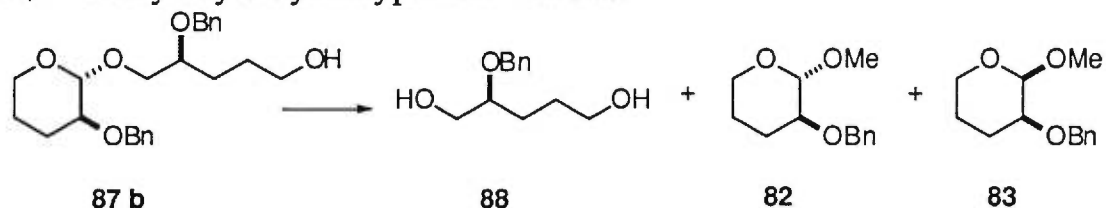
(2*R*,3*S*,2'*S*)-2-(2'-Benzyloxy-5'-hydroxypentoxy)-3-benzyloxytétrahydropyrane (87b).



Une solution de l'alcène **87** (124.4 mg, 0.325 mmoles) dans le tétrahydrofurane (1.5 mL) est ajouté à une solution de BH<sub>3</sub>•DMS (70 uL, 2.2 équ.) dans le tétrahydrofurane (3 mL). Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le permanganate de potassium comme révélateur) montre la disparition du départ, l'hydroxyde de sodium 3.0 M (360 uL, 3.3 équ.) et le peroxyde d'hydrogène 50% en solution aqueuse (110 uL, 3.3 équ.) sont ajoutés. La solution vient à reflux quelques secondes spontanément puis est chauffée à reflux. Après 30 minutes, le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20 mL) et de l'éther diéthylique (50 mL). Les phases sont séparées, la phase organique est lavée deux fois à l'eau (20 mL), à la saumure (20 mL) et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié (55% acétate d'éthyle, 45% hexanes) pour séparer les régioisomères (initialement dans un rapport de 10 : 1) pour obtenir l'alcool primaire **87b** sous forme d'une huile incolore (93 mg, 71%). *R*<sub>f</sub> 0.37 (55% acétate d'éthyle, 45% hexanes); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +21.9° (*c* 0.52, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.25 (m, 10H, Ph), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph<sub>cycle</sub>), 4.69 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph<sub>chaîne</sub>), 4.63 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph<sub>chaîne</sub>), 4.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph<sub>cycle</sub>), 4.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H,

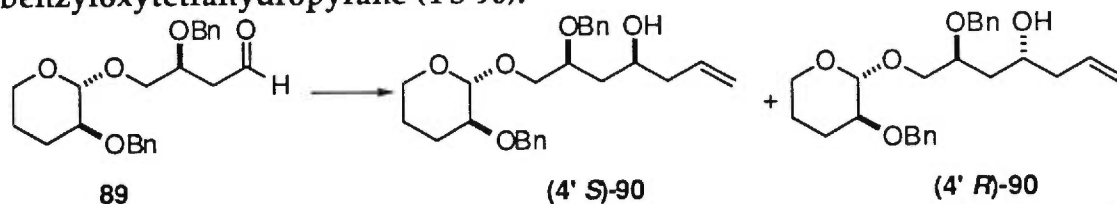
OCHO), 3.93 (dd,  $J = 5.2\text{Hz}, 10.3\text{ Hz}$ , 1H, OCH<sub>2</sub>CHOBn), 3.90-3.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O<sub>cycle</sub>), 3.67-3.49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OH, CHOBN, CH<sub>2</sub>O<sub>cycle</sub>), 3.53 (dd,  $J = 4.7, 10.3\text{ Hz}$ , 1H, OCH<sub>2</sub>CHOBn), 3.38-3.33 (m, 1H, C<sub>cycle</sub>HOBn), 1.96 (l, 1H, OH), 2.00-1.41 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.55, 138.41, 128.28, 128.26, 127.78, 127.55, 127.44, 101.02, 76.61, 74.16, 71.83, 71.49, 69.68, 62.11, 28.62, 28.48, 25.34, 21.98 ppm; IR (film) 3440 (l), 2940, 2870, 1450, 1200, 1125, 1065, 1025, 740, 695 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB)  $m/z$  401.2339 (1.1 mmu dév. (2.8 ppm)) calc. pour C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (M+H) : 401.2328.

**(2S)-2-Benzyloxy-5-hydroxypentan-1-ol (88).**



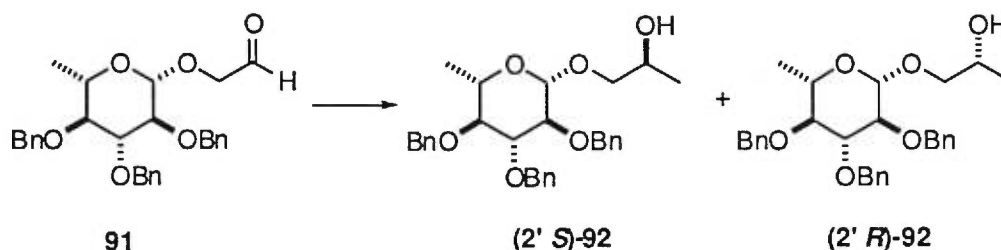
Méthode générale 4. Après chromatographie sur silice (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes), l'alcool 88 est obtenu sous forme d'une huile incolore (26.6 mg, 73%). L'auxiliaire est récupéré sous forme des acétals 82 et 83 aussi sous forme d'une huile incolore (33.6 mg, 87%) encore constituée d'un mélange des diastéréoisomères. Le sens du pouvoir rotatoire du produit 88 est le même que celui du produit obtenu par clivage du groupement triisopropylsilyle du produit 16 (1.2 éq. TBAF, 25 °C, tétrahydrofurane, quantitatif:  $[\alpha]_D^{22} +9.5^\circ$  ( $c$  0.52, CHCl<sub>3</sub>)). Composé 88 :  $R_f$  0.42 (acétate d'éthyle);  $[\alpha]_D^{23} +10.2^\circ$  ( $c$  0.44, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.27 (m, 5H, Ph), 4.62 (d,  $J = 10.5\text{ Hz}$ , 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.57 (d,  $J = 10.5\text{ Hz}$ , 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.62 (dd,  $J = 3.4, 11.4\text{ Hz}$ , 1H, HOCH<sub>2</sub>), 3.51 (dd,  $J = 6.9, 11.4\text{ Hz}$ , 1H, HOCH<sub>2</sub>), 3.74-3.53 (m, 3H, OCHOBN et CH<sub>2</sub>OH), 2.25 (s, 2H, OH), 1.72-1.59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.15, 128.41, 127.76, 79.38, 71.52, 63.84, 62.59, 28.28, 27.23 ppm; IR (film) 3480 (l), 2950, 2880, 1455, 1350, 1060, 740, 700, 610 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB)  $m/z$  211.1330 (-0.4 mmu dév. (-2.0 ppm)) calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> (M+H) : 211.1334.

(2*R*\*,3*S*\*,2'*S*\*,4'*S*\*)-2-(2'-Benzyloxy-4'-hydroxyhept-6'-ènilyoxy)-3-benzyloxytétrahydropyrane (4'*S* 90).



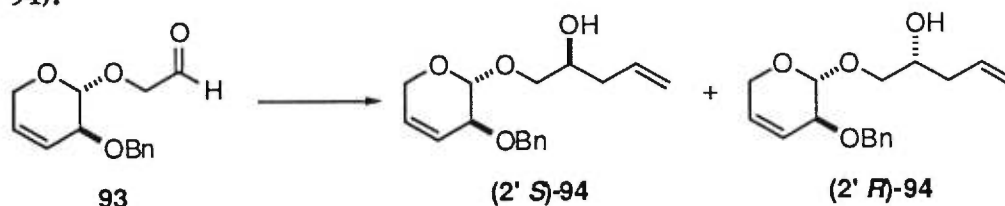
Méthode générale 2. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique d'environ 1 : 1 (4.78 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ) et 4.75 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ )). Après chromatographie sur silice (30% acétate d'éthyle, 70% hexanes), une huile incolore est obtenue (120 mg, 90%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du mélange sont les suivantes:  $R_f$  0.41 (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Produit majoritaire)  $\delta$  7.37-7.26 (m, 10H, Ph), 5.87-5.77 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.14-5.06 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.78 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.68 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.63 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.53 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 3.98-3.83 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OBn})$ ,  $\text{CH}(\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.61-3.50 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OBn})$ ,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.37-3.33 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cycleOBn}}$ ), 2.4 (l, 1H, OH), 2.24-2.19 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.99-1.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.78-1.67 (m, 3H,  $\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.50-1.43 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Produit majoritaire)  $\delta$  138.48, 134.76, 128.42, 128.34, 128.25, 127.85, 127.53, 127.46, 117.31, 101.38, 78.05, 75.32, 74.20, 71.54, 69.99, 67.50, 62.37, 41.95, 38.42, 25.53, 22.09 ppm; IR (film) 3080, 3040, 2940, 2880, 1650, 1505, 1460, 1360, 1210, 1150, 1130, 1085, 1035, 740, 705, 610  $\text{cm}^{-1}$ .

(2'S)-(2'-Hydroxypent-4'-ényloxy)tri-O-benzyl-6-déoxy-β-L-rhamnoside (2'S-92).



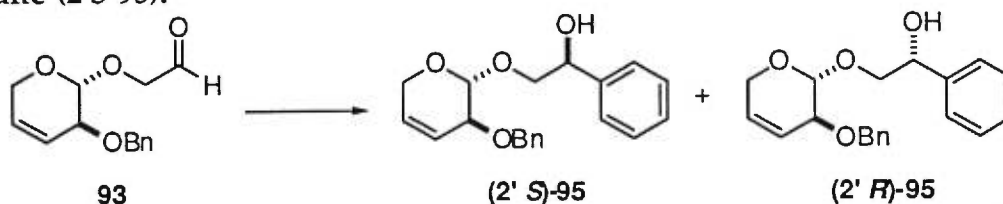
Méthode générale 3. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un mélange environ 1 : 1 des diastéréoisomères (produit majoritaire: 4.00 (m, 1H, CH(OH)), produit minoritaire: 3.66 (m, 1H, CH(OH))). Après filtration sur 5 cm de silice (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes), un solide blanc est obtenu (157.4 mg, 93%) encore constitué d'un mélange de diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du mélange sont les suivantes: P.f. : 73-77 °C;  $R_f$  0.43 (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.25 (m, 15H, Ph), 4.97-4.77 (m, 5H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.66 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.42 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 4.02-3.96 (m, 1H, CH(OH)), 3.87-3.81 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH(OH)}$ ), 3.68-3.63 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.57-3.50 (m, 1H,  $\text{C}_2\text{HOBn}$ ), 3.50-3.41 (m, 2H,  $\text{C}_5\text{HOBn}$  et  $\text{OCH}_2\text{CH(OH)}$ ), 3.26-3.21 (m, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.20 (l, 1H, OH), 1.34 (d,  $J = 3.2$  Hz, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 1.16 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH(OH)CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.43, 138.26, 137.95, 128.35, 128.33, 128.30, 127.93, 127.90, 127.77, 127.70, 127.65, 127.55, 84.40, 83.05, 82.39, 77.50, 75.59, 75.24, 71.27, 66.54, 18.19, 17.70 ppm; IR (film) 3500 (l), 3040, 2980, 2920, 2880, 1500, 1455, 1385, 1360, 1180, 1120, 1080, 910, 755, 740, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  491.2450 (1.6 mmu dév. (3.3 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_6$  (M-H) : 491.2434.

(2*R*,3*S*,2'*S*)-3-Benzoyloxy-2,3-dihydro-2-(2'-hydroxypent-4'-ényloxy)-5*H*-pyrane (2'*S* 94).



Méthode générale 2. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 4 à 7 : 1 (DB-1, 175 °C x 5 min puis taux de 1 °C/min,  $t_r$  (produit majoritaire) : 24.1 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 24.6 min). Après chromatographie sur silice (40% acétate d'éthyle, 60% hexanes), une huile incolore est obtenue (143 mg, 92%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.58 (50% acétate d'éthyle, 50% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 5.98-5.78 (m, 3H,  $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cycle}}$  et  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.18-5.10 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.78 (*d*,  $J = 3.3$  Hz, 1H, OCHO), 4.72 (*d*,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.66 (*d*,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.23-4.19 (m, 2H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 3.91-3.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ,  $\text{CHOBn}$ ), 3.70 (*dd*,  $J = 10.6, 3.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.64 (*dd*,  $J = 10.6, 7.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 2.7 (*l*, 1H, OH), 2.29-2.24 (m, 2H,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.19, 134.06, 128.81, 128.35, 127.72, 127.66, 123.14, 117.69, 100.26, 73.19, 71.87, 71.44, 69.63, 61.50, 37.68 ppm; IR (film) 3470 (*l*), 3060, 3040, 2980, 1500, 1455, 1080, 750, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

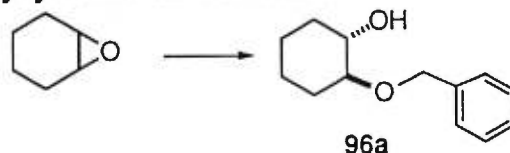
(2*R*,3*S*,2'*S*)-3-Benzoyloxy-2,3-dihydro-2-(2'-phényl-2'-hydroxyéthoxy)-5*H*-pyrane (2'*S* 95).



Méthode générale 3. L'analyse par G.C. capillaire sur le mélange réactionnel brut montre un rapport diastéréoisomérique de 2 : 1 (DB-1, 205 °C x 3 min puis taux de 1 °C/min,  $t_r$  (produit majoritaire) : 24.4 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 25.0 min). Après chromatographie sur silice (40% acétate

d'éthyle, 60% hexanes), une huile incolore est obtenue (312 mg, 89%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.69 (50% acétate d'éthyle, 50% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.29 (m, 10H, Ph), 5.98-5.93 (m, 1H, CH=CH), 5.87-5.83 (m, 1H, CH=CH), 4.92 (dd,  $J = 3.3, 8.6$  Hz, 1H, CHOH), 4.82 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, OCHO), 4.73 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.65 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.23-4.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycle}}$ ), 4.00-3.64 (m, 3H, CHOBn,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 3.1(l, 1H, OH) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.08, 138.25, 128.82, 128.35, 127.79, 127.75, 127.69, 126.22, 126.14, 123.21, 100.18, 74.97, 72.79, 71.97, 71.52, 61.68 ppm; IR (film) 3460 (l), 3060, 3040, 2620, 2560, 1500, 1460, 1080, 750, 700, 540, 380  $\text{cm}^{-1}$ .

(1S\*,2S\*)-2-Benzyloxycyclohexan-1-ol (96a).<sup>6</sup>

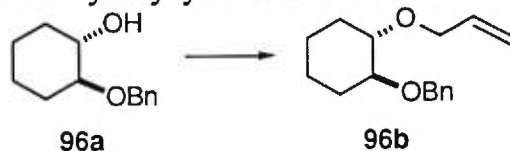


À un mélange de l'oxyde de cyclohexène (3.0 mL, 30.6 mmoles) et de l'alcool benzylique (92 mmoles, 9.6 mL, 3 éq.) à -5 °C est ajouté le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . (30 uL, 0.3 mmoles, 0.01 éq.) La température monte à 45 °C en 20 secondes puis redescend vers 0 °C rapidement. Après 5 minutes, le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (30 mL), à l'eau (50 mL) et à l'éther diéthylique (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois à l'eau (30 mL), à la saumure (30 mL) et concentrée sous pression réduite. Le résidu est distillé pour donner le composé désiré 96a sous forme d'huile incolore (4.6 g, 73%). P.é. 75-95 °C (0.06 mmHg); P.é. Litt.<sup>6</sup> 100-112 °C (0.3 mmHg);  $R_f$  0.41 (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.27 (m, 5H, Ph), 4.71 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.49 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.55-3.47 (m, 1H, CHOR), 3.24-3.16 (m, 1H, CHOR), 2.6 (l, 1H, OH), 2.19-2.13 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ), 2.08-1.98 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ), 1.79-1.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ), 1.37-1.17 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ )

<sup>6</sup> Ce composé a déjà été obtenu dans la littérature avec de plus faibles rendements: Olah, G.A.; Fung, P.A.; Meidar, D. *Synthesis* 1981, 280-281, rendement de 37% et Posner, G.H.; Rogers, D.Z.; Kinzig, C.M.; Curria, G.M. *Tetrahedron Lett.* 1975, 16, 3597-3600, rendement de 40%.

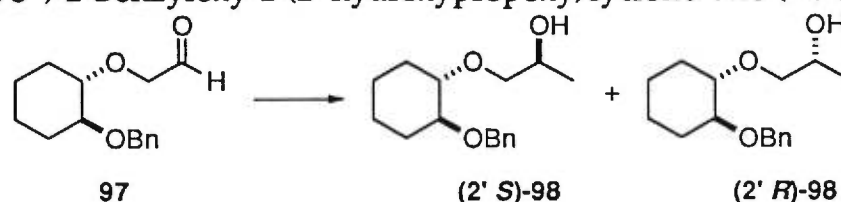
ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.63, 128.40, 127.68, 127.60, 83.38, 73.69, 70.76, 32.05, 29.17, 24.17, 23.89 ppm; IR (film) 3500 (*l*), 3020, 2990, 2830, 1470, 1430, 1060, 1055, 890, 715, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  207.1374 (-1.1 mmu dév. (-5.1 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$  (M+H) : 207.1385.

**(1S\*,2S\*)-2-Allyloxy-1-benzyloxycyclohexane (96b).**

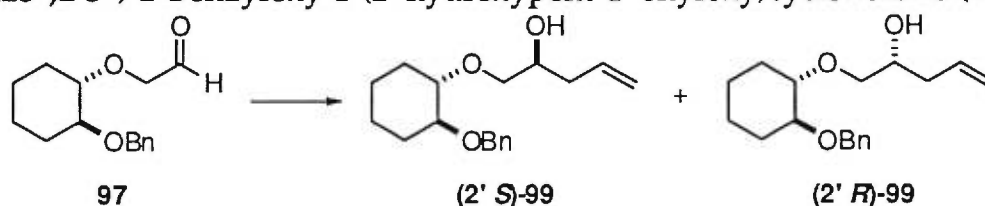


À une solution de l'alcool 96a (814 mg, 3.95 mmoles) dans le diméthylformamide (12 mL) est ajouté l'hydrure de sodium (190 mg, 4.74 mmoles, 1.2 éq., 60% en suspension dans l'huile) en une seule portion. Après dix minutes d'agitation, le bromure d'allyle (513  $\mu\text{L}$ , 5.9 mmoles, 1.5 éq.) est ajouté en une seule portion. Lorsque les intensités relatives des taches observées par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) ne changent plus, le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20 mL), à l'eau (50 mL) et à l'éther diéthylique (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois avec solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (30 mL), avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (30 mL), de la saumure (30 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes) pour récolter un liquide incolore (680 mg, 2.77 mmoles, 70%).  $R_f$  0.61 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.29 (m, 5H, Ph), 5.96 (ddt,  $J_d = 17.2\text{Hz}$ ,  $J_d = 10.4\text{Hz}$ ,  $J_t = 5.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.30 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.16 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.71 (d,  $J = 11.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.67 (d,  $J = 11.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.17 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 3.37-3.31 (m, 2H, CHOR), 2.05-1.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ), 1.69-1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ), 1.34-1.22 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{cycle}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.29, 135.67, 128.20, 127.49, 127.24 116.12, 81.03, 80.97, 71.91, 70.91, 30.23, 30.20, 23.50 ppm; IR (film) 3040, 3010, 2920, 2850, 1485, 1445, 1350, 1190, 910, 835, 725, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  247.1715 (1.7 mmu dév. (6.9 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2$  (M+H) : 247.1698.



**(1S\*,2S\*,2'S\*)-2-Benzoyloxy-1-(2'-hydroxypropoxy)cyclohexane (2'S 98).**

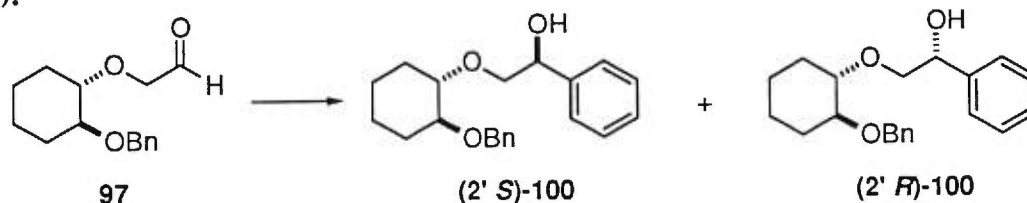
Méthode générale 3. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 15 : 1 (produit majoritaire: 3.56 (dd,  $J = 3.0, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), produit minoritaire: 3.69 (dd,  $J = 2.8, 10.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ )). Après chromatographie sur silice (30% acétate d'éthyle, 70% hexanes), une huile incolore (107 mg, 92 %) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.42 (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 4.68 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.61 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.98-3.91 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.56 (dd,  $J = 3.0, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ), 3.40-3.28 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CHOH}$ ,  $\text{CHOR}_{\text{cycle}}$ ), 2.6 (l, 1H, OH), 2.12-2.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.70-1.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.31-1.19 (m, 4H,  $\text{CH}_2_{\text{cycle}}$ ), 1.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.59, 128.28, 127.63, 127.46, 81.24, 80.88, 74.68, 71.26, 65.77, 30.28, 29.94, 23.65, 23.61, 18.39 ppm; IR (film) 3450 (l), 2940, 2860, 1455, 1370, 1090, 845, 735, 695  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  265.1817 (1.3 mmu dév. (5.1 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3$  (M+H) : 265.1804.

**(1S\*,2S\*,2'S\*)-2-Benzoyloxy-1-(2'-hydroxypent-4'-ényloxy)cyclohexane (2'S 99).**

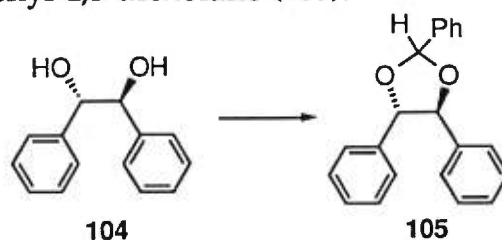
Méthode générale 2. L'analyse par HPLC (2 colonnes de silice de 4 microns (Waters), 20% acétate d'éthyle, 80% hexanes, débit de 1 mL/min,  $t_r$  (produit majoritaire) : 16.7 min,  $t_r$  (produit minoritaire) : 14.7 min) montre un rapport diastéréoisomérique de 22 : 1. Après chromatographie sur silice (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes), une huile incolore est obtenue (127 mg, quant.). Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.42 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.25 (m, 5H, Ph), 5.90-5.76 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.13-5.04 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.86-3.78 (m, 1H, CHOH), 3.61 (dd, *J* = 3.3, 10.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CHOH), 3.48 (dd, *J* = 7.1, 10.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CHOH), 3.38-3.25 (m, 2H, CHORcycle), 2.9 (*l*, 1H, OH), 2.30-2.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH = ), 2.13-2.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle), 1.71-1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle), 1.33-1.17 (m, 4H, CH<sub>2</sub>cycle) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.60, 134.56, 128.28, 127.64, 127.45, 117.08, 81.64, 80.92, 72.96, 71.25, 69.43, 37.79, 30.33, 29.95, 23.65, 23.60 ppm; IR (film) 3450 (*l*), 3170, 3130, 2940, 2860, 1640, 1450, 1320, 1205, 1100, 910, 735, 695 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 291.19787 (1.9 mmu dév. (6.4 ppm)) calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub> (M+H) : 291.19601.

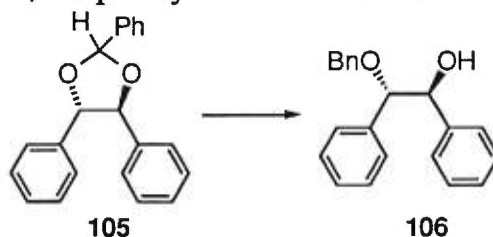
(1*S*\*,2*S*\*,2'*S*'\*)-2-Benzyloxy-1-(2'-hydroxy-2'-phényléthoxy)cyclohexane (2'*S*' 100).



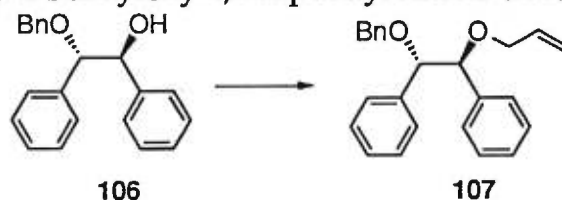
Méthode générale 3. L'analyse par G.C. capillaire (DB-WAX, 220 °C x 2 min puis de 0.8 °C/min, *t<sub>r</sub>* (produit majoritaire) : 45.3 min, *t<sub>r</sub>* (produit minoritaire) : 45.9 min) montre un rapport diastéréoisomérique de 40 à 50 : 1. Après chromatographie sur silice (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes) une huile incolore est obtenue (83 mg, 55%). Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes: *R<sub>f</sub>* 0.46 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.25 (m, 10H, Ph), 4.89 (dd, *J* = 8.7, 3.3 Hz, 1H, CHOH), 4.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.63 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.75 (dd, *J* = 3.3, 10.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CHOH), 3.61 (dd, *J* = 8.7, 10.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CHOH), 3.41-3.33 (m, 2H, CHORcycle), 2.7 (*l*, 1H, OH), 2.19-2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle), 1.72-1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle), 1.37-1.17 (m, 4H, CH<sub>2</sub>cycle) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.43, 138.60, 128.32, 128.17, 127.61, 127.47, 127.45, 126.09, 81.31, 80.78, 74.69, 71.98, 71.18, 30.27, 29.92, 23.68, 23.61 ppm; IR (film) 3450 (*l*), 3060, 3030, 2940, 2860, 1490, 1455, 1100, 905, 750, 730, 695 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 327.1943 (-1.7 mmu dév. (-5.2 ppm)) calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub> (M+H) : 327.1960.

**(4*S*\*,5*S*\*)-2,4,5-Triphényl-1,3-dioxolane (105).**

À une solution du diol **104** (3.170 g, 14.79 mmoles) dans le benzène (30 mL) est ajouté l'hydrate de l'acide *p*-toluènesulfonique (186 mg, 0.05 éq.) et la benzaldéhyde (1.61 mL, 1.07 éq.). Le mélange réactionnel est porté à reflux 28 heures sous un appareil de Dean-Stark. Le mélange réactionnel est dilué à l'éther diéthylique (100 mL), avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (10 mL), à l'eau (50 mL) et avec un peu d'hydroxyde de sodium 3 M (1 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée à l'eau (40 mL), à la saumure (25 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est mis sous vide poussé pendant 15 heures pour enlever les traces de benzaldéhyde. Un solide blanc est obtenu (4.244 g, 95%) suffisamment pur pour passer à la prochaine étape. P.f.: 83-85 °C.  $R_f$  0.58 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81-7.40 (m, 15 H, Ph), 6.52 (s, 1H, OCHO), 5.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, PhCH(OR)CH(OR)Ph), 5.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, PhCH(OR)CH(OR)Ph) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.28, 138.16, 136.55, 129.37, 128.59, 128.58, 128.53, 128.48, 128.22, 126.92, 126.68, 126.43, 104.69, 87.19, 85.27 ppm; IR (film) 3060, 3010, 2880, 1605. 1490, 1450, 1205, 1070, 1055, 1015, 1000, 740, 685  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  301.1242 (1.3 mmu dév. (4.4 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2$  (M-H): 301.1229.

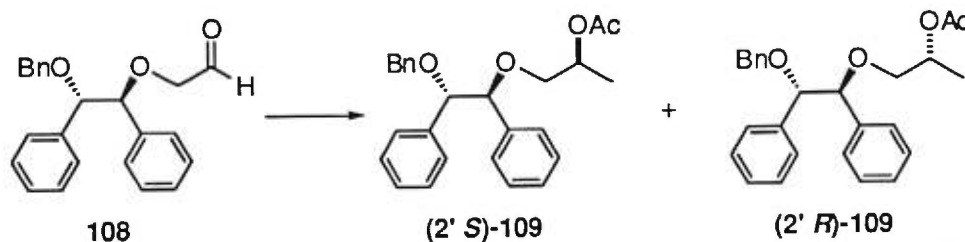
**(1*S*\*,2*S*\*)-2-Benzyloxy-1,2-diphényléthan-1-ol (106).**

À une solution de l'acétal **105** (4.244 g, 14.0 mmoles) dans le dichlorométhane (120 mL) à -10 °C est ajouté DIBAL-H (34 mL, 1.0 M dans l'hexanes, 2.5 éq.) par une addition goutte-à-goutte rapide. Le bain est enlevé et le mélange réactionnel est agité 36 heures puis traité lentement avec une solution aqueuse de sel de Rochelle (1.0 M, 160 mL) et de l'éther diéthylique (200 mL). Les phases sont agitées vigoureusement jusqu'à ce que les deux phases soient claires (10 heures). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois à l'eau (100 mL), à la saumure (100 mL), séchée sur du sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est mis sous vide poussé pour donner un solide blanc (4.29 g, 100%) suffisamment pur pour passer à la prochaine étape. P.f. : 82-84 °C.  $R_f$  0.30 (13% acétate d'éthyle, 87% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.05 (m, 15 H, Ph), 4.77 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H, PhCH(OH)), 4.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, CH(OBn)), 4.37 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.59 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, OH) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.09, 137.64, 137.46, 128.39, 128.06, 127.85, 127.76, 127.58, 127.18, 86.86, 78.50, 70.74 ppm; IR (film) 3550 (*l*), 3450 (*l*), 3040, 2880, 2250, 1950, 1870, 1815, 1605, 1500, 1455, 1390, 1200, 910, 740, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  197.09707 (0.4 mmu dév. (2.2 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}$  (M-OBn) : 197.09663.

**(1S\*,2S\*)-1-Allyloxy-2-benzyloxy-1,2-diphényléthane (107).**

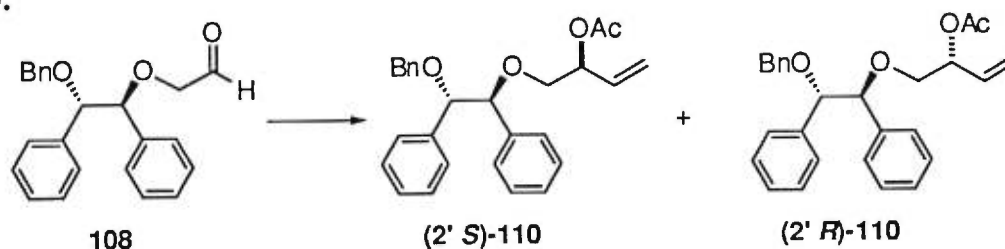
À une solution de l'alcool 106 (4.75 g, 15.6 mmoles) dans le tétrahydrofurane (50 mL) et le diméthylformamide (25 mL) est ajouté NaH (60% dans l'huile, 750 mg, 1.2 éq.) en une portion. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes et le bromure d'allyle (2.0 mL, 1.5 éq.) est ajouté en une seule portion. Le mélange réactionnel est agité 14 heures, dilué avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (50 mL), à l'eau (100 mL) et à l'éther diéthylique (250 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (100 mL), deux fois à l'eau (100 mL), à la saumure (50 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. La chromatographie sur silice (8% acétate d'éthyle, 92% hexanes puis 10% acétate d'éthyle, 90% hexanes) donne une huile incolore (4.88 g, 91%).  $R_f$  0.52 (8% acétate d'éthyle, 92% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.09 (m, 15 H, Ph), 5.94-5.83 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.27 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.15 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.62 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.61 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2 H,  $\text{PhCH}(\text{OR})\text{CH}(\text{OR}')\text{Ph}$ ), 4.43 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.04 (dq,  $J = 4.9, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 3.95 (dq,  $J = 5.6, 1.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.68, 138.54, 138.51, 134.89, 128.09, 127.90, 127.75, 127.65, 127.61, 127.43, 127.36, 127.33, 127.16, 116.19, 84.92, 84.87, 70.80, 70.11 ppm; IR (film) 3080, 3040, 2880, 1495, 1455, 1205, 1095, 1075, 1030, 925, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  343.1684 (1.4 mmu dév. (4.1 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_2$  (M-H) : 343.1698.

(1*S*\*,2*S*\*,2'*S*\*)-1-(2'-Acétoxypropoxy)-2-benzyloxy-1,2-diphényléthane (2'*S* 109).



Méthode générale 3. La réaction est arrêtée à l'anhydride acétique (3 mL) à température de la pièce. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre l'absence de l'autre diastéréoisomère (produit majoritaire: 4.40 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), produit minoritaire: 4.38 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ )). La chromatographie (15% acétate d'éthyle, 85% hexanes) donne une huile incolore (228.3 mg, 97%).  $R_f$  0.47 (17% acétate d'éthyle, 83% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.02 (m, 15 H, Ph), 5.14-5.09 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{OAc})$ ), 4.60 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.55 (s, 2 H,  $\text{PhCH}(\text{OBn})\text{CH}(\text{OR}')\text{Ph}'$ ), 4.40 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.50-3.42 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OAc})$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 1.21 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.39, 138.51, 138.32, 138.27, 128.08, 127.86, 127.68, 127.61, 127.57, 127.43, 127.39, 127.26, 127.13, 86.03, 84.73, 71.73, 70.73, 69.40, 21.11, 16.57 ppm; IR (film) 3070, 3040, 2880, 1740, 1460, 1375, 1250, 1100, 1030, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  405.2083 (1.7 mmu dév. (4.3 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_4$  (M+H) : 405.2066.

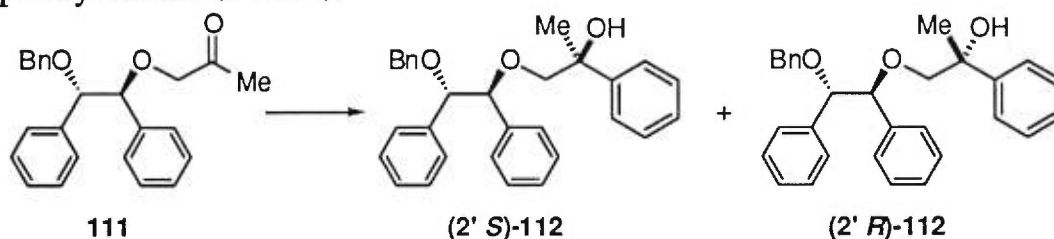
(1*S*\*,2*S*\*,2'*S*\*)-1-(2'-Acétoxybut-3'-énoxy)-2-benzyloxy-1,2-diphényléthane (2'*S* 110).



Méthode générale 3. La réaction est arrêtée à l'anhydride acétique (3 mL) à température de la pièce. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 3 : 1 (produit majoritaire: 4.41 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), produit minoritaire: 4.38 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,

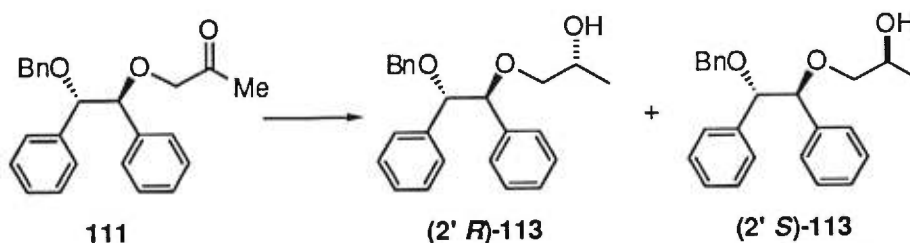
OCH<sub>2</sub>Ph)). Après chromatographie sur silice (15% acétate d'éthyle, 85% hexanes) une huile incolore est obtenue (115.7 mg, 67%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les données physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.61 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.03 (m, 15 H, Ph), 5.87-5.77 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.54-5.50 (m, 1 H, CH(OAc)), 5.33-5.19 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.63-4.56 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>Ph, PhCH(OBn)CH(OR')Ph'), 4.41 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.56-3.51 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH(OAc)), 2.02 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.12, 138.53, 138.28, 138.15, 133.37, 128.18, 127.94, 127.76, 127.72, 127.67, 127.55, 127.39, 127.34, 117.69, 86.10, 84.74, 73.18, 70.73, 21.06 ppm; IR (film) 3100, 3070, 3040, 1745, 1500, 1455, 1375, 1240, 1120, 1090, 1030, 740, 700 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB)  $m/z$  417.2087 (2.1 mmu dév. (5.1 ppm)) calc. pour C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub> (M+H) : 417.2066.

(1*S*\*,2*S*\*,2'*S*'\*)-1-(2'-Hydroxy-2-phénylpropoxy)-2-benzyloxy-1,2-diphényléthane (2'*S* 112).



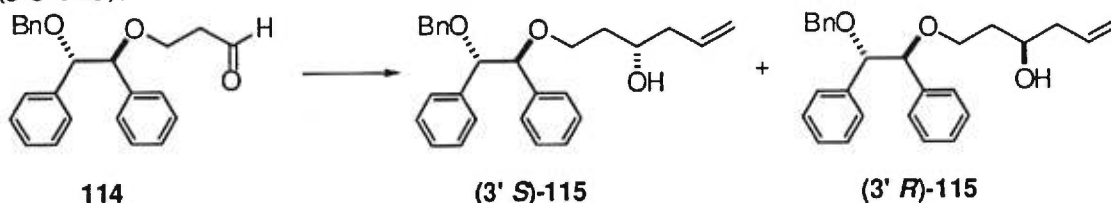
Méthode générale 3. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H montre l'absence de l'autre diastéréoisomère (produit majoritaire: 4.57 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), produit minoritaire: 4.57 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph)). Après chromatographie sur silice (18% acétate d'éthyle : 82% hexanes), une huile incolore est obtenue (65.8 mg, 94%).  $R_f$  0.54 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-6.89 (m, 20 H, Ph), 4.60 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, PhCH(OR)), 4.57 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.47 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH(OR')Ph'), 4.30 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.91 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH(OH)), 3.88 (s, 1H, OH), 3.45 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH(OH)), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.13, 138.12, 137.97, 137.88, 128.25, 127.92, 127.90, 127.84, 127.74, 127.68, 127.60, 127.59, 127.54, 127.43, 126.47, 125.13, 87.81, 85.02, 77.93, 74.30, 70.62, 26.79 ppm; IR (film) 3460 (*l*), 3080, 3040, 2950, 2880, 1610, 1500, 1460, 1210, 1115, 1095, 1070, 1030, 770, 705 cm<sup>-1</sup>.

(1*S*\*,2*S*\*,2'*R*'\*)-2-Benzoyloxy-1-(2'-hydroxypropoxy)-1,2-diphényléthane (2'*R* 113).



Méthode générale 3. Le nucléophile utilisé fut le diéthylaminoborohydrure de lithium. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 11 : 1 (produit majoritaire: 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), produit minoritaire: 1.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ )). Après chromatographie sur silice (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes) une huile incolore est obtenue (79 mg, 94%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.41 (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.04 (m, 15 H, Ph), 4.59 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56 (d, 1 H,  $J = 7.1$  Hz, PhCH (OR)), 4.53 (d, 1 H,  $J = 7.1$  Hz, PhCH (OR)), 4.35 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.04-3.98 (m, 1H, CH(OH)), 3.58 (dd, 1H,  $J = 10.1, 2.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.2 (l, 1H, OH), 3.05 (dd, 1H,  $J = 10.1, 9.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.50, 138.10, 137.88, 128.23, 127.98, 127.78, 127.77, 127.76, 127.69, 127.68, 127.53, 127.43, 87.66, 85.04, 76.21, 70.76, 67.05, 17.78 ppm; IR (film) 3460, 3070, 3040, 2980, 2870, 1495, 1455, 1205, 1090, 910, 735, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  363.1984 (2.4 mmu dév. (6.6 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_3$  (M+H) : 363.1960.

(1*S*\*,2*S*\*,3'*S*'\*)-2-Benzoyloxy-1-(3'-hydroxyhex-5-énoxy)-1,2-diphényléthane (3'*S* 115).

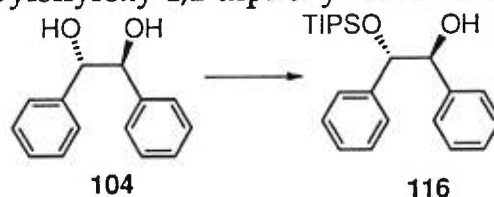


Méthode générale 2. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 2 : 1 (produit majoritaire: 3.94-3.90



(m, 1 H, CH(OH)), produit minoritaire: 4.01-3.95 (m, 1 H, CH(OH))). Après chromatographie sur silice, une huile incolore est obtenue (125 mg, 99%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du mélange sont les suivantes:  $R_f$  0.39 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-6.99 (m, 15 H, Ph), 5.92-5.82 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14-5.08 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.53 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.49 (s, 2H, PhCH(OBn)CH(OR')Ph'), 4.35 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.94-3.90 (m, 1 H, CH(OH)), 3.71-3.52 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OH), 3.50-3.44 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.32-2.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=), 1.76-1.69 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.13, 137.96, 137.93, 135.16, 128.16, 127.91, 127.85, 127.75, 127.66, 127.64, 127.59, 127.56, 127.37, 116.95, 86.47, 84.65, 71.16, 70.62, 68.84, 41.76, 35.61 ppm; IR (film) 3500 (l), 3080, 3050, 3480, 3460, 1645, 1500, 1460, 1210, 1100, 1030, 920, 770, 740, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  403.2291 (1.8 mmu dév. (4.4 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_3$  (M+H) : 403.2273.

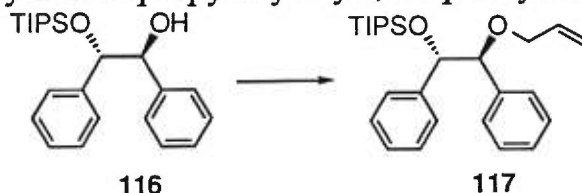
**(1S\*,2S\*)-2-Triisopropylsilyloxy-1,2-diphényl-éthan-1-ol (116).**



À une solution du diol **104** (805 mg, 3.76 mmoles) dans le dichlorométhane (5 mL) est ajouté la triéthylamine (792  $\mu\text{L}$ , 5.64 mmoles, 1.5 équ.) puis le trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle (1.095 mL, 3.95 mmoles, 1.05 équ.). Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du départ (75 min), le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (10 mL) et à l'éther diéthylique (50 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (10 mL), avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (20 mL), à la saumure (10 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est filtré sur 5 cm de silice (5% acétate d'éthyle, 95% hexanes) pour donner une huile incolore (1.364 g, 98%).  $R_f$  0.31 (5% acétate d'éthyle, 95% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22-7.02 (m, 10 H, Ph), 4.70 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,

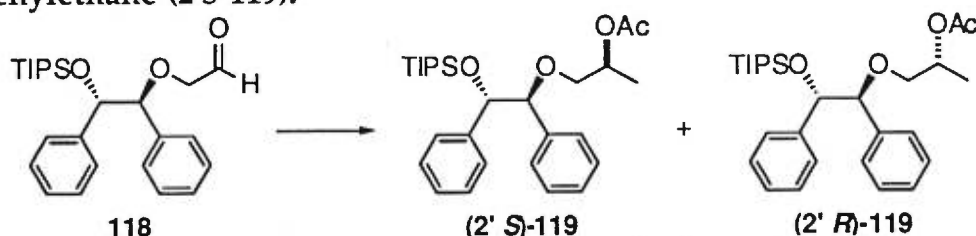
PhCH(OSi)), 4.64 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H, PhCH(OH)), 3.44 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, OH), 1.08-0.95 (m, 21H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.72, 139.50, 127.63, 127.60, 127.41, 127.38, 127.09, 81.11, 79.83, 17.84, 17.72, 12.26 ppm; IR (film) 3570 (l), 3040, 2950, 2870, 1465, 1455, 1385, 1195, 1090, 1065, 1015, 880, 700 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB)  $m/z$  353.22801 (-2.1 mmu dév. (-5.8 ppm)) calc. pour C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>OSi (M-OH) : 353.23007.

**(1S\*,2S\*)-1-Allyloxy-2-triisopropylsilyloxy-1,2-diphényléthane (117).**



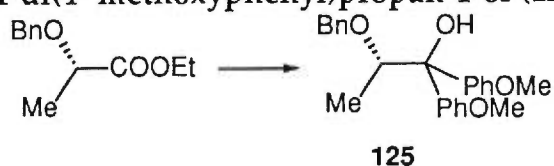
À une solution de l'alcool **116** (1.294 g, 3.49 mmoles) dans le tétrahydrofurane (15 mL) et le diméthylformamide (6 mL) est ajouté NaH (60% dans l'huile, 175 mg, 4.36 mmoles, 1.25 éq.) en une portion. Le mélange réactionnel est agité 10 minutes puis le bromure d'allyle (455 uL, 5.24 mmoles, 1.5 éq.) est ajouté en une seule portion. Après 4 heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20 mL) et à l'éther diéthylique (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée trois fois à l'eau (30 mL), à la saumure (20 mL), séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est filtré sur 5 cm de silice (5% acétate d'éthyle, 95% hexanes) pour donner une huile incolore (1.44 g, 100%).  $R_f$  0.84 (5% acétate d'éthyle, 95% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19-6.92 (m, 10 H, Ph); 5.96-5.87 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.26 (dd,  $J = 1.8, 17.3$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.14 (dd,  $J = 1.3, 10.4$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.00 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, PhCH(OR)), 4.51 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, Ph'CH(OR')), 4.01-3.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.15-0.99 (m, 21H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.16, 138.25, 135.05, 128.02, 127.53, 127.14, 126.89, 126.81, 115.96, 85.96, 78.30, 69.67, 17.93, 17.85, 12.26 ppm; IR (film) 3045, 3020, 2940, 2860, 1445, 1190, 1090, 1055, 870, 745, 685 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB)  $m/z$  367.2113 (2.0 mmu dév. (5.4 ppm)) calc. pour C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) : 367.2093.

**(1*S*\*,2*S*\*,2'*S*'\*)-1-(2'-Acétoxypropoxy)-2-triisopropylsilyloxy-1,2-diphényléthane (2'*S* 119).**



Méthode générale 3. La réaction est arrêtée à l'anhydride acétique (2 mL). L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un mélange environ 1 : 1 de diastéréoisomères (produit majoritaire: 1.22 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, (OAc)CHCH<sub>3</sub>), produit minoritaire: 1.20 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, (OAc)CHCH<sub>3</sub>)) assez purs pour la caractérisation. Une huile incolore est obtenue (140.1 mg, 99%). Les caractéristiques physiques et spectrales du mélange sont les suivantes:  $R_f$  0.50 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.17-6.88 (m, 10 H, Ph), 5.11-5.02 (m, 1H, CH(OAc)), 4.96 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, PhCH(OR)), 4.45 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, Ph'CH(OR')), 3.49-3.29 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH(OAc)), 2.01 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 1.22 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, (OAc)CHCH<sub>3</sub>), 1.12-0.97 (m, 21H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.35, 141.00, 137.97, 128.02, 127.50, 127.18, 126.91, 126.88, 126.86, 87.30, 78.16, 71.22, 69.63, 21.14, 17.82, 16.85, 12.22 ppm; IR (film) 3040, 2960, 2880, 1745, 1455, 1375, 1245, 1115, 1070, 885, 705 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB)  $m/z$  469.2750 (2.4 mmu dév. (5.1 ppm)) calc. pour C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub>Si (M-H) : 469.2774.

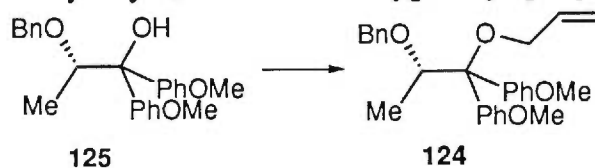
**(2*S*)-2-Benzyloxy-1,1-di(4'-méthoxyphényl)propan-1-ol (125).**



À une solution de l'ester éthylique de l'acide (2*S*)-2-benzyloxy propionique (1.504 g, 7.22 mmoles) dans le dichlorométhane (75 mL) à -78 °C, est ajouté lentement une solution 1.5 M du bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium (16.8 mL, 25.3 mmoles, 3.5 éq.) dans l'éther diéthylique. Le bain froid est retiré et lorsque le mélange réactionnel a atteint la température ambiante, il est dilué à l'éther diéthylique (250 mL), à l'eau (100 mL) et avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (100 mL). Les phases sont séparées et la

phase organique est lavée à l'eau (100 mL), à la saumure (100 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié à deux reprises (15% acétate d'éthyle, 85% hexanes) pour donner une huile jaune pâle (819 mg, 30%).  $R_f$  0.32 (15% acétate d'éthyle, 85% hexanes);  $[\alpha]_D^{22}$   $-32.1^\circ$  ( $c$  1.31 dans  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.18 (m, 9 H, Ph), 6.89-6.82 (m, 4H, MeOPh), 4.66 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.49 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.44 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OBn})$ ), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.12 (s, 1H, OH), 1.16 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OBn})$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.09, 158.03, 138.84, 137.99, 136.92, 128.20, 127.80, 127.57, 127.54, 126.94, 113.24, 113.15, 79.53, 78.47, 70.97, 55.14, 55.08, 13.49 ppm; IR (film) 3570 (l), 2970, 2840, 1610, 1465, 1250, 1180, 1100, 1040, 830, 755, 700, 610  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  361.1817 (1.3 mmu dév. (3.7 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3$  (M-OH) : 361.1804.

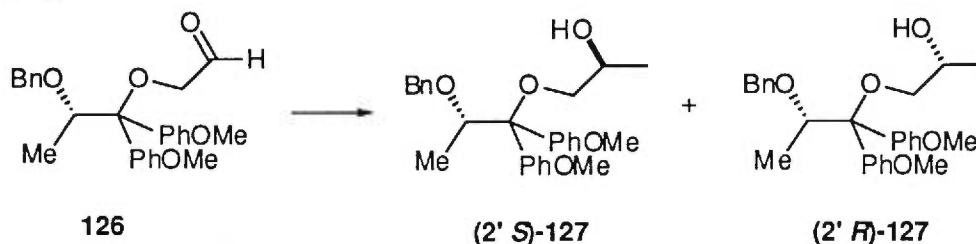
**(2S)-1-Allyloxy-2-benzyloxy-1,1-di(4'-méthoxyphényl)propane (124).**



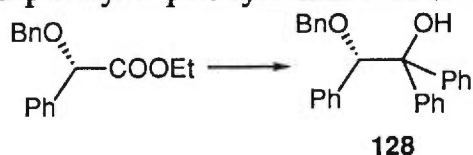
À une solution de l'alcool 125 (808 mg, 2.135 mmoles) dans de tétrahydrofurane (14 mL) et le diméthylformamide (7 mL) est ajouté NaH (60% dans l'huile, 103 mg, 2.56 mmoles, 1.2 éq.). Après une dizaine de minutes d'agitation, le bromure d'allyle (370  $\mu\text{L}$ , 4.27 mmoles, 2.0 éq.) est ajouté en une portion. Après 4 heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (20 mL) et à l'éther diéthylique (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée trois fois à l'eau (30 mL), à la saumure (20 mL), séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes) pour donner une huile incolore (456 mg, 51%).  $R_f$  0.49;  $[\alpha]_D^{21}$   $-56.8^\circ$  ( $c$  1.85,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.26 (m, 9 H, Ph), 6.91-6.83 (m, 4H, MeOPh), 5.99-5.87 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.39 (dq,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.15 (dq,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.75 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.49 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OBn})$ ), 3.89 (ddt,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H,

OMe), 3.70 (ddt,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.16 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OBn})$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.33, 158.26, 138.78, 135.75, 135.27, 133.48, 130.05, 129.62, 128.10, 127.11, 127.08, 114.66, 112.83, 112.50, 84.80, 78.53, 70.76, 64.98, 55.08, 55.06, 13.80 ppm; IR (film) 3005, 2940, 2920, 2880, 2850, 1615, 1460, 1305, 1255, 1180, 1040, 830, 760, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

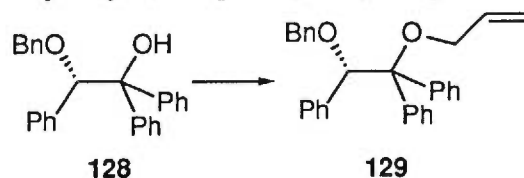
**(2S,2'S)-2-Benzyloxy-1-(2'-hydroxypropoxy)-1,1-di(4'-méthoxyphényl)propane (2'S 127).**



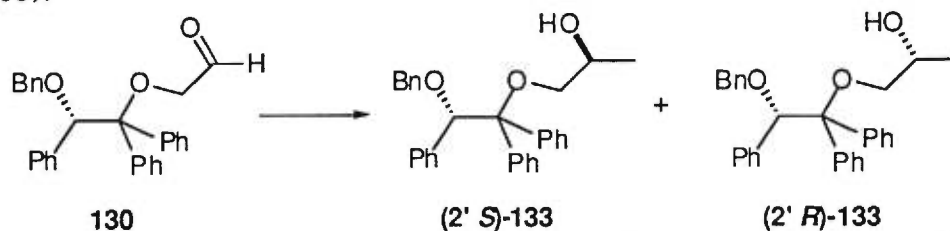
Méthode générale 3. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 1.2 : 1 (produit majoritaire: 3.03 (dd,  $J = 7.5, 9.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), produit minoritaire: 3.19 (dd,  $J = 3.5, 9.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ )). Après chromatographie sur silice (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes) une cire incolore est obtenue (170 mg, 95%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.29 (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.24 (m, 9 H, Ph), 6.88-6.81 (m, 4H, MeOPh), 4.74 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.57 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.46 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OBn})$ ), 3.97-3.92 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.31 (dd,  $J = 3.4, 9.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.03 (dd,  $J = 7.5, 9.5$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), 2.45 (s, 1H, OH), 1.14 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OBn})$ ), 1.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.38, 158.31, 138.55, 138.52, 135.11, 133.67, 130.08, 129.65, 128.13, 127.18, 127.04, 112.86, 112.50, 84.41, 77.83, 70.62, 69.04, 67.10, 55.05, 18.81, 13.64 ppm; IR (film) 3450, 2950, 2850, 1620, 1590, 1520, 1470, 1310, 1255, 1180, 1040, 835, 740, 700, 610  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  459.21629 (1.5 mmu dév. (3.3 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) : 459.21475.

**(2S\*)-2-Benzyloxy-1,1-diphényl-2-phényléthan-1-ol (128).**

À une solution de l'ester éthylique de l'acide (2S)-2-benzyloxy-2-phénylacétique (9.611 g, 35.6 mmoles) impur en solution dans le tétrahydrofurane (250 mL) à -78 °C, est ajouté lentement le bromure de phénylmagnésium dans l'éther diéthylique (1.3 M, 64 mL, 84 mmoles, 2.35 éq.). Le mélange réactionnel est réchauffé à température ambiante, dilué à l'éther diéthylique (600 mL), à l'eau (200 mL) puis avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (200 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée à l'eau (200 mL), à la saumure (200 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié (6% acétate d'éthyle, 94% hexanes) pour donner un solide amorphe blanc (8.0 g). La conversion pour cette étape est supérieure à 80% mais on ne peut calculer un rendement vu que le produit de départ est impur.  $R_f$  0.31 (6% acétate d'éthyle, 94% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54-7.51 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ph), 7.37-7.07 (m, 18H, Ph), 5.24 (s, 1H, PhCH(OBn)), 4.55 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.42 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.28 (s, 1H, OH) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.95, 143.60, 137.39, 136.48, 129.26, 128.52, 128.33, 127.91, 127.89, 127.70, 127.45, 127.30, 126.92, 126.50, 126.45, 84.25, 80.73, 70.78 ppm; IR (film) 3570, 3095, 3070, 3040, 2880, 1605, 1500, 1455, 1220, 1180, 1090, 1065, 1030, 895, 760, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  363.1740 (-0.9 mmu dév. (-2.5 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_1$  (M-OH) : 363.1749.

**(2*S*\*)-1-Allyloxy-2-benzyloxy-1,1-diphényl-2-phényléthane (129).**

À une solution de l'alcool **128** (5.1174 g, 13.45 mmoles) dans l'alcool allylique (160 mL) est ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique (9.25 mg, 4 mmoles, 0.29 éq.) et le mélange réactionnel est chauffé à 90 °C pendant 9.5 heures. La réaction est arrêtée par l'ajout de carbonate de potassium solide (3 g) et concentrée sous pression réduite jusqu'à un volume d'environ 15 mL. On ajoute de l'eau (100 mL) et de l'éther diéthylique (200 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (100 mL), à l'eau (100 mL) à la saumure (50 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié à trois reprises (4% acétate d'éthyle, 96% hexanes) pour donner une huile incolore (2.72 g, 48%).  $R_f$  0.62; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.10 (m, 18H, Ph), 6.93 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ph), 5.93-5.80 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.40 (s, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OBn})$ ), 5.34-5.27 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.50 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.42 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.11-4.03 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 3.79-3.72 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.72, 140.38, 138.18, 137.35, 135.43, 129.54, 129.25, 128.76, 128.17, 127.49, 127.47, 127.34, 127.33, 127.05, 126.94, 126.90, 114.59, 85.57, 85.22, 70.63, 65.61 ppm; IR (film) 3100, 3075, 3040, 2940, 2880, 1605, 1500, 1455, 1450, 1075, 925, 760, 725, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

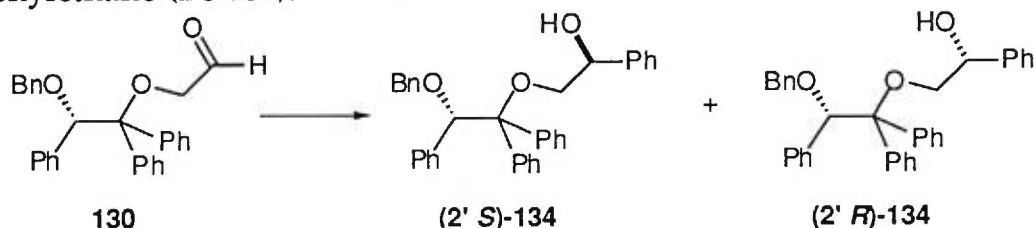
**(2*S*\*,2'*S*\*)-2-Benzyloxy-1,1-diphényl-1-(2'-hydroxypropoxy)-2-phényléthane (2'*S* 133).**

Méthode générale 3. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 3 : 1 (produit majoritaire: 3.07 (dd,  $J = 7.5, 9.4$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ), produit minoritaire: 3.40 (dd,  $J = 7.8, 9.4$  Hz,



1H, OCH<sub>2</sub>CH(OH))). Après chromatographie sur silice (15% acétate d'éthyle, 85% hexanes), une huile incolore est obtenue (322 mg, 95%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes: *R<sub>f</sub>* 0.20 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.11 (m, 18H, Ph), 6.88-6.85 (m, 2H, Ph), 5.35 (s, 1H, PhCH(OBn)); 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.40 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.94-3.87 (m, 1H, CH(OH)); 3.47 (dd, *J* = 3.3, 9.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH(OH)), 3.07 (dd, *J* = 7.5, 9.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH(OH)), 2.10 (l, 1H, OH), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.45, 140.34, 137.94, 137.08, 129.62, 129.07, 128.73, 128.14, 127.53, 127.50, 127.42, 127.35, 127.18, 127.04, 126.96, 126.85, 85.07, 84.63, 70.52, 69.67, 67.00, 18.84 ppm; IR (film) 3580, 3450, 3090, 3070, 3040, 2980, 2940, 2880, 1630, 1500, 1460, 1455, 1105, 1090, 760, 705 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 363.1758 (0.9 mmu dév. (2.5 ppm)) calc. pour C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>O<sub>1</sub> (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>) : 363.1749.

**(2*S*\*,2'*S*\*)-2-Benzyloxy-1,1-diphényl-1-(2'-hydroxy-2'-phényléthoxy)-2-phényléthane (2'*S* 134).**

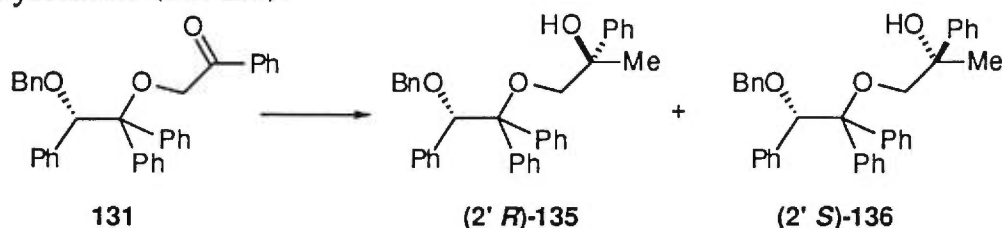


Méthode générale 3. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H montre un rapport diastéréoisomérique de 12 : 1 (produit majoritaire: 4.83 (dd, 1H, *J* = 3.6, 8.3 Hz, PhCH(OH)), produit minoritaire: 4.79 (dd, 1H, *J* = 3.0, 8.6 Hz, PhCH(OH))). Après chromatographie sur silice (15% acétate d'éthyle, 85% hexanes) une huile incolore est obtenue (308.7 mg, 94%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes: *R<sub>f</sub>* 0.28 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.13 (m, 23H, Ph), 6.90-6.87 (m, 2H, Ph), 5.35 (s, 1H, PhCH(OBn)); 4.83 (dd, 1H, *J* = 3.6, 8.3 Hz, PhCH(OH)); 4.46 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.41 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.72 (dd, *J* = 3.6, 9.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH(OH)), 3.33 (dd, *J* = 8.3, 9.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH(OH)), 2.6 (l, 1H, OH) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.51, 140.60, 140.46, 137.95, 137.08, 129.65, 129.15, 128.74, 128.24, 128.17, 127.65, 127.59,



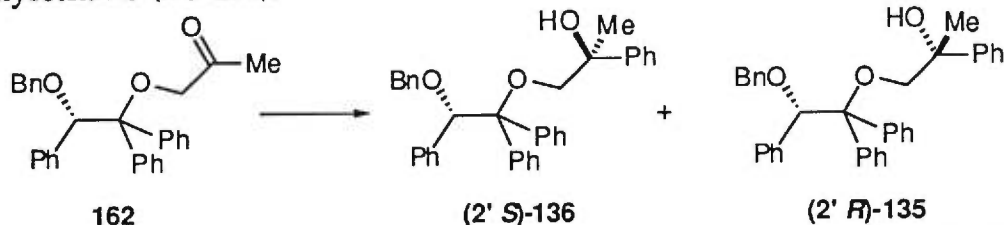
127.57, 127.55, 127.47, 127.29, 127.22, 127.11, 126.99, 126.18, 85.52, 84.69, 73.27, 70.62, 70.18 ppm; IR (film) 3580, 3450, 3100, 3070, 3040, 2940, 2880, 1610, 1500, 1460, 1455, 1200, 1110, 1070, 915, 760, 740, 725, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  363.1755 (0.6 mmu dév. (1.7 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_1$  (M- $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$ ) : 363.1749.

**(2*S*\*,2'*R*\*)-2-Benzyloxy-1,1-diphényl-1-(2'-hydroxy-2'-phénylpropoxy)-2-phényléthane (2'*R* 135).**



Méthode générale 3. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 18 : 1 (produit majoritaire: 5.31 (s, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OBn})$ ), produit minoritaire: 5.40 (s, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OBn})$ )). Après chromatographie sur silice (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes) une huile incolore est obtenue (305 mg, 95%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.31 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.15 (m, 23H, Ph), 6.84 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ph), 5.31 (s, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OBn})$ ); 4.49 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.41 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.74 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{C}_{\text{quat}}$ ), 3.43 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{C}_{\text{quat}}$ ), 2.94 (s, 1H, OH), 1.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.96, 142.05, 139.68, 138.00, 137.06, 129.78, 129.07, 128.75, 128.16, 127.91, 127.60, 127.56, 127.38, 127.35, 127.30, 127.06, 127.04, 126.90, 126.63, 125.06, 85.23, 85.02, 74.36, 72.00, 70.53, 26.87 ppm; IR (film) 3560, 3460, 3090, 3070, 3040, 2980, 2940, 2880, 1610, 1495, 1450, 1105, 1075, 770, 705, 615  $\text{cm}^{-1}$ .

(2*S*\*,2'*S*'\*)-2-Benzyloxy-1,1-diphényl-1-(2'-hydroxy-2'-phénylpropoxy)-2-phényléthane (2'*S* 136).



Méthode générale 3. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 13 : 1. Après chromatographie sur silice (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes) une huile incolore est obtenue (349 mg, 95%) encore constituée d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.31 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.11 (m, 23H, Ph), 6.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ph), 5.40 (s, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OBn})$ ); 4.50 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.44 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.73 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{C}_{\text{quat}}$ ), 3.32 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{C}_{\text{quat}}$ ), 3.01 (s, 1H, OH), 1.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.59, 142.22, 139.80, 137.92, 136.98, 129.78, 129.05, 128.77, 128.17, 127.90, 127.55, 127.50, 127.39, 127.38, 127.09, 127.00, 126.83, 126.66, 125.07, 85.30, 84.81, 74.10, 72.42, 70.48, 26.65 ppm; IR (film) 3560, 3460, 3090, 3070, 3040, 2980, 2940, 2880, 1610, 1495, 1450, 1105, 1075, 770, 705, 615  $\text{cm}^{-1}$ .

## *Partie expérimentale II*

Les cétones obtenues ont été décrites dans la thèse de Benslimane<sup>1</sup>, sauf la cétone 155 qui est utilisée directement après oxydation au PDC de l'alcool 113 (quantitatif). Les aldéhydes sont obtenus par coupure au périodate de sodium du diol précurseur et utilisés directement tel que décrit dans méthode générale 1 de la partie expérimentale I. Les composés carbonylés et leurs complexes sont rapportés dans l'ordre dans lequel ils apparaissent au tableau XIV. Les spectres RMN <sup>1</sup>H sont inclus dans l'annexe II.

Méthode de titrage pour déterminer le nombre d'équivalents de magnésium complexé à l'auxiliaire chiral<sup>2</sup>:

À une solution de l'aldéhyde 39 agitée 10 minutes à 0 °C dans le chloroforme est ajouté le bromure de magnésium étherate (1.5, 2.5 ou 3.5 éq.). Un volume connu (1.00 +/- 0.05 mL) de la solution est prélevé, la solution est filtrée tel que décrit dans la référence 2 et la quantité de magnésium est titrée avec une solution de EDTA 0.1 M en présence de calmagite comme indicateur.

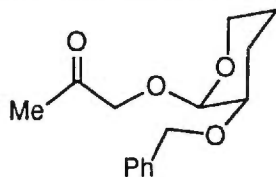
Méthode générale de préparation des échantillons pour l'étude RMN <sup>1</sup>H:

À une solution du composé carbonylé dans le chloroforme (concentration de 0.5 M) à -10 °C est ajouté le bromure de magnésium étherate (2.2 - 2.5 éq.). Après 10 minutes d'agitation, le contenu du ballon est transféré dans une éprouvette et le tout est centrifugé de 60 à 120 secondes. Le surnageant est transféré dans un tube RMN.

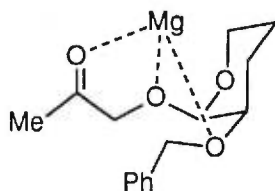
---

<sup>1</sup> Mémoire de maîtrise d'A.F. Benslimane, Université de Montréal, 1994.

<sup>2</sup> Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W.W. *Pure & Appl. Chem.* 1996, 68, 89-96.

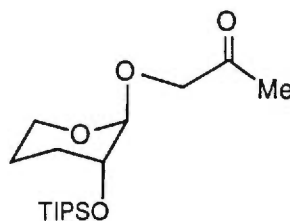
**(2*R*\*,3*R*\*)-3-Benzyloxy-2-(1'-hydroxy-2'-propanone)tétrahydropyrane (150).****150**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.26 (m, 5H, Ph), 4.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, OCHO), 4.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.59 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.23 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 4.10 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 3.66 (dt, *J*<sub>t</sub> = 11.2, *J*<sub>d</sub> = 3.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 3.55-3.50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle ax.), 3.49-3.44 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOBN), 2.17 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 1.90-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.72-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle ax.) ppm.

**(2*R*\*,3*R*\*)-3-Benzyloxy-2-(1'-hydroxy-2'-propanone)tétrahydropyrane•MgBr<sub>2</sub> (156).****156**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57-7.38 (m, 5H, Ph), 5.41 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OCHO), 5.30 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.10 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.93 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 4.79 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), ~3.84 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOBN), 3.74-3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 2.50 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.32-2.22 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.93-1.88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.81-1.77 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.), 1.56-1.43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.) ppm.

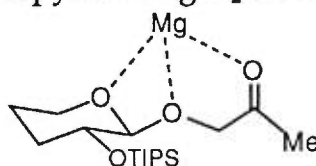
(2*S*\*,3*R*\*)-2-(1'-Hydroxypropan-2'-one)-3-triisopropylsilyloxytétrahydropyrane (151).



151

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.46 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, OCHO), 4.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 4.13 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 3.82-3.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOTIPS), 3.77-3.74 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 3.54-3.50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle ax.), 2.19 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.03-1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.68-1.61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.), 1.43-1.35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.), 1.16-1.00 (m, 21H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

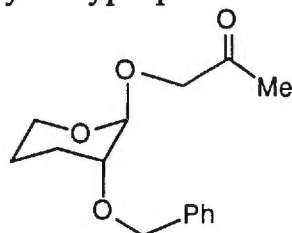
(2*S*\*,3*R*\*)-2-(1'-Hydroxypropan-2'-one)-3-triisopropylsilyloxytétrahydropyrane•MgBr<sub>2</sub> (155).



155

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.05 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 4.88 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 4.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCHO), 4.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 4.06-4.01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), ~3.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOTIPS), 2.55 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.10-2.08 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.94-1.91 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.65-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle ax.), 0.94-0.91 (m, 21H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

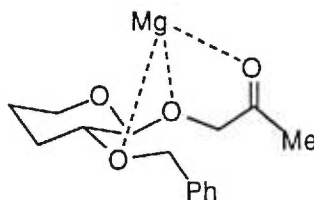
(2*S*\*,3*R*\*)-3-Benzyloxy-2-(1'-hydroxypropan-2'-one)tétrahydropyrane (152).



152

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.26 (m, 5H, Ph), 4.65 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.61 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.54 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 4.25 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 4.12 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 3.82-3.76 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ cycle  $\text{éq.}$ ), 3.51-3.46 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ cycle  $\text{ax.}$ ), 3.41 (dt,  $J_t = 3.8$ ,  $J_d = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ Bn), 2.14 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 2.00-1.93 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ cycle  $\text{éq.}$ ), 1.90-1.80 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ cycle  $\text{ax.}$ ), 1.76-1.69 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ cycle  $\text{ax.}$ ), 1.47-1.39 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ cycle  $\text{ax.}$ ) ppm.

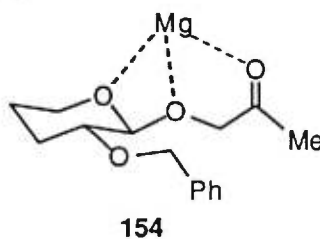
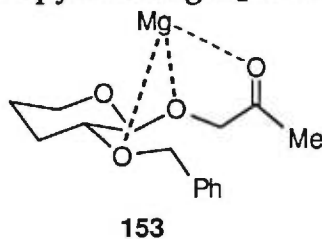
(2*S*\*,3*R*\*)-3-Benzyloxy-2-(1'-hydroxypropan-2'-one)tétrahydropyrane• $\text{MgBr}_2$  (156).



156

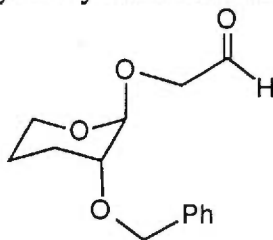
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54-7.30 (m, 5H, Ph), 5.49 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.02 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 4.95 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 4.81 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 4.79 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.14-4.08 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ cycle  $\text{éq.}$ ), 4.02-3.95 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ Bn), 3.58-3.50 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ cycle  $\text{ax.}$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 2.09-1.98 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ cycle  $\text{éq.}$ ), 1.67-1.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ cycle  $\text{éq.}$ ), 1.46-1.42 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ cycle  $\text{ax.}$ ) ppm.

(2*S*\*,3*R*\*)-3-Benzyloxy-2-(1'-hydroxypropan-2'-one)tétrahydropyrane•MgBr<sub>2</sub>•THF (153, 154).



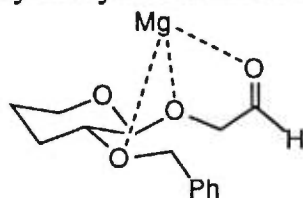
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57-7.30 (m, 5H, Ph), 5.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCHO), 5.15 (d, *J* = ~13.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 4.81 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.14-4.11 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 4.08-3.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle ax.), 3.74-3.64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOBn), 2.46 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 2.19-2.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.70-1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>cycle éq.) ppm.

(2*S*\*,3*R*\*)-3-Benzyloxy-2-(2'-hydroxyéthanal)tétrahydropyrane (39).



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.38-7.26 (m, 5H, Ph), 4.70 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.55 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, OCHO), 4.25 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 4.19 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 3.87-3.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 3.55-3.49 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle ax.), 3.46-3.42 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOBn), 2.04-1.97 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.92-1.84 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.75-1.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.), 1.52-1.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.) ppm.

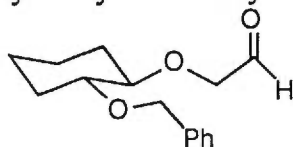
(2*S*\*,3*R*\*)-3-Benzyloxy-2-(2'-hydroxyéthanal)tétrahydropyrane•MgBr<sub>2</sub> (157).



157

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.96 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.46-7.22 (m, 5H, Ph), 5.37 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.16 (d, *J* > 19.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 5.11 (d, *J* < 22 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 5.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCHO), 4.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.08-4.05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 4.02-3.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOBn), 3.62-3.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle ax.), 2.03-2.00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.73-1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.46-1.35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.) ppm.

(1*R*\*,2*R*\*)-2-Benzyloxy-1-(2'-hydroxyéthanal)cyclohexane (97).

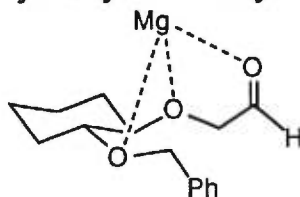


97

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.71 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.36-7.26 (m, 5H, Ph), 4.68 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.60 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CHO), 3.45-3.37 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle), 3.31-3.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle), 2.14-2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle), 1.73-1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>cycle), 1.44-1.19 (m, 4H, CH<sub>2</sub>cycle) ppm.



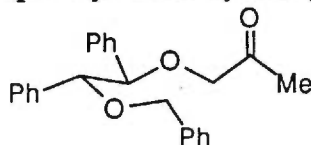
(1*R*\*,2*R*\*)-2-Benzyloxy-1-(2'-hydroxyéthanal)cyclohexane•MgBr<sub>2</sub> (158).



158

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.85 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.47-7.25 (m, 5H, Ph), 5.59 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.17 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 4.81 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 4.72 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.42-4.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ocycle), 2.20 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>cycle), 1.93 (d, CH<sub>2</sub>cycle), 1.77-1.58 (m, 3H, CH<sub>2</sub>cycle), 1.36-1.09 (m, 3H, CH<sub>2</sub>cycle) ppm.

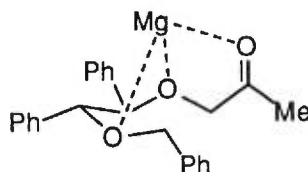
(1*R*\*,2*R*\*)-2-Benzyloxy-1,2-diphényl-1-(1'-hydroxypropan-2'-one)éthane (155).



155

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.01 (m, 15H, Ph), 4.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, PhCH(OR)), 4.58 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, PhCH(OR')), 4.39 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.01 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 3.93 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>) ppm.

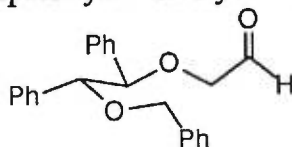
(1*R*\*,2*R*\*)-2-Benzyloxy-1,2-diphényl-1-(1'-hydroxypropan-2'-one)éthane•MgBr<sub>2</sub> (149).



149

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.04 (m, 15H, Ph), 5.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, PhCH(OR)), 5.34 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, PhCH(OR')), 4.92 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.52 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 4.39 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>) ppm.

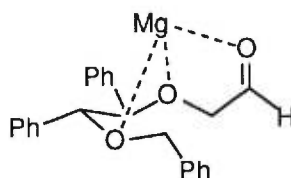
(1*R*\*,2*R*\*)-2-Benzyloxy-1,2-diphényl-1-(2'-hydroxyéthanal)éthane (108).



108

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.71 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.34-7.03 (m, 15H, Ph), 4.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, PhCH(OR)), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, PhCH(OR')), 4.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.05 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>) ppm.

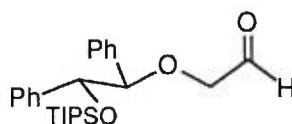
(1*R*\*,2*R*\*)-2-Benzyloxy-1,2-diphényl-1-(2'-hydroxyéthanal)éthane•MgBr<sub>2</sub> (148).



148

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.85 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.37-6.92 (m, 15H, Ph), 5.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, PhCH(OR)), 5.32 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, PhCH(OR')), 4.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph) ppm.

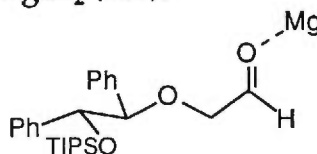
**(1R\*,2R\*)-1,2-Diphényl-1-(2'-hydroxyéthanal)-2-triisopropylsilyoxyéthane (118).**



118

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 7.19-6.90 (m, 10H, Ph), 5.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OR})$ ), 4.47 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OR}')$ ), 3.97 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 1.13-0.97 (m, 21H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ) ppm.

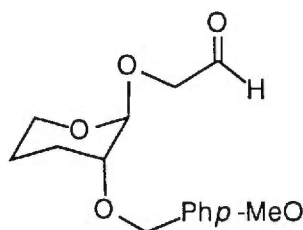
**(1R\*,2R\*)-1,2-Diphényl-1-(2'-hydroxyéthanal)-2-triisopropylsilyoxyéthane•MgBr<sub>2</sub> (159).**



159

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 7.19-6.90 (m, 10H, Ph), 5.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OR})$ ), 4.50 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OR}')$ ), 4.05 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 1.12-0.96 (m, 21H,  $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ) ppm.

**(2S\*,3R\*)-2-(2'-Hydroxyéthanal)-3-(4-méthoxybenzyloxy)tétrahydropyrane (41).**

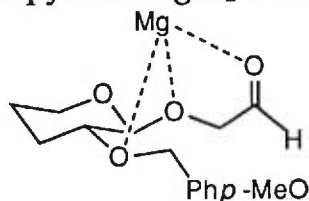


41

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 7.31-7.27 (m, 2H, Ph), 6.91-6.86 (m, 2H, Ph), 4.63 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{PhOCH}_3$ ), 4.58 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{PhOCH}_3$ ), 4.53 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 4.26 (d,  $J = 17.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 4.19 (d,  $J = 17.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.90-3.82 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ocycle}$  éq.), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55-3.48 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ocycle}$  ax.), 3.44-3.39 (m, 1H,

CH<sub>2</sub>CHOBnOCH<sub>3</sub>), 2.03-1.96 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.95-1.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.74-1.64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.), 1.51-1.42 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.) ppm.

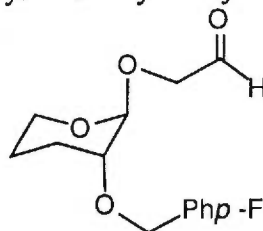
**(2*S*\*,3*R*\*)-2-(2'-Hydroxyéthanal)-3-(4-méthoxybenzyloxy)tétrahydropyrane•MgBr<sub>2</sub> (160).**



160

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.95 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.42-7.26 (m, 2H, PhOCH<sub>3</sub>), 6.90-6.84 (m, 2H, PhOCH<sub>3</sub>), 5.22 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>PhOCH<sub>3</sub>), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CHO), 5.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCHO), 4.76 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>PhOCH<sub>3</sub>), 4.10-3.88 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CHOBnF, CH<sub>2</sub>Ocycle), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.17-2.12 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.76-1.44 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>cycle) ppm.

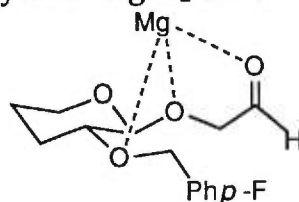
**(2*S*\*,3*R*\*)-3-(4-Fluorobenzyloxy)-2-(2'-hydroxyéthanal)tétrahydropyrane (43).**



43

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.36-7.32 (m, 2H, Ph), 7.06-7.00 (m, 2H, Ph), 4.67 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>PhF), 4.61 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>PhF), 4.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, OCHO), 4.28 (dd, *J* = 17.9, 0.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 4.19 (dd, *J* = 17.8, 0.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 3.88-3.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 3.55-3.38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle ax.), 3.46-3.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOBnF), 2.03-1.97 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.90-1.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.75-1.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.), 1.52-1.49 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.) ppm.

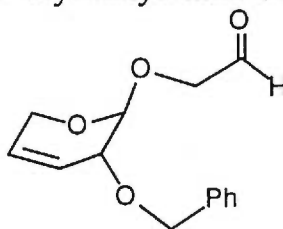
(2*S*\*,3*R*\*)-3-(4-Fluorobenzoyloxy)-2-(2'-hydroxyéthanal)tétrahydropyrane•MgBr<sub>2</sub> (161).



161

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.01 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.50-7.45 (m, 2H, PhF), 7.05-6.99 (m, 2H, PhF), 5.31 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>PhF), 5.22-5.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHO), 5.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, OCHO), 4.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>PhF), 4.12-4.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOBnF, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 3.64-3.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle ax.), 2.10-2.03 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.73-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>cycle éq.), 1.51-1.43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>cycle ax.) ppm.

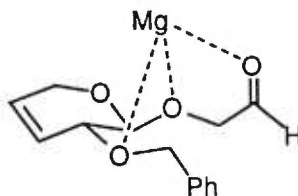
(2*S*\*,3*R*\*)-3-Benzoyloxy-2,3-2-(2'-hydroxyéthanal)dihydro-5H-pyrane (93).



93

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.74 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.40-7.28 (m, 5H, Ph), 6.01-5.96 (m, 1H, CH=CH), 5.89-5.84 (m, 1H, CH=CH), 4.85 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, OCHO), 4.75 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.69 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CHO), 4.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 4.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle ax.), 3.93-3.91 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOBn) ppm.

(2*S*\*,3*R*\*)-3-Benzyloxy-2-(2'-hydroxyéthanal)-2,3-dihydro-5H-pyrane•MgBr<sub>2</sub>  
(162).



162

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.97 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 7.44-7.28 (m, 5H, Ph), 5.82-5.73 (m, 2H, CH=CH), 5.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OCHO), 5.13 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 5.12 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 5.08 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.89 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.71-3.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ocycle éq.), 4.63-4.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOBn, CH<sub>2</sub>Ocycle ax.) ppm.

### *Partie expérimentale III*

**Méthode générale 5:** Méthode générale d'additions séquentielles de réactifs de Grignard en présence de titane.

À une solution du nitrile (0.8 mmoles) dans le toluène (8 mL) à 0 °C est ajouté le réactif de Grignard A (1.05 éq.). Après 5 minutes d'agitation, le bain de glace est retiré et la réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ (20 - 60 min). Au mélange réactionnel refroidi à -40 °C est ajouté le chlorotriisopropoxyde de titane (1.05 - 1.1 éq.) puis le second réactif de Grignard B (3.3 éq.) goutte-à-goutte. La réaction est réchauffée vers 20 °C sur 6 heures et versée sur un mélange 1 : 1 d'une solution aqueuse saturée en ammoniac (50 mL) et d'éther diéthylique (50 mL). Le mélange est agité pendant au moins deux heures alors que la couleur passe du noir au blanc en passant par le bleu de Prusse. Les phases claires sont séparées, la phase aqueuse est lavée deux fois à l'éther diéthylique (60 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de sodium anhydre puis évaporées sous pression réduite. L'amine est chromatographiée ou purifiée par extractions acide-base.

**Méthode générale 6:** Méthode générale d'addition de bromure d'allylmagnésium sur une magnésiocétimine.

À une solution du nitrile dans le toluène (concentration de 0.1 M) à 0 °C est ajouté le réactif de Grignard (1.05 éq.). Après 5 minutes d'agitation, le bain de glace est retiré et la réaction agitée jusqu'à ce que l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ (20 - 60 min). Au mélange réactionnel refroidi à -40 °C est ajouté le bromure d'allylmagnésium (2 éq.) goutte-à-goutte. La réaction est réchauffée à 20 °C sur 6 heures et est versée sur un mélange 1 : 1 d'une solution aqueuse saturée en ammoniac (50 mL) et d'éther diéthylique (50 mL). Le mélange est agité pendant au moins deux heures. Les phases claires sont séparées, la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther (50 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur du

sulfate de sodium anhydre puis évaporées. L'amine est chromatographiée ou purifiée par extractions acide-base.

**Méthode générale 7:** Méthode générale de préparation des organocériens. L'heptahydrate de trichlorure de cérium est séché pendant 24 heures à 145 °C sous vide (0.05 mmHg). Cette période de chauffage est interrompue à deux reprises (après 2 heures et 6 heures) pour réduire les blocs en une poudre à l'aide d'une spatule. Une quantité correspondant à environ 3.3 équivalents du nitrile est séchée à nouveau avant chaque réaction pendant 2 heures à 145 °C sous vide (0.05 mmHg). Le chlorure de cérium est d'abord refroidi à température ambiante sous argon est ensuite refroidi à 0 °C par un bain de glace et traité avec le tétrahydrofurane (à température ambiante) qui est ajouté par portion sur les parois. Une quantité suffisante de tétrahydrofurane est ajoutée pour faire une suspension de 0.35 M en cérium. Après 5 minutes d'agitation, le bain est enlevé et la suspension laiteuse blanche est agitée pendant au moins deux heures (le plus souvent une nuit). La suspension est refroidie à 0 °C (-78 °C pour le groupement allyle) et le réactif de Grignard est ajouté goutte-à-goutte. La réaction devient jaune (brune pour les réactifs de Grignard allyle et phényle) et plus limpide puis est agitée deux heures avant d'être refroidie à -78 °C pour utilisation.

**Méthode générale 8:** Méthode générale d'additions d'un réactif de Grignard et d'un organocérien sur le *p*-méthoxyphénoxyacétonitrile **334**.

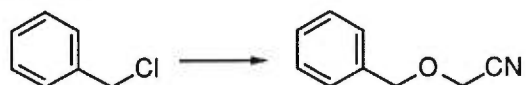
À une solution de *p*-méthoxyphénoxyacétonitrile **334** dans le toluène (10 mL) à 0 °C est ajouté le réactif de Grignard (1.05 éq.). Après 5 minutes d'agitation, le bain de glace est retiré et la réaction agitée jusqu'à ce que l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ (20 - 60 min). Le mélange réactionnel est canulé sur l'organocérien (1.3 éq.) et agité à 0 °C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est versé sur un mélange 1 : 1 d'une solution aqueuse saturée en ammoniac (50 mL) et d'éther diéthylique (50 mL). La solution hétérogène est agitée pendant au moins deux heures alors que la couleur passe du mauve au jaune. La boue de métaux est filtrée sur célite et les phases claires sont séparées. La phase aqueuse est lavée deux



fois à l'éther diéthylique (50 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de sodium anhydre puis évaporées. L'amine est chromatographiée sur silice ou purifiée par extractions acide-base.

**Méthode générale 9:** Méthode générale d'additions diastéréosélectives d'un réactif de Grignard et d'un organocérien sur un nitrile.

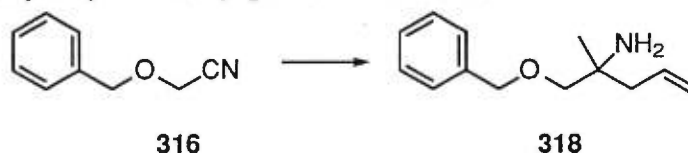
À une solution du nitrile dans le toluène (concentration de 0.1 M) à 0 °C est ajouté le réactif de Grignard (1.05 éq.). Après 5 minutes d'agitation, le bain de glace est retiré et la réaction agitée jusqu'à la fin de la réaction lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ (20 - 60 min). Le mélange réactionnel refroidi à -78 °C est canulé sur l'organocérien. Le mélange réactionnel est réchauffé à 0 °C sur une période de 5 à 6 heures puis versé sur un mélange 1 : 1 d'une solution aqueuse saturée en ammoniac (50 mL) et d'éther diéthylique (50 mL). Le mélange est agité pendant au moins deux heures alors que la couleur passe du mauve au jaune. La boue de métaux est filtrée sur célite et les phases claires sont séparées. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther et les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de sodium anhydre puis évaporées. Un échantillon est *N*-trifluoroacétylé (1 mL d'un mélange 1 : 2 en volume d'anhydride trifluoroacétique et pyridine; 25 °C, 12 heures) et l'amine chromatographiée.

**Benzyloxyacétonitrile (316)<sup>1</sup>****316**

À une solution d'iodure de sodium (7.29 g, 0.048 mole, 0.2 éq.) dissout dans 5 mL d'eau dans un tricol de 500 mL, est ajouté le diméthylformamide (55 mL) et le chlorure de benzyle (28 mL, 0.243 mole). La solution est devenue jaune et s'est troublée. Le cyanure de sodium (12.9 g, 0.253 mole, 1.04 éq.) est dissout dans de l'eau (30 mL) dans une ampoule à addition. Dans une autre ampoule à addition, le diméthylformamide (8 mL) et le formol (22 mL, solution commerciale à 38% dans l'eau, 0.292 mole, 1.2 éq.) sont mélangés. Un peu de la solution de formol (1.5 mL) est ajoutée puis les solutions de formol et de cyanure de sodium sont additionnées au chlorure de benzyle par portions égales. Le rythme d'addition est ajusté pour maintenir une température interne autour de 35 °C. La couleur de la solution a oscillé entre le blanc (associée à un manque d'iodure de benzyle) et le jaune. Lorsque le mélange réactionnel a atteint la température ambiante, il est dilué avec de l'éther diéthylique (200 mL), de l'hexanes (200 mL) et de l'eau (100 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois à l'eau (100 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est distillé et la troisième fraction (70 - 85 °C @ 0.05 mmHg, 20 g) est conservée et redistillée (P.é. 70 - 80 °C @ 0.05 mmHg) pour donner le nitrile **316** sous forme de liquide jaune très pâle (16.4 g, 0.111 moles, 46%). P.é. 70 - 80 °C @ 0.05 mmHg ;  $R_f$  0.41 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40-7.26 (m, 5H, Ph), 4.67 (s, 2H, BnOCH<sub>2</sub>), 4.25 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.30, 128.64, 128.56, 128.26, 115.78, 72.94, 54.72 ppm; IR (film) 3080, 3040, 2920, 2880, 1500, 1455, 1300, 1205, 1100, 1030, 740, 690. cm<sup>-1</sup>.

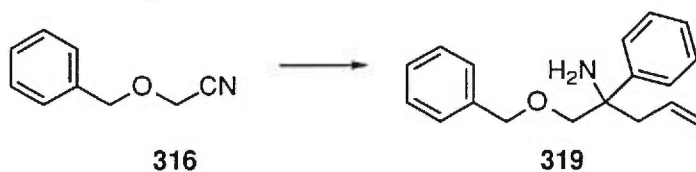
<sup>1</sup> a) Roth, G.A.; McLymont, L.E. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 612-616. b) LaCount, R.B.; Griffin, C.E. *J. Chem. Soc.* **1966**, 2071-2072.

**2-Amino-1-benzyloxy-2-méthylpent-4-ène (318).**

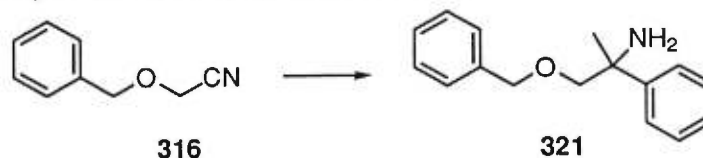


Méthode générale 6: Le premier réactif de Grignard fut le bromure de méthylmagnésium. Après chromatographie sur silice (6 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (228.4 mg, 92%). R<sub>f</sub> 0.31 (95% acétate d'éthyle, 5% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Ph), 5.87-5.78 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.12-5.06 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 2.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=), 1.46 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.46, 134.16, 128.23, 127.41, 127.39, 118.10, 78.61, 73.21, 52.08, 44.47, 24.97 ppm; IR (film) 3380, 3080, 3040, 2980, 2870, 1645, 1460, 1370, 1110, 920, 740, 705 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 206.1539 (-0.6 mmu dév. (2.7 ppm)) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO (M+H): 206.1545.

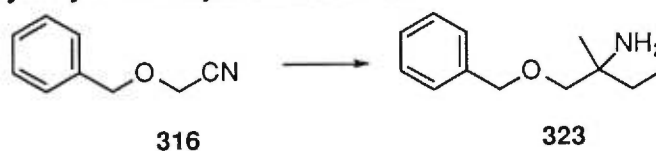
**2-Amino-1-benzyloxy-2-phénylpent-4-ène (319).**



Méthode générale 6: Le premier réactif de Grignard fut le bromure de phénylmagnésium. Après chromatographie sur silice (48% acétate d'éthyle, 48% hexanes, 4% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (196.7 mg, 76%). R<sub>f</sub> 0.50 (48% acétate d'éthyle, 48% hexanes, 4% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.23 (m, 10H, Ph), 5.59-5.45 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.12-5.02 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 2.68 (dd, *J* = 13.7, 6.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=), 2.58 (dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=), 1.77 (l, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.70, 138.23, 133.72, 128.26, 128.03, 127.48, 127.47, 126.49, 125.91, 118.56, 78.65, 73.30, 57.78, 44.54 ppm; IR (film) 3380, 3080, 3040, 2920, 2870, 1640, 1605, 1500, 1460, 1450, 1365, 1100, 920, 740, 705 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 268.1699 (-0.2 mmu dév. (0.9 ppm)) calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO (M+H): 268.1701.

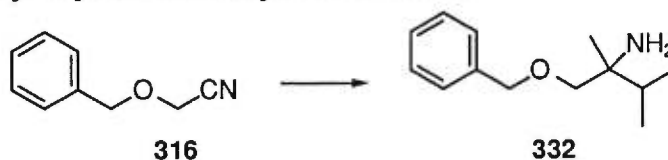
**2-Amino-1-benzyloxy-2-phénylpropane (321).**

Méthode générale 5: Le réactif de Grignard A fut le bromure de méthylmagnésium et le réactif de Grignard B fut le bromure de phénylmagnésium. Après chromatographie sur silice (20% acétate d'éthyle, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N complété à 100% avec hexanes), un liquide incolore est obtenu (148.1 mg, 73%). R<sub>f</sub> 0.39; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53-7.26 (m, 10H, Ph), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 2.1 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.25, 138.22, 128.28, 128.09, 127.48, 127.47, 126.51, 125.49, 79.56, 73.22, 55.57, 27.64 ppm; IR (film) 3490, 3410, 3100, 3070, 3040, 2980, 2870, 1610, 1590, 1500, 1460, 1375, 1100, 850, 770, 740, 705 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 242.1545 (-1.2 mmu dév. (-5.0 ppm)) calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO (M+H): 242.1557

**2-Amino-1-benzyloxy-2-méthylbutane (323).**

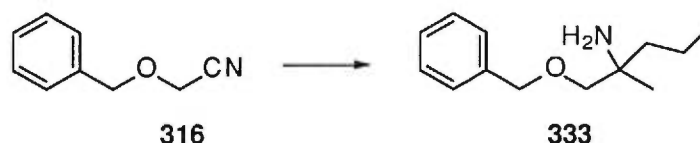
Méthode générale 5: Le réactif de Grignard A fut le bromure de méthylmagnésium et le réactif de Grignard B fut le bromure d'éthylmagnésium. Après chromatographie sur silice (5 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (64.8 mg, 36%). R<sub>f</sub> 0.19 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.27 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.55 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.50-1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.93, 128.29, 128.21, 125.57, 53.32, 41.33, 31.73, 30.01, 7.73 ppm; IR (film) 3480, 3400, 3040, 2960, 2880, 2860, 1610, 1590, 1500, 1455, 1370, 1100, 850, 730, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 194.1550 (0.5 mmu dév. (2.6 ppm)) calc. pour C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO (M+H): 194.1545.

**2-Amino-1-benzyloxy-2,3-diméthylbutane (332).**



Méthode générale 5: Le réactif de Grignard A fut le bromure d'isopropylmagnésium et le réactif de Grignard B fut le bromure de méthylmagnésium. Après chromatographie sur silice (5 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (46.1 mg, 24%). R<sub>f</sub> 0.23 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.21 (m, 5H, Ph), 4.53 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.78 (sept., *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.55 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 0.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.54, 128.22, 127.38, 77.86, 73.24, 54.32, 34.44, 21.25, 17.50, 16.78 ppm; IR (film) 3480, 3400, 3070, 2970, 2880, 1605, 1590, 1500, 1455, 1370, 1095, 840, 735, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 208.1693 (-0.8 mmu dév. (-4.0 ppm)) calc. pour C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO (M+H): 208.1701.

**2-Amino-1-benzyloxy-2-méthylpentane (333).**



Méthode générale 5: Le réactif de Grignard A fut le bromure de méthylmagnésium et le réactif de Grignard B fut le bromure de propylmagnésium. Après chromatographie sur silice (5 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (39.7 mg, 22%). R<sub>f</sub> 0.22 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.25 (m, 5H, Ph), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 1.55 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.43-1.25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.54, 128.26, 128.21, 127.38, 127.37, 78.91, 73.21, 52.13, 42.46, 24.93, 16.96, 14.69 ppm; IR (film) 3480, 3400, 3040, 2960, 2880, 1610, 1590, 1500, 1455, 1365, 1195, 730, 690 cm<sup>-1</sup>;

SMHR (FAB)  $m/z$  208.1693 (-0.8 mmu dév. (-4.0 ppm)) calc. pour  $C_{13}H_{22}NO$  (M+H): 208.1701.

**(4-Méthoxyphénoxy)acétonitrile (334).**



**334**

À une solution de *p*-méthoxyphénol (11.0 g, 87 mmoles, 1.1 éq.) et de bromure de tétraéthylammonium (830 mg, 4 mmoles, 0.05 éq.) dans le diméthylformamide (90 mL) est ajouté le carbonate de potassium (17.5 g, 126 mmoles, 1.6 éq.). Après 90 minutes d'agitation, le chloroacétonitrile (5.0 mL, 79 mmoles) est ajouté au mélange réactionnel hétérogène et l'agitation est continuée pendant 14 heures. Le mélange réactionnel est dilué à l'eau (200 mL), avec une solution 2.0 M d'hydroxyde de sodium (20 mL) et à l'éther diéthylique (400 mL). Un dégagement de chaleur est noté lors de l'addition des phases aqueuses. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée deux fois à l'eau (100 mL), à la saumure (100 mL) et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le liquide incolore (13.5 g) obtenu est distillé à 95 °C à 0.01 mmHg (12.2 g, 95%). P.é. 95 °C (0.01 mmHg);  $R_f$  0.29 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes); RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.95-6.86 (m, 4H, *p*-MeOPh), 4.67 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $CH_3O$ ) ppm; RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.54, 150.61, 116.63, 115.46, 114.85, 55.57, 54.80 ppm; IR (film) 3010, 2960, 2940, 2840, 2025, 1600, 1510, 1500, 1240, 1200, 1045, 1025, 820, 700  $cm^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  164.0711 (0.8 mmu dév. (4.6 ppm)) calc. pour  $C_9H_{10}NO_2$  (M+H): 164.0704.

**2-Amino-1-(4'-méthoxyphénoxy)-2-méthylbutane (335).**



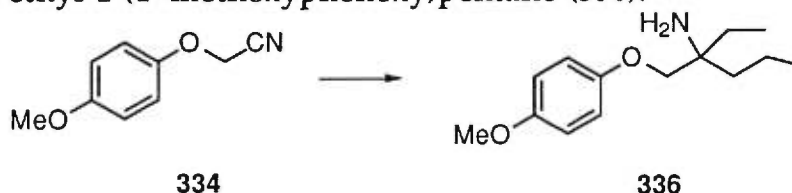
**334**

**335**

Méthode générale 8: Bromure de méthylmagnésium puis dichloroéthylcérium. Après chromatographie sur silice (5 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1%  $Et_3N$ ), un liquide incolore est

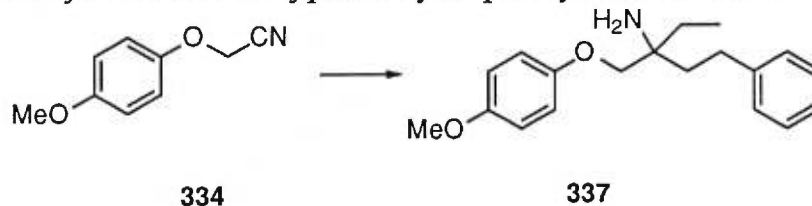
obtenu (306.0 mg, 72%).  $R_f$  0.20 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.88-6.80 (m, 4H, *p*-MeOPh), 3.77 (s, 3H, MeO), 3.69 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, MeOPhOCH $_2$ ), 3.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, MeOPhOCH $_2$ ), 1.86 (l, 2H, NH $_2$ ), 1.61-1.53 (m, 2H, CH $_2$ CH $_3$ ), 1.15 (s, 3H, CH $_3$ ), 0.93 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, CH $_2$ CH $_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.76, 153.29, 115.42, 114.52, 76.46, 55.63, 52.25, 32.12, 24.13, 8.02 ppm; IR (film) 3480, 3400, 2860, 2830, 1590, 1505, 1460, 1225, 1035, 815  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Amino-2-éthyl-1-(4'-méthoxyphénoxy)pentane (336).**



Méthode générale 8: Bromure de propylmagnésium puis dichloroéthylcérium. Après distillation (100 °C @ 0.05 mmHg), un liquide incolore est obtenu (210 mg, 76%). P.é. 100 °C (0.05 mmHg);  $R_f$  0.25 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86-6.79 (m, 4H, *p*-MeOPh), 3.75 (s, 3H, MeO), 3.65 (s, 2H, MeOPhOCH $_2$ ), 1.57-1.28 (m, 8H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ , CH $_2$ CH $_3$ , NH $_2$ ), 0.95-0.85 (m, 6H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ , CH $_2$ CH $_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.73, 153.32, 115.42, 114.49, 75.00, 55.58, 53.98, 39.60, 29.78, 16.55, 14.70, 7.70 ppm; IR (film) 3480, 3400, 2950, 2930, 2870, 1615, 1590, 1505, 1460, 1225, 1035, 815  $\text{cm}^{-1}$ .

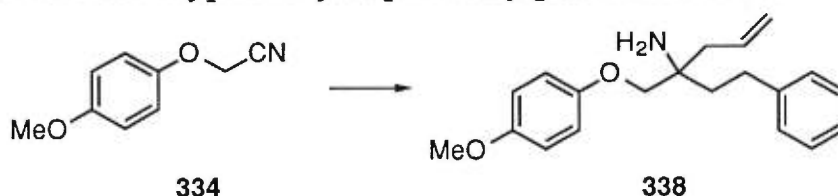
**2-Amino-2-éthyl-1-(4'-méthoxyphénoxy)-4-phénylbutane (337).**



Méthode générale 8: Bromure de phénéthylmagnésium dichloroéthylcérium. Après chromatographie sur silice (5 cm) (20% acétate d'éthyle, 4% *i*-propanol, 0.75%  $\text{Et}_3\text{N}$ , complété à 100% avec hexanes), un liquide incolore est obtenu (253.8 mg, 64%).  $R_f$  0.18 (20% acétate d'éthyle, 4% *i*-propanol, 0.75%  $\text{Et}_3\text{N}$ , complété à 100% avec hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.19 (m, 5H, Ph), 6.90-6.83 (m, 4H, *p*-MeOPh), 3.79 (s, 3H, MeO),

3.75 (s, 2H, MeOPhOCH<sub>2</sub>), 2.70-2.63 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.85-1.79 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.68-1.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.80, 153.21, 142.47, 128.31, 128.22, 125.68, 115.46, 114.55, 74.72, 55.66, 54.14, 39.02, 29.91, 29.76, 7.73 ppm; IR (film) 3480, 3420, 3070, 3040, 2940, 2870, 1605, 1595, 1510, 1465, 1455, 1230, 1035, 815, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 300.1976 (1.2 mmu dév. (4.2 ppm)) calc. pour C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> (M+H): 300.1964

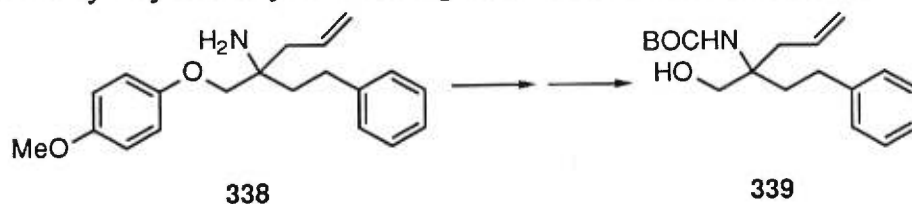
**2-Amino-1-(4'-méthoxyphénoxy)-2-phénéthylpent-4-ène (338).**



Méthode générale 6: Le premier réactif de Grignard fut le bromure de phénéthylmagnésium. Après chromatographie sur silice (5 cm) (20% acétate d'éthyle, 4% *i*-propanol, 0.75% Et<sub>3</sub>N, complété à 100% avec hexanes), un liquide incolore est obtenu (6.94 g, 90%). *R<sub>f</sub>* 0.17 (20% acétate d'éthyle, 4% *i*-propanol, 0.75% Et<sub>3</sub>N, complété à 100% avec hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.16 (m, 5H, Ph), 6.90-6.81 (m, 4H, *p*-MeOPh), 5.97-5.82 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.22-5.16 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, MeO), 3.75 (s, 2H, MeOPhOCH<sub>2</sub>), 2.72-2.65 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=), 1.90-1.83 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.64 (l, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.87, 153.09, 142.32, 133.36, 128.33, 128.24, 125.72, 118.85, 115.50, 114.55, 74.63, 55.65, 54.15, 42.06, 39.69, 29.83 ppm; IR (film) 3480, 3420, 3070, 3030, 2940, 2865, 2840, 1605, 1595, 1510, 1240, 1035, 815, 740, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 312.1982 (1.8 mmu dév. (5.9 ppm)) calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (M+H): 312.1964



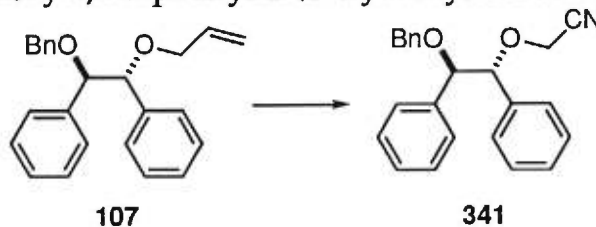
2-N-(tert-Butyloxycarbonyl)amino-2-phénéthylpent-4-èn-1-ol (339).



À une solution de l'amine primaire 338 (1.075 g, 3.43 mmoles) et de la triéthylamine (0.92 mL, 6.6 mmoles, 1.9 éq.) dans le dichlorométhane (20 mL) est ajouté  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (1.16 mL, 5.47 mmoles, 1.5 éq.). Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ (24 heures), le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de soude (15 mL) et agité 15 heures. De l'éther diéthylique (60 mL) est ajouté et les phases sont séparées. La phase étherée est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (20 mL), à l'eau (20 mL) puis avec un mélange de saumure (20 mL) et une solution aqueuse saturée de bicarbonate de soude (5 mL). La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le résidu est filtré sur silice (15% acétate d'éthyle, 85% hexanes) pour donner d'une huile incolore (1.215 g, 2.94 mmoles, 86%). À une solution de l'amine protégée (196 mg, 0.475 mmoles) dans un mélange 4: 1 d'acétonitrile et d'eau (6 mL) à 0°C est ajouté le nitrate d'ammonium cérique (CAN) (625 mg, 1.14 mmoles, 2.4 éq.) en une seule portion. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ (8 min), le mélange réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle (40 mL) et à la saumure (10 mL). Les phases sont séparées et la phase organique est lavée à la saumure, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite pour donner un liquide jaune, 100% de conversion.  $R_f$  0.14 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.17 (m, 5H, Ph), 5.93-5.79 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.24-5.19 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.75 (s, 1H, NH), 4.2 (l, 1H, OH), 3.78 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.72 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.74-2.54 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.46 (dt,  $J_d = 14.0$ ,  $J_t = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 2.38 (dt,  $J_d = 14.0$ ,  $J_t = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 2.03-1.84 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.46 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.05, 141.86, 132.67, 128.36, 128.25, 125.82,

119.39, 79.82, 67.55, 58.67, 39.05, 36.33, 29.75, 28.26 ppm; IR (film) 3420, 3070, 2980, 2930, 1820, 1795, 1500, 1370, 1245, 1165, 1050, 910, 790  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  306.2075 (0.6 mmu dév. (1.9 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  (M+H): 306.2069.

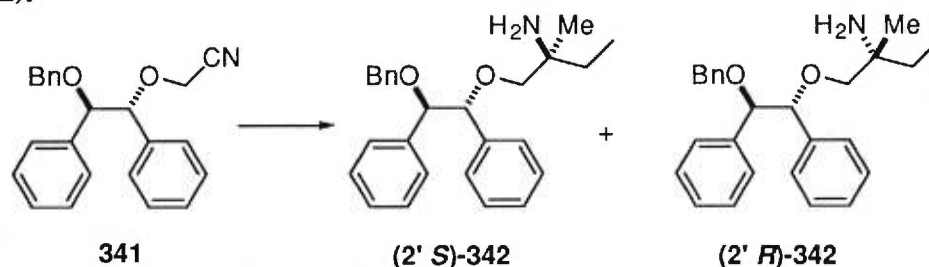
**(2*R*\*,1*R*\*)-2-Benzyloxy-1,2-diphényl-1-(1'-hydroxyacétonitrile)éthane (341).**



L'osmilation de l'alcène 107 et le clivage du diol résultant au périodate ont été conduits comme il a été décrit précédemment (section 4.4.4.1. et méthode générale 1 de la partie expérimentale I). À une solution de l'aldéhyde brut 108 (2.5 g, 7.25 mmoles) dans le méthanol de qualité spectro-grade (14 mL) est ajouté l'acétate de sodium (1.1 g, 13.4 mmoles, 1.85 éq.) puis l'hydrochlorure d'hydroxylamine (0.86 g, 12.3 mmoles, 1.7 éq.). Après 30 minutes, l'analyse par RMN  $^1\text{H}$  d'un échantillon montre l'absence de l'aldéhyde de départ. Le mélange réactionnel est dilué à l'eau (60 mL) et à l'éther diéthylique (50 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique deux fois (50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (50 mL), séchées sur du sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est mis sous vide poussé (0.05 mmHg) quelques minutes pour donner un mélange 1 : 1 des oximes (2.74g, 105%) d'un qui est utilisé tel quel dans la réaction de déshydratation subséquente. À une solution de la 4-diméthylaminopyridine (1.06 g, 8.7 mmoles, 1.2 éq.) à  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  dans le dichlorométhane (45 mL) est ajouté goutte-à-goutte le chlorure de thionyle (582  $\mu\text{L}$ , 8 mmoles, 1.1 éq.). Un précipité se forme dans les quelques minutes suivantes. Une solution de l'oxime dans le dichlorométhane (10 mL) est canulée sur le mélange réactionnel. Après 5 minutes d'agitation, la 4-diméthylaminopyridine (886 mg, 7.3 mmoles, 1.0 éq.) est ajoutée et l'agitation est poursuivie 10 minutes à  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Le bain froid est alors retiré. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ (5 minutes à température de la pièce), le mélange réactionnel est dilué à l'eau (50 mL) et au dichlorométhane (100 mL). Les phases sont séparées et la phase

aqueuse est lavée au dichlorométhane (50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur de silice (7 cm) (50% acétate d'éthyle, 50% hexanes) pour obtenir une huile incolore (2.16 g, 7.1 mmoles, 87% pour les quatre étapes).  $R_f$  0.62 (25% acétate d'éthyle, 75 % hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-6.03 (m, 15 H, Ph), 4.70 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OR})$ ), 4.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OR}')\text{Ph}'$ ), 4.56 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.39 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CN}$ ), 4.38 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.15 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CN}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  d 137.95, 137.40, 135.89, 128.31, 128.20, 128.06, 127.92, 127.88, 127.80, 127.77, 127.45, 127.39, 115.91, 86.25, 84.58, 70.76, 54.71 ppm; IR (film) 3070, 3040, 2880, 1500, 1455, 1350, 1205, 1095, 1030, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  344.1640 (-1.1 mmu dév. (3.1 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  (M+H): 344.1651.

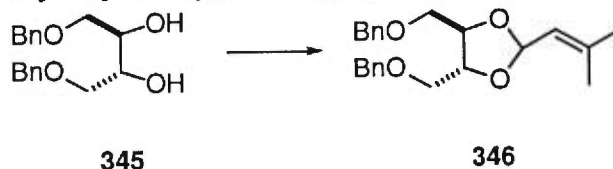
**(1*R*\*,2*R*\*,2'*S*\*)-1-(2'-Amino-2'-méthylbutoxy)-2-benzyloxy-1,2-diphényléthane (2'*S* 342).**



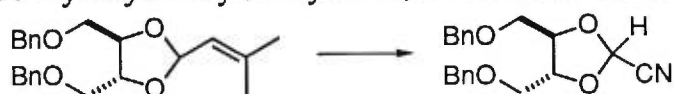
Méthode générale 5: Le réactif de Grignard A fut le bromure d'éthylmagnésium et le réactif de Grignard B fut le bromure de méthylmagnésium. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 3.8 : 1 (produit majoritaire: 1.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), produit minoritaire: 1.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )). Après chromatographie sur silice (95% acétate d'éthyle, 5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), un liquide incolore est obtenu (155.2 mg, 62%) encore constitué d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $R_f$  0.46 (95% acétate d'éthyle, 5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.03 (m, 15H, Ph), 4.58 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OR})$ ), 4.50 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}(\text{OR}')$ ), 4.36 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.18 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{C}_{\text{quat}}$ ), 3.09 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{C}_{\text{quat}}$ ), 1.55 (l, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.51-1.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.83 (t,  $J = 7.5$  Hz,

3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.68, 138.47, 128.17, 128.13, 127.84, 127.71, 127.69, 127.61, 127.47, 127.35, 127.23, 86.53, 84.85, 78.05, 70.78, 52.49, 32.19, 24.42, 8.03 ppm; IR (film) 3470, 3400, 3070, 3040, 2980, 2960, 2880, 1610, 1590, 1500, 1460, 1205, 1095, 795, 760, 740, 705 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 390.2433 (0.1 mmu dév. (0.3 ppm)) calc. pour C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub> (M+H): 390.2432.

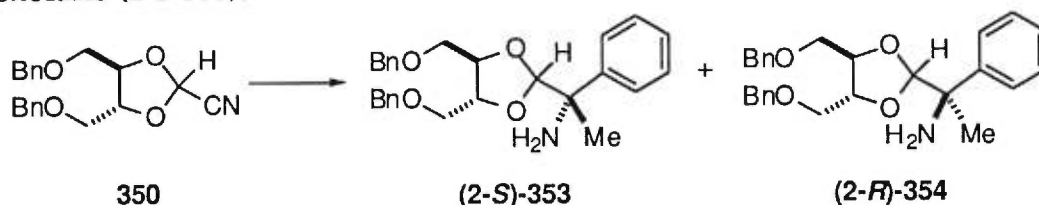
**(4*R*,5*R*)-4,5-Di(benzyloxyméthyl)-2-(3'-méthylprop-2'-ène)-1,3-dioxolane (346).**



Le diol **345** (5.55 g, 18.4 mmoles), le sénéaldéhyde (3.54 mL, 36.7 mmoles, 2.0 éq.) et le sel de pyridinium de l'acide *p*-toluènesulfonique (0.23 g, 0.92 mmoles, 0.05 éq.) dans le benzène (120 mL) sont chauffés sous Dean-Stark pendant 90 minutes. Le mélange réactionnel est dilué à l'éther diéthylique (120 mL) et à l'hydroxyde de sodium 0.1 M (100 mL) Les phases sont séparées et la phase organique est lavée à l'eau (100 mL), à la saumure (100 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le résidu est mis sous vide poussé pour donner un liquide incolore, (6.76 g, rendement quantitatif).  $[\alpha]_D^{20} +12.7^\circ$  (*c* 1.18, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.58 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.30 (m, 10H, Ph), 5.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, OCHO), 5.30-5.27 (m, 1H, CH=), 4.62-4.58 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.17-4.13 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 4.08-4.04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 3.68-3.62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.78-1.77 (m, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.30, 137.99, 137.91, 128.29, 127.62, 127.57, 127.54, 127.44, 121.46, 100.45, 77.71, 77.20, 73.43, 73.35, 70.57, 70.39, 25.79, 18.39 ppm; IR (film) 3090, 3050, 2940, 2890, 1690, 1510, 1460, 1070, 970, 740, 705 cm<sup>-1</sup>.

**(4*R*,5*R*)-4,5-Di(benzyloxyméthyl)-2-cyano-1,3-dioxolane (350).****346****350**

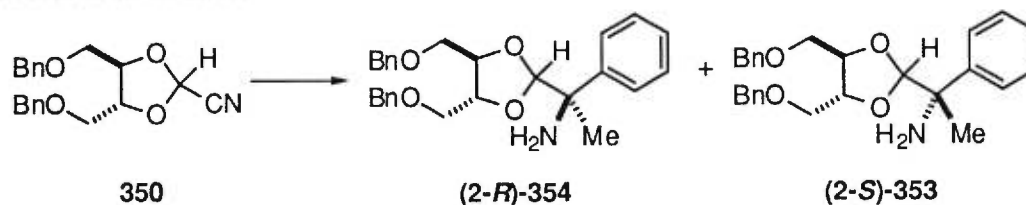
L'alcène **346** est converti au nitrile **350** de la même façon que l'alcène **107** est converti au nitrile **341**. Après chromatographie sur silice (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes), un liquide incolore est obtenu (1.1351, 58% de rendement pour 3 étapes).  $[\alpha]_D^{20}$   $-8.7^\circ$  ( $c$  1.37,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.50 (25% acétate d'éthyle, 75% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.28 (m, 10H, Ph), 5.76 (s, 1H, OCHO), 4.61 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.58 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.40-4.35 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 4.21-4.15 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.79-3.63 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.42, 137.33, 128.42, 128.39, 127.84, 127.78, 127.63, 127.60, 115.79, 90.85, 78.86, 78.13, 73.59, 73.55, 69.16, 68.47 ppm; IR (film) 3080, 3050, 2920, 2880, 1730, 1505, 1460, 1370, 1110, 1105, 910, 750, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4*R*,5*R*)-2-[(*S*)-2-Amino-2-phénylpropyl]-4,5-di(benzyloxyméthyl)-1,3-dioxolane (2-*S* 353).****350****(2-*S*)-353****(2-*R*)-354**

Méthode générale 9: Bromure de méthylmagnésium puis dichlorophénylcérium. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 4 : 1 (produit majoritaire: 5.22 (s, 1H, OCHO), produit minoritaire: 5.29 (s, 1H, OCHO)). Après chromatographie sur silice (6 cm) (20% acétate d'éthyle, 75% hexanes, 4% *i*-propanol, 0.75%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), un liquide incolore est obtenu (190.4 mg, 70%) encore constitué d'un mélange de diastéréoisomères.  $[\alpha]_D^{20}$   $+4.3^\circ$  ( $c$  1.46,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.16 (20% acétate d'éthyle, 75% hexanes, 4% *i*-propanol, 0.75%  $\text{Et}_3\text{N}$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54-7.22 (m, 15H, Ph), 5.22 (s, 1H, OCHO), 4.58 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.53 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.09-4.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.59 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.52 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1.95 (l, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.53, 137.95, 137.88, 128.37, 127.88, 127.67, 127.64,

127.55, 127.53, 126.61, 126.18, 126.06, 108.46, 77.97, 77.91, 73.33, 73.28, 70.18, 69.83, 56.95, 25.67 ppm; IR (film) 3380, 3320, 3070, 3040, 2870, 1605, 1590, 1495, 1455, 1365, 1205, 1090, 730, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  434.2340 (0.9 mmu dév. (2.0 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_4$  (M+H): 434.2331.

**(4*R*,5*R*)-2-[(*R*)-2-Amino-2-phénylpropyl]-4,5-di(benzyloxyméthyl)-1,3-dioxolane (2-*R* 354).**



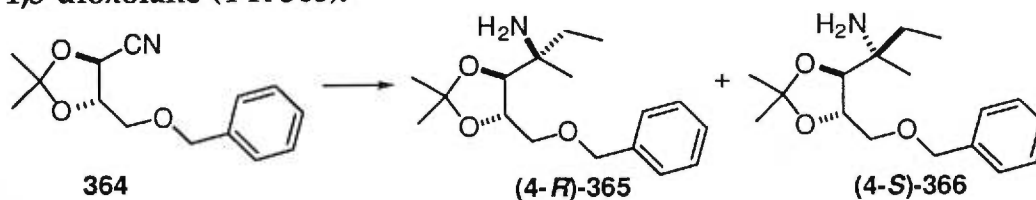
Méthode générale 9: Bromure de phénylmagnésium puis dichlorométhylcérium. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique de 3.6 : 1 (produit majoritaire: 5.29 (s, 1H, OCHO), produit minoritaire: 5.22 (s, 1H, OCHO)). Après chromatographie sur silice (6 cm) (20% acétate d'éthyle, 75% hexanes, 4% *i*-propanol, 0.75%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), un liquide incolore est obtenu (205.5 mg, 68%) encore constitué d'un mélange de diastéréoisomères.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-9.8^\circ$  ( $c$  1.37,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.16 (20% acétate d'éthyle, 75% hexanes, 4% *i*-propanol, 0.75%  $\text{Et}_3\text{N}$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.29 (m, 15H, Ph), 5.29 (s, 1H, OCHO), 4.60 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.57 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.25-4.19 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 4.02-3.97 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 3.59 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.57 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1.82 (l, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.53, 137.95, 137.88, 128.37, 127.88, 127.67, 127.64, 127.58, 127.55, 127.53, 127.48, 126.60, 126.12, 108.55, 78.05, 77.94, 73.32, 73.27, 70.17, 70.12, 56.88, 25.69 ppm; IR (film) 3380, 3310, 3080, 3030, 2860, 1605, 1585, 1495, 1455, 1365, 1200, 1090, 730, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  434.2340 (0.9 mmu dév. (2.0 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_4$  (M+H): 434.2331.





Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.59 (dd, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.25, 128.46, 127.91, 127.61, 117.88, 113.07, 78.98, 73.62, 68.54, 65.15, 26.63, 25.02 ppm; IR (film) 3680, 3660, 3480, 3010, 2880, 1615, 1505, 1460, 1395, 1385, 1225, 1105, 855, 750, 705 cm<sup>-1</sup>; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66. Trouvée: C, 68.17; H, 7.17; N, 5.66.

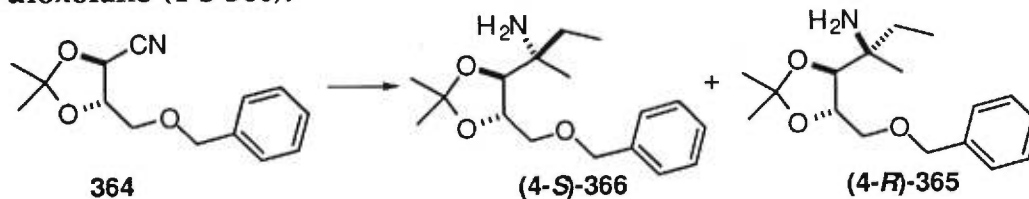
**(4*S*,5*S*)-4-[(*R*)-(1-Amino-1-méthyl)propyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*R*-365).**



Méthode générale 9: Bromure de méthylmagnésium puis dichloroéthylcérium. L'excès diastéréoisomère (92%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 157 °C x 30 min puis 0.1 °C/min *t<sub>R</sub>* (produit majoritaire)= 29.9 min, *t<sub>R</sub>* (produit minoritaire)= 29.5 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (20% acétate d'éthyle, 4% *i*-propanol, 0.75% Et<sub>3</sub>N, complété à 100% avec de l'hexanes), un liquide incolore est obtenu (77.6 mg, 44%). Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -16.3° (*c* 1.54, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> 0.24 (20% acétate d'éthyle, 4% *i*-propanol, 0.75% Et<sub>3</sub>N, complété à 100% avec de l'hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 5H, Ph), 4.60 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.17-4.11 (m, 1H, CH(OR)CH<sub>2</sub>), 3.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>quat</sub>CH(OR)), 3.60 (dd, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.55 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.50-1.35 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.96, 128.24, 127.56, 127.51, 108.70, 83.06, 76.59, 73.27, 72.18, 52.22, 33.21, 27.16, 26.98, 22.03, 7.82 ppm; IR (film) 3390, 3320, 2990, 2880, 1590, 1500, 1455, 1380, 1250, 1065, 860, 735, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 294.2056 (+1.3 mmu dév. (+4.4 ppm)) calc. pour C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 294.2069; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: C, 69.59; H, 9.27; N, 4.77. Trouvée: C, 69.66; H, 9.50; N, 4.78.

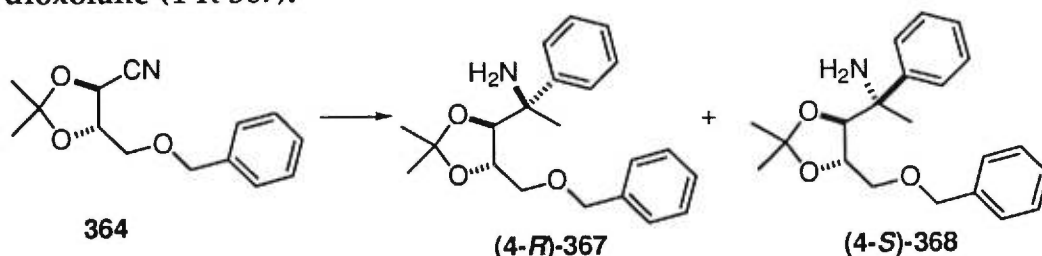


**(4S,5S)-4-[(S)-(1-Amino-1-méthyl)propyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-S 366).**



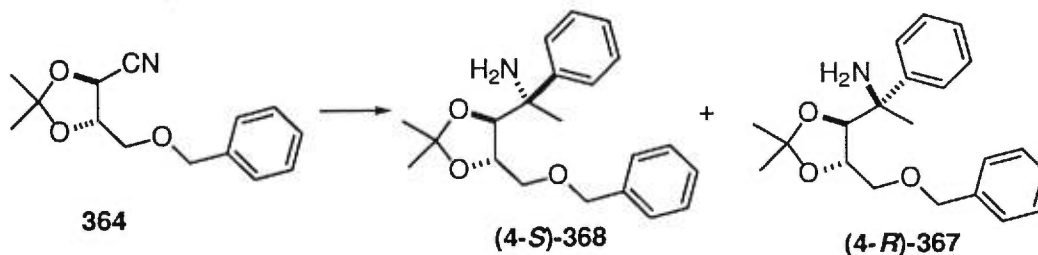
Méthode générale 9: Bromure d'éthylmagnésium puis dichlorométhylcérium. L'excès diastéréoisomère (94%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 157 °C x 30 min puis 0.1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 29.5 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 29.9 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (20% acétate d'éthyle, 4% *i*-propanol, 0.75% Et<sub>3</sub>N, complété à 100% avec de l'hexanes), un liquide incolore est obtenu (111.8 mg, 63%). Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $[\alpha]_D^{20}$  -17.4° (*c* 1.32, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.24 (20% acétate d'éthyle, 4% *i*-propanol, 0.75% Et<sub>3</sub>N, complété à 100% avec de l'hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 5H, Ph), 4.59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.14-4.09 (m, 1H, CH(OR)CH<sub>2</sub>), 3.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>quat</sub>CH(OR)), 3.65 (dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.57 (dd, *J* = 10.5, 5.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.39-1.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.95, 128.23, 127.59, 127.51, 108.57, 83.74, 76.53, 73.30, 72.16, 52.35, 31.55, 27.16, 26.97, 23.74, 7.38 ppm; IR (film) 3380, 3320, 2990, 2860, 1610, 1590, 1500, 1455, 1380, 1250, 1070, 860, 730, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 294.2078 (-0.9 mmu dév. (-3.0 ppm)) calc. pour C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 294.2069; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: C, 69.59; H, 9.27; N, 4.77. Trouvée: C, 69.30; H, 9.67; N, 4.85.

(4*S*,5*S*)-4-[(*R*)-(1-Amino-1-phényl)éthyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*R* 367).



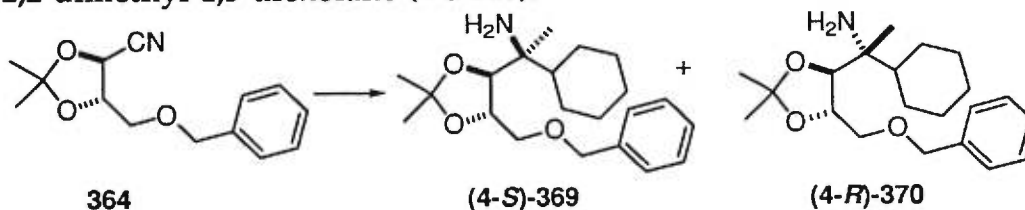
Méthode générale 9: Bromure de méthylmagnésium puis dichlorophénylcérium. L'excès diastéréoisomère (91%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 200 °C × 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 15.6 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 15.1 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (137.4 mg, 75%). Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $[\alpha]_D^{20}$  -22.4° (c 1.58, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.39 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52-7.20 (m, 10H, Ph), 4.42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, C<sub>quat</sub>CH(OR)), 3.96-3.90 (m, 1H, CH(OR)CH<sub>2</sub>); 3.16 (dd,  $J$  = 10.5, 5.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.05 (dd,  $J$  = 10.5, 2.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.82 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.95, 137.97, 128.24, 128.02, 127.60, 127.49, 126.95, 126.19, 109.00, 84.66, 77.27, 73.19, 71.55, 55.68, 27.08, 27.05, 25.44; IR (film) 3380, 3320, 3060, 2990, 2870, 1605, 1500, 1455, 1380, 1060, 855, 795 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB)  $m/z$  342.2060 (-0.9 mmu dév. (-2.7 ppm)) calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 242.2069; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: C, 73.87; H, 7.97; N, 4.10. Trouvée: C, 73.82; H, 8.16; N, 4.17.

(4*S*,5*S*)-4-[(*S*)-(1-Amino-1-phényl)éthyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*S* 368).



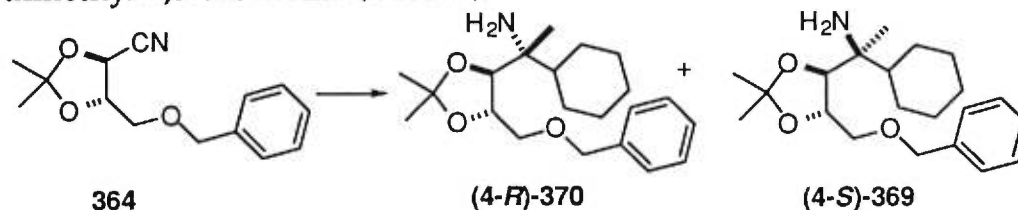
Méthode générale 9: Bromure de phénylmagnésium puis dichlorométhylcérium. L'excès diastéréoisomère (99%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 200 °C x 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 15.1 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 15.6 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (156.1 mg, 89%).  $[\alpha]_D^{20}$  -24.2° (*c* 1.50, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.43 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.13 (m, 10H, Ph), 4.28 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.22 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.09-4.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.66 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, C<sub>quat</sub>CH(OR)), 2.59 (ddd, *J* = 10.5, 2.7, 2.1 Hz, 1H, CH(OR)CH<sub>2</sub>); 1.62 (s, 1, 5H, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.92, 138.13, 128.19, 128.13, 127.45, 127.30, 126.92, 125.57, 108.87, 83.41, 76.62, 72.96, 70.85, 54.88, 30.45, 27.20, 27.16 ppm; IR (film) 3390, 3320, 3070, 2990, 2860, 1605, 1575, 1500, 1455, 1420, 1055, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 242.2063 (-0.6 mmu dév. (-1.8 ppm)) calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 342.2069; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>: C, 73.87; H, 7.97; N, 4.10. Trouvée: C, 73.72; H, 8.27; N, 4.16.

(4*S*,5*S*)-4-[(*S*)-(1-Amino-1-méthyl)-2-cyclohexylméthyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*S*-369).



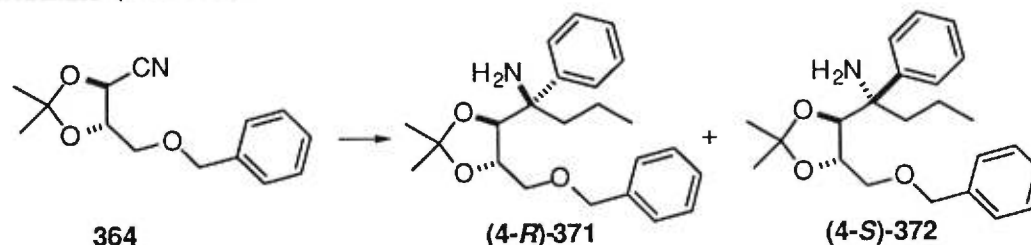
Méthode générale 9: Bromure de cyclohexylmagnésium puis dichlorométhylcérium. L'excès diastéréoisomère (80%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 200 °C x 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 15.3 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 16.3 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide jaune pâle est obtenu (39.2 mg, 21%) encore constitué d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $[\alpha]_D^{20}$  -13.8° (*c* 1.46, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.41 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.27 (m, 5H, Ph), 4.60 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.20-4.17 (m, 1H, CH(OR)CH<sub>2</sub>), 3.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>quat</sub>CH(OR)), 3.66 (dd, *J* = 10.5, 2.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.53 (dd, *J* = 10.5, 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.84-0.95 (m, 13H, *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.02, 128.26, 127.61, 127.49, 108.27, 81.15, 76.42, 73.30, 71.74, 54.42, 44.58, 27.37, 27.19, 26.88, 26.57, 26.45, 26.29, 26.27, 21.49 ppm; IR (film) 3390, 3320, 2980, 2920, 2850, 1605, 1495, 1455, 1380, 1250, 1060, 860, 730, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 348.2549 (+1.0 mmu dév. (+2.9 ppm)) calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 348.2539.

(4*S*,5*S*)-4-[(*R*)-(1-Amino-1-méthyl)-2-cyclohexylméthyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*R*-370).



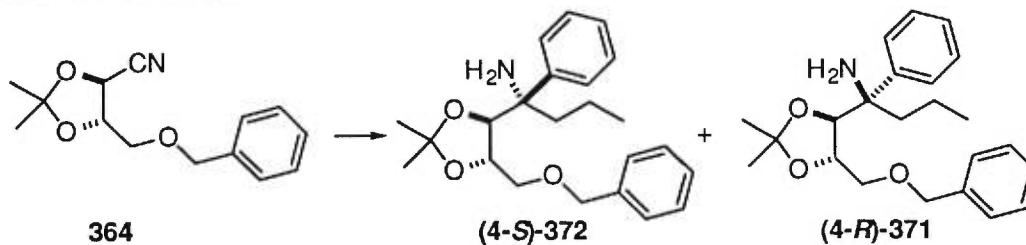
Méthode générale 9: Bromure de méthylmagnésium puis dichlorocyclohexylcérium. L'excès diastéréoisomère (87%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 200 °C x 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 16.3 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 15.3 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (114.5 mg, 62%) encore constitué d'un mélange de diastéréoisomères. Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $[\alpha]_D^{20}$  -8.7° (*c* 1.37, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.41 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.24 (m, 5H, Ph), 4.59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.22-4.17 (m, 1H, CH(OR)CH<sub>2</sub>), 3.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, C<sub>quat</sub>CH(OR)), 3.59 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.52 (dd, *J* = 10.7, 5.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.79-0.93 (m, 13H, *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 0.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.03, 128.23, 127.54, 127.47, 108.54, 80.40, 76.70, 73.20, 72.22, 54.12, 45.91, 27.68, 27.20, 26.95, 26.77, 26.68, 26.53, 19.16 ppm; IR (film) 3380, 2930, 2850, 1580, 1495, 1450, 1380, 1250, 1060, 860, 730, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 348.2532 (-0.7 mmu dév. (-1.9 ppm)) calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 348.2539; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.59; H, 9.57; N, 4.03. Trouvée: C, 72.66; H, 9.90; N, 4.11.

(4*S*,5*S*)-4-[(*R*)-(1-Amino-1-phényl)butyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*R* 371).



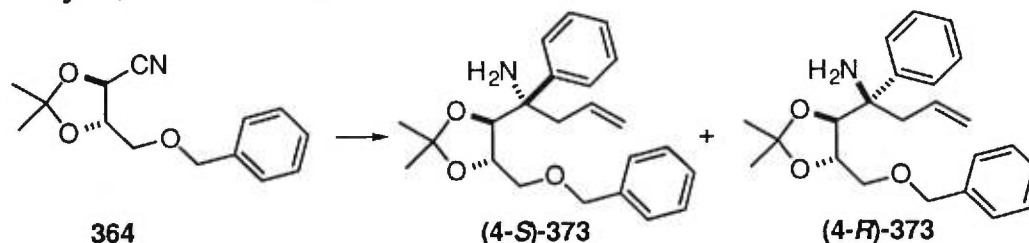
Méthode générale 9: Bromure de propylmagnésium puis dichlorophénylcérium. L'excès diastéréoisomère (96%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 200 °C x 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 18.8 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 18.3 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes), un liquide incolore est obtenu (103.8 mg, 44%).  $[\alpha]_D^{20}$  -20.9° ( $c$  1.53,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.57 (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.20 (m, 10H, Ph), 4.54 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{\text{quat}}\text{CH}(\text{OR})$ ), 3.99-3.93 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{OR})\text{CH}_2$ ), 3.46-3.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.02-1.90 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.75 (l, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.69-1.59 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.29-1.22 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.03-0.90 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.85 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.57, 138.03, 128.25, 127.73, 127.62, 127.51, 126.79, 126.45, 108.62, 84.69, 77.28, 73.27, 71.81, 58.59, 41.18, 26.95, 26.91, 16.28, 14.31 ppm; IR (film) 3380, 3320, 3020, 2960, 2860, 1600, 1595, 1450, 1415, 1365, 1245, 1205, 1070, 805, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  370.2375 (-0.7 mmu dév. (-1.9 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_3$  (M+H): 370.2382; Analyse élémentaire calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ : C, 74.76; H, 8.46; N, 3.79. Trouvée: C, 74.70; H, 8.46; N, 3.82.

(4*S*,5*S*)-4-[(*S*)-(1-Amino-1-phényl)butyl]-5-benzoyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*S* 372).



Méthode générale 9: Bromure de phénylmagnésium puis dichloropropylcérium. L'excès diastéréoisomère (99%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction (DB-1) 200 °C x 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 18.3 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 18.8 min;  $[\alpha]_D^{20}$  -23.0° (*c* 1.08, CHCl<sub>3</sub>). Après chromatographie sur silice (6 cm) (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes), un liquide incolore est obtenu (177.8 mg, 71%).  $R_f$  0.59 (33% acétate d'éthyle, 67% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.15 (m, 10H, Ph), 4.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.08 (s, 1H, CH(OR)), 4.07 (s, 1H, CH(OR)); 2.57 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.50-2.44 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.01-1.93 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.58 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69-1.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31-1.23 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.00-0.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90-0.85 (m, 3H, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.86, 138.23, 128.17, 128.07, 127.39, 127.21, 126.71, 125.98, 108.80, 83.78, 76.50, 72.90, 70.81, 57.98, 43.88, 27.19, 27.14, 16.35, 14.35 ppm; IR (film) 3390, 3320, 3020, 2930, 2860, 1605, 1495, 1450, 1365, 1245, 1060, 820, 790 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 370.2374 (-0.8 mmu dév. (-2.2 ppm)) calc. pour C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 370.2382; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>: C, 74.76; H, 8.46; N, 3.79. Trouvée: C, 74.69; H, 8.59; N, 3.78.

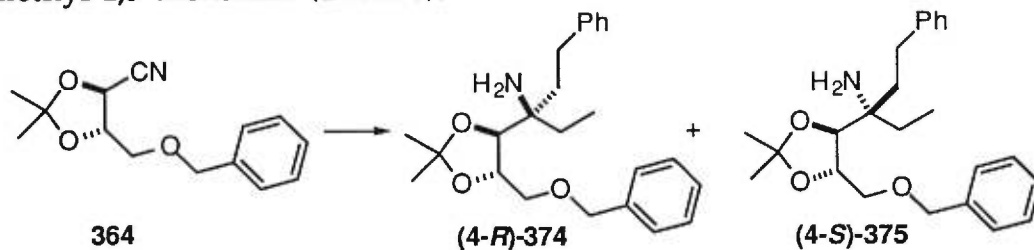
(4*S*,5*S*)-4-[(*S*)-(1-Amino-1-phényl)buten-3-yl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*S*-373).



Méthode générale 9: Bromure de phénylmagnésium puis dichloroallylcérium. L'excès diastéréoisomère (95%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction (DB-1) 200 °C x 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 18.6 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 19.2 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (17% acétate d'éthyle, 83% toluène), un liquide incolore est obtenu (292.3 mg, 66%). Méthode générale 6: Le premier Grignard fut le bromure de phénylmagnésium. L'excès diastéréoisomère (95%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 200 °C x 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 18.6 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 19.2 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (17% acétate d'éthyle, 83% toluène), un liquide incolore est obtenu (52.3 mg, 25%). Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $[\alpha]_D^{20}$  -74.9° ( $c$  1.19, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.28 (17% acétate d'éthyle, 83% toluène); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47-7.17 (m, 10H, Ph), 5.45-5.34 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.12-5.01 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.25 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.17 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.15-4.13 (m, 2H, CH(OR)CH(OR)); 2.92 (dd,  $J$  = 13.8, 5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=), 2.66-2.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.46-2.41 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=), 1.67 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.48, 138.20, 133.44, 128.22, 128.07, 127.38, 127.22, 126.91, 126.17, 118.87, 108.85, 82.96, 76.54, 72.90, 70.53, 57.48, 46.48, 27.15, 27.11 ppm; IR (film) 3380, 3310, 3060, 2980, 2860, 1640, 1600, 1570, 1490, 1445, 1360, 1250, 1070, 910, 790 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB)  $m/z$  368.2214 (-1.2 mmu dév. (-3.2 ppm)) calc. pour C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 368.2226; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: C, 75.17; H, 7.95; N, 3.81. Trouvée: C, 75.25; H, 8.14; N, 3.86.

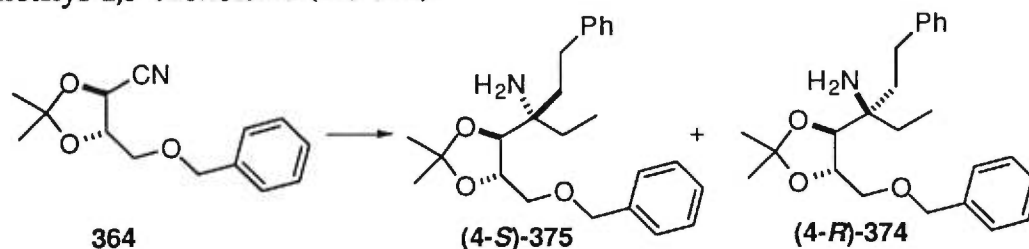


(4*S*,5*S*)-4-[(*R*)-(1-Amino-1-éthyl)-3-phénylpropyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*R* 374).



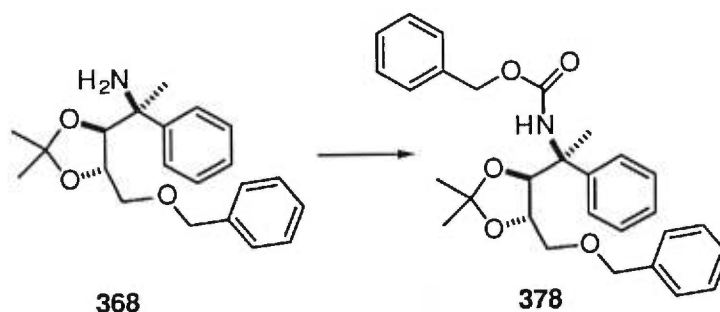
Méthode générale 9: Bromure d'éthylmagnésium puis dichlorophénéthylcérium. L'excès diastéréoisomère (97%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 200 °C x 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 27.0 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 26.0 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (178.0 mg, 87%). Les caractéristiques physiques et spectrales du produit majoritaire sont les suivantes:  $[\alpha]_D^{20.5}$  -10.2° (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.46 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.16 (m, 10H, Ph), 4.62 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.24-4.19 (m, 1H, CH(OR)CH<sub>2</sub>), 3.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<sub>quat</sub>CH(OR)), 3.68 (dd, *J* = 10.6, 3.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 5.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.62 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.91-1.71 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.50 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39-1.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.64, 137.99, 128.35, 128.27, 128.24, 127.63, 127.55, 125.61, 108.43, 81.54, 76.19, 73.36, 71.93, 54.27, 39.03, 29.87, 27.83, 27.21, 26.83, 7.42 ppm; IR (film) 3380, 3320, 2990, 2930, 2850, 1605, 1500, 1455, 1070, 860, 730, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 384.2550 (-1.1 mmu dév. (-2.9 ppm)) calc. pour C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 384.2539; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>: C, 75.16; H, 9.27; N, 3.65. Trouvée: C, 75.40; H, 9.01; N, 3.72.

**(4*S*,5*S*)-4-[(*S*)-(1-Amino-1-éthyl)-3-phénylpropyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (4-*S* 375).**

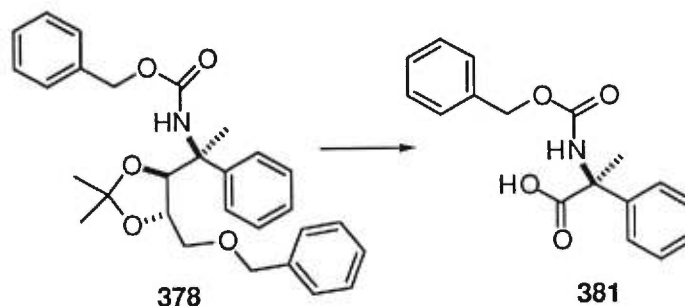


Méthode générale 9: Bromure de phénéthylmagnésium puis dichloroéthylcérium. L'excès diastéréoisomère (99%) est établi par chromatographie en phase gazeuse d'un aliquot du produit brut de la réaction: (DB-1) 200 °C × 1 min puis 1 °C/min  $t_R$  (produit majoritaire)= 26.0 min,  $t_R$  (produit minoritaire)= 27.0 min. Après chromatographie sur silice (6 cm) (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N), un liquide incolore est obtenu (149.0 mg, 72%).  $[\alpha]_D^{20.5}$  -23.3° (*c* 1.20, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.54 (40% acétate d'éthyle, 55% hexanes, 4% *i*-propanol, 1% Et<sub>3</sub>N); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.11 (m, 10H, Ph), 4.60 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.26-4.21 (m, 1H, CH(OR)CH<sub>2</sub>), 3.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, C<sub>quat</sub>CH(OR)), 3.66 (dd, *J* = 10.6, 3.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.57 (dd, *J* = 10.6, 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.70-2.55 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.72-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.6 (l, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.24, 137.89, 128.34, 128.27, 128.12, 127.57, 127.53, 125.72, 108.47, 81.34, 76.15, 73.32, 71.93, 54.37, 36.82, 29.61, 29.28, 27.20, 26.89, 7.83 ppm; IR (film) 3390, 3320, 3020, 2960, 2860, 1600, 1495, 1450, 1060, 860, 690 cm<sup>-1</sup>; SMHR (FAB) *m/z* 384.2523 (1.6 mmu dév. (4.1 ppm)) calc. pour C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub> (M+H): 384.2539; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>: C, 75.16; H, 9.27; N, 3.65. Trouvée: C, 75.35; H, 8.95; N, 3.71.

**(4*S*,5*S*)-4-[(*S*)-(1-*N*-(Benzyloxycarbonyl)amino-1-phényl)éthyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (378).**



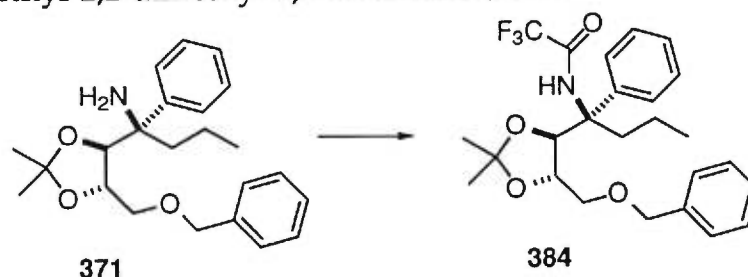
À une solution de l'amine primaire **368** (414.4 mg, 1.21 mmoles) et de la base de Hunig (0.53 mL, 3.04 mmoles, 2.5 éq.) dans l'acétonitrile 10 mL, est ajouté le CBzCl (0.22 mL, 1.46 mmoles, 1.2 éq.) goutte-à-goutte. La réaction est agitée jusqu'à ce que l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ. De l'eau (20 mL) et de l'éther diéthylique (60 mL) sont ajoutés et les phases sont séparées. La phase étherée est lavée à deux reprises avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (20 mL) puis avec un mélange de saumure (20 mL) et d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de soude (5 mL). La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié (15% acétate d'éthyle, 85% hexanes) pour donner une huile visqueuse incolore (551 mg, 95%).  $[\alpha]_D^{20}$  -18.2° (c 1.74, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.46 (20% acétate d'éthyle, 80% hexanes); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.25 (m, 15H, Ph), 5.89 (l, 1H, NH), 5.14-5.08 (m, l, 2H, C(O)OCH<sub>2</sub>Ph), 4.38 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 4.34 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 4.12 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, C<sub>quat</sub>CH(OR)), 4.06-4.02 (m, 1H, CH(OR)CH<sub>2</sub>), 2.88 (dd,  $J$  = 10.4, 3.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.80 (dd,  $J$  = 10.4, 5.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.92 (l, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.01, 140.96, 137.76, 136.68, 128.41, 128.27, 128.17, 128.08, 127.98, 127.64, 127.59, 127.20, 126.10, 109.41, 83.43, 76.37, 73.28, 70.77, 66.34, 58.47, 27.2, 26.80, 22.69 ppm; IR (film) 3420, 3340, 3060, 3030, 2980, 2930, 2860, 1740, 1490, 1450, 1245, 1080, 1040, 905, 730, 690 cm<sup>-1</sup>; Analyse élémentaire calculée pour C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>: C, 73.24; H, 6.99; N, 2.95. Trouvée: C, 73.53; H, 7.21; N, 3.04. SMHR (FAB)  $m/z$  476.2420 (-1.7 mmu dév. (3.6 ppm)) calc. pour C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub> (M+H): 476.2437.

**(S)-N-(Benzyloxycarbonyl)-2-méthyl-2-phénylglycine (381).**

L'acétal **378** (236 mg, 0.495 mmoles) et le monohydrate de l'acide *p*-toluènesulfonique (198 mg, 1.04 mmoles, 2.1 éq.) sont agités à 60 °C dans un mélange 4 : 1 de méthanol et d'eau (5 mL). Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ (13 heures), le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (20 mL) et de l'éther diéthylique (60 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de soude (20 mL), à la saumure (20 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le résidu est filtré sur silice (5 - 6 cm) (30% acétate d'éthyle 70% hexanes) pour éliminer les traces de l'acétal de départ. Le diol **379** brut obtenu (218.2 mg, >100%) est clivé avec du périodate de sodium (325 mg, 1.52 mmoles, 3 éq.) dans un mélange 4 : 1 tétrahydrofurane : eau (10 mL). Le benzyloxyacétaldéhyde est éliminé par pompage sous vide poussé (0.01 mmHg, 12 heures). L'aldéhyde désiré **380** en solution dans un mélange *tert*-BuOH (3 mL) et d'une solution aqueuse 5% en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (2 mL), est traité avec une solution aqueuse de permanganate de potassium (3 mL, 1.0 M). L'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ après 6 minutes. Le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse saturée de bisulfite de sodium (10 mL). Le précipité brun formé est solubilisé par l'ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% jusqu'à ce que les phases soient claires. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane (30 mL), les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié (38% acétate d'éthyle, 57% hexanes, 5% acide acétique) pour donner l'acide sous la forme d'une pâte

blanche (126.0 mg, 85% pour 3 étapes):  $[\alpha]_D^{20} +35.5^\circ$  (c 2.83, MeOH), litt.<sup>2</sup>  $[\alpha]_D +38.5^\circ$  (c 0.2, MeOH),  $R_f$  0.50 (38% acétate d'éthyle, 57% hexanes, 5% acide acétique); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.9 (l, 1H, COOH), 8.31 (l, 0.5H, NH), 7.51-7.29 (m, 8H, Ph), 7.20 (l, 1H, Ph), 6.74 (l, 1H, Ph), 6.14 (l, 0.5H, NH), 5.05 (l, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.90 (l, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Deux rotamères: 176.74, 176.06, 156.98, 154.87, 140.93, 139.75, 135.98, 135.27, 128.48, 128.40, 128.26, 128.14, 128.10, 128.01, 127.95, 125.90, 67.29, 67.12, 61.94, 22.91 ppm; IR (film) 3420, 3400, 3030, 3000 (l), 2610, 2510, 1700 (l), 1500, 1450, 1390, 1265, 1055, 940, 910, 750, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4S,5S)-4-[(R)-(1-N-(Trifluoroacetyl)amino-1-phényl)butyl]-5-benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (384).**



À l'amine primaire **371** (97.0 mg, 0.262 mmoles) et la pyridine (63  $\mu\text{L}$ , 0.78 mmoles, 3 éq.) dans le dichlorométhane (5 mL) est ajouté l'anhydride trifluoroacétique (56  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmoles, 1.5 éq.) goutte-à-goutte. Lorsque l'analyse de la réaction par chromatographie sur couche mince (en utilisant le CAM comme révélateur) montre la disparition du produit de départ, de l'eau (15 mL) et de l'éther diéthylique (40 mL) sont ajoutés et les phases séparées. La phase étherée est lavée deux fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10% (10 mL), à la saumure (15 mL) mélangé avec avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de soude (5 mL), séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié (12 % acétate d'éthyle, 88 % hexanes) pour donner un solide blanc (109.5 mg, 90%). P. fus. 97-98  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{21} -40.6^\circ$  (c 1.59,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.38 (10% acétate d'éthyle, 90% hexanes); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (l, 1H, NH), 7.44-7.26 (m, 10H, Ph), 4.66-4.64 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H,

<sup>2</sup> Obrecht, D.; Bohdal, U.; Broger, C.; Bur, D.; Lehmann, C.; Ruffieux, R.; Schonholzer, P.; Spiegler, C.; Muller, K. *Helv. Ch. Acta*, 1995, 78, 563-580.

$C_{\text{quat}}\text{CH(OR)}$ , 3.81 (ddd,  $J = 9.0, 6.9, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{CH(OR)CH}_2$ ); 3.55 (dd,  $J = 8.8, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.28 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.66-2.55 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.51-2.43 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.52-1.45 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36-1.30 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.0.2 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.90 (q,  $J = 36.3$  Hz), 138.56, 136.24, 128.60, 128.33, 128.18, 127.78, 127.41, 127.01, 115.90 (q,  $J = 289.6$  Hz), 109.69, 81.73, 74.41, 73.56, 70.06, 63.31, 35.59, 26.90, 26.21, 16.65, 14.15 ppm; IR (film) 3400, 3090, 2970, 1730, 1565, 1380, 1210, 1140, 1070, 860, 745, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; SMHR (FAB)  $m/z$  464.2068 (1.9 mmu dév. (4.2 ppm)) calc. pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_4$ : (M-H) 464.2049.

## ANNEXE I

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF  
 $C_{20}H_{24}O_4$  COMPOUND (CHAR08)

Equipe Dr. André Charette (M. Christophe Melton)

Département de chimie, Université de Montréal.

C.P. 6128, Succ. A, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure résolue au laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal  
par Francine Bélanger-Gariépy.



Crystallographic report for the  $C_{20}H_{24}O_4$  compound.

### Space Group and Cell Dimensions

Triclinic  $P\bar{1}$

$$\begin{array}{lll} a = 5.6058(25) & b = 12.5281(13) & c = 12.7983(20) \\ \alpha = 96.83(1) & \beta = 102.34(3) & \gamma = 92.09(2)^\circ \end{array}$$

$$\text{Volume} = 370.1(4)\text{Å}^3$$

Empirical formula :  $C_{20}H_{24}O_4$

Cell dimensions were obtained from 25 reflections.  $2\theta$  angle in the range  $40 - 50^\circ$

Crystal dimensions :  $0.07 \{0\ 1\ 0\} \times 0.30 \{0\ \bar{1}\ 1\} \times 0.33 \{1\ 0\ 0\}$  mm

$$\text{FW} = 328.41 \quad Z = 2 \quad F(000) = 352$$

$$\text{D}_{\text{calc}} = 1.254 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3} \quad \mu = 0.66 \text{ mm}^{-1} \quad \lambda = 1.54178\text{Å}$$

$$2\theta_{\text{max}} = 140.0^\circ \quad T = 210\text{K}$$

The intensity data were collected on a Nonius diffractometer using the  $\omega/2\theta$  scan mode  $\{\Delta\omega = (0.80 + 0.14 \tan\theta)^\circ\}$ , graphite monochromatized  $\text{CuK}\alpha$  radiation and scan rate of  $16.5^\circ\text{min}^{-1}$ . Orientation monitored every 400 measurements, intensity checked every hour using 4 standard reflections, largest intensity fluctuation  $\pm 1.4\%$ .

The h,k,l ranges are :	-6 6, -15 15, 0 15	
No. of reflections measured		6497
No. of unique reflections ( $R_{\text{int}} = 0.025$ )		3297
No. of reflections with $I_{\text{net}} > 1.96 \sigma(I_{\text{net}})$		2340

Lp correction done and no correction was made for absorption.

The structure was solved by MULTAN-80 and difference Fourier synthesis using SHLX-76<sup>1</sup>. The last  $\Delta F$  map revealed an other position for O(16), it was included in refinement. For the refinement of the occupancy factors of two O(16), O(16') and O(16''), constraints were applied to keep them normalized to unity. This refinement indicated that the occupancy factor for O(16') was 0.80 while this was 0.20 for O(16''). Full-matrix least-squares refinement based on F's. All non-hydrogen atoms anisotropic, hydrogen atoms isotropic. Hydrogen atoms initially calculated at idealized positions then refined in the last cycles. Only hydrogen atoms disordered were fixed at ideal coordinates  $d_{C-H}=0.95\text{\AA}$ ; the  $U_{iso}$  of each group refined globally.

The last least squares cycle was calculated with

52 atoms, 330 parameters and 2335 out of 3297 reflections. In the last cycles, five reflections (1 5 2, 1 1 2, 1 0 2, 2 0 3, 1 0 3) with high residuals were given zero weight as they were suffering from extinction.

Weights based on counting-statistics were used. Function minimized:  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ .  $w^{-1} = \sigma^2(F_o) + 0.0001(F_o)^2$ .

The residuals are as follows :

For significant reflections,  $R_f$  0.058,  $R_w$  0.059, GoF 2.21  
For all reflections,  $R_f$  0.081,  $R_w$  0.065.

where  $R_f = \Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma(|F_o|)$ ,  
 $R_w = [\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2 / \Sigma (w|F_o|^2)]^{1/2}$  and  
 $GoF = [\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2 / (\text{No. of reflns} - \text{No. of params.})]^{1/2}$

The maximum shift/ $\sigma$  ratio was 0.59.

In the last D-map, the deepest hole was  $-0.28e\text{\AA}^{-3}$  and the highest peak  $0.23e\text{\AA}^{-3}$ .

Secondary extinction coefficient not refined.

The scattering curves for the nonhydrogen atoms were taken from Cromer and Mann (1968) and those for the H-atoms from Stewart, Davidson, and Simpson (1965). Anomalous dispersion contributions ( $df'$  and  $df''$ ) were from Cromer and Liberman (1970).

---

<sup>1</sup>The programs used here are MULTAN-80, a system of computer programs for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq, and Woolfson), SHLX-76, program for structure analysis (Sheldrick, 1976) and ORTEP, stereodrawings (Johnson, 1965).

Table 1. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic temperature factor ( $\times 10^3$ ) for the non-hydrogen atoms of the  $C_{20}H_{24}O_4$  compound.

ATOM	X	Y	Z	$U_{eq}$
O(1)	1105(3)	911(2)	2960(2)	37
C(2)	3418(5)	1162(2)	2777(3)	36
C(3)	4731(5)	2142(2)	3535(3)	41
C(4)	4802(7)	1990(3)	4693(3)	51
C(5)	2264(7)	1680(3)	4840(3)	51
C(6)	1166(6)	703(3)	4047(3)	44
O(7)	5005(3)	313(2)	2940(2)	39
C(8)	4223(6)	-661(2)	2204(3)	39
C(9)	5128(6)	-636(2)	1190(3)	39
C(10)	4318(5)	-1580(2)	445(2)	33
C(11)	1937(6)	-1822(3)	-172(3)	45
C(12)	1113(6)	-2797(3)	-807(3)	52
C(13)	2625(6)	-3633(3)	-823(3)	53
C(14)	5000(6)	-3497(3)	-216(3)	53
C(15)	5839(6)	-2517(3)	406(3)	43
O(16')	3305(5)	3022(2)	3174(2)	36
O(16'')	3403(22)	3107(9)	3611(11)	53
C(17)	4728(6)	3999(2)	3340(3)	48
C(18)	3032(5)	4904(2)	3138(2)	37
C(19)	1252(6)	5077(3)	3704(3)	40
C(20)	-251(6)	5922(3)	3552(3)	45
C(21)	55(6)	6597(3)	2804(3)	47
C(22)	1795(6)	6429(3)	2223(3)	46
C(23)	3317(6)	5576(3)	2388(3)	44
O(24)	7725(4)	-514(2)	1382(2)	57

O(16') and O(16'') have an occupancy factor of 0.80 and 0.20.

Table 2. Distances and angles for the C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> compound.

Bond	Distances (esd's), Å	Bond	Distances (esd's), Å
O(1)-C(2)	1.397(4)	C(10)-C(15)	1.378(4)
O(1)-C(6)	1.439(4)	C(11)-C(12)	1.389(5)
C(2)-C(3)	1.528(4)	C(12)-C(13)	1.372(5)
C(2)-O(7)	1.417(4)	C(13)-C(14)	1.384(5)
C(3)-C(4)	1.509(5)	C(14)-C(15)	1.388(5)
C(3)-O(16')	1.448(4)	O(16')-C(17)	1.405(4)
C(3)-O(16'')	1.447(12)	O(16'')-C(17)	1.436(12)
C(4)-C(5)	1.517(5)	C(17)-C(18)	1.516(4)
C(5)-C(6)	1.513(5)	C(18)-C(19)	1.362(5)
O(7)-C(8)	1.442(4)	C(18)-C(23)	1.380(4)
C(8)-C(9)	1.494(5)	C(19)-C(20)	1.383(5)
C(9)-C(10)	1.517(4)	C(20)-C(21)	1.383(5)
C(9)-O(24)	1.423(4)	C(21)-C(22)	1.355(5)
C(10)-C(11)	1.391(4)	C(22)-C(23)	1.399(5)

Bonds	Angles (esd's), deg	Bonds	Angles (esd's), deg
C(2)-O(1)-C(6)	113.3(2)	C(11)-C(10)-C(15)	118.9(3)
O(1)-C(2)-C(3)	112.4(2)	C(10)-C(11)-C(12)	120.2(3)
O(1)-C(2)-O(7)	112.6(2)	C(11)-C(12)-C(13)	120.5(3)
C(3)-C(2)-O(7)	105.7(2)	C(12)-C(13)-C(14)	119.7(3)
C(2)-C(3)-C(4)	110.3(3)	C(13)-C(14)-C(15)	119.9(3)
C(2)-C(3)-O(16')	103.1(3)	C(10)-C(15)-C(14)	120.8(3)
C(2)-C(3)-O(16'')	117.4(6)	C(3)-O(16')-C(17)	112.3(3)
C(4)-C(3)-O(16')	113.8(3)	C(3)-O(16'')-C(17)	110.5(8)
C(4)-C(3)-O(16'')	92.6(6)	O(16')-C(17)-C(18)	108.6(3)
C(3)-C(4)-C(5)	110.7(3)	O(16'')-C(17)-C(18)	109.0(6)
C(4)-C(5)-C(6)	110.0(3)	C(17)-C(18)-C(19)	120.8(3)
O(1)-C(6)-C(5)	110.3(3)	C(17)-C(18)-C(23)	119.9(3)
C(2)-O(7)-C(8)	114.4(2)	C(19)-C(18)-C(23)	119.3(3)
O(7)-C(8)-C(9)	111.2(3)	C(18)-C(19)-C(20)	121.3(3)
C(8)-C(9)-C(10)	109.9(3)	C(19)-C(20)-C(21)	119.1(3)
C(8)-C(9)-O(24)	112.7(3)	C(20)-C(21)-C(22)	120.5(3)
C(10)-C(9)-O(24)	107.5(2)	C(21)-C(22)-C(23)	120.0(3)
C(9)-C(10)-C(11)	119.3(3)	C(18)-C(23)-C(22)	119.9(3)
C(9)-C(10)-C(15)	121.7(3)		

Table 3. Torsion angles for the  $C_{20}H_{24}O_4$  compound.

Bonds	Torsion angles (esd's), deg	Bonds	Torsion angles (esd's), deg
C(6)-O(1)-C(2)-C(3)	-57.9(3)	C(6)-O(1)-C(2)-O(7)	61.2(3)
C(2)-O(1)-C(6)-C(5)	59.8(3)	O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	53.2(3)
O(1)-C(2)-C(3)-O(16')	-68.7(3)	O(1)-C(2)-C(3)-O(16'')	-51.0(7)
O(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-69.9(3)	O(7)-C(2)-C(3)-O(16')	168.2(2)
O(7)-C(2)-C(3)-O(16'')	-174.1(6)	O(1)-C(2)-O(7)-C(8)	63.8(3)
C(3)-C(2)-O(7)-C(8)	-173.2(2)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-51.4(4)
O(16')-C(3)-C(4)-C(5)	63.9(4)	O(16'')-C(3)-C(4)-C(5)	69.1(6)
C(2)-C(3)-O(16')-C(17)	-149.8(3)	C(4)-C(3)-O(16')-C(17)	90.8(3)
C(2)-C(3)-O(16'')-C(17)	-122.8(7)	C(4)-C(3)-O(16'')-C(17)	122.7(8)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	54.1(4)	C(4)-C(5)-C(6)-O(1)	-56.8(4)
C(2)-O(7)-C(8)-C(9)	87.1(3)	O(7)-C(8)-C(9)-C(10)	178.9(2)
O(7)-C(8)-C(9)-O(24)	59.1(3)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	79.6(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(15)	-96.8(3)	O(24)-C(9)-C(10)-C(11)	-157.5(3)
O(24)-C(9)-C(10)-C(15)	26.1(4)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-175.9(3)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	0.6(5)	C(9)-C(10)-C(15)-C(14)	174.8(3)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	-1.6(5)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.8(5)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-1.1(5)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.1(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	1.3(5)	C(3)-O(16')-C(17)-C(18)	-169.6(3)
C(3)-O(16'')-C(17)-C(18)	165.2(6)	O(16')-C(17)-C(18)-C(19)	57.4(4)
O(16')-C(17)-C(18)-C(23)	-123.9(3)	O(16'')-C(17)-C(18)-C(19)	33.9(7)
O(16'')-C(17)-C(18)-C(23)	-147.4(6)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	177.8(3)
C(23)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.9(5)	C(17)-C(18)-C(23)-C(22)	-178.3(3)
C(19)-C(18)-C(23)-C(22)	0.5(5)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.5(5)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.4(5)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.8(5)
C(21)-C(22)-C(23)-C(18)	0.4(5)		

Table 4. Bond distances (Å) and angles (deg) related to the hydrogen bonding.

Bond (A-H...B)	Distances (esd's)			Angles (esd's)
	A-B	A-H	H-B	A-H-B
O(24)-H(O24)...O(1) <sup>a</sup>	2.849(3)	0.79(3)	2.14(3)	149(3)

Bonds	Angles (esd's), deg	Bonds	Angles (esd's), deg
C(9)-O(24)...O(1) <sup>a</sup>	130.0(2)	C(9)-O(24)-H(O24)	109(2)
O(24)...O(1) <sup>a</sup> -C(2) <sup>a</sup>	119.3(2)	HO(24)...O(1) <sup>a</sup> -C(2) <sup>a</sup>	125.0(8)
O(24)...O(1) <sup>a</sup> -C(6) <sup>a</sup>	113.2(2)	HO(24)...O(1) <sup>a</sup> -C(6) <sup>a</sup>	112.5(8)

a: 1+x, y, z

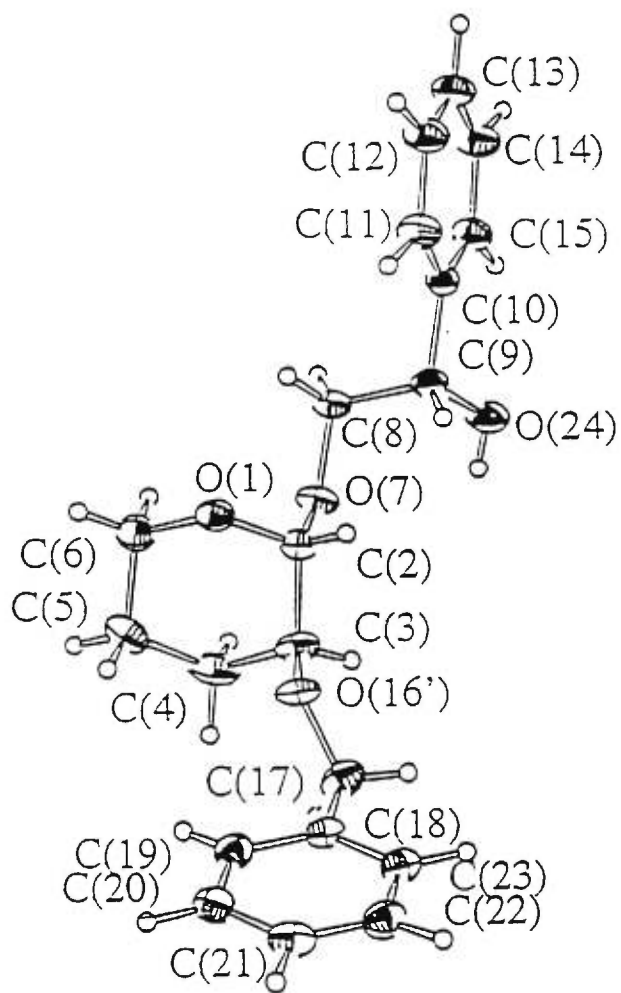


Figure 1

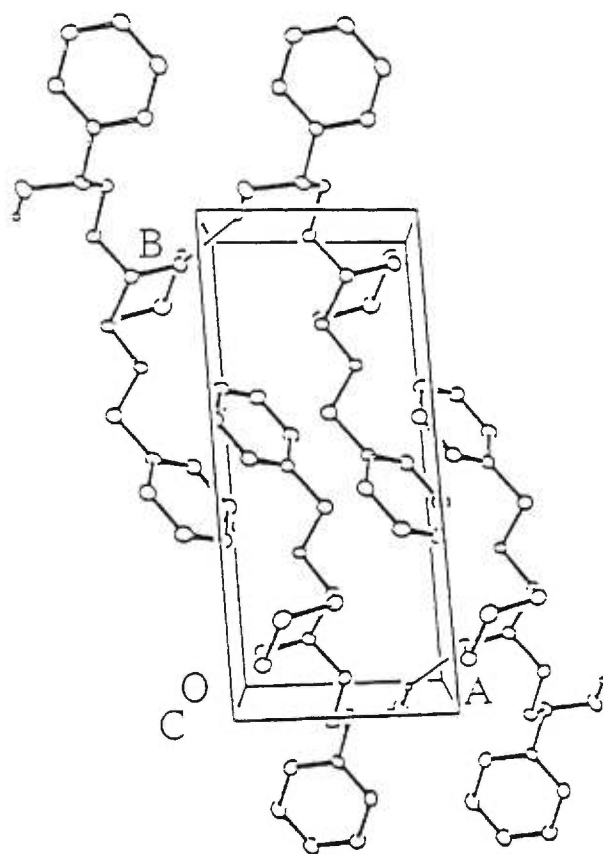


Figure 2

Ortep view of the cell down c axis

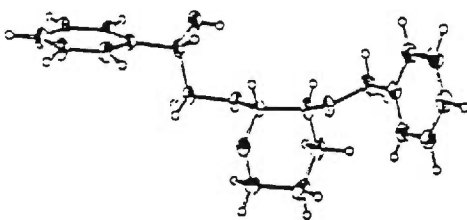
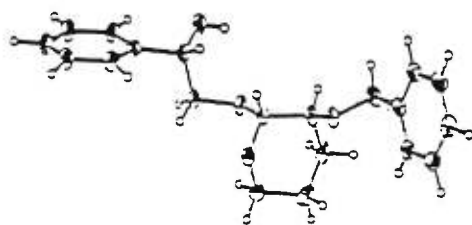
for the  $C_{20}H_{24}O_1$  compound.

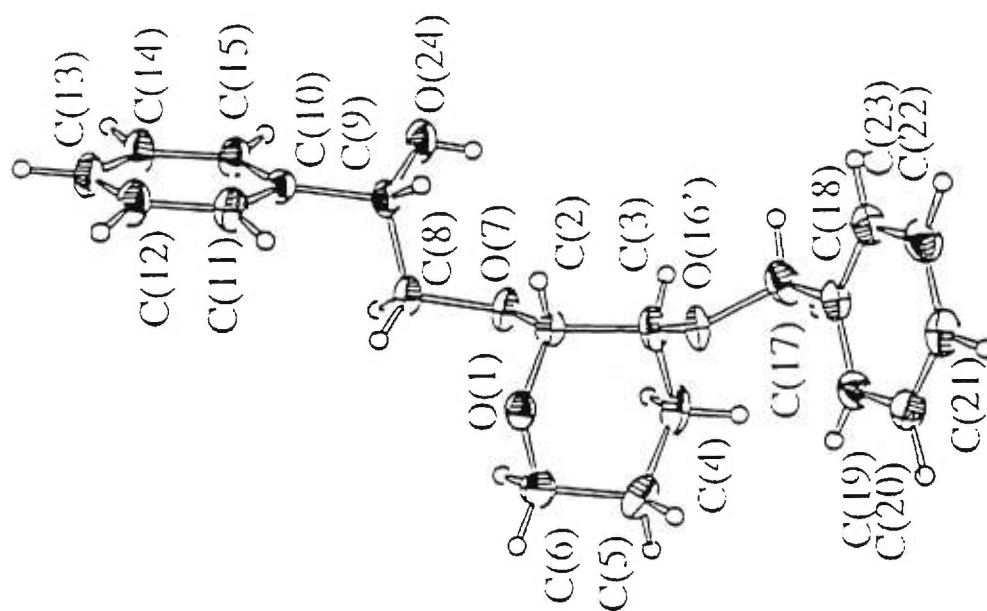


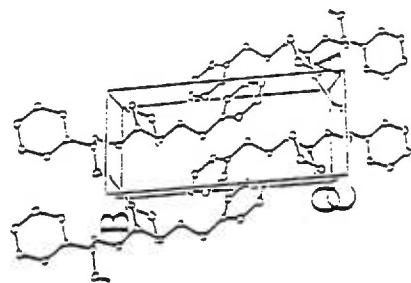
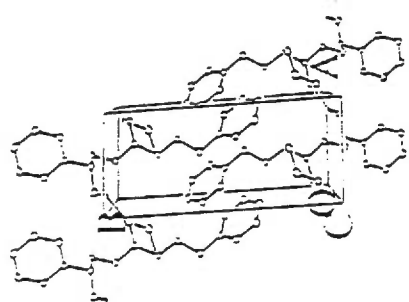
## CAPTION

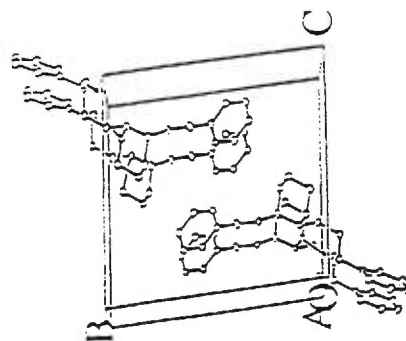
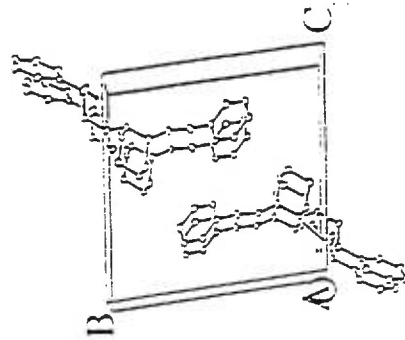
- Figure 1 ORTEP view of  $C_{20}H_{24}O_4$  molecule. Ellipsoids drawn at 40% probability level. Hydrogens represented by spheres of arbitrary size.
- Figure 2 Ortep view of the cell down c axis for the  $C_{20}H_{24}O_4$  compound.

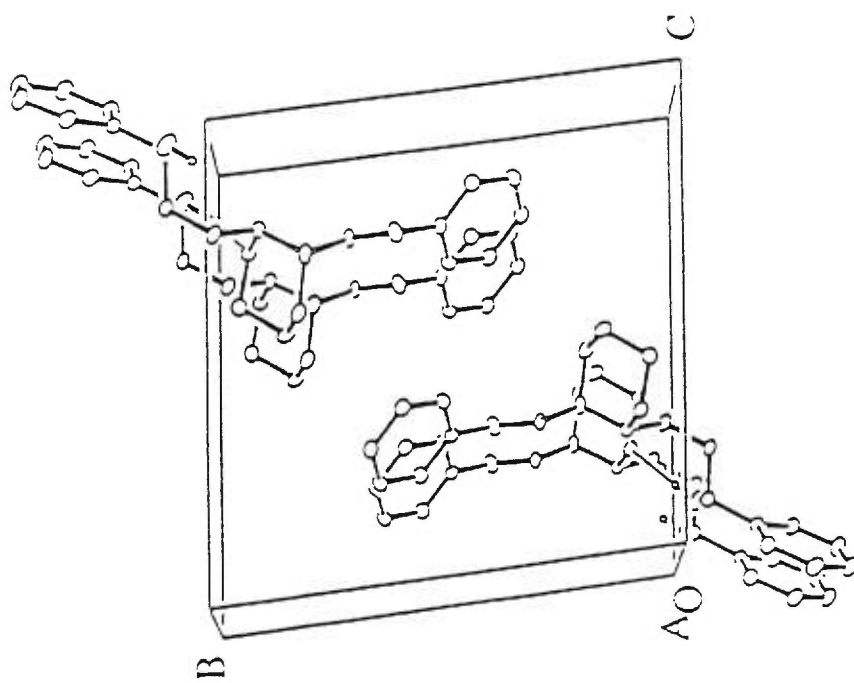
1. D.T. CROMER and MANN, *Acta crystallogr.* **A24**, 321 (1968).
2. D.T. CROMER and D. LIBERMAN *J. Chem. Phys.* **53**, 1891-1898 (1970).
3. R.F. STEWART, E.R. DAVIDSON, and W.T. SIMPSON, *J.Chem.Phys.* **42**, 3175 (1965).
4. C.K. JOHNSON, ORTEP, Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee (1965).
5. P. MAIN, S.J. FISKE, S.E. HULL, L. LESSINGER, G. GERMAIN, J. DECLERCQ, and M.M. WOOLFSON, MULTAN-80, A system of computer programs for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data. Univs. of York, England and Louvain, Belgium.
6. G. SHELDRIK. SHELX-76, A crystallographic computation system for crystal structure determination. Univ. of Cambridge, England (1976).

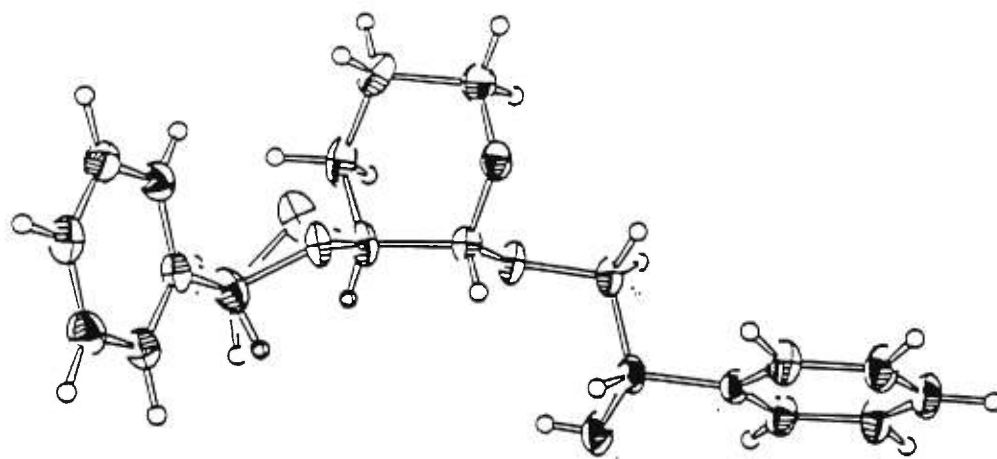








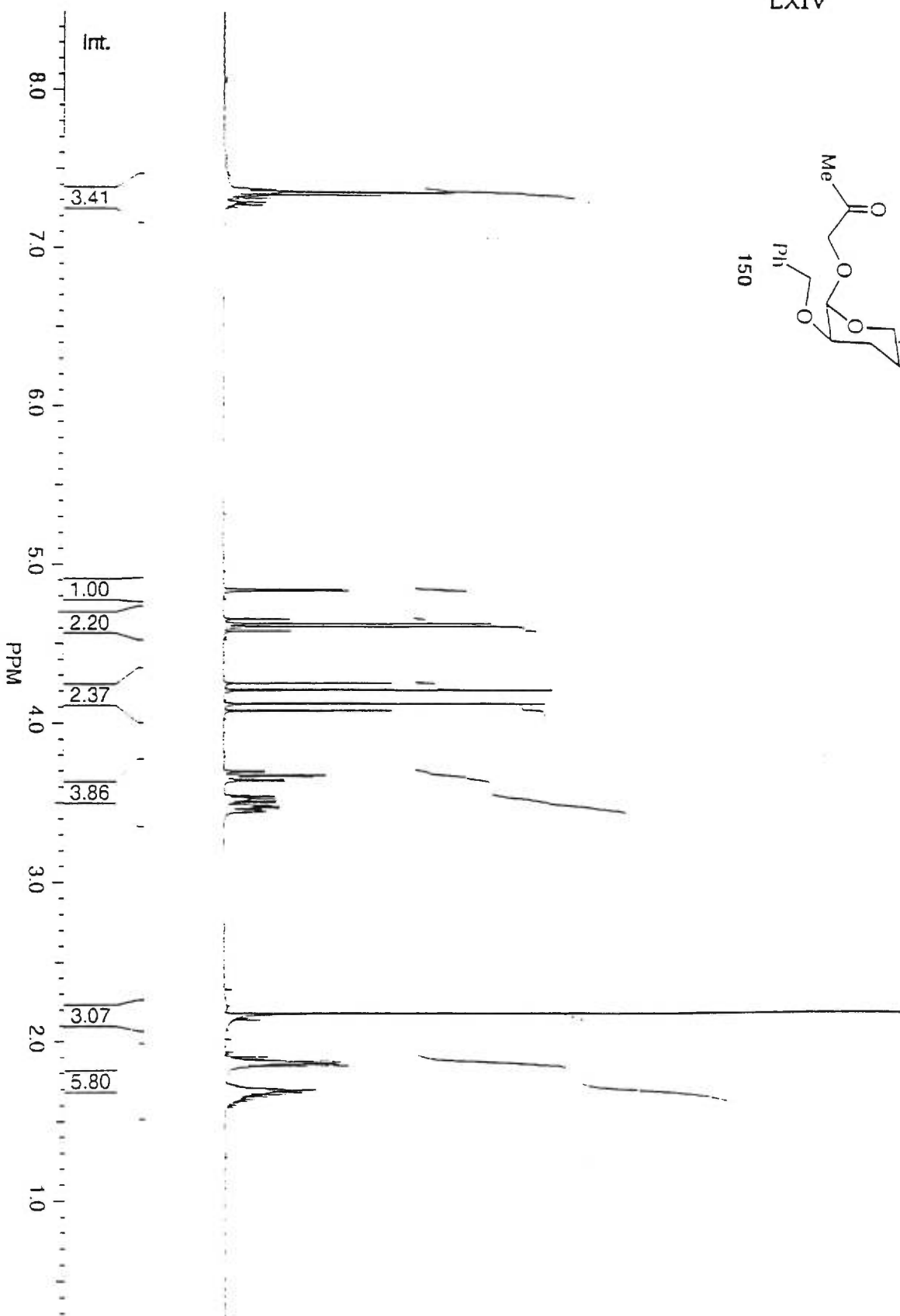
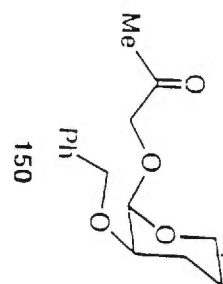




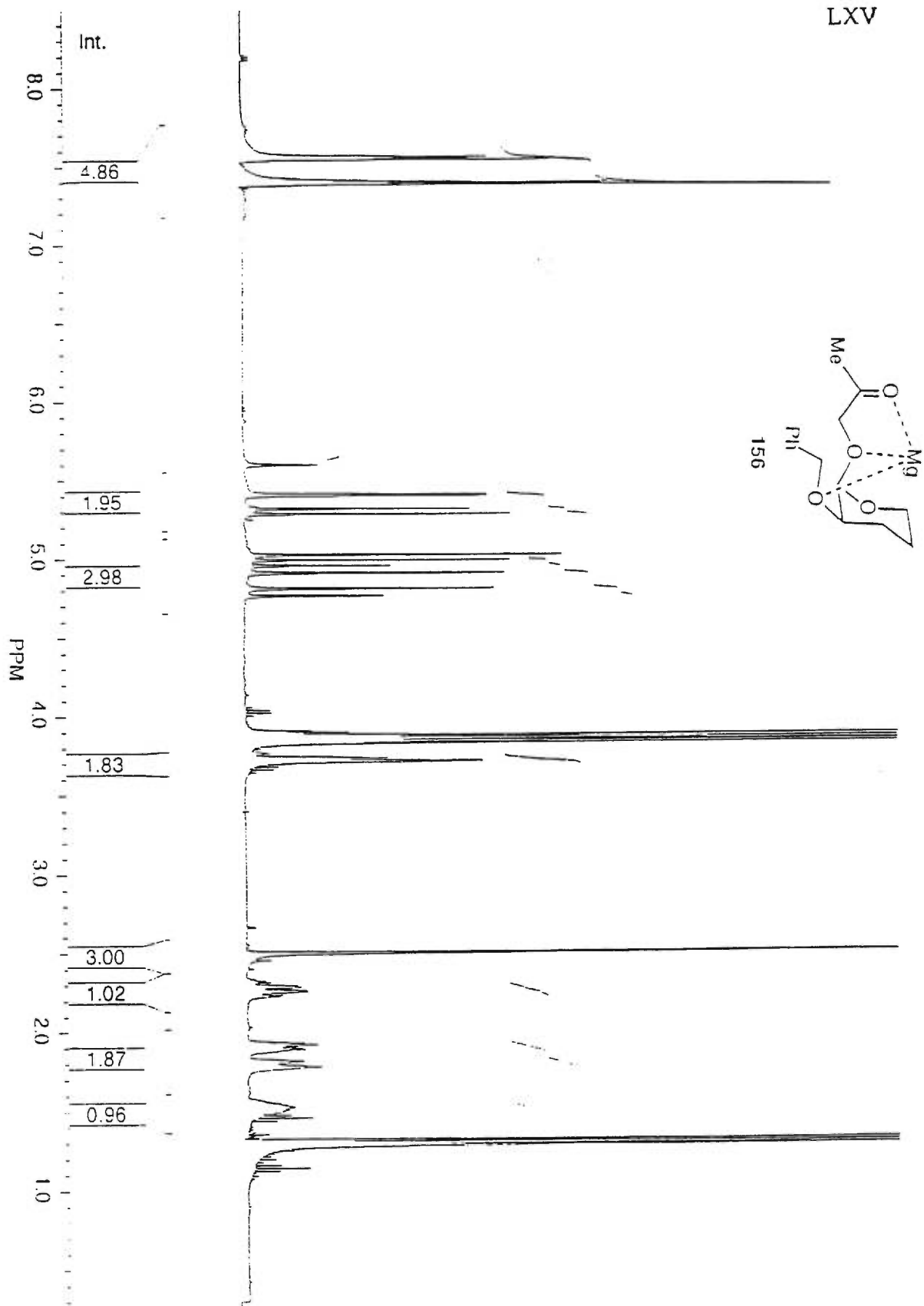


## ANNEXE II

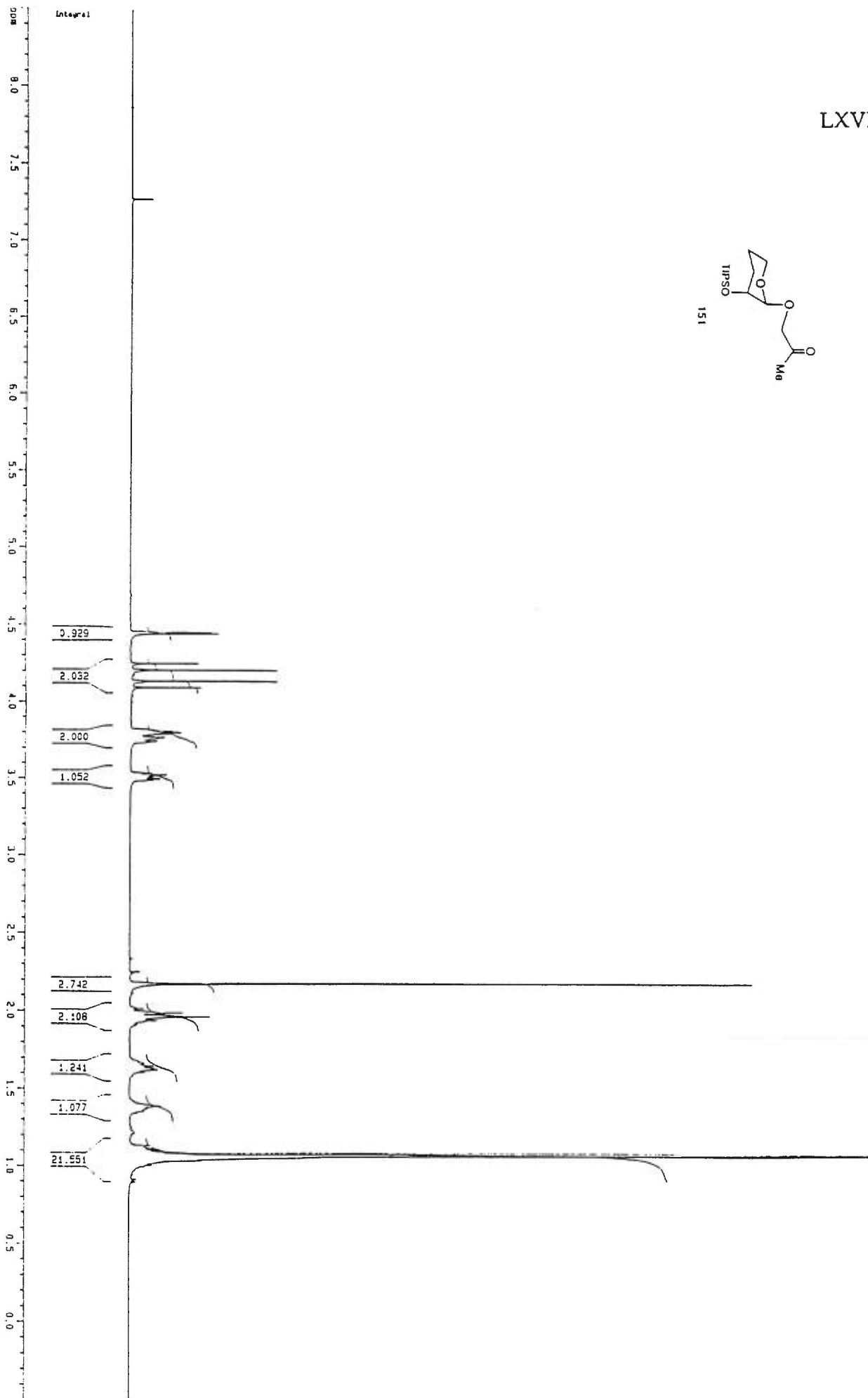
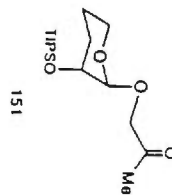
LXIV



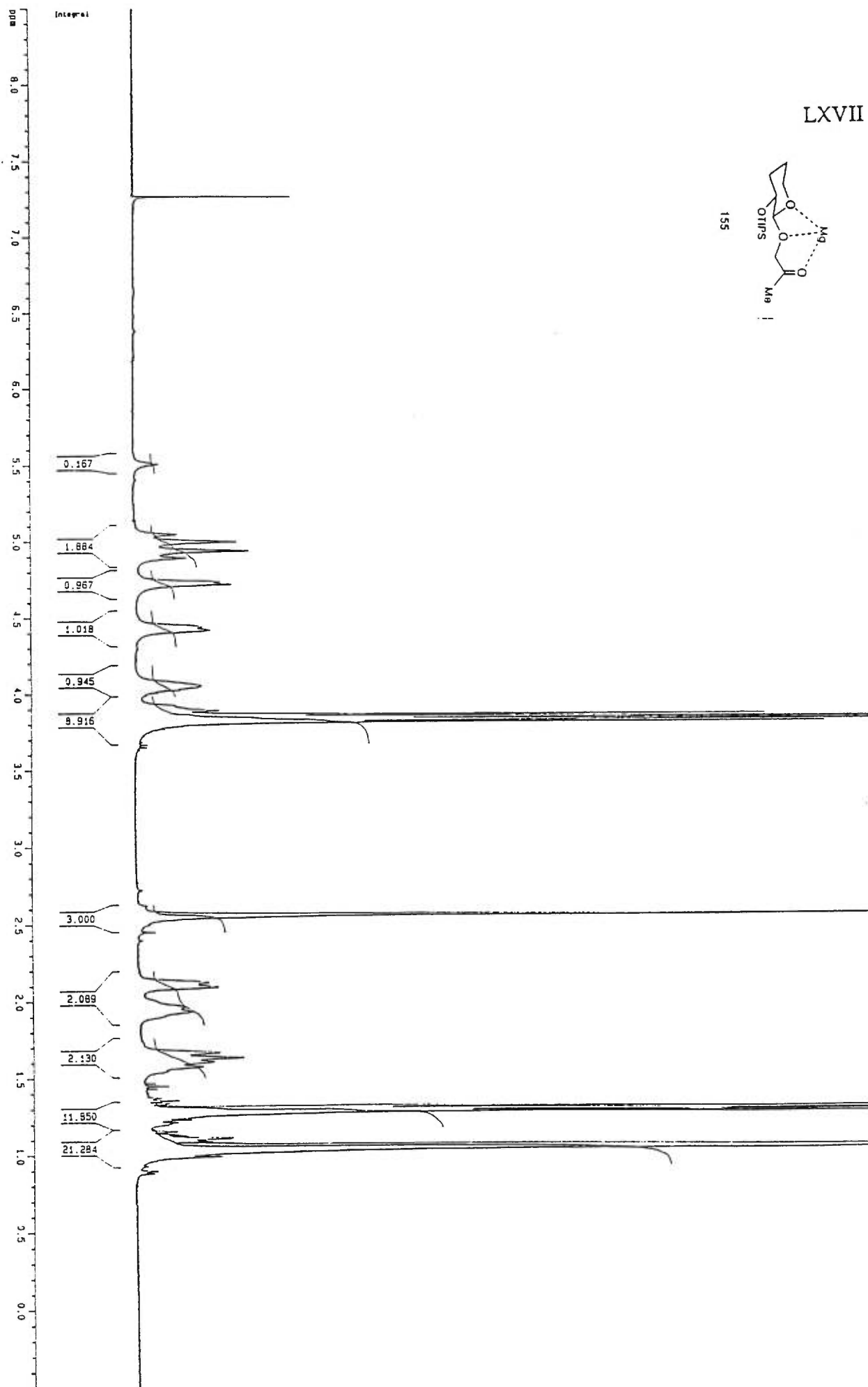
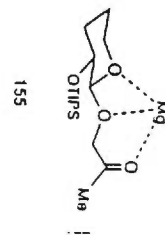
LXV

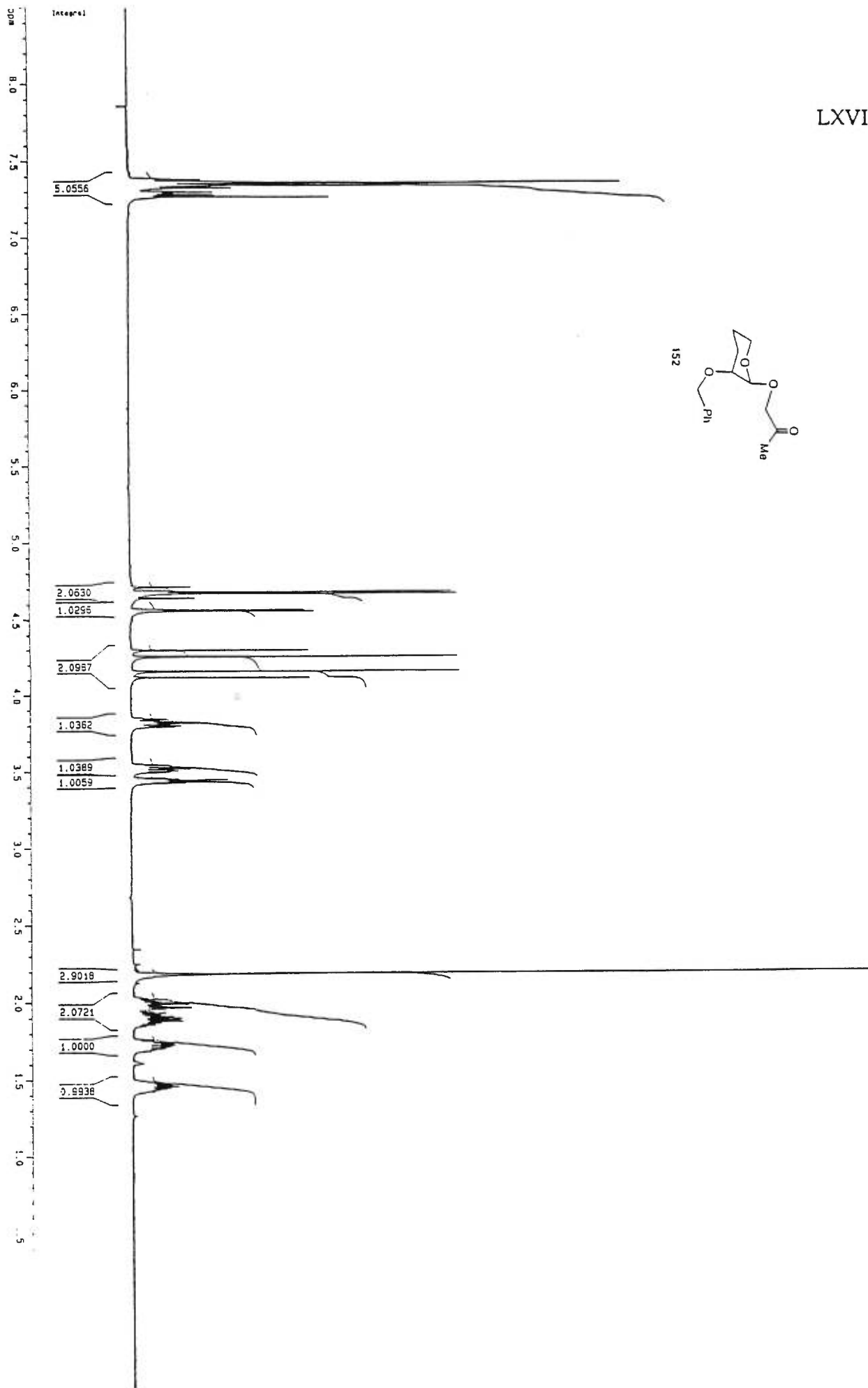
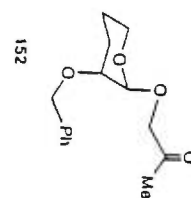


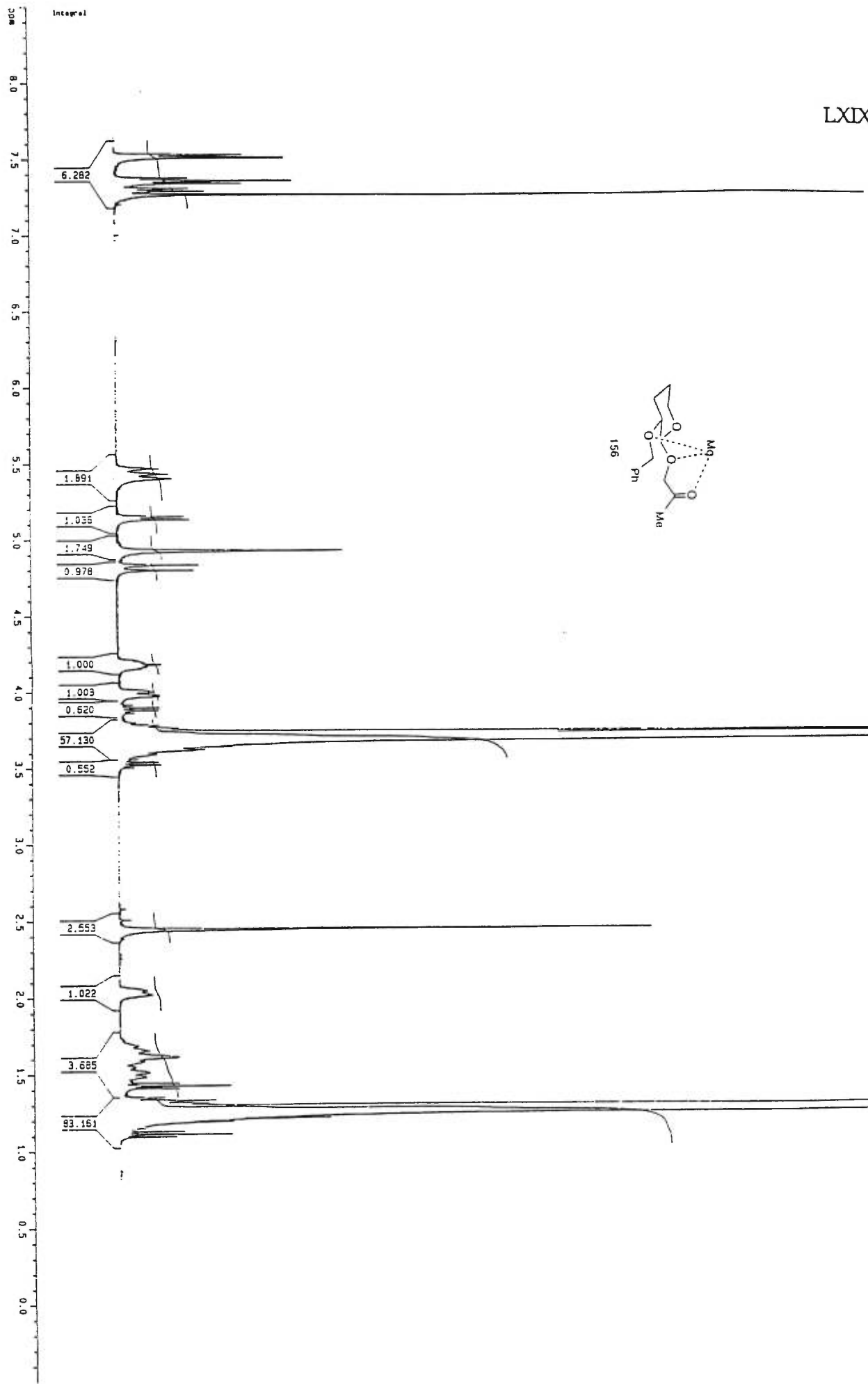
LXVI

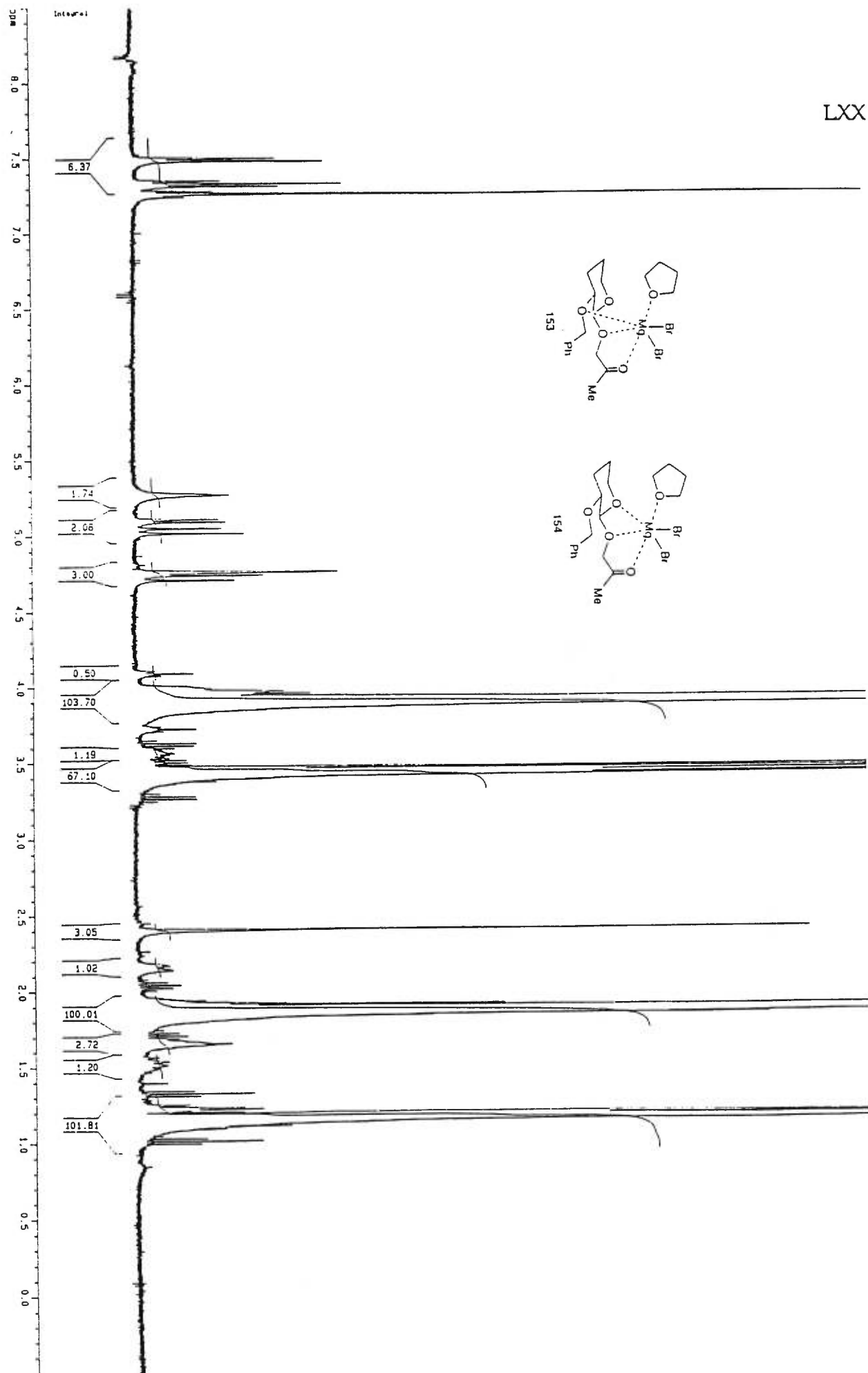


LXVII

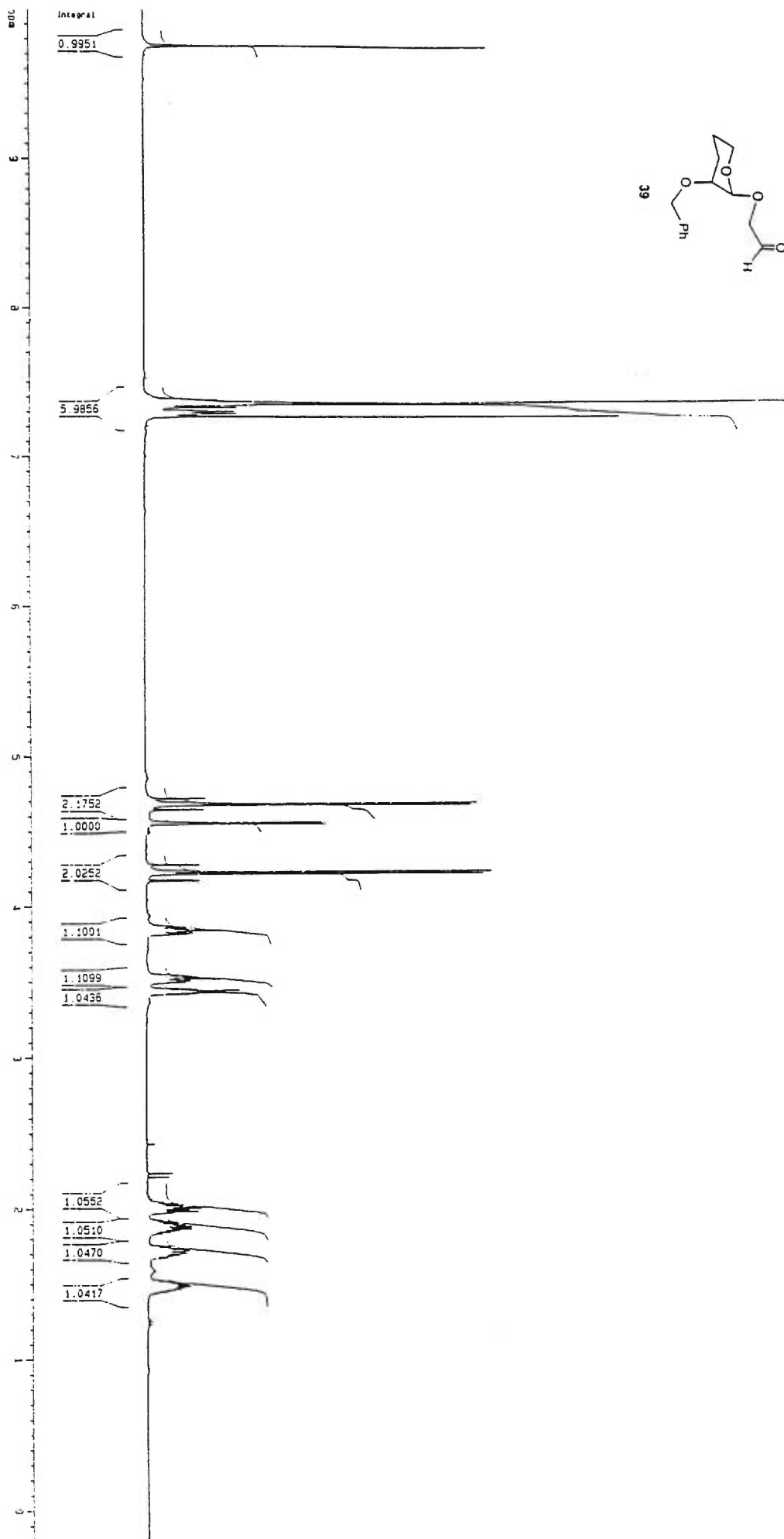
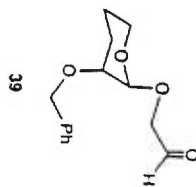


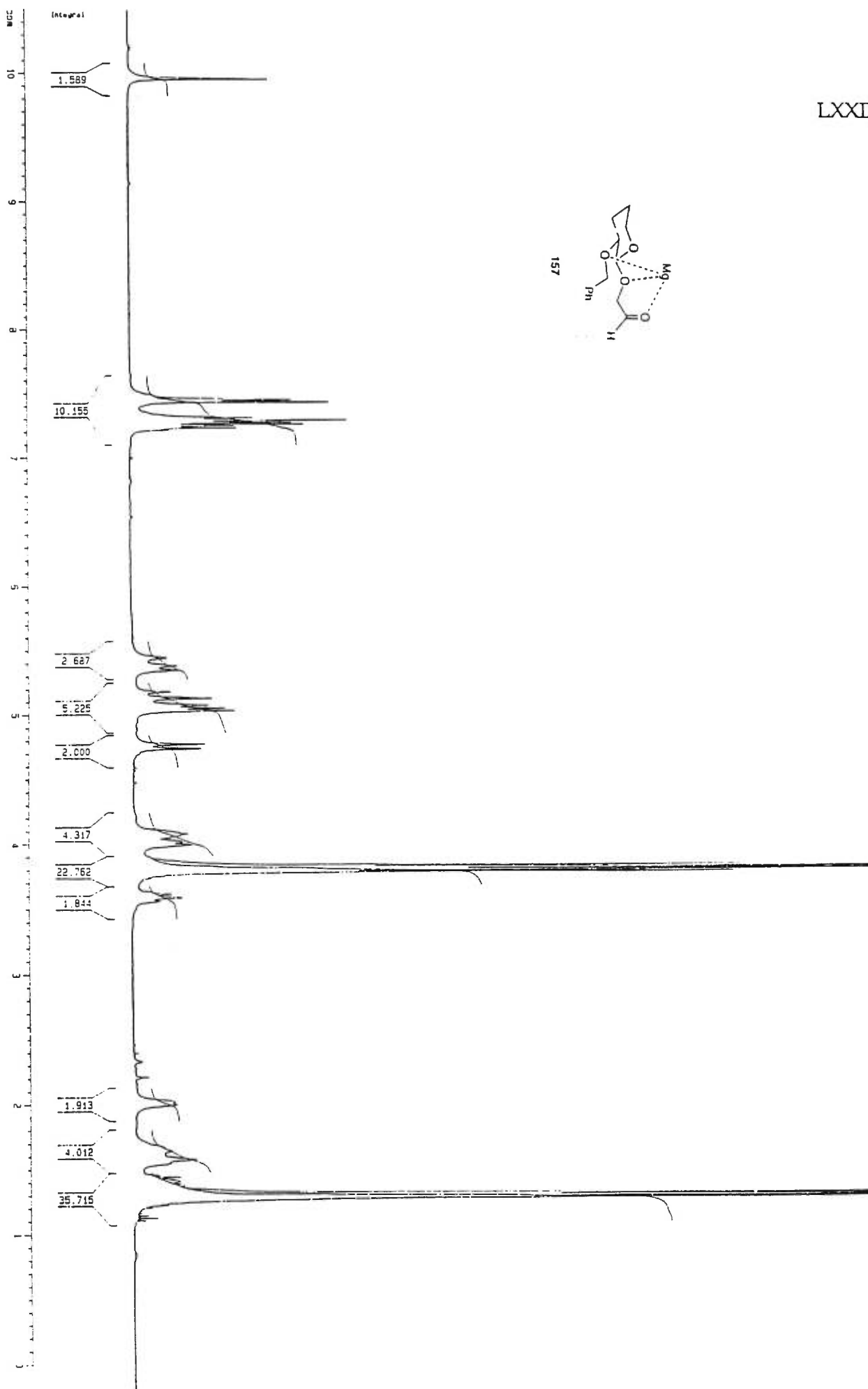
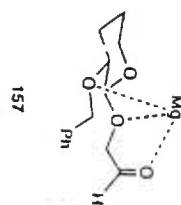


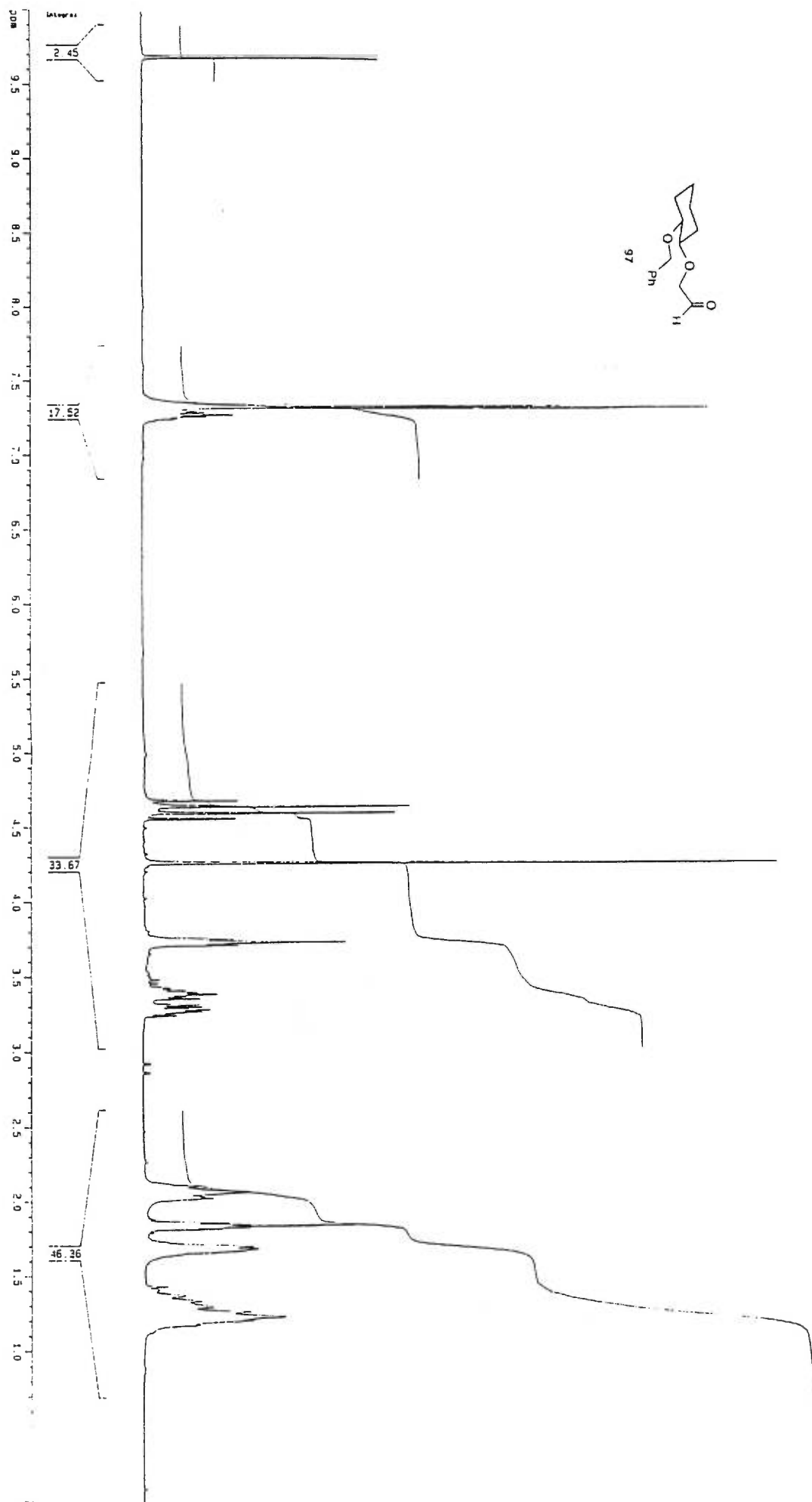
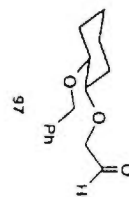


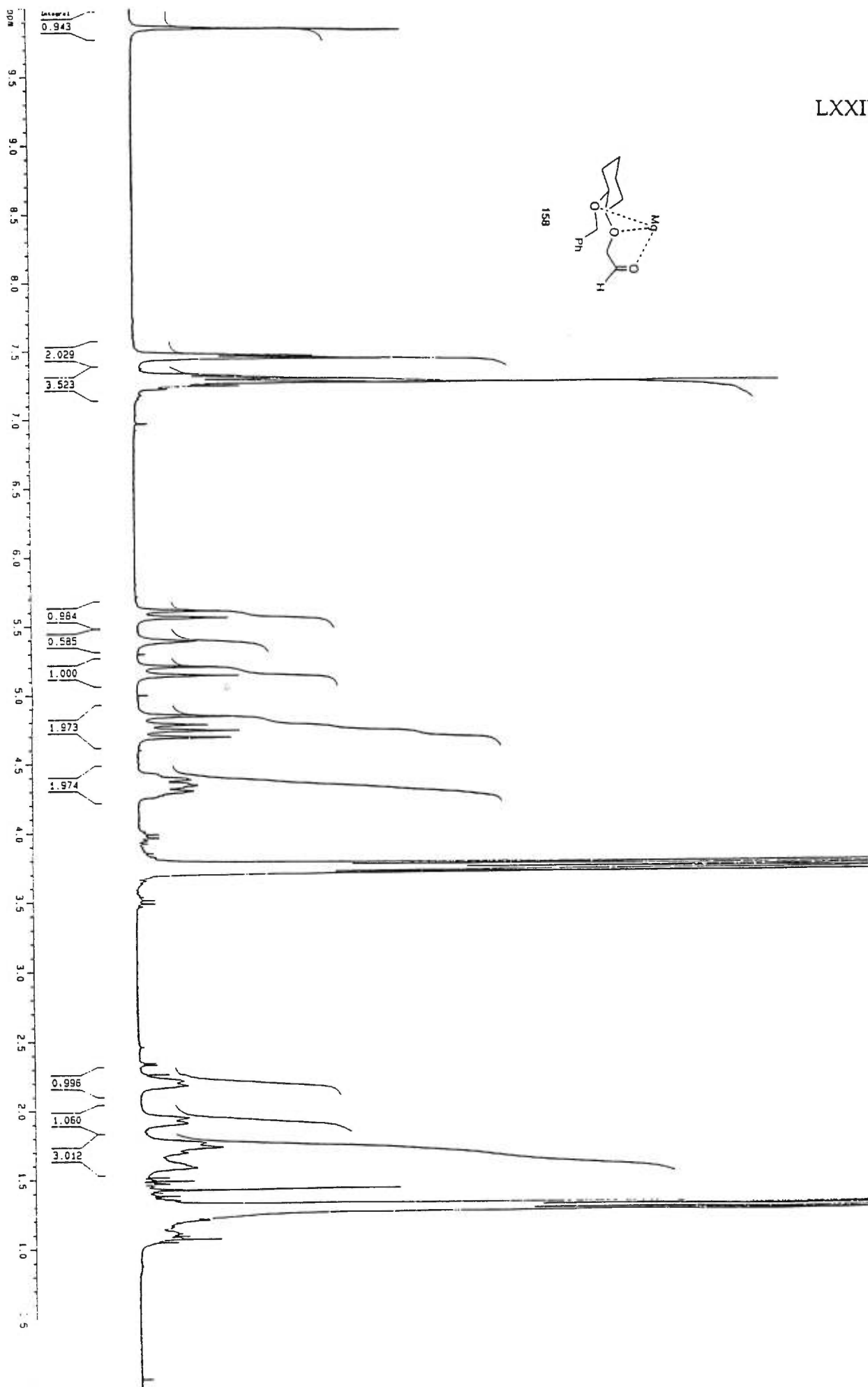




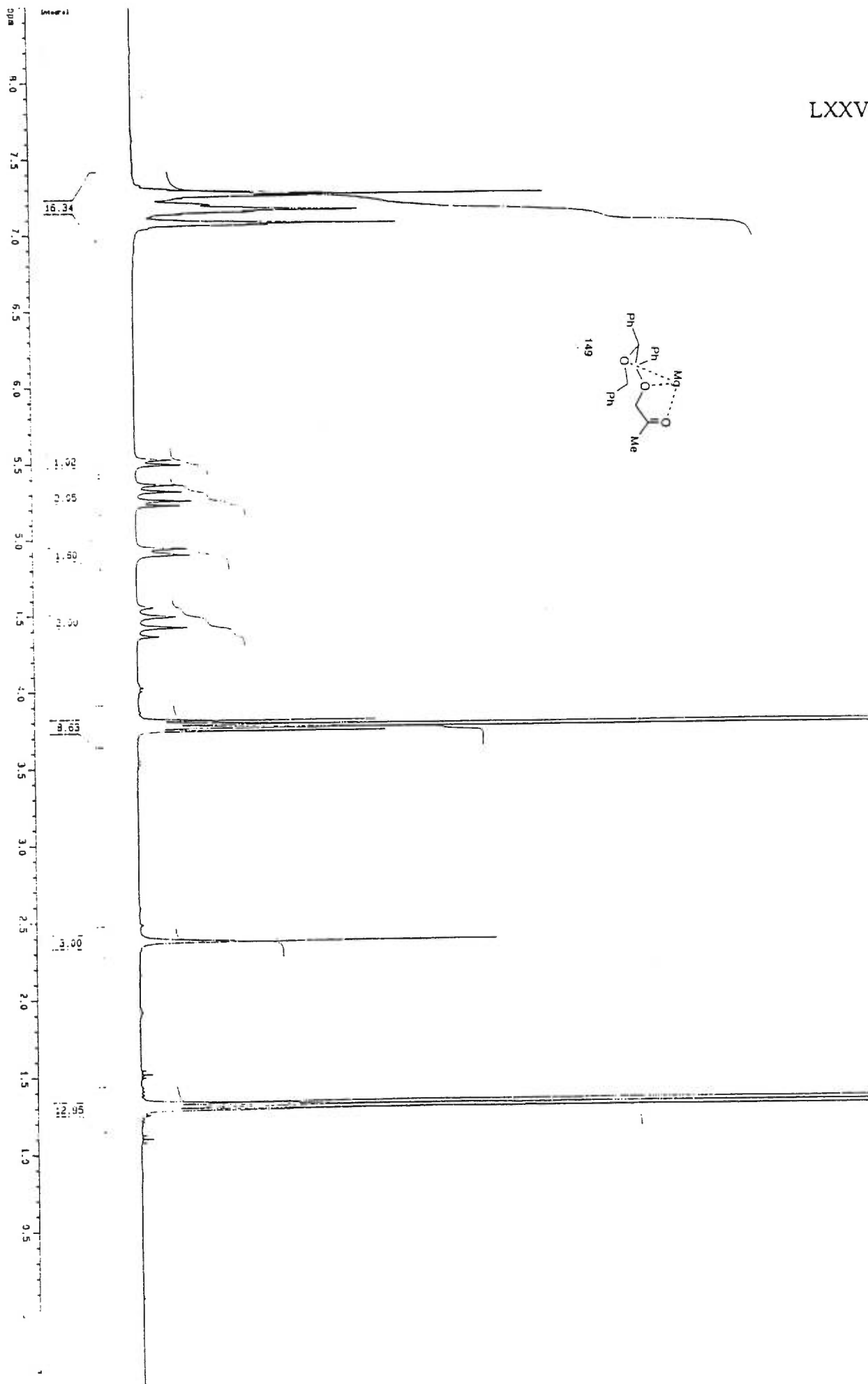




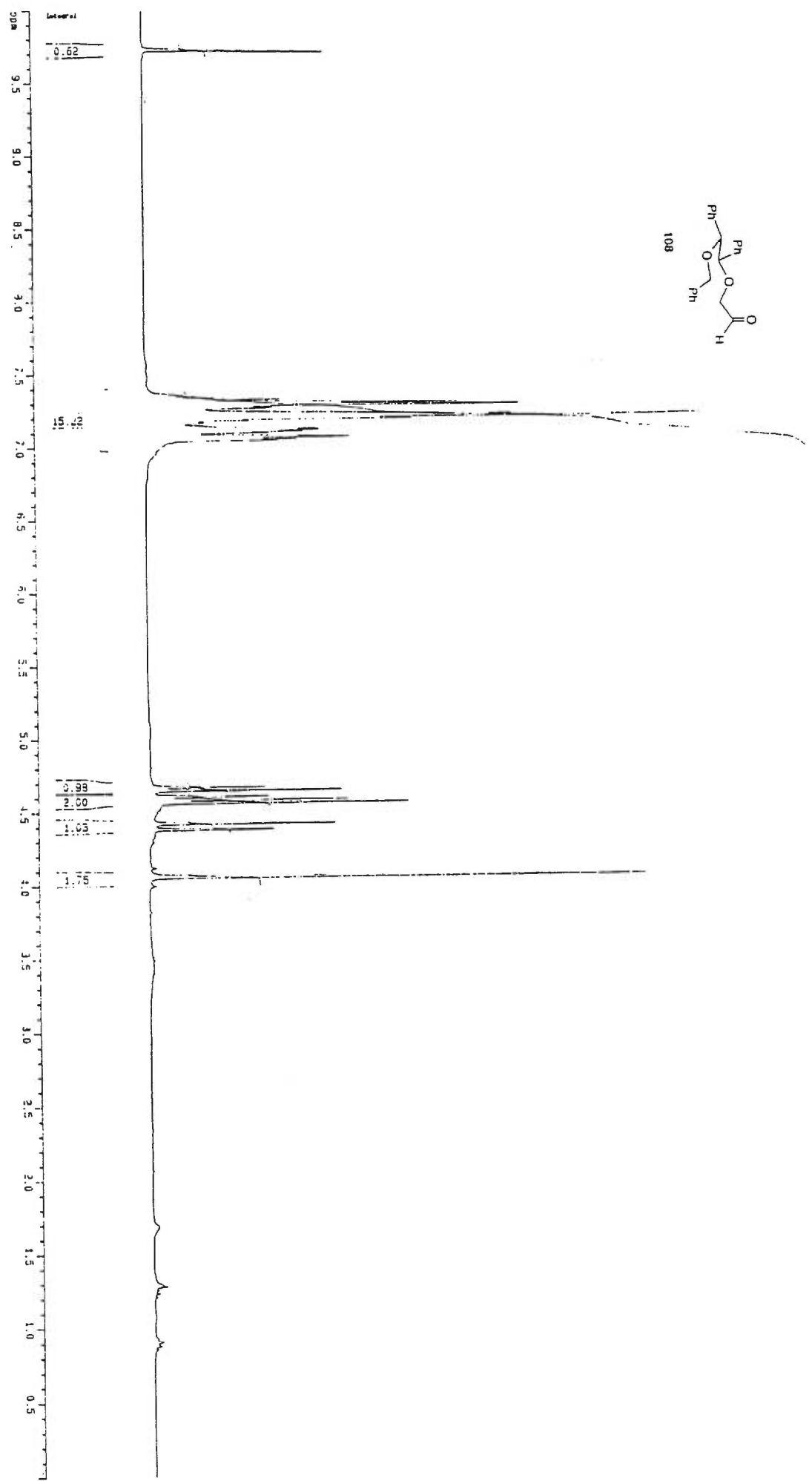
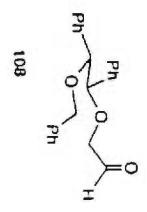


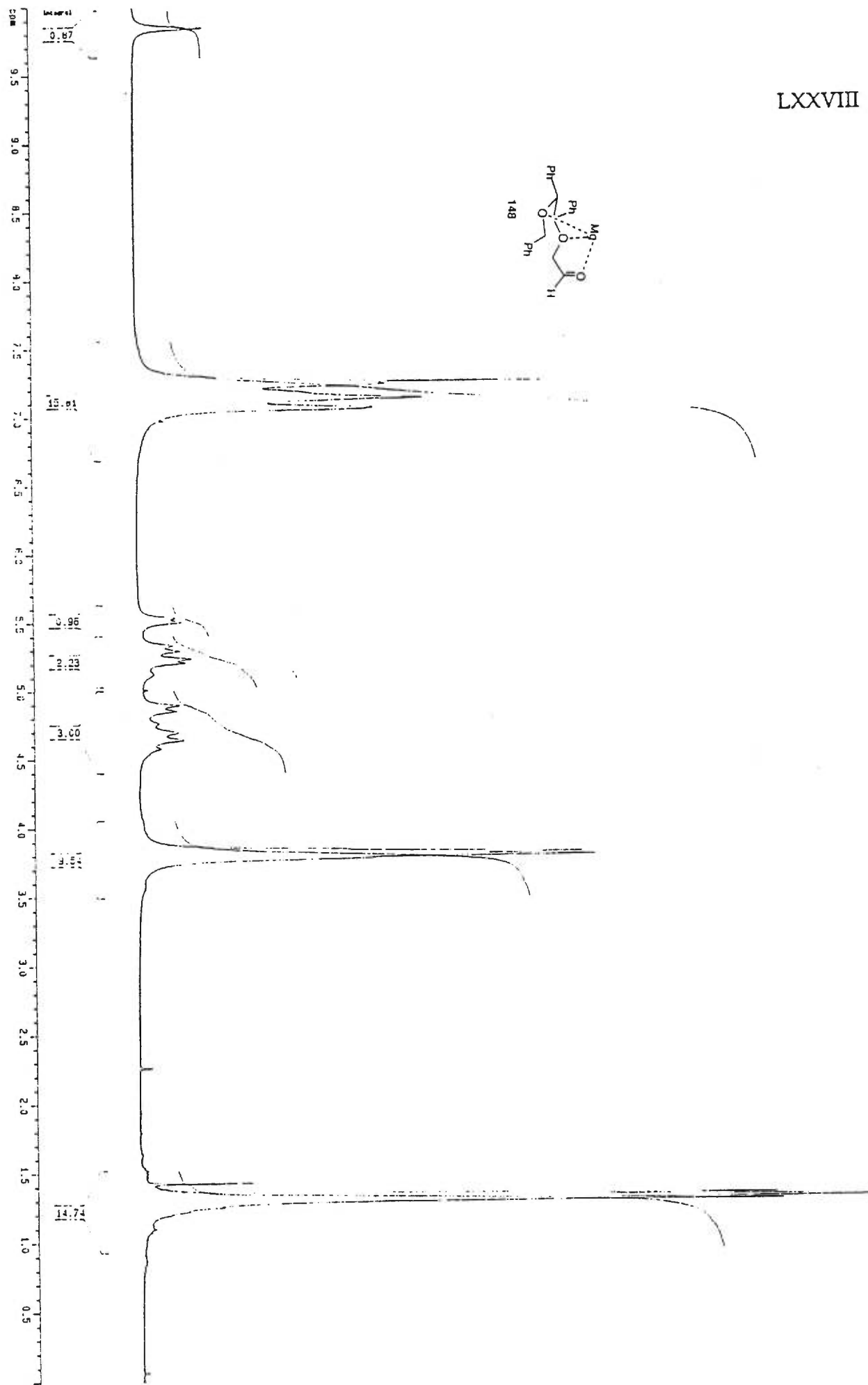




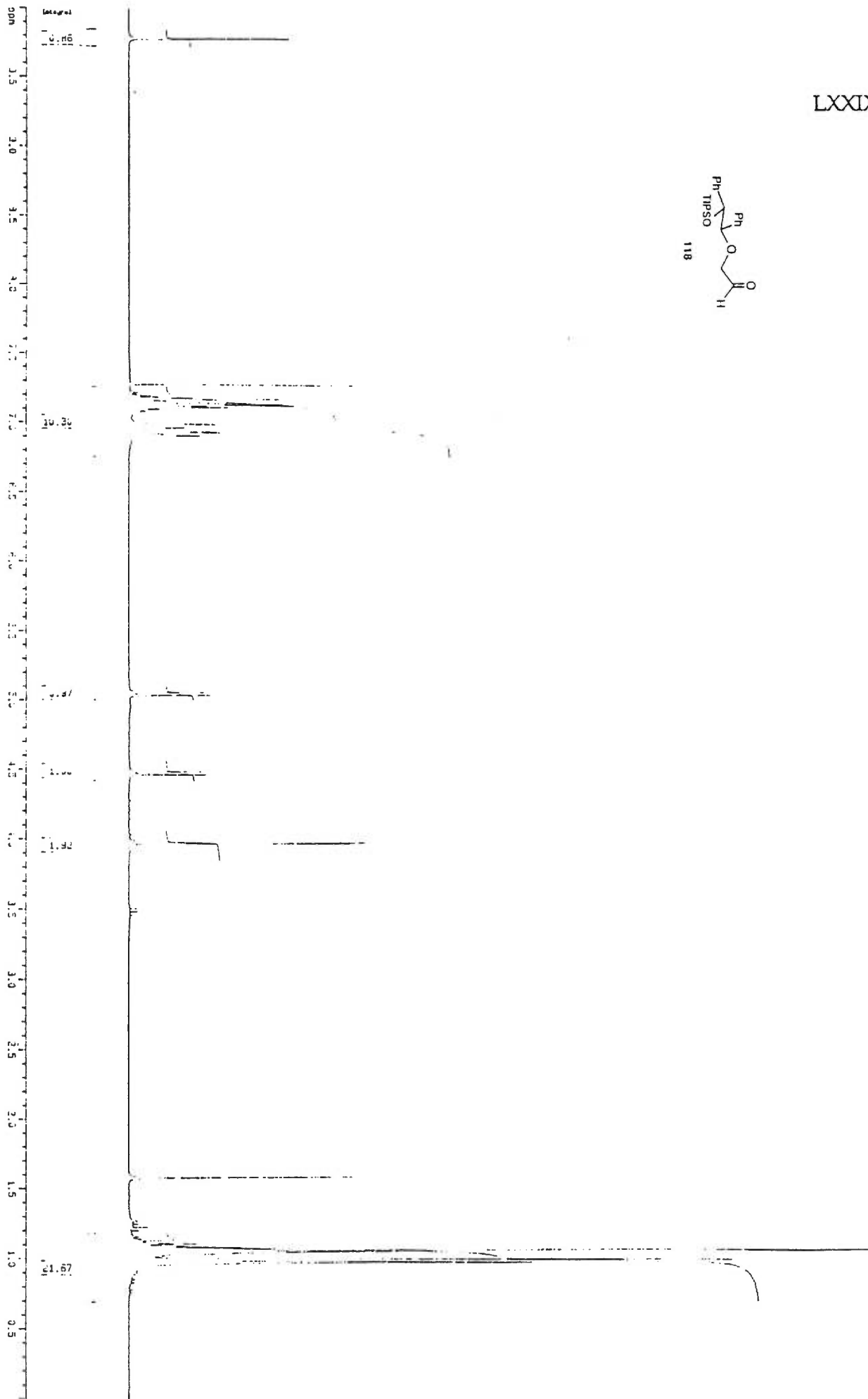
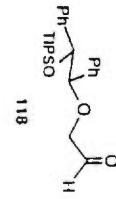


LXXVII

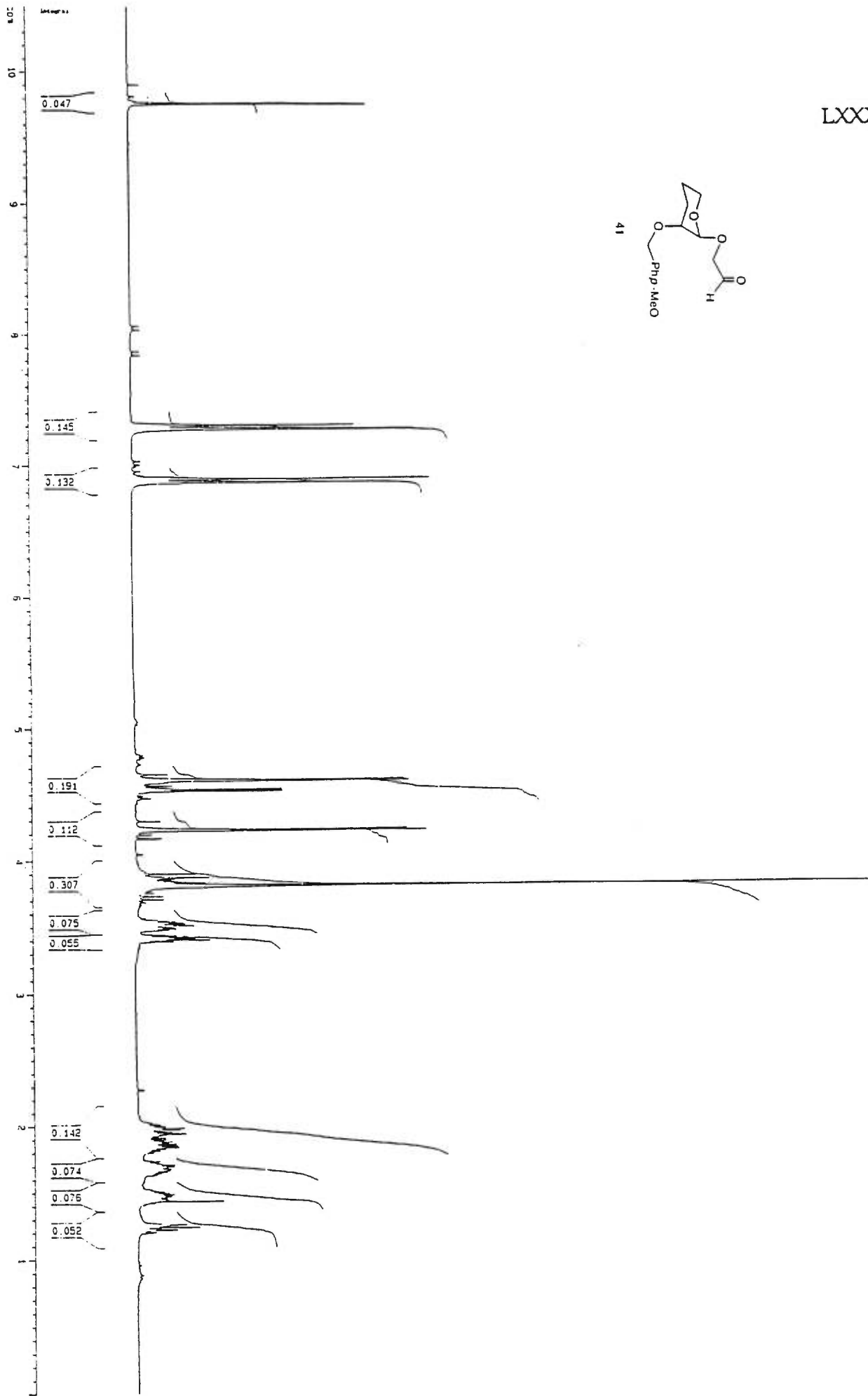
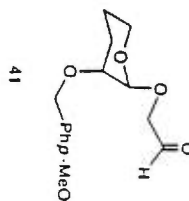


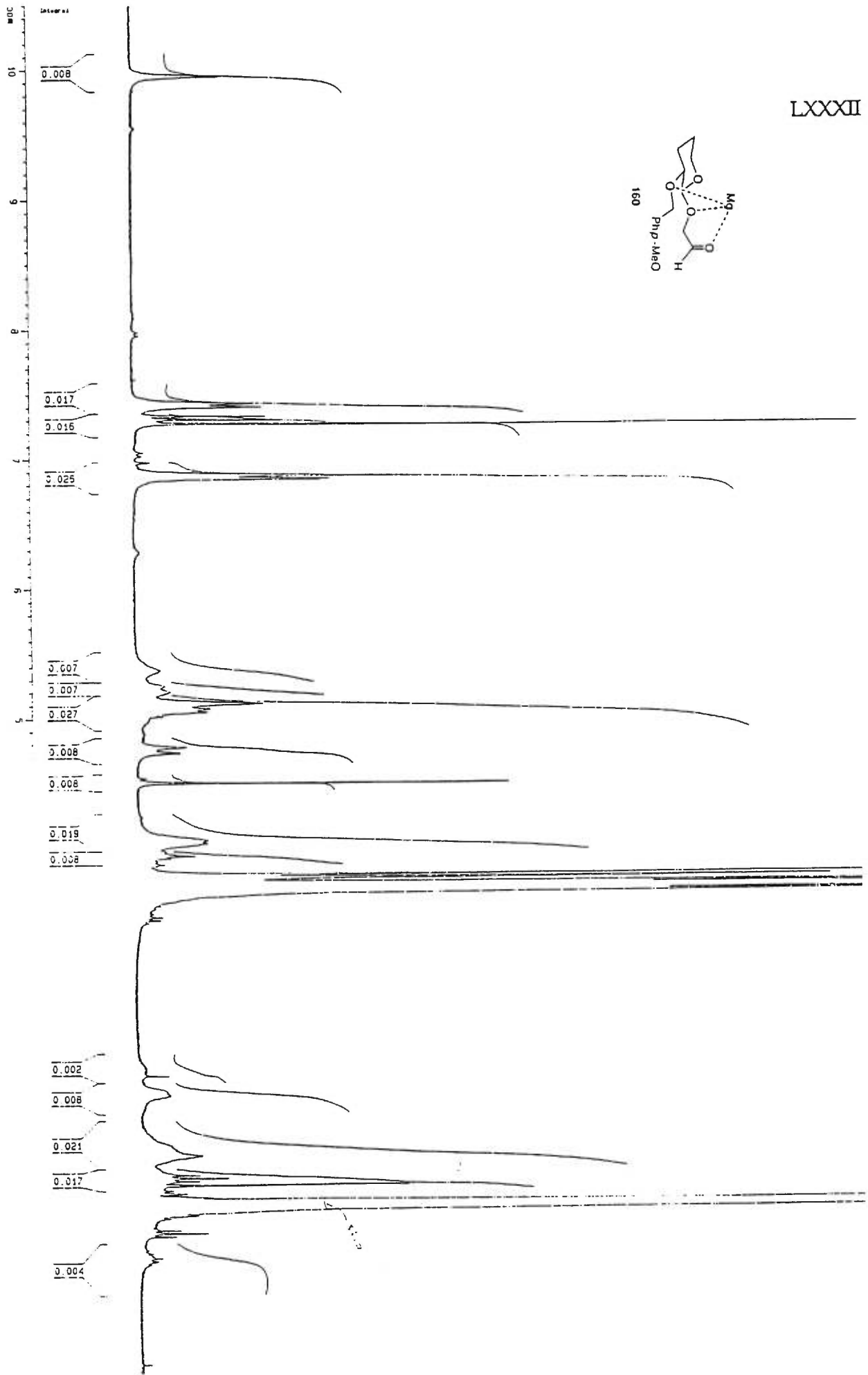
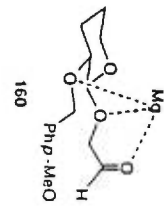


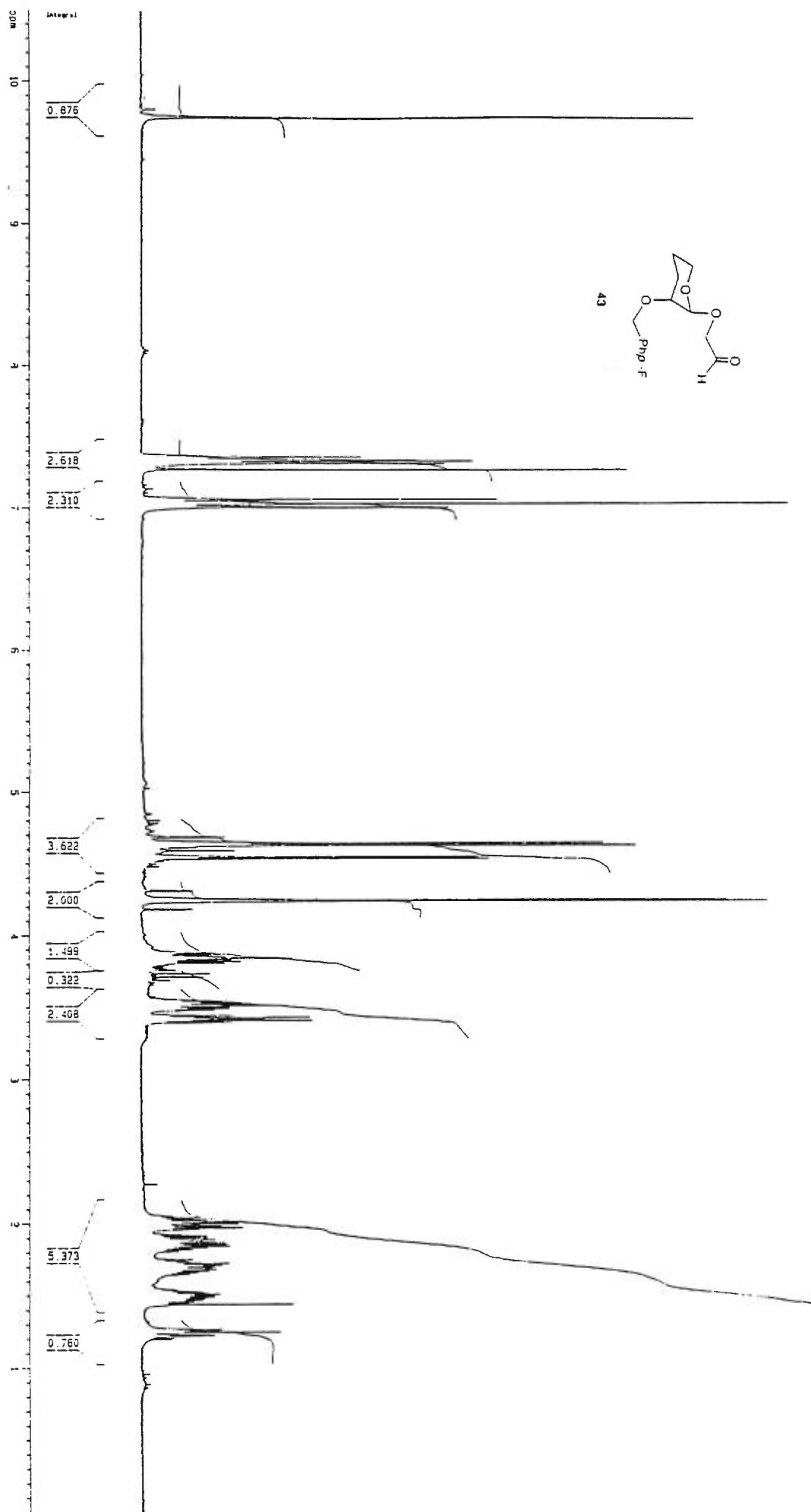




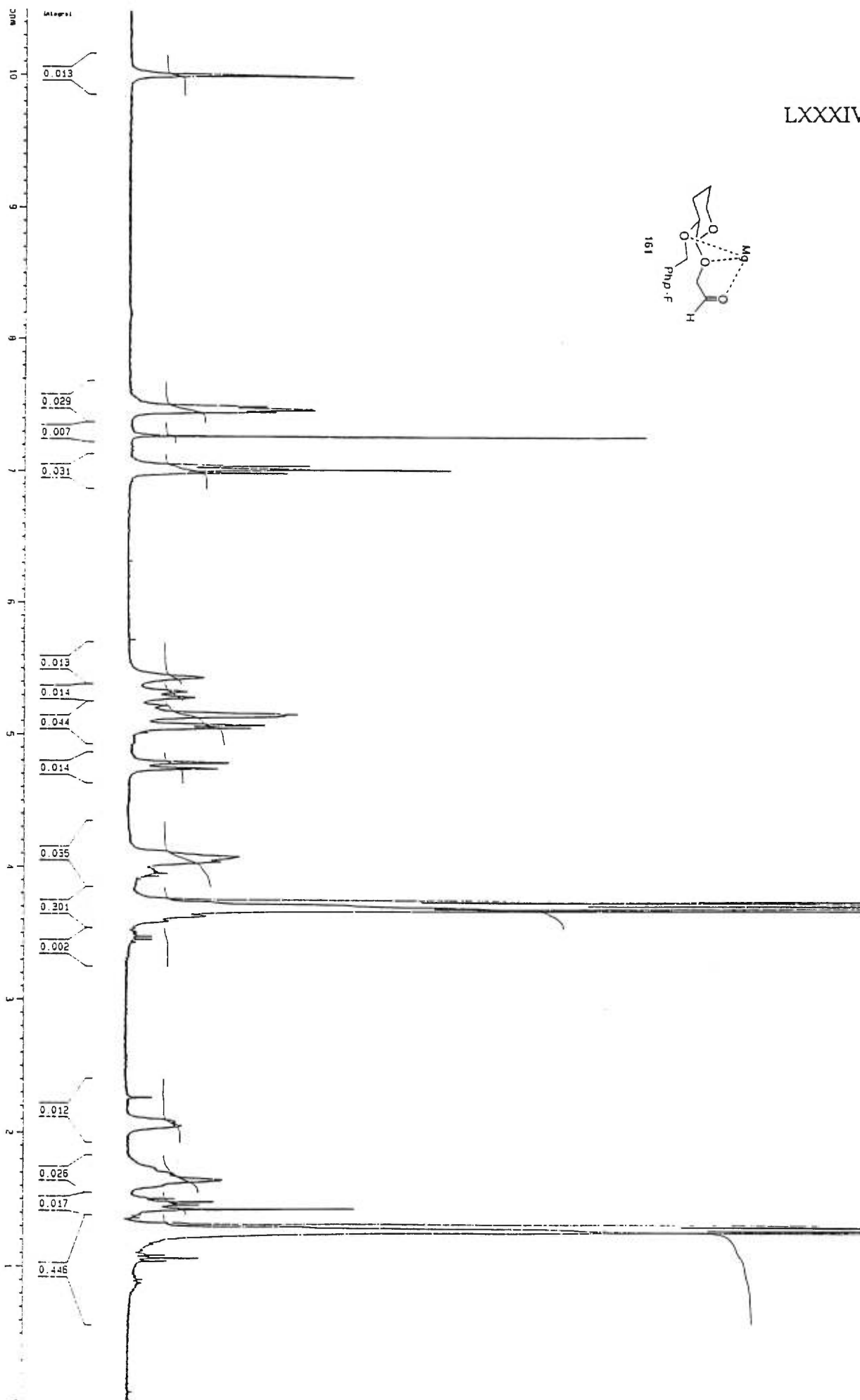
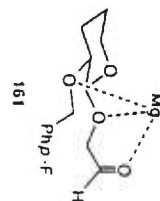






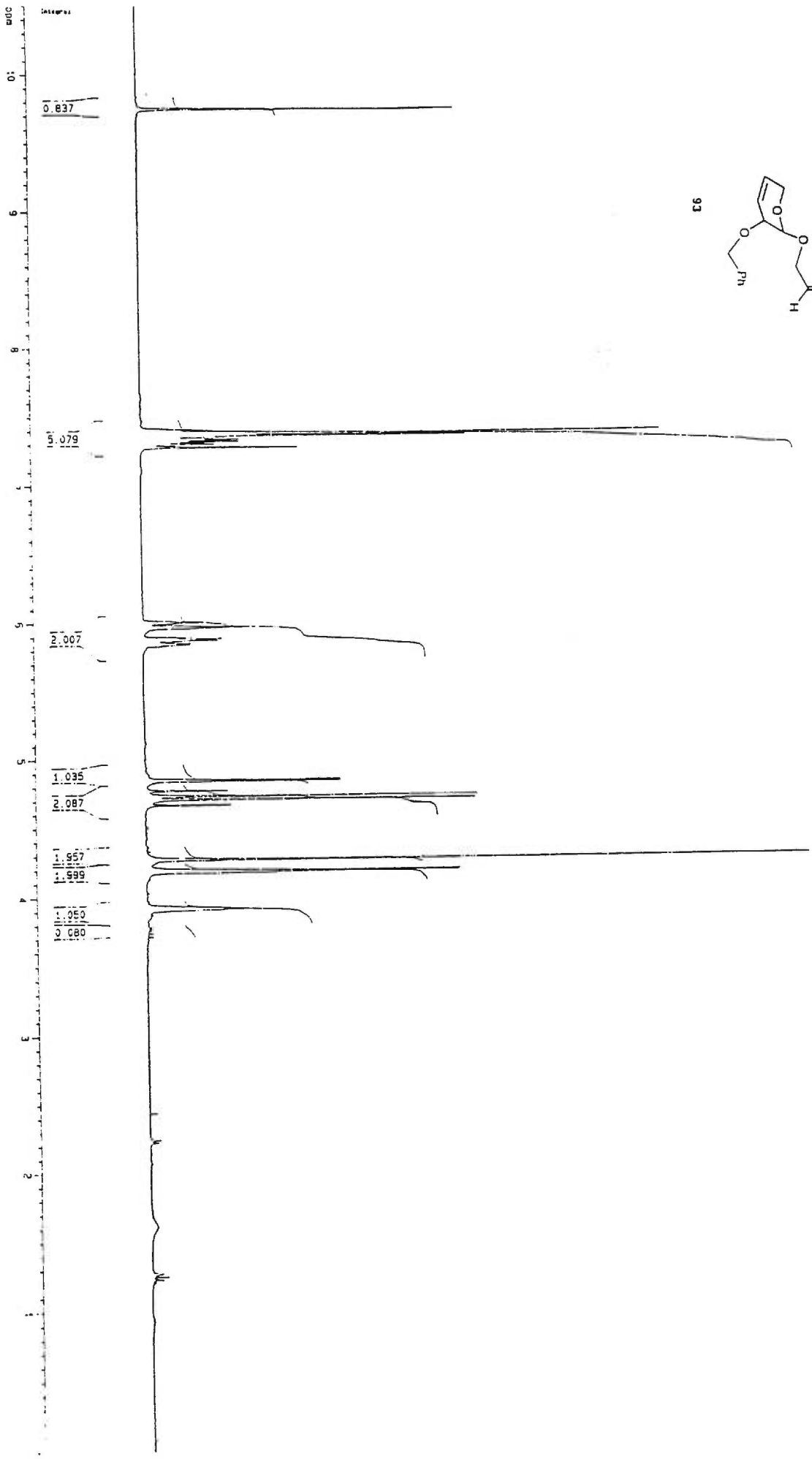
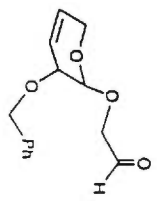


LXXXIV

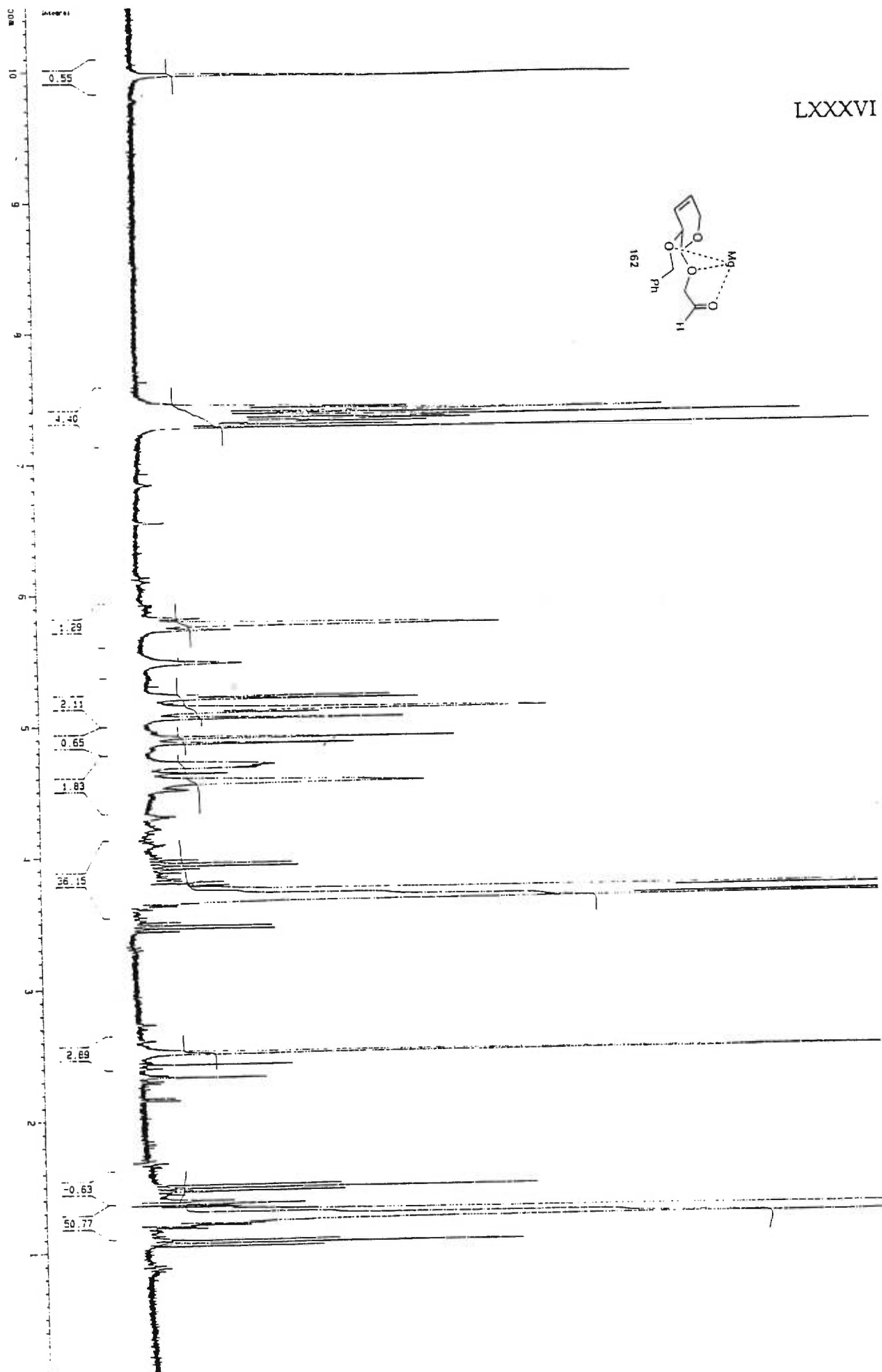
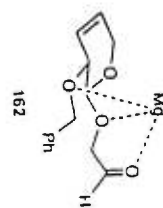


LXXXV

93



LXXXVI





## ANNEXE III

29 Jan 1997

---

Note: This manuscript has been generated automatically from a Crystallographic Information File by the IUCr ciftext program. This program is still under development, and authors, Coeditors and reviewers are advised that some aspects of formatting and data presentation are still not handled in an optimal manner. Features which require further work include suppression of redundant cell parameters (e.g.  $\alpha$ ,  $\gamma$  in monoclinic ~~IP06~~ **LXXXVIII** groups), full formatting of reference list, and the placement of the experimental text. Note also that compound name identifiers are derived from the arbitrary data block names within the CIF; these are liable to be changed. Please indicate any necessary changes for implementation by Acta editorial staff.

---

*Acta Cryst.* (1997). C53. 000-000

Nom de la molecule

ANDRÉ CHARETTE. CHRISTOPHE MELON AND FRANCINE BÉLANGER-  
GARIÉPY

*Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville,  
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7. E-mail: charetta@ere.umontreal.ca*

Abstract

resume

Comment

comment

Experimental

The compound was prepared as described by... and recrystallized in &&&&&&&

*Crystal data*

$C_{25}H_{30}F_3NO_4$

$M_r = 465.50$

Monoclinic

$P2_1$

$a = 8.588(4) \text{ \AA}$

$b = 10.233(3) \text{ \AA}$

$c = 13.863(4) \text{ \AA}$

$\beta = 92.88(3)^\circ$

$V = 1216.8(8) \text{ \AA}^3$

$Z = 2$

$D_x = 1.271 \text{ Mg m}^{-3}$

$D_m$  not measured

Cu  $K\alpha$  radiation

$\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$

*Data collection*

Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer

Theta/ $2\theta$  scans

Absorption correction: none

9038 measured reflections

4603 independent reflections

4320 reflections with

$I > 2\sigma(I)$

$R_{int} = 0.021$

Cell parameters from 25 reflections

$\theta = 20.00\text{--}25.00^\circ$

$\mu = 0.847 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293(2) \text{ K}$

Parallelepiped

$0.60 \times 0.57 \times 0.18 \text{ mm}$

Transparent

Crystal source: synthesized by the  
authors. see text

LXXXIX

$\theta_{max} = 69.33^\circ$

$h = -10 \text{ -- } 10$

$k = -12 \text{ -- } 12$

$l = -16 \text{ -- } 16$

5 standard reflections

frequency: 60 min

intensity decay: 1.7%

*Refinement*

Refinement on  $F^2$

$$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0356$$

$$wR(F^2) = 0.0965$$

$$S = 1.035$$

4603 reflections

326 parameters

riding (*SHELXL96* defaults, C—H

0.93 to 0.98, N—H 0.86 Å)

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0569P)^2 +$$

$$0.0925P]$$

$$\text{where } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

$$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.004$$

$$\Delta\rho_{\max} = 0.203 \text{ e } \text{Å}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.169 \text{ e } \text{Å}^{-3}$$

Extinction correction: *SHELXL96*

(Sheldrick, 1996)

Extinction coefficient: 0.0108 (7)

Scattering factors from *International*

*Tables for Crystallography* (Vol. C)

Absolute configuration: Flack (1983)

Flack parameter = 0.00 (14)

XC

Table 1. *Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

XCI

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U^{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j.$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{eq}}$
O1	0.01399 (14)	0.90384 (15)	0.41625 (9)	0.0565 (3)
O2	-0.04234 (17)	0.97416 (14)	0.16115 (10)	0.0614 (4)
O3	0.07521 (13)	0.78557 (14)	0.12324 (8)	0.0560 (3)
O14	0.57678 (14)	0.74526 (16)	0.35812 (10)	0.0624 (4)
N	0.31642 (14)	0.79263 (14)	0.34654 (9)	0.0426 (3)
C1	-0.0744 (2)	0.9266 (2)	0.32825 (13)	0.0537 (4)
C2	0.03821 (19)	0.93355 (17)	0.24798 (12)	0.0453 (4)
C3	0.11160 (17)	0.80149 (16)	0.22272 (11)	0.0419 (3)
C4	0.29163 (16)	0.79065 (16)	0.24060 (10)	0.0396 (3)
C5	0.34686 (19)	0.65821 (17)	0.20031 (12)	0.0448 (4)
C6	0.2801 (3)	0.53713 (19)	0.24518 (17)	0.0620 (5)
C7	0.3553 (2)	0.4134 (2)	0.21233 (19)	0.0677 (5)
C8	0.37572 (17)	0.90440 (16)	0.19358 (12)	0.0422 (3)
C9	0.4503 (2)	1.00225 (17)	0.24793 (15)	0.0550 (4)
C10	0.5273 (3)	1.1033 (2)	0.2039 (2)	0.0718 (6)
C11	0.5274 (3)	1.1115 (2)	0.1060 (2)	0.0760 (7)
C12	0.4519 (3)	1.0166 (2)	0.05021 (17)	0.0718 (6)
C13	0.3781 (2)	0.9136 (2)	0.09374 (13)	0.0540 (4)
C14	0.45274 (19)	0.76632 (17)	0.39325 (12)	0.0466 (4)
C15	0.4479 (2)	0.7676 (2)	0.50324 (15)	0.0647 (5)
F1 a	0.5608 (4)	0.6940 (4)	0.54359 (19)	0.0784 (8)
F2 a	0.3127 (3)	0.7313 (4)	0.53655 (16)	0.0675 (6)
F3 a	0.4750 (7)	0.8919 (3)	0.53541 (19)	0.0976 (10)
F1 b	0.5773 (9)	0.7546 (9)	0.5496 (6)	0.062 (2)
F2 b	0.3477 (11)	0.6718 (10)	0.5309 (7)	0.083 (3)
F3 b	0.3922 (15)	0.8804 (11)	0.5338 (9)	0.108 (4)
F1 c	0.4912 (15)	0.6406 (10)	0.5322 (8)	0.112 (4)

F2 c	0.3161 (10)	0.7931 (10)	0.5381 (7)	0.078 (3)
F3 c	0.5432 (16)	0.8459 (15)	0.5463 (9)	0.126 (5)
C16	-0.0544 (2)	0.8679 (2)	0.09601 (14)	0.0598 (5)
C17	-0.2055 (2)	0.7926 (3)	0.1063 (2)	0.0843 (7)
C18	-0.0351 (4)	0.9190 (4)	-0.00410 (18)	0.0967 (9)
C19	-0.0861 (2)	0.8979 (3)	0.49527 (15)	0.0749 (6)
C20	0.0079 (2)	0.8966 (2)	0.58921 (13)	0.0572 (5)
C21	-0.0080 (3)	0.7957 (2)	0.65318 (15)	0.0641 (5)
C22	0.0734 (3)	0.7946 (2)	0.74096 (16)	0.0720 (6)
C23	0.1732 (3)	0.3943 (3)	0.76580 (16)	0.0729 (6)
C24	0.1914 (3)	0.9962 (3)	0.70283 (18)	0.0729 (6)
C25	0.1088 (3)	0.9972 (2)	0.61523 (17)	0.0679 (5)

Table 2. Selected geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

O1—C1	1.423 (2)	C12—C13	1.384 (3)
O1—C19	1.427 (2)	C14—C15	1.527 (3)
O2—C16	1.414 (3)	C15—F1 <i>b</i>	1.263 (8)
O2—C2	1.420 (2)	C15—F3 <i>c</i>	1.272 (10)
O3—C3	1.408 (2)	C15—F2 <i>c</i>	1.279 (8)
O3—C16	1.432 (2)	C15—F2 <i>a</i>	1.324 (3)
O14—C14	1.213 (2)	C15—F3 <i>b</i>	1.328 (10)
N—C14	1.337 (2)	C15—F1 <i>a</i>	1.328 (3)
N—C4	1.4735 (19)	C15—F3 <i>a</i>	1.364 (4)
C1—C2	1.512 (2)	C15—F2 <i>b</i>	1.372 (8)
C2—C3	1.539 (2)	C15—F1 <i>c</i>	1.404 (9)
C3—C4	1.557 (2)	C16—C18	1.500 (3)
C4—C8	1.533 (2)	C16—C17	1.522 (3)
C4—C5	1.549 (2)	C19—C20	1.497 (3)
C5—C6	1.512 (3)	C20—C21	1.372 (3)
C6—C7	1.504 (3)	C20—C25	1.382 (3)
C8—C13	1.388 (2)	C21—C22	1.373 (3)
C8—C9	1.390 (3)	C22—C23	1.366 (4)
C9—C10	1.385 (3)	C23—C24	1.373 (4)
C10—C11	1.361 (4)	C24—C25	1.375 (3)
C11—C12	1.382 (4)		

XCIII

O1—O1—C19	110.43 (14)	F3 c—C15—F2 c	104.7 (8)
O16—O2—C2	109.48 (14)	F1 b—C15—F3 b	104.5 (6)
O3—O3—C16	108.75 (13)	F2 a—C15—F1 a	109.2 (3)
O14—N—C4	124.01 (13)	F2 a—C15—F3 a	106.6 (3)
O1—C1—C2	107.76 (14)	F1 a—C15—F3 a	106.4 (3)
O2—C2—C1	109.58 (14)	F1 b—C15—F2 b	109.3 (6)
O2—C2—C3	104.58 (13)	F3 b—C15—F2 b	106.9 (6)
O1—C2—C3	114.25 (14)	F3 c—C15—F1 c	107.1 (8)
O2—C2—H2	109.42 (10)	F2 c—C15—F1 c	107.9 (7)
O1—C2—H2	109.42 (10)	F1 b—C15—C14	116.1 (4)
O3—C2—H2	109.42 (9)	F3 c—C15—C14	115.1 (7)
O3—C3—C2	104.54 (13)	F2 c—C15—C14	116.6 (5)
O3—C3—C4	108.50 (12)	F2 a—C15—C14	114.48 (19)
C2—C3—C4	116.17 (13)	F3 b—C15—C14	110.3 (6)
N—C4—C8	111.46 (13)	F1 a—C15—C14	111.1 (2)
N—C4—C5	109.37 (13)	F3 a—C15—C14	108.3 (2)
C8—C4—C5	110.60 (12)	F2 b—C15—C14	108.3 (4)
N—C4—C3	104.49 (12)	F1 c—C15—C14	104.9 (5)
C8—C4—C3	111.31 (13)	O2—C16—O3	104.66 (14)
C5—C4—C3	108.93 (12)	O2—C16—C18	108.4 (2)
C6—C5—C4	116.06 (14)	O3—C16—C18	109.17 (18)
C7—C6—C5	112.75 (17)	O2—C16—C17	111.40 (18)
C13—C8—C9	117.54 (17)	O3—C16—C17	109.42 (19)
C13—C8—C4	120.40 (15)	C18—C16—C17	113.4 (2)
C9—C8—C4	122.06 (15)	O1—C19—C20	110.42 (17)
C10—C9—C8	121.1 (2)	C21—C20—C25	118.23 (19)
C11—C10—C9	120.6 (2)	C21—C20—C19	120.1 (2)
C10—C11—C12	119.4 (2)	C25—C20—C19	121.6 (2)
C11—C12—C13	120.2 (2)	C20—C21—C22	121.1 (2)
C12—C13—C8	121.1 (2)	C23—C22—C21	120.2 (2)
O14—C14—N	127.37 (17)	C22—C23—C24	119.3 (2)
O14—C14—C15	118.10 (16)	C23—C24—C25	119.3 (2)
N—C14—C15	114.51 (15)	C24—C25—C20	120.9 (2)



C19—O1—C1—C2	179.27 (18)	C4—N—C14—O14	4.9 (3)
C16—O2—C2—C1	-109.27 (17)	C4—N—C14—C15	-176.96 (16)
C16—O2—C2—C3	13.61 (18)	O14—C14—C15—F1 b	4.4 (6)
O1—C1—C2—O2	-171.93 (15)	N—C14—C15—F1 b	-173.9 (5)
O1—C1—C2—C3	71.11 (19)	O14—C14—C15—F3 c	55.1 (9)
C16—O3—C3—C2	-20.31 (17)	N—C14—C15—F3 c	-123.2 (9)
C16—O3—C3—C4	-144.86 (15)	O14—C14—C15—F2 c	178.4 (6)
O2—C2—C3—O3	4.20 (16)	N—C14—C15—F2 c	0.1 (6)
C1—C2—C3—O3	123.99 (15)	O14—C14—C15—F2 a	-150.5 (3)
O2—C2—C3—C4	123.71 (14)	N—C14—C15—F2 a	31.2 (3)
C1—C2—C3—C4	-116.49 (16)	O14—C14—C15—F3 b	123.4 (6)
C14—N—C4—C8	-69.87 (19)	N—C14—C15—F3 b	-55.0 (7)
C14—N—C4—C5	53.09 (19)	O14—C14—C15—F1 a	-26.3 (3)
C14—N—C4—C3	169.81 (15)	N—C14—C15—F1 a	155.4 (3)
O3—C3—C4—N	-173.47 (13)	O14—C14—C15—F3 a	90.5 (3)
C2—C3—C4—N	69.18 (16)	N—C14—C15—F3 a	-87.9 (3)
O3—C3—C4—C8	66.11 (17)	O14—C14—C15—F2 b	-119.4 (5)
C2—C3—C4—C8	-51.24 (17)	N—C14—C15—F2 b	62.3 (5)
O3—C3—C4—C5	-56.10 (16)	O14—C14—C15—F1 c	-62.3 (6)
C2—C3—C4—C5	-173.45 (13)	N—C14—C15—F1 c	119.3 (6)
N—C4—C5—C6	52.94 (19)	C2—O2—C16—O3	-26.1 (2)
C8—C4—C5—C6	176.40 (16)	C2—O2—C16—C18	-142.45 (17)
C3—C4—C5—C6	-60.96 (19)	C2—O2—C16—C17	92.08 (19)
C4—C5—C6—C7	-171.98 (17)	C3—O3—C16—O2	28.96 (19)
N—C4—C8—C13	174.40 (14)	C3—O3—C16—C18	144.8 (2)
C5—C4—C8—C13	51.37 (19)	C3—O3—C16—C17	-90.52 (19)
C3—C4—C8—C13	-69.37 (18)	C1—O1—C19—C20	-170.49 (18)
N—C4—C8—C9	-6.3 (2)	O1—C19—C20—C21	-122.6 (2)
C5—C4—C8—C9	-128.86 (16)	O1—C19—C20—C25	59.3 (3)
C3—C4—C8—C9	109.90 (17)	C25—C20—C21—C22	0.2 (3)
C13—C8—C9—C10	-1.6 (3)	C19—C20—C21—C22	-177.95 (19)
C4—C8—C9—C10	179.15 (18)	C20—C21—C22—C23	-0.5 (3)
C8—C9—C10—C11	2.2 (3)	C21—C22—C23—C24	0.3 (4)
C9—C10—C11—C12	-1.1 (3)	C22—C23—C24—C25	0.1 (4)
C10—C11—C12—C13	-0.6 (3)	C23—C24—C25—C20	-0.4 (3)
C11—C12—C13—C8	1.2 (3)	C21—C20—C25—C24	0.2 (3)
C9—C8—C13—C12	-0.1 (3)	C19—C20—C25—C24	178.4 (2)
C4—C8—C13—C12	179.16 (17)		

XCV

Table 3. *Hydrogen-bonding geometry* ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$N-H\cdots O1$	0.860	2.223	3.038 (2)	157.97

XCVI

The title compound crystallizes in the monoclinic space group  $P2_1$ , with one molecule in the asymmetric unit and is stabilized by intramolecular hydrogen bonds of the  $N-H\cdots O$  type. The structure is solved by direct method using *SHELXS96* (Sheldrick, 1990) and difmaP synthesis using *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). The  $CF_3$  group cannot be described without the introduction of a disorder model. Disordered groups are introduced at three positions. Three sets of atoms have been defined and refined using SADI restraints. The first group has a occupation factor of 0.60 while two others have a occupation factor of 0.20. All non H atoms are anisotropic.  $CF_3$  group with occupation factor of 0.20 excepted. H atoms isotropic. H atoms are calculated at idealized positions using a riding model. Examination of the structure with *PLATON* (Spek, 1995) shows that there are no solvent accessible voids in the crystal lattice.

Data collection: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Cell refinement: CAD-4 software (Enraf-Nonius, 1989). Data reduction: NRC-2, NRC-2A (Ahmed *et al.* 1973). Program(s) used to solve structure: *SHELXS96* (Sheldrick, 1990). Program(s) used to refine structure: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996). Molecular graphics: *ORTEPII* (Johnson (1976) in *NRCVAX94* (Gabe *et al.*(1989)). Software used to prepare material for publication: *SHELXL96* (Sheldrick, 1996).

The financial supports of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Fonds FCAR du Ministère de l'Éducation du Québec are gratefully acknowledged.

---

Lists of atomic coordinates, displacement parameters, structure factors and complete geometry have been deposited with the IUCr (Reference: PRINTCIF). Copies may be obtained through The Managing Editor, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, England.

---

### References

- Ahmed, F. R., Hall, S. R., Pippy, M. E. & Huber, C. P. (1973). NRC Crystallographic Computer Programs for the IBM/360. Accession Nos. 133-147 in *J. Appl. Cryst.* 6, 309-346.
- Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft. The Netherlands.
- Gabe, E. J., Le Page, Y., Charland, J.-P., Lee, F. L. & White, P. S. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 384-387.
- International Tables for Crystallography* (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.3 and 6.1.1. 4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Johnson, C. K. (1976). ORTEP - A Fortran Thermal Ellipsoid Plot Program. Technical Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Sheldrick, G. M. (1990). SHELXS96. Program for the Solution of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). SHELXL96. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (1995). PLATON Molecular Geometry Program, July 1995 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig. 1 ORTEP (Johnson, 1976) drawing of the molecule. Ellipsoids correspond to 40% probability. Only major CF<sub>3</sub> group is represented.

Table 1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ). Atoms F1<sub>a</sub>, F2<sub>a</sub>, F3<sub>a</sub> have an occupancy factor of 0.60 while F1<sub>b</sub>, F2<sub>b</sub>, F3<sub>b</sub>, F1<sub>c</sub>, F2<sub>c</sub>, F3<sub>c</sub> have an occupancy factor of 0.20.  $U_{eq} = (1/3)\sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$

Table 2. Selected geometric parameters (Å, °)

Table 3. Hydrogen-bonding geometry (Å, °)

