

2m11.2937.1

Université de Montréal

Synthèse diastéréosélective du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* via les réactions
d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem.

par

Karine Houde

Département de chimie

Faculté des Arts et Sciences

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

août, 2001

© Karine Houde, 2001



QD

3

1154

2002

v.004

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse diastéréosélective du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* via les réactions
d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem.

présenté par :

Karine Houde

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

André Charette

président-rapporteur

Yvan Guindon

directeur de recherche

Hélène Lebel

membre du jury

Mémoire accepté le :

Sommaire

Les études présentées dans ce manuscrit sont consacrées à l'élaboration d'une nouvelle stratégie de synthèse du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*. Ce type de motif est retrouvé fréquemment dans de nombreux produits naturels macrocycliques polyéthers, d'où l'importance de sa synthèse. Différentes méthodes sont connues pour la construction d'un tel motif mais certaines d'entre-elles comportent quelques limitations. Nous voulons donc développer une nouvelle approche qui se voudra versatile et efficace.

L'approche menant à la synthèse du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* consiste en l'utilisation en tandem des réactions d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire en présence d'un acide de Lewis. Le mode de complexation entre le β -alkoxyaldéhyde chiral et l'acide de Lewis lors de l'aldolisation de Mukaiyama est donc contrôlé (chélate) pour donner accès aux produits *anti*-aldol lesquels sont les précurseurs de la réaction de transfert d'hydrogène. L'élément essentiel dans cette étude est que l'acide de Lewis utilisé pour la réaction de Mukaiyama soit également utilisé dans la réaction de réduction radicalaire afin de favoriser le produit *syn* à partir de la formation d'un radical endocyclique. Ces deux étapes hautement diastéréosélectives permettent de générer deux nouveaux centres stéréogéniques contigus à partir d'un premier centre déjà existant.

Cette nouvelle approche, qui combine à la fois la chimie ionique à la chimie radicalaire, pourrait ensuite être appliquée à une synthèse itérative pour l'obtention du motif polypropionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*-4,5-*syn*-5,6-*anti*. Notre laboratoire est également intéressé à la formation des trois autres motifs propionates à partir de la même stratégie de synthèse. Pour y arriver, il suffit de faire une modification au niveau du groupement protecteur du β -alkoxyaldéhyde et/ou de varier la nature de l'acide de Lewis utilisé. De cette façon une stratégie de synthèse versatile menant aux quatre motifs propionates peut être mise au point, ce qui se veut intéressant, connaissant la difficulté d'obtenir le motif 2,3-*anti*-3,4-*anti*.

Table des matières

Sommaire.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vii
Liste des schémas.....	ix
Liste des figures.....	xi
Liste des abréviations.....	xii
Remerciements.....	xiv

Introduction

1. Généralités.....	1
2. Approches synthétiques permettant la formation des motifs propionates.....	3
2.1 La condensation aldolique.....	3
2.2 La crotylboronation.....	5
2.3 Le principe de double stéréodifférentiation.....	6
2.4 Nouvelles approches.....	8
3. Notre approche synthétique proposée pour l'obtention des stéréotriades A à D.....	10

Chapitre 1

Synthèse stéréosélective du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*

1. Aldolisation de Mukaiyama.....	16
1.1 Revue de la littérature.....	16
1.1.1 Addition d'acétals de cétène silylés chiraux sur des aldéhydes.....	20
1.1.2 Utilisation d'acides de Lewis chiraux.....	21
1.1.3 Addition d'éthers d'énol silylés sur des aldéhydes chiraux.....	22
1.2 Optimisation des conditions de l'aldolisation de Mukaiyama.....	25

1.2.1	Choix de l'acide de Lewis.....	25
1.2.2	États de transition proposés pour l'aldolisation de Mukaiyama.....	32
1.3	Étude du complexe d'aldéhyde-magnésium.....	34
2.	Réduction radicalaire.....	42
2.1	Revue de la littérature.....	42
2.1.1	Stéréosélectivité d'un système radicalaire acyclique.....	43
2.2	Optimisation des conditions de la réaction de réduction radicalaire.....	51
3.	Réactions en tandem.....	57

Chapitre 2

Processus itératif menant à la formation de la stéréopentade

2,3-syn-3,4-anti-4,5-syn-5,6-anti

1.	Introduction.....	62
2.	Composé modèle.....	62
2.1	Synthèse de l'aldéhyde (\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-benzyloxy-2,4-diméthyl-pentanal.....	63
2.2	Optimisation des conditions de l'aldolisation de Mukaiyama.....	65
2.3	Optimisation des conditions de la réaction de réduction radicalaire.....	69
3.	Synthèse itérative.....	71
3.1	Synthèse de l'aldéhyde (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,5-bis-benzyloxy-2,4-diméthylpentanal.....	71
3.2	Optimisation des conditions de l'aldolisation de Mukaiyama.....	72
3.3	Optimisation des conditions de la réaction de réduction radicalaire.....	74

Chapitre 3

	Preuves de structure des produits d'addition de Mukaiyama et de réduction radicalaire.....	77
--	--	----

Conclusion.....	83
-----------------	----

Partie expérimentale

1. Généralités.....	84
---------------------	----

2. Protocoles.....	85
--------------------	----

Références.....	124
-----------------	-----

Liste des tableaux

Tableau 1 : Stéréosélection simple entre un aldéhyde achiral et un éther d'énol silylé achiral.....	18
Tableau 2 : Utilisation du complexe de cuivre (II) de la bis(oxazoliny)pyridine lors de l'aldolisation de Mukaiyama.....	22
Tableau 3 : Résultats obtenus lors de la réaction de Mukaiyama entre un α -alkoxyaldéhyde chiral et un éther d'énol silylé.....	24
Tableau 4 : Réactivité et sélectivité du β -alkoxyaldéhyde 1 en présence de différents acides de Lewis.....	27
Tableau 5 : Réactivité et sélectivité du β -alkoxyaldéhyde en fonction du solvant et de la température.....	29
Tableau 6 : Réactivité et sélectivité du β -alkoxyaldéhyde 1 avec différents acétales de cétène silylés.....	30
Tableau 7 : Réactivité et sélectivité de l' α -alkoxyaldéhyde 17 en présence de l'acétale de cétène silylé sélénié 3 et de l'acétale de cétène silylé bromé 4	32
Tableau 8 : Données spectrales du RMN ^{13}C des complexes d'acides de Lewis avec les aldéhydes 43-45	39
Tableau 9 : Données spectrales du RMN ^{13}C des complexes de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ avec l'aldéhyde 1 à une température de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ dans le CD_2Cl_2	40
Tableau 10 : Dosage du Mg^{2+} dans des solutions contenant une quantité variable de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et de β -alkoxyaldéhyde chiral 1	41
Tableau 11 : Effet des substituants R_1 , R_2 et Y des α -bromo esters sur la sélectivité des réactions de transfert d'hydrogène.....	45
Tableau 12 : Effet de la substitution en C-2 et C-3 des α -bromo esters lors de la réaction de transfert d'hydrogène en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	49
Tableau 13 : Allylation du diéthyl-2-bromo-3-(<i>t</i> -butyldiméthylsiloxyl)succinate en présence de $\text{La}(\text{fod})_3$; effet endocyclique.....	50
Tableau 14 : Allylation de β -hydroxyesters en présence de AlMe_3 ; effet endocyclique..	50
Tableau 15 : Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire de l'adduit de Mukaiyama sélénié 23	52
Tableau 16 : Réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama séléniés 32 et 33	53

Tableau 17 : Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama bromés 27 et 28	54
Tableau 18 : Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama sélénés 34 et 35	56
Tableau 19 : Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama bromés 38 et 39	57
Tableau 20 : Résultats obtenus lors de la séquence en tandem impliquant les réactions de Mukaiyama et de réduction radicalaire à partir du β -alkoxyaldéhyde 1 en présence de $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$	58
Tableau 21 : Résultats obtenus lors de la séquence en tandem impliquant les réactions de Mukaiyama et de réduction radicalaire à partir de l' α -alkoxyaldéhyde 17 en présence de $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$	60
Tableau 22 : Réaction de transfert d'hydrogène des esters 55 et 56 sous le contrôle de la chélation.....	64
Tableau 23 : Résultats obtenus lors de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde 61 et l'acétale de cétène silylé séléiné 3 en présence de $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$	66
Tableau 24 : Résultats de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde 61 et l'acétale de cétène silylé séléiné 3 en présence de différents acides de Lewis.....	68
Tableau 25 : Réduction radicalaire des épimères <i>syn</i> - et <i>anti</i> -sélénures 62 et 63 en présence de $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ à différentes températures.....	70
Tableau 26 : Réduction radicalaire des épimères <i>syn</i> - et <i>anti</i> -sélénures 62 et 63 en présence de différents acides de Lewis.....	71
Tableau 27 : Réaction de Mukaiyama entre l'aldéhyde 8 et l'acétale de cétène silylé séléiné 3 en présence de $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$	73
Tableau 28 : Résultats de la réaction de transfert d'hydrogène des épimères <i>syn</i> - et <i>anti</i> -sélénures 71 et 72 en présence de différents acides de Lewis.....	75
Tableau 29 : Preuve de structure des produits de réduction 9 et 75 provenant de la synthèse itérative par corrélation des spectres RMN ^1H	82

Liste des schémas

Schéma 1 : Premières étapes de la biosynthèse des unités polypropionates : deux cycles d'unité synthase.....	2
Schéma 2 : Addition des énolates <i>E</i> et <i>Z</i> sur un aldéhyde chiral menant à la formation des stéréotriades A à D	5
Schéma 3 : Énolate <i>E</i> avec ligands chiraux dérivé du menthol et addition sur un aldéhyde chiral.....	6
Schéma 4 : Addition de crotylboronates <i>E</i> et <i>Z</i> sur un aldéhyde chiral.....	7
Schéma 5 : Double stéréodifférentiation dans des réactions d' <i>anti</i> -aldol entre un énolate chiral et des aldéhydes chiraux.....	9
Schéma 6: Addition d'allénysilanes sur des aldéhydes chiraux	10
Schéma 7 : Approche proposée pour la formation de la stéréotriade B : Réaction de Mukaiyama et réduction radicalaire en tandem.....	12
Schéma 8 : Stratégies proposées pour obtenir les stéréotriades A, C, D.....	14
Schéma 9 : Mécanismes proposés pour l'aldolisation de type Mukaiyama.....	17
Schéma 10 : Addition d'un énolate chiral sur l' <i>iso</i> -butanal en présence de TiCl ₄ : Formation des produits anti-aldol.....	21
Schéma 11 : Modèles de chélation et de non chélation pour la réaction de Mukaiyama...	23
Schéma 12 : Chélates à six membres retrouvés dans des états de transition lors de l'addition d'un éther d'énol silylé à un β-alkoxyaldéhyde.....	24
Schéma 13 : États de transition menant aux produits <i>syn</i> - et <i>anti</i> -sélénures lors de l'approche d'un nucléophile encombré vis-à-vis le β-benzyloxyaldéhyde	31
Schéma 14 : États de transition proposés pour l'aldolisation de Mukaiyama.....	34
Schéma 15 : Effet exocyclique.....	47
Schéma 16 : État de transition proposé pour l'effet endocyclique; inversion de la sélectivité lors du transfert d'hydrogène par l'utilisation d'acide de Lewis.....	48
Schéma 17 : Contrôle de la chélation en chimie radicalaire.....	55
Schéma 18 : Formation de l'aldéhyde 61 à partir de l'ester 57	65

Schéma 19 : Synthèse de l'aldéhyde (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,5-bis-benzyloxy-2,4-diméthylpentanal 8	72
Schéma 20 : Formation des lactones dérivés des produits d'addition de Mukaiyama.....	77
Schéma 21 : Formation des lactones correspondantes aux produits de réduction radicalaire.....	80

Liste des figures

Figure 1 : Structures de la rifamycine S et de l'érythromycine A.....	1
Figure 2 : Les quatre stéréotriades A à D.....	3
Figure 3 : États de transition ouverts proposés pour l'aldolisation de Mukaiyama.....	19
Figure 4 : États de transition ouverts proposés pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation.....	20
Figure 5 : Différents acétales de cétène silylés chiraux utilisés pour l'aldolisation de Mukaiyama.....	21
Figure 6 : Structure approximative en solution pour les complexes de $TiCl_4$ avec le β -benzyloxyaldéhyde 1 telle que déterminé par spectroscopie RMN.....	35
Figure 7 : RMN 1H des complexes de magnésium avec le β -benzyloxyaldéhyde chiral 1 à une température de 0 °C dans le CD_2Cl_2	38
Figure 8 : État de transition proposé pour l'obtention du produit majoritaire <i>anti</i>	46
Figure 9 : État de transition proposé pour l'effet exocyclique.....	47
Figure 10 : État de transition proposé pour la réaction de transfert d'hydrogène de l'ester α -séléno- β -hydroxy- δ -benzyloxy sous le contrôle de la chélation.....	52
Figure 11 : Détermination de la configuration relative des précurseurs radicalaires.....	78
Figure 12 : Détermination de la stéréochimie relative des produits de réduction radicalaire.....	81
Figure 13 : Détermination de la stéréochimie relative du produit de réduction radicalaire minoritaire de notre modèle 68	81

Liste des abréviations

AIBN :	2,2'-azobisisobutyronitrile
AcOEt :	acétate d'éthyle
A.L. :	acide de Lewis
Ar :	aryle
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
Bn :	benzyle
Chx ou <i>c</i> -hex :	cyclohexyle
d :	doublet
DIBAL-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DIA :	diisopropylamine
DIEA :	diisopropyléthylamine
DMSO :	diméthylsulfoxyde
EI :	ionisation par impact électronique
FAB :	« fast atomic bombardment »
GC :	chromatographie en phase gazeuse
GP :	groupement protecteur
Hex :	hexane
Hz :	Hertz
IR :	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
LDA :	diisopropylamidure de lithium
m :	multiplet
<i>m</i> -DNB :	<i>mé</i> ta-dinitrobenzène
MM :	masse moléculaire
Nuc :	nucléophile
PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
Ph :	phényle
<i>i</i> -Pr :	<i>iso</i> -propyle
q :	quadruplet
RMN ¹ H :	résonance magnétique nucléaire du proton

RMN ^{13}C :	résonance magnétique nucléaire du carbone
s :	singulet
SM :	spectrométrie de masse
SMHR :	spectrométrie de masse à haute résolution
SOMO :	« singly occupied molecular orbital »
t :	triplet
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS ou TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TfOH :	acide triflique
THF :	tétrahydrofurane
TMS :	triméthylsilyle

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement le Dr. Yvan Guindon pour m'avoir permis de travailler sur un projet intéressant et de m'avoir témoigné sa confiance tout au long de ces années de maîtrise. Un gros merci au Dr. Brigitte Guérin pour son enthousiasme et ses précieux conseils très appréciés pour l'avancement de ce projet et pour les bons commentaires apportés lors de la rédaction de ce mémoire. J'aimerais aussi remercier le Dr. Mohammed Bencheqroun pour l'immense aide donnée au niveau de la RMN.

Je veux également dire un gros merci à tous mes collègues de laboratoire sans qui la vie au laboratoire n'aurait pas été aussi agréable. Avec certains de belles amitiés se sont développées. Merci à mon ami français et voisin de paillasse, Philippe, avec toi, il était toujours intéressant de discuter et de rire. J'ai beaucoup appris avec toi. Merci à mon ami Marc, pour la source d'inspiration que tu as été pour moi pendant ces années et merci pour l'encouragement apporté lors notre cheminement commun. Merci aussi à mon ami Benoît pour ton génie immense et pour tous les bons moments passés à discuter avec toi. Merci à tous les autres qui ont contribué de près ou de loin à ce projet (Michel, Philippe M., Benoît D., Daniel, Marie-Hélène et Danielle).

J'aimerais remercier mes amis scientifiques Louis-Philippe, Annie et Véro de qui j'ai beaucoup appris, merci pour votre encouragement pendant les bons et les mauvais moments. Merci à mes parents et mes sœurs. Micheline et Gérard, je voudrais vous remercier d'avoir toujours eu cette confiance en moi, vous m'avez donné ce goût de la réussite et j'en suis extrêmement reconnaissante. Marie-Eve et Mélanie, mes deux sœurs scientifiques, merci de m'avoir accordée cette compréhension, vous qui connaissez bien ce monde de la science et de la recherche.

Pour terminer, je ne pourrais passer sous le silence l'immense support moral que m'a donné mon amoureux Michel pendant ces années qui n'ont pas toujours été faciles pour moi. S'il y a une personne qui a toujours cru en moi et qui a toujours su apprécier ce que je faisais et ce que j'étais et bien c'est toi mon amour. Je t'apprécie énormément pour toute l'écoute et pour toute la compréhension que tu m'as accordée. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir rendu la vie si agréable pendant mes études. Merci tout simplement de m'avoir aimé.

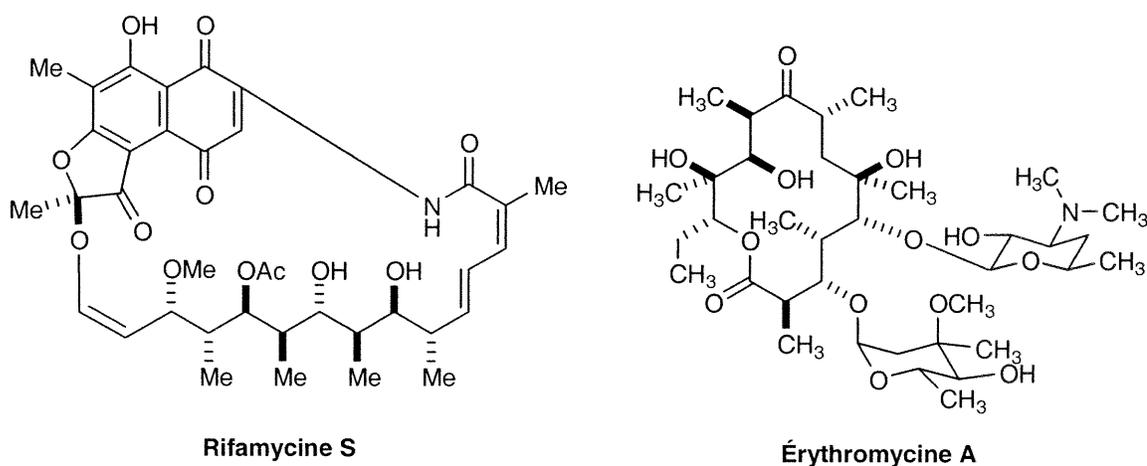
À toi...

Introduction

1. Généralités

Depuis de nombreuses années, des efforts considérables ont été déployés dans le but de développer de nouvelles approches synthétiques stéréosélectives menant à la formation d'unités propionates, ces unités se distinguant structurellement par l'alternance de leurs groupements hydroxyles et méthyles. L'intérêt apporté à la synthèse de motifs propionates s'explique par le fait que ces motifs se retrouvent dans de nombreux composés polyéthers naturels biologiquement actifs. Les composés polyéthers proviennent principalement de *Streptomyces* ou de bactéries filamenteuses similaires et constituent une classe importante et diversifiée de produits naturels possédant des propriétés antibiotiques, anti-cancéreuses, anti-parasitaires et immunosuppressives.¹ La figure 1 illustre deux exemples d'antibiotiques macrocycliques comportant des motifs propionates, soit la rifamycine S et l'érythromycine A.

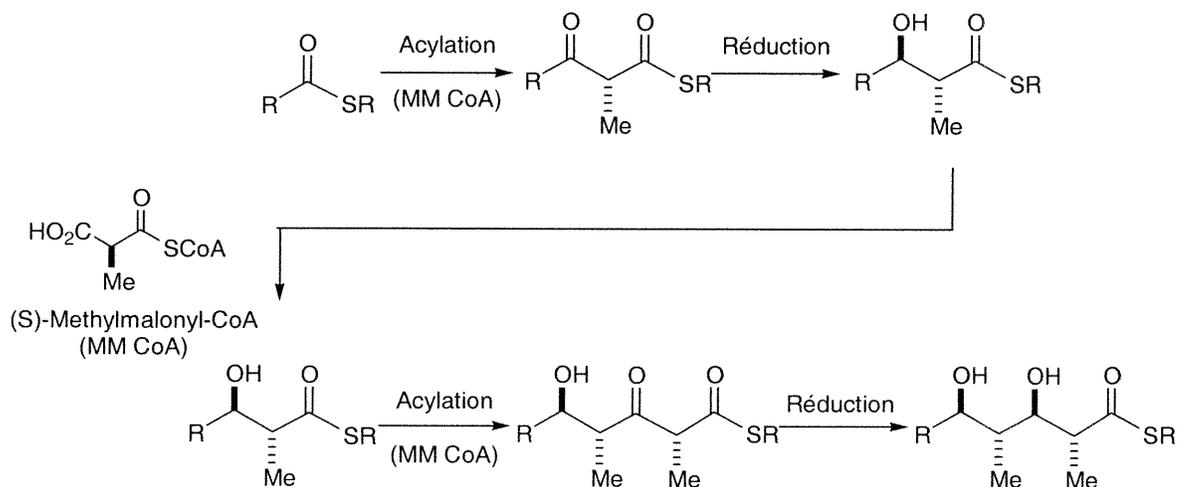
Figure 1 : Structures de la rifamycine S et de l'érythromycine A



Du point de vue synthétique, nous désirons mimer ce que la nature peut nous offrir au niveau de la biosynthèse de ces composés. Comme ceux-ci se trouvent souvent en faible quantité dans la nature, le développement de nouvelles approches synthétiques pour la synthèse d'unités propionates est donc d'un grand intérêt. La biosynthèse des antibiotiques polyéthers procède selon un mécanisme similaire à la biosynthèse des acides

gras. L'assemblage *in vivo* de ces antibiotiques, catalysé par la grande famille des synthases polyéthériques, nécessite comme unités prolifériques le malonyl coenzyme A (CoA), le méthylmalonyl-CoA et l'éthylmalonyl-CoA qui sont les précurseurs respectifs des unités acétates, propionates et butyrates sur la structure de l'antibiotique.^{1b} Cette séquence enzymatique est illustrée de façon simplifiée au schéma 1, illustrant les premières étapes de la biosynthèse des unités polypropionates.^{1c} Dans ce scénario, le méthylmalonyl-CoA, sous l'action de la β -cétoacyl synthase (une synthase polyéthérique), est acylé par un fragment thioester de départ, installant ainsi la première sous-unité propionate ainsi que les centres stéréogéniques y étant associés. Dans les étapes subséquentes menant à l'achèvement du premier cycle, l'adduit acylé est réduit, partiellement ou complètement par la β -céto-réductase, et le thioester résultant est de nouveau prêt pour le prochain cycle enzymatique.^{1c} Le complexe enzymatique associé à ces types de transformation a été identifié comme étant une unité synthase (SU).

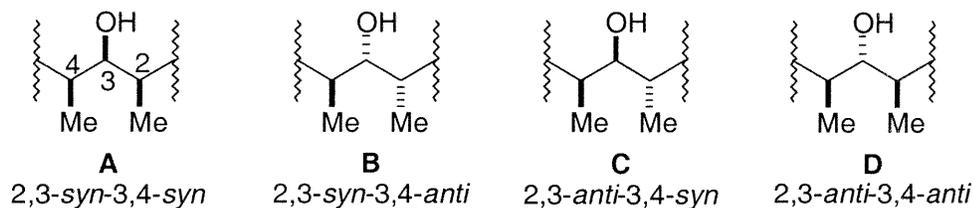
Schéma 1 : Premières étapes de la biosynthèse des unités polypropionates : deux cycles d'unité synthase^{1c}



Il y a quelques années, R.W. Hoffman² a dressé un éventail des méthodologies connues et en voie de développement pour la formation des stéréotriades **A** à **D** (figure 2) retrouvées dans une multitude de composés naturels polyéthers. Pour la définition de ces triades, seule la configuration relative est considérée puisqu'un énantiomère existe pour chacune d'elles. Les stéréotriades **A** (*syn-syn*), **B** (*anti-syn*) et **C** (*syn-anti*) sont plus

facilement accessibles par des méthodes connues. Cependant seulement quelques exemples connus mènent à la formation de la stéréotriade **D** (*anti-anti*).

Figure 2 : Les quatre stéréotriades A à D



À ce jour, il existe peu de stratégies permettant la synthèse des quatre unités propionates avec autant d'efficacité pour chacune d'elles. L'un des buts fixés par notre laboratoire consiste à développer une approche générale qui serait efficace pour l'obtention de chacun des motifs. La stratégie proposée et présentée dans ce travail vise l'obtention de la stéréotriade **B** (*anti-syn*). Une brève description des approches conduisant aux trois autres stéréotriades **A**, **C** et **D** sera également décrite en utilisant la même stratégie synthétique.

Diverses stratégies connues permettent la construction de deux nouveaux centres stéréogènes à partir d'un centre déjà existant conduisant ainsi à trois centres stéréogènes contigus (induction-1,2). Certaines d'entre elles sont plus ou moins efficaces et possèdent quelques contraintes quant à leur utilisation en synthèse. Quelques-unes de ces méthodes menant à la formation des motifs propionates seront discutées dans la section suivante.

2. Approches synthétiques permettant la formation des motifs propionates

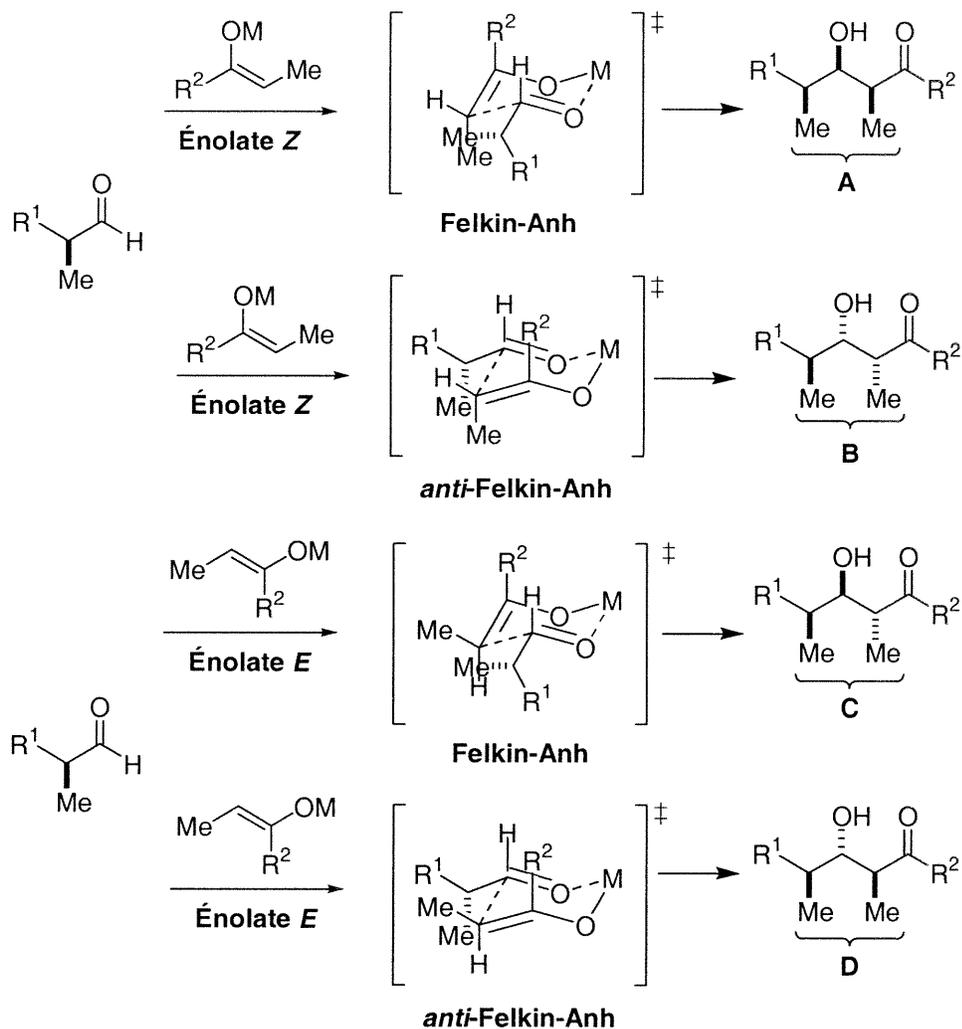
2.1 La condensation aldolique

Une des méthodes la plus générale en synthèse asymétrique pour la formation des motifs propionates est la condensation aldolique. Deux types de réactifs, un composé carbonyle et un énolate, sont combinés afin de créer un nouveau lien C-C, avec la

formation simultanée de deux nouveaux centres chiraux. Il est connu que la plupart des énolates de géométrie *E* mènent aux produits *anti*-aldol et que parallèlement les énolates de géométrie *Z* conduisent aux produits *syn*-aldol ce qui peut être expliqué par les états de transition de type Zimmerman-Traxler. Puisque les énolates *Z* sont plus facilement formés, les réactions aldoliques asymétriques sélectivement *syn* sont plus communes que ne le sont celles menant aux produits aldoliques *anti*.³ C'est pourquoi le contrôle de la géométrie de l'énolate est important dans ce type de réaction. La construction de la stéréotriade **B** (*anti-syn*) passe par un état de transition *anti*-Felkin-Anh lorsqu'un énolate de stéréochimie *Z* est additionné à un aldéhyde chiral, tandis que le produit minoritaire obtenu correspond à la stéréotriade **A** (*syn-syn*) comme illustré au schéma 2. Les sélectivités *anti*-Felkin-Anh en faveur de la stéréotriade **B** sont augmentées lorsque le groupement R^1 de l'aldéhyde devient plus volumineux. Par contre l'addition d'un énolate *E* sur le même type d'aldéhyde donne majoritairement le produit Felkin-Anh **C** (*syn-anti*), le produit minoritaire dans ce cas-ci correspond à l'unité **D** (*anti-anti*) (schéma 2).

Depuis quelques années, des nouveaux développements ont été apportés à la réaction d'aldolisation classique. Effectivement, les produits d'aldolisation 2,3-*syn* (**A** ou **B**) et 2,3-*anti* (**C** ou **D**) peuvent être obtenus sélectivement via l'utilisation des auxiliaires chiraux⁴ ou des ligands chiraux fixés sur l'énolate.⁵ Une de ces utilisations de ligands chiraux sur les énolates a été démontré par Gennari (schéma 3).^{5b} Effectivement l'énolate *E* formé à partir du ligand chiral dérivé de la (-)-menthone **a**, préfère l'attaque de la face *re* de l' α -alkoxyaldéhyde de stéréochimie *S* pour donner sélectivement les adduits *anti*-aldol (99% ee) et la stéréotriade **C**. Par contre une sélectivité pour la face *si* de l'aldéhyde peut être obtenu avec le même type d'énolate *E* mais cette fois-ci formé à partir du ligand chiral dérivé de la (+)-menthone **b**, pour donner sélectivement les produits *anti*-aldol (99% ee) et la stéréotriade **D**.

Schéma 2: Addition des énolates *E* et *Z* sur un aldéhyde chiral menant à la formation des stéréotriades A à D.

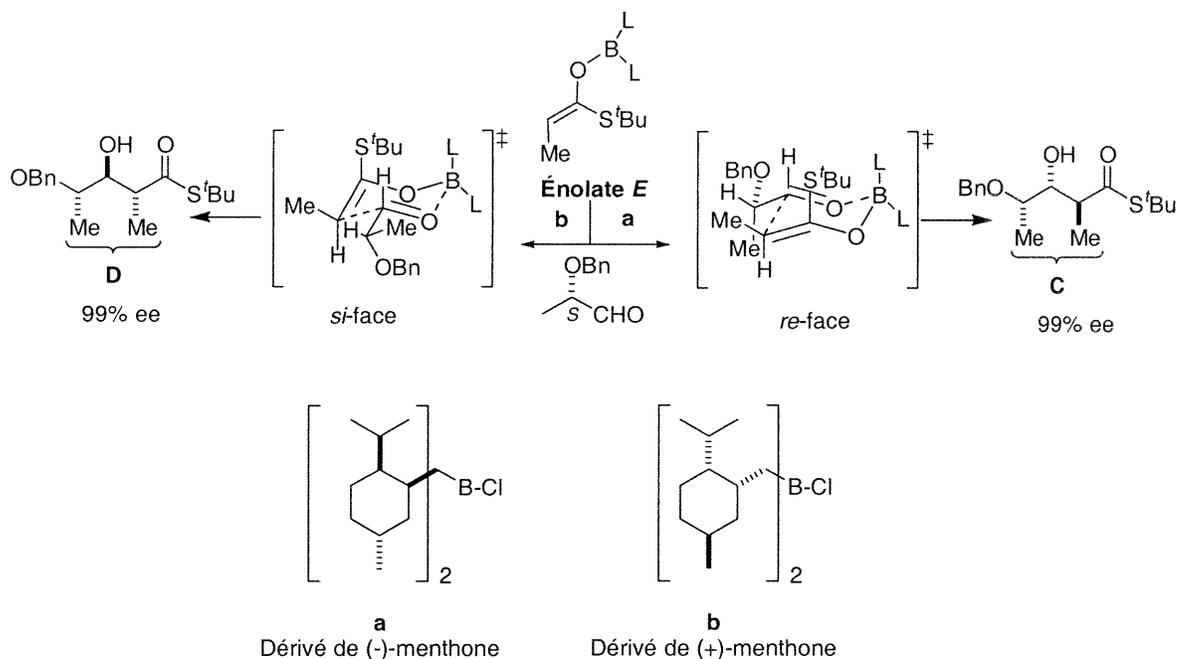


2.2 La crotylboronation

La chimie des allyles métaux a été grandement développée et est beaucoup utilisée en synthèse stéréosélective. Les allyles de bore⁶ sont les plus couramment utilisés avec les allyles d'étain,⁷ de titane⁸ et de silicium.⁹ La crotylboronation est donc une autre méthode menant à la formation des stéréotriades **A** à **D**. Dans ce cas-ci, il est également important de contrôler la géométrie du crotylboronate pour obtenir de bonnes diastéréosélectivités lors de leur addition aux aldéhydes. Les coordonnées de réaction passent par un état de transition *anti*-Felkin-Anh lorsque le crotylboronate *Z* est utilisé, tandis que l'addition du crotylboronate *E* procède par un état de transition de type Felkin-Anh. En utilisant les

crotylboronates *E* et *Z* développés par Roush,⁶ il est possible d'obtenir avec un bon contrôle stéréochimique les stéréotriades **B** et **C** respectivement.

Schéma 3 : Énolate *E* avec ligands chiraux dérivé du menthol et addition sur un aldéhyde chiral.^{5b}



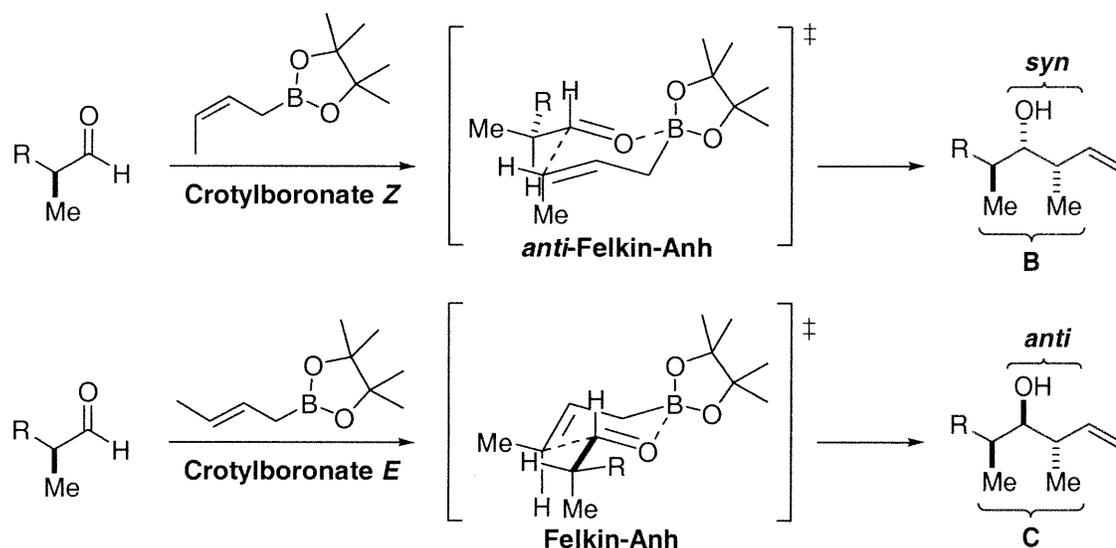
Cette diastéréosélectivité est expliquée au schéma 4 par les états de transition de plus basse énergie. Dans les deux cas, le lien C-R (où $R > \text{Me}$) est antipériplanaire à la nouvelle liaison qui se forme, minimisant ainsi les interactions gauches pentanes entre les substituants des deux réactifs. D'excellents rapports diastéréoisomériques peuvent être obtenus avec cette méthodologie dans le but d'obtenir les motifs propionates **A**, **B** et **C** mais elle comporte certaines limitations quant à l'obtention de la stéréotriade **D**.¹⁰ Il est à noter qu'encore une fois, le contrôle de la géométrie du crotylboronate utilisé s'avère nécessaire pour la formation de la stéréotriade désirée.

2.3 Le principe de double stéréodifférentiation

Lorsque deux composantes chirales réagissent ensemble, la stéréochimie de chacun de ces éléments est importante. Dans certains cas, quand la stéréochimie des centres

stéréogéniques d'une paire de composés chiraux est complémentaire, une meilleure stéréosélectivité est obtenue lors de la condensation de ces composés. Cette combinaison est appelée combinaison favorable ou *matched pair*. Une combinaison défavorable conduit plutôt à une faible stéréosélectivité et est souvent référée au titre de *mismatched pair*. Une combinaison partiellement favorable ou *partially matched*, quant à elle, mène à des diastéréosélectivités intermédiaires par rapport aux deux cas précédents. Cette approche générale est connue sous le nom de double stéréodifférentiation.^{3a} Elle peut être utilisée tant au niveau de l'union de fragments chiraux lors de réactions d'aldolisation que de crotylboration.

Schéma 4: Addition de crotylboronates *E* et *Z* sur un aldéhyde chiral.^{6b}



Lors de l'addition d'un énoate chiral sur un aldéhyde chiral tel que représenté au schéma 5, diverses combinaisons sont alors possibles.¹¹ Dans cet exemple, l'énoate *E* chiral demeure constant et la stéréochimie de l'aldéhyde est modifiée. Pour chaque cas, l'état de transition de plus basse énergie est illustré et notons que ces réactions passent par un état de transition de type Zimmerman-Traxler. Les cas **A** et **B**, dans lesquels l'énoate et le centre stéréogénique α de l'aldéhyde présentent une combinaison favorable, mènent à d'excellentes diastéréosélectivités (>99 :1). À l'inverse, une combinaison défavorable entre le centre chiral en β de l'aldéhyde et l'énoate donne de mauvaises diastéréosélectivités (25 :10) comme illustré par le cas **D**. Par contre, pour ce qui est du cas

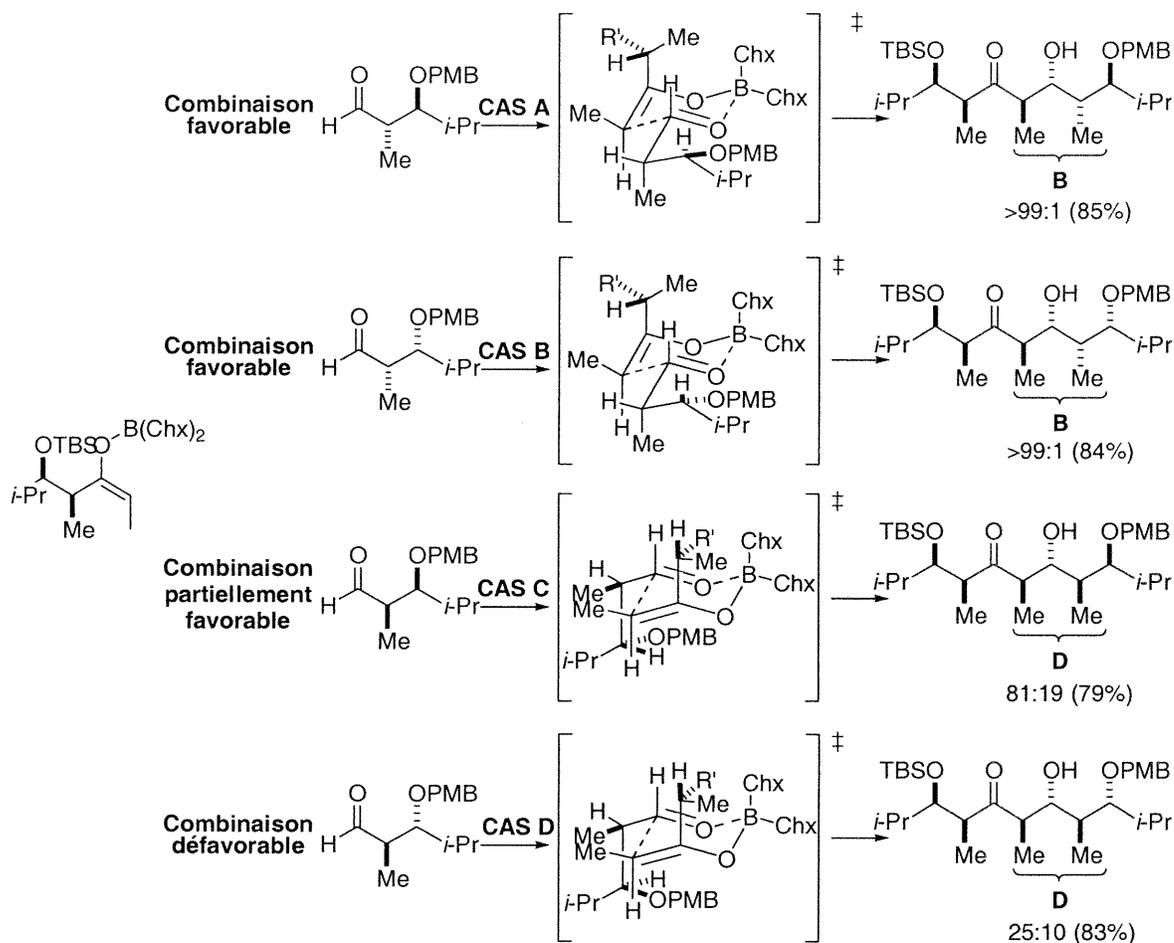
C où les combinaisons sont partiellement favorables, la chiralité aux positions α et β de l'aldéhyde y est importante. Dans cette situation, la face d'attaque de l'énolate établit une relation favorable avec l'hétéroatome en β de l'aldéhyde et une relation défavorable avec le centre en α de l'aldéhyde. Un contrôle *anti*-Felkin-Anh est alors observé lors de cette réaction pour obtenir une diastéréosélectivité de 81 :19 en faveur de l'adduit correspondant à la stéréotriade **D**. Il est à noter que l'utilisation de l'énolate *Z* conduit à quatre composés *syn*-aldol en présence des mêmes aldéhydes du schéma 5. Par contre, la combinaison favorable n'est pas obtenue avec le même aldéhyde (cas A) que dans l'exemple du schéma 5. Encore une fois, la stéréotriade **D** ne peut être obtenue de façon efficace avec un excellent contrôle diastéréosélectif puisque nous faisons face aux problèmes de combinaisons défavorables et partiellement favorables.

Chacune des méthodes présentées précédemment possèdent des limitations quant à l'obtention des quatre stéréotriades avec la même efficacité. Comme nous l'avons vu lors de la condensation aldolique et de la crotylboronation, le contrôle de la géométrie de l'énolate y est souvent nécessaire. Pour ce qui est de la double stéréodifférentiation, certaines stéréotriades sont obtenues par combinaisons partiellement favorable ou défavorable conduisant ainsi à de faibles diastéréosélectivités. De plus, pour obtenir de bonnes combinaisons favorables, il faut souvent modifier la nature des aldéhydes chiraux et des énolates chiraux, ce qui mène à l'utilisation de plusieurs réactifs.

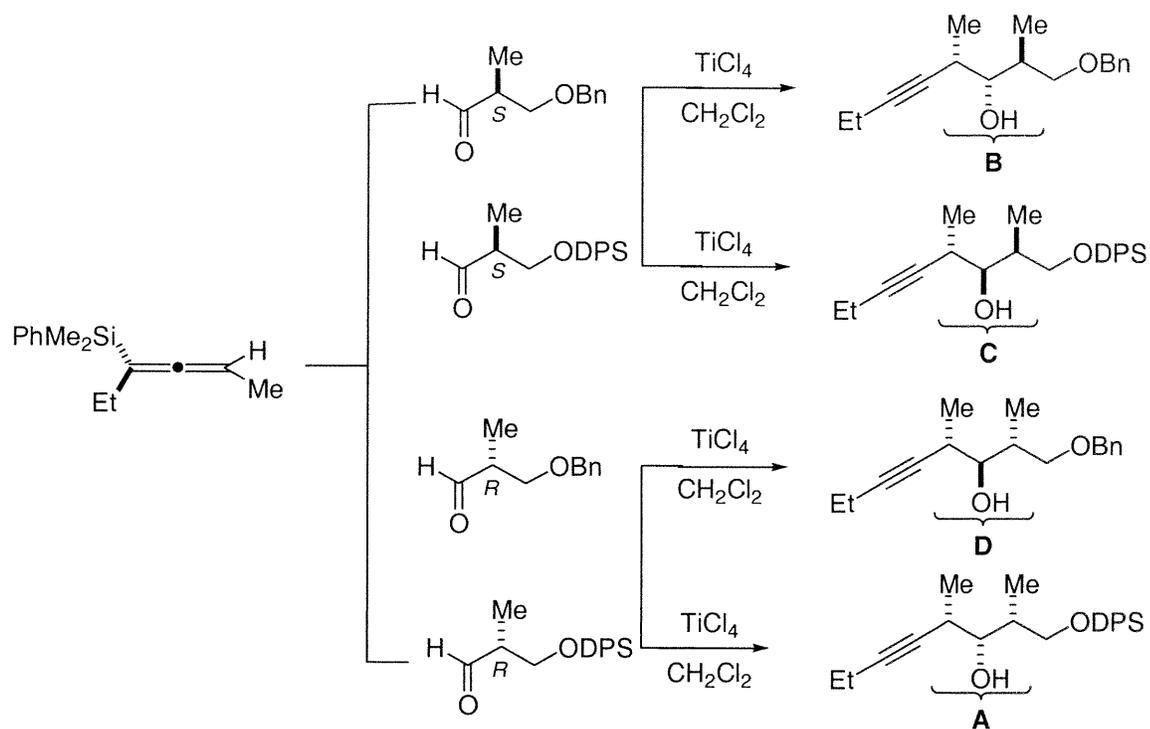
2.4 Nouvelles approches

Depuis quelques années, de nouvelles méthodes de formation de motifs propionates ont été développées par différents groupes. Par exemple, Hanessian¹² a démontré qu'une addition stéréocontrôlée de réactifs organocuprates sur des esters γ -alkoxy- α,β -insaturés pouvait être faite avec d'excellentes inductions-1,2 afin d'obtenir des stéréotriades diphenylacétates. Tout récemment Breit¹³ a mis au point une stratégie utilisant un catalyseur de rhodium pour former un nouveau lien C-C lors d'une réaction d'hydroformylation d'un alcool méthallyl. Avec cette stratégie il obtient les quatre stéréotriades.

Schéma 5 : Double stéréodifférentiation dans des réactions d'*anti*-aldol entre un énolate chiral et des aldéhydes chiraux.¹¹



Marshall a proposé, il y a quelques années, une approche plus générale pour la formation des unités **A** à **D**.¹⁴ Ces dernières peuvent être obtenues par l'addition d'allylstannanes chiraux sur un aldéhyde chiral en présence de différents acides de Lewis.¹⁴ Notons que pour la formation des stéréotriades (*syn-anti*) et (*anti-anti*) une modification au niveau du choix du solvant (hexane) s'est avéré nécessaire afin d'éviter les problèmes d'épimérisation rencontrés lors de l'utilisation de SnCl₄ dans le CH₂Cl₂. Plus récemment, Marshall a modifié l'approche précédente en faisant l'addition cette fois-ci d'allénysilanes sur des aldéhydes (*S*)- et (*R*)-2-méthyl-3-oxygénés en présence de TiCl₄, tel qu'illustré au schéma 6.¹⁵ Il obtient les stéréotriades **A**, **B** et **D** de façon hautement diastéréosélective mais la stéréotriade **C** semble plus difficile à obtenir.

Schéma 6: Addition d'allénysilanes sur des aldéhydes chiraux.¹⁵

3. Notre approche synthétique proposée pour l'obtention des stéréotriades A à D

Il y a quelque temps, nous avons décidé d'étudier une stratégie où les radicaux libres auraient un rôle majeur lors d'une réaction en tandem menant à la formation des unités propionates. Il y a une dizaine d'années, cette stratégie aurait été vue comme étant impossible à réaliser. Il faut noter que dans la dernière décennie, de nombreux progrès ont été réalisés au niveau de l'utilisation d'intermédiaires radicalaires lors de l'induction de centres stéréogéniques sur des substrats acycliques.¹⁶ Depuis la fin des années 1980, notre groupe s'est montré particulièrement intéressé par les réactions de transfert d'hydrogène impliquant des radicaux libres positionnés entre un groupement ester et un centre carboné portant un hétéroatome tel un oxygène.¹⁷ Récemment, nous avons démontré qu'il était possible de prédéterminer le résultat d'une réaction de transfert d'hydrogène en faisant varier le type d'acide de Lewis (A.L.) utilisé.¹⁸ Certains acides de Lewis coordonnent avec l'oxygène du centre stéréogénique en α du carbone portant le radical et un autre

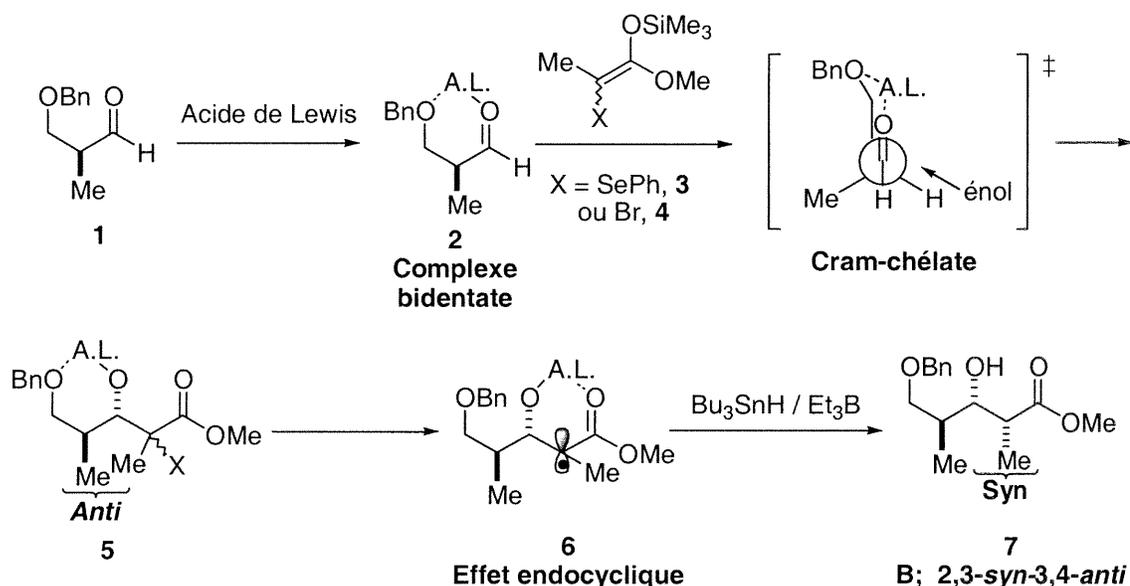
hétéroatome voisin afin de former un cycle exo au radical (effet exocyclique). Un tel cycle adjacent au radical contribue à l'augmentation de la sélectivité *anti*.^{17b,c} Alternativement, certains acides de Lewis, préfèrent chélater l'oxygène du centre stéréogénique et le carbonyle de l'ester (effet endocyclique) et mènent au produit *syn* avec un haut degré de stéréocontrôle.^{18a,c,d} Les effets exocycliques et endocycliques seront décrits plus en détails à la section 2.1.1 de ce présent travail.

Au début de notre étude, nous nous sommes questionné à savoir si l'acide de Lewis utilisé en chimie radicalaire pouvait aussi constituer le facteur déterminant d'autres transformations chimiques. Ces transformations pourraient par exemple impliquer la formation d'un lien carbone-carbone dans un premier temps, et être suivie par l'étape de transfert d'hydrogène où pour chacune des deux étapes le contrôle de la sélectivité serait attribué à la présence d'acides de Lewis. La réaction de Mukaiyama, une variante importante de l'aldolisation classique, fut alors sélectionnée comme réaction qui allait précéder celle de réduction radicalaire. Il nous semblait aussi innovateur de pouvoir combiner à la fois deux types d'intermédiaires fréquemment utilisés en chimie de synthèse, soit un intermédiaire ionique et un intermédiaire radicalaire dans un même milieu réactionnel. L'un des avantages à effectuer une aldolisation de Mukaiyama réside dans le fait que la stéréosélectivité de ce type d'aldolisation est indépendante de la géométrie de l'énolate utilisé. Ceci semble nettement plus intéressant que les méthodes déjà existantes où un contrôle accru de la géométrie des énolates utilisés est de grande importance. Également, une modification au niveau du groupement protecteur de l'alkoxyaldéhyde ou de l'acide de Lewis utilisé pourrait donner accès à chaque stéréotriade, en favorisant soit un état de transition monodentate ou bidentate (chélate) au cours des deux étapes en tandem. De plus, l'utilisation d'un aldéhyde chiral et d'un mélange d'énolates achiraux limite le nombre de réactifs chiraux impliqués dans la formation des quatre stéréotriades. La présence d'une composante achiral, soit l'acétale de cétène silylé, élimine la possibilité de se retrouver avec des combinaisons défavorables.

Pour l'obtention de la stéréotriade **B** qui est le point d'intérêt du présent travail, cette nouvelle méthodologie impliquerait l'addition d'un acétale de cétène silylé tétrasubstitué portant un hétéroatome (SePh, **3** ou Br, **4**), sur le β -benzyloxyaldéhyde **1** préalablement activé par un acide de Lewis sous forme de complexe bidentate (**2**). Ceci

permettrait d'obtenir une bonne sélectivité *anti* entre le groupement méthyle en C-4 et l'alcool nouvellement formé en C-3. À partir du produit **5** résultant de l'aldolisation, un acide de Lewis judicieusement choisi devrait pouvoir migrer du groupement alkoxy vers l'oxygène plus fortement basique du groupement carbonyle de la fonction ester pour former un nouveau chélate à six membres (**6**). Ainsi, la réduction radicalaire pourrait procéder sous le contrôle de l'effet endocyclique afin de former le motif 2,3-*syn* **7** lors de la deuxième étape de ce processus en tandem (schéma 7).

Schéma 7: Approche proposée pour la formation de la stéréotriade B : Réaction de Mukaiyama et réduction radicalaire en tandem.



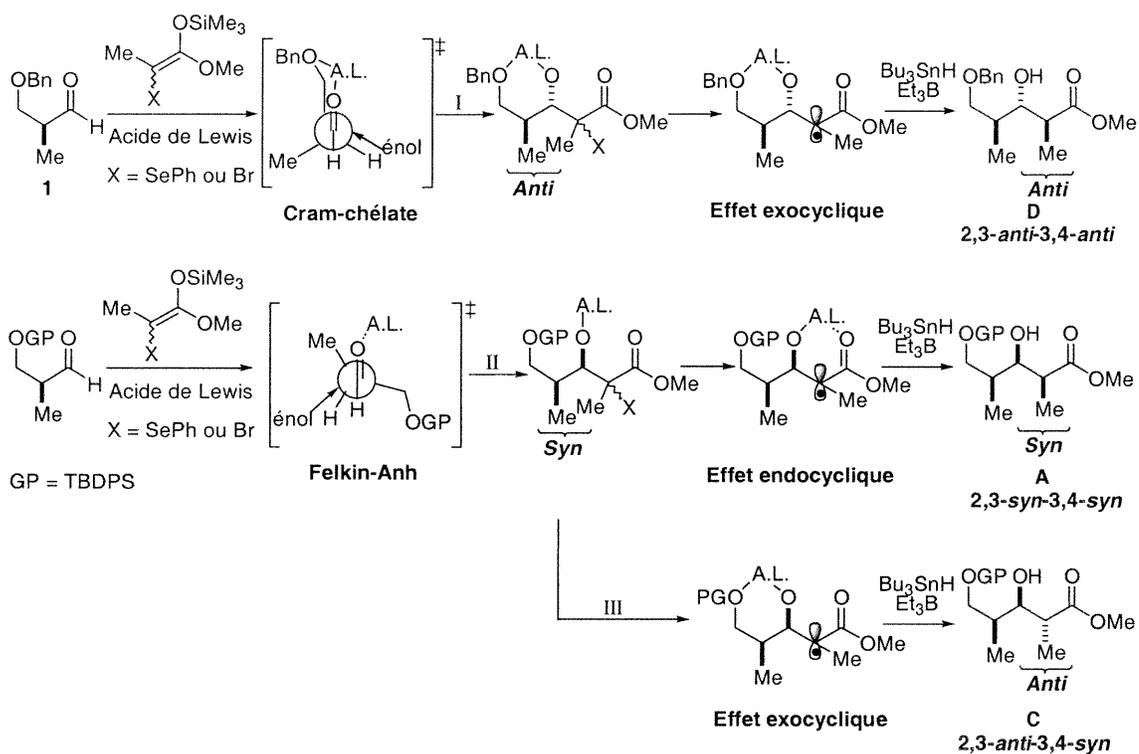
Cette stratégie pouvant être versatile quant au choix de l'acide de Lewis et du groupement protecteur, peut également donner accès de façon rapide et efficace, aux trois autres stéréotriades **A**, **C** et **D**. Effectivement, le même β-benzyloxyaldéhyde **1** utilisé avec un acide de Lewis différent pourrait conduire à la formation d'un chélate bidentate pour donner une bonne sélectivité 3,4-*anti* lors de la réaction de Mukaiyama. Les propriétés de l'acide de Lewis sélectionné ferait en sorte que les liens ainsi créés entre celui-ci et les groupements benzyloxy et hydroxy de l'adduit de Mukaiyama seraient assez forts pour que cet acide de Lewis demeure à cet endroit afin de mimer l'effet exocyclique (schéma 8, cas I). Un bon contrôle sur la sélectivité 2,3-*anti* serait envisageable et

conduirait donc à la formation de la stéréotriade **D**, plus difficilement accessible par d'autres méthodes connues.

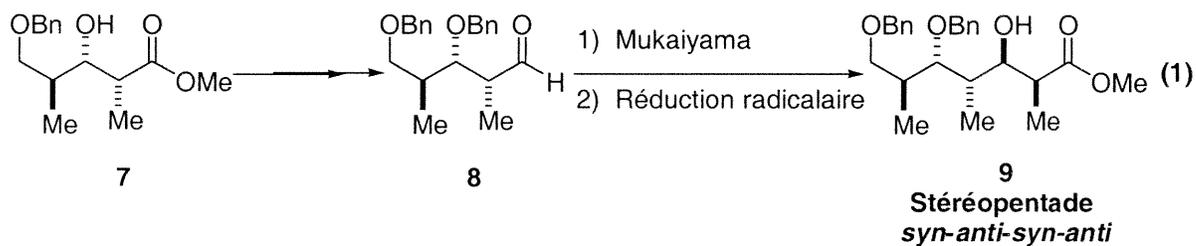
Pour ce qui est de la stéréotriade **A**, la stratégie envisagée consiste à modifier la nature du groupement protecteur de l'aldéhyde de départ. Effectivement, en protégeant la fonction hydroxyle avec un groupement silylé volumineux, la chélation entre cet alkoxy silylé par un acide de Lewis reconnu pour former des complexes bidentates pourrait être empêchée. Dans cette situation bien précise, l'acide de Lewis va préférer former un complexe monodentate pour donner une bonne sélectivité 3,4-*syn* lors de la première étape de la réaction en tandem. Comme pour la stéréotriade **B**, les propriétés de l'acide de Lewis choisi feront en sorte qu'il puisse se complexer avec la fonction hydroxyle libre en C-3 et le site plus basique de la fonction ester pour ainsi conduire à la formation d'un radical endocyclique et donner une sélectivité 2,3-*syn* lors de la réaction de transfert d'hydrogène (schéma 8, cas II).

La dernière stratégie proposée par notre groupe visant la formation de la stéréotriade **C**, serait de procéder à l'aldolisation de Mukaiyama à partir du β -silyloxyaldéhyde en présence d'un acide de Lewis favorisant la formation du complexe monodentate pour donner une bonne sélectivité 3,4-*syn*. Pour cette approche, l'utilisation d'un acide de Lewis de bore est envisageable. Cet acide de Lewis a démontré un bon contrôle de sélectivité *anti* lors de l'étape de transfert d'hydrogène avec des substrats comme des δ -amino- β -hydroxyesters.¹⁹ En se basant sur ces résultats, l'acide de Lewis, dans un second temps, préférerait former un chélate entre le groupement hydroxyl nouvellement formé en C-3 et le groupement silyloxy en C-5 pour conduire au radical exocyclique et ainsi obtenir le produit de réduction *anti* majoritairement (schéma 8, cas III). Pour toutes ces stratégies, l'acide de Lewis peut être utilisé avantageusement afin d'activer et/ou de contrôler à la fois, la réaction de Mukaiyama et la réaction de transfert d'hydrogène pour mener ainsi à la formation des quatre stéréotriades.

Schéma 8: Stratégies proposées pour obtenir les stéréotriades A, C, D.



En plus d'être versatile et hautement diastéréosélective, notre méthodologie pourrait être utilisée de manière itérative dû à la présence de l'ester **7**, dont la fonction peut être facilement modifiée pour donner l'aldéhyde **8** comme illustré à l'équation (1). Les différentes combinaisons de réactions peuvent être adoptées en vue d'obtenir une variété de motifs polypropionates.



Ce présent travail vise donc la synthèse du motif propionate **7**, 2,3-*syn*-3,4-*anti*, de façon diastéréosélective selon la nouvelle méthodologie proposée où les réactions d'aldolisation de Mukaiyama et de réaction de transfert d'hydrogène en présence d'acide de Lewis y sont combinées en tandem. Si cette méthode s'avère efficace, son application à une synthèse itérative sera envisagée dans le but d'obtenir la stéréopentade **9**, *syn-anti-syn-anti*, un motif très intéressant puisqu'il est retrouvé dans de nombreux composés naturels d'intérêt biologique.

Chapitre 1

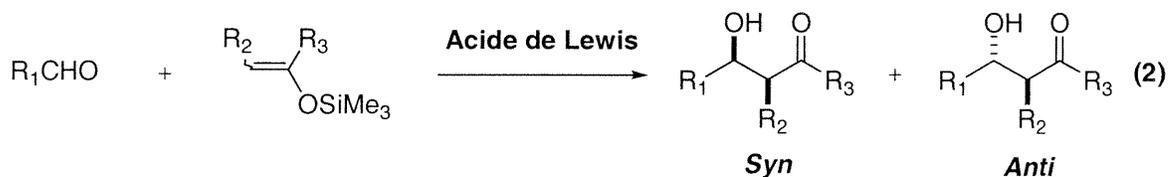
Synthèse stéréosélective du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*

1. Aldolisation de Mukaiyama

1.1 Revue de la littérature

La réaction d'aldolisation est l'une des plus importantes méthodes pour la construction stéréosélective de nouveaux liens carbone-carbone. C'est pourquoi des variantes et des nouveaux développements sont toujours à prévoir pour cette réaction extrêmement intéressante.²⁰ L'étude de nouveaux énolates ou électrophiles asymétriques²¹ ainsi que de nouveaux acides de Lewis chiraux²² est en constante évolution dans le but d'obtenir de meilleures inductions asymétriques pour ce type de réaction. Également, la réaction de Mukaiyama constitue une variante importante à l'aldolisation classique et des recherches²³ sont effectuées dans ce domaine dans le but d'augmenter les stéréosélectivités.

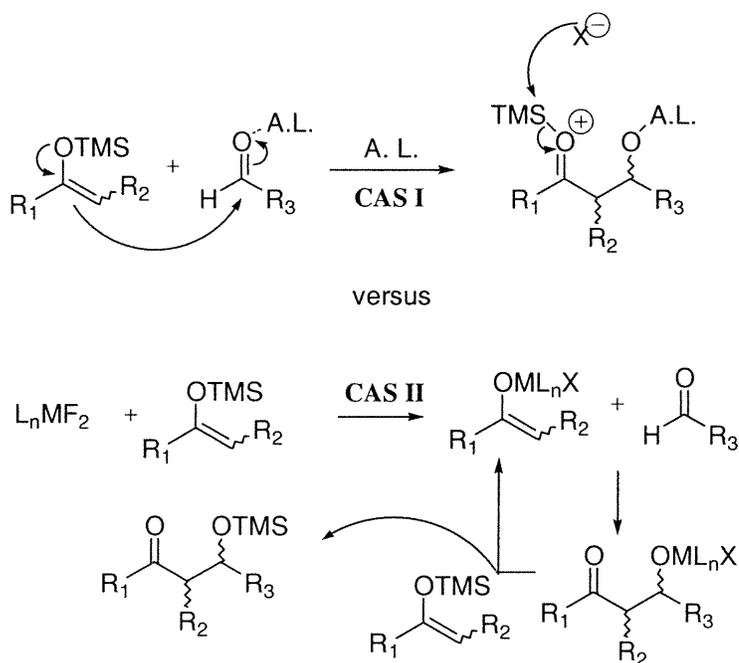
Les premiers développements dans ce domaine remontent aux années 1973-1974 où Mukaiyama et ses collaborateurs ont découvert que les éthers d'énol silylés réagissaient avec des composés carbonyles en présence d'acides de Lewis pour donner des produits d'aldolisation comme illustré à l'équation (2).²⁴ Les avantages principaux de cette approche résident aux niveaux de la chémosélectivité et de la stéréosélectivité de la réaction où d'excellents contrôles peuvent être obtenus. Depuis le milieu des années 70, la réaction de Mukaiyama s'est donc avérée une méthode très utile pour la formation de nouveaux lien carbone-carbone.



Même si le mécanisme réactionnel de cette réaction n'est pas encore complètement élucidé, certains points ont été établis.^{20g, 25} Dans la plupart des cas, les acides de Lewis se

coordonnent avec la fonction carbonyle²⁶ afin d'activer celle-ci en vue de l'attaque nucléophile par l'énolate silylé. Également, le lien Si-O est clivé par attaque nucléophile de l'espèce anionique sur le silicium, généralement un halogénure provenant de l'acide de Lewis tel qu'illustré au schéma 9 (cas I). Par contre Carreira^{25b} a démontré que lors de l'utilisation de complexes de métaux mous (Ag(I), Cu(II) ou Ni(II)) fluorés, le contre-ion fluorure effectue une désilylation de l'énolate silylé et il y a formation immédiate de l'énolate du métal mou (transmétallation) qui deviendra l'espèce nucléophile et s'additionnera sur l'aldéhyde (schéma 9, cas II). Une silylation du produit d'addition obtenu par l'énolate silylé de départ s'effectue ensuite pour donner le produit d'addition silylé et une régénération de l'énolate du métal mou.

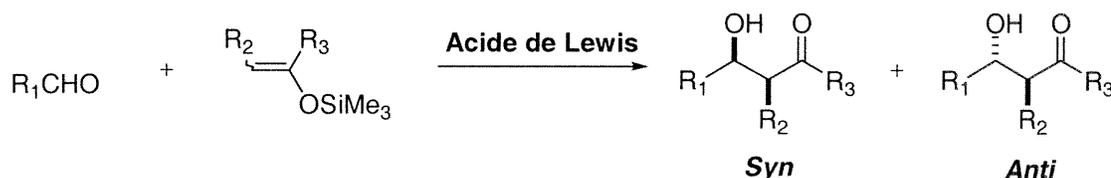
Schéma 9 : Mécanismes proposés pour l'aldolisation de type Mukaiyama.



Comme les issues réactionnelles sont très différentes pour les réactions de Mukaiyama et les additions aldoliques d'énolates dérivés d'acide de Lewis, l'aldolisation de Mukaiyama ne peut être représentée par un modèle d'état de transition fermé classique comme le modèle de Zimmerman-Traxler. Le modèle d'état de transition ouvert²⁷ se trouve à être le meilleur compromis pour expliquer les stéréosélectivités obtenus dans ce type de réaction d'aldolisation.

De nombreuses réactions impliquant différents aldéhydes et énoxy-silanes en présence d'acide de Lewis pour donner une paire diastéréomérique de produits d'aldolisation ont été publiées. La stéréosélectivité obtenue par la combinaison de deux composés achiraux, soit l'éther d'énol silylé et le composé carbonylé, est appelée stéréosélection simple²⁸ et est représentée par les composés *syn* et *anti* du tableau 1. Initialement, aucune stéréosélectivité n'avait été observée lors de la réaction d'aldéhydes avec des nucléophiles (éther d'énol silylé, acétale de cétène silylé) en présence de quantité stoechiométrique d'acides de Lewis. Par contre, par un choix judicieux des substrats impliqués ainsi que des conditions réactionnelles, un bon contrôle de la diastéréosélection de cette réaction peut être obtenu et certains de ces résultats sont compilés au tableau 1.^{29,30,31,32,33}

Tableau 1 : Stéréosélection simple entre un aldéhyde achiral et un éther d'énol silylé achiral.^{29,30,31,32,33}

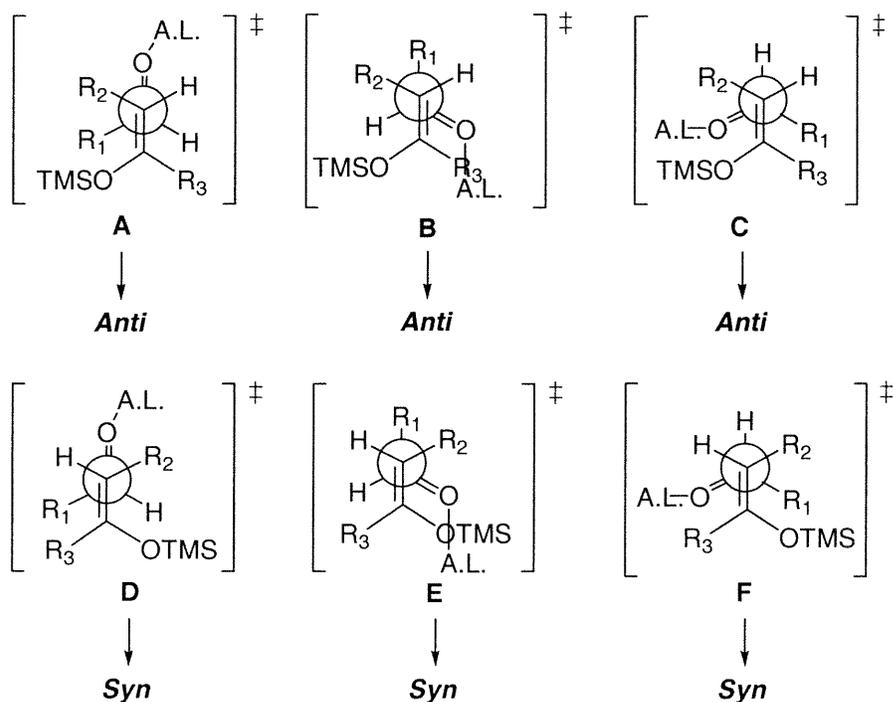


Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Z / E	Acide de Lewis	Ratio Syn/Anti	Rendement %
1	<i>i</i> -Pr	Me	OEt	15 / 85	TiCl ₄	93 / 7	75
2	<i>i</i> -Pr	Me	<i>t</i> -Bu	100 / 0	BF ₃ •OEt ₂	95 / 5	84
3	Ph	Me	OEt	25 / 75	TiCl ₄ •PPh ₃	91 / 9	79
4	Ph	Me	<i>t</i> -Bu	100 / 0	BF ₃ •OEt ₂	95 / 5	95
5	Ph	<i>t</i> -Bu	OEt	76 / 24	TiCl ₄	8 / 92	n.d.
6	Ph	<i>t</i> -Bu	OEt	5 / 95	TiCl ₄	8 / 92	n.d.

Dans les modèles d'état de transition ouverts proposés, pour expliquer ces diastéréosélectivités, on assume que les atomes d'oxygène non complexés doivent se retrouver le plus éloigné les uns aux autres afin de minimiser la répulsion des dipôles. Si l'on regarde plus en détails les différents états de transitions proposés (figure 3),²³ un des

modèles se veut favorisé par rapport aux autres dû à une diminution des interactions stériques répulsives des divers substituants. Les états de transitions **B**, **C** et **E** ne sont pas de ceux favorisés. Effectivement, **B** présente des interactions stériques entre R_3 et l'acide de Lewis, **C** et **E** possèdent des interactions dipôle-dipôle défavorables au niveau des liaisons carbone-oxygène. De bonnes sélectivités *anti* sont observées indépendamment de la géométrie de la double liaison quand R_2 est petit et R_3 est un gros groupement. Les états de transitions **D** et **F** sont défavorisés par rapport à **A** dû à des interactions entre R_1 et R_3 et dû à des interactions entre l'oxygène et R_1 respectivement, ce qui explique les résultats obtenus. Cependant, quand on remplace R_2 par un gros groupement, les états de transition **A** et **F** sont défavorisés comparativement à **D** en raison des interactions répulsives entre R_1 et R_2 pour chacun des cas. Encore une fois, indépendamment de la géométrie *Z* ou *E* de l'éther d'énol silylé, de bonnes diastéréosélections *syn* sont dominantes dans cette situation.

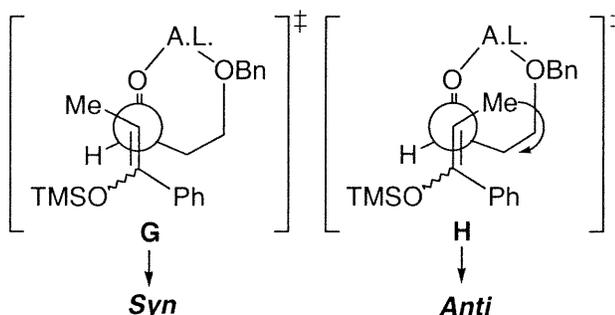
Figure 3 : États de transition ouverts proposés pour l'aldolisation de Mukaiyama.²³



Par contre en utilisant des aldéhydes qui sont capables de chélation, des sélectivités élevées en faveur de l'isomère *syn* ont plutôt été observées. Cette inversion de la sélectivité est le résultat de la participation d'un chélate dans un tel système. Comme nous pouvons

l'observer dans les états de transitions représentés à la figure 4, des interactions stériques sont présentes dans l'état de transition **H** entre le groupement méthyle de l'éther d'énol silylé et la chaîne alkyle de l'aldéhyde, ce qui le désavantage par rapport à **G** et ce qui fait en sorte qu'une préférence *syn* est observée indépendamment de la géométrie de l'éther d'énol silylé.

Figure 4 : États de transition ouverts proposés pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation.²³



1.1.1 Addition d'acétals de cétène silylés chiraux sur des aldéhydes

Comme c'est le cas d'additions d'énolates de bore,^{21a} de titane,^{21c} d'étain^{21b} chiraux lors de réactions d'aldolisation classiques, les acétals de cétène silylés chiraux ont été introduits afin de faire des additions d'aldolisation énantiosélectives. Certains de ces réactifs utilisés dans la réaction de Mukaiyama sont illustrés à la figure 5.³⁴

Les auxiliaires chiraux de ces réactifs doivent être clivés du composé propionate après l'achèvement de la réaction d'aldolisation soit par saponification ou par réduction, comme c'est le cas pour tout type de réactions utilisant ce type d'auxiliaire. Un bon degré de diastéréosélectivité *anti* a été observé lors de l'addition de l'acétale de cétène chiral **10** sur l'*iso*-butanal en présence de TiCl₄ (schéma 10).^{34a} L'état de transition ouvert **I**, proposé par Oppolzer semble le plus probable pour expliquer cette issue réactionnelle (schéma 10).^{34b,c}

Figure 5 : Différents acétales de cétones silylés chiraux utilisés pour l'aldolisation de Mukaiyama.³⁴

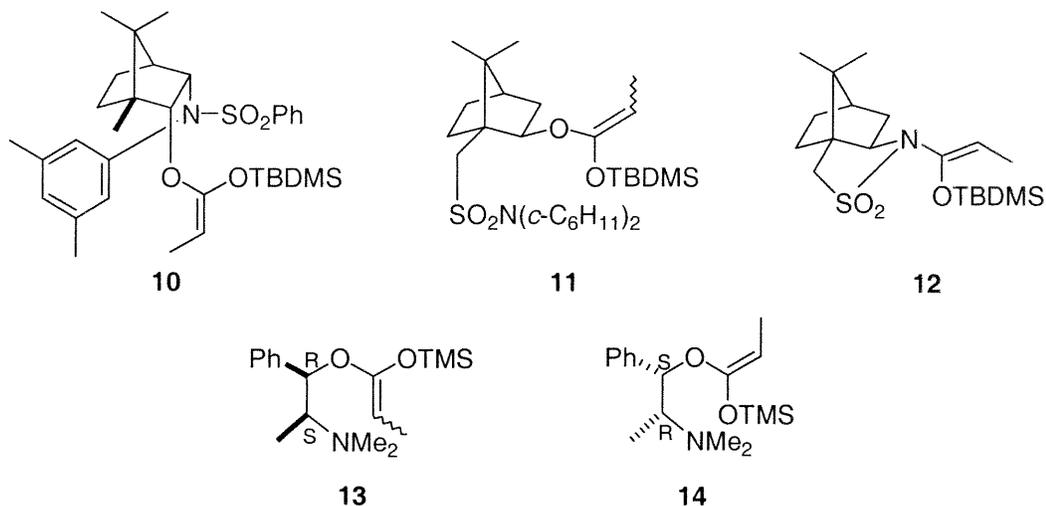
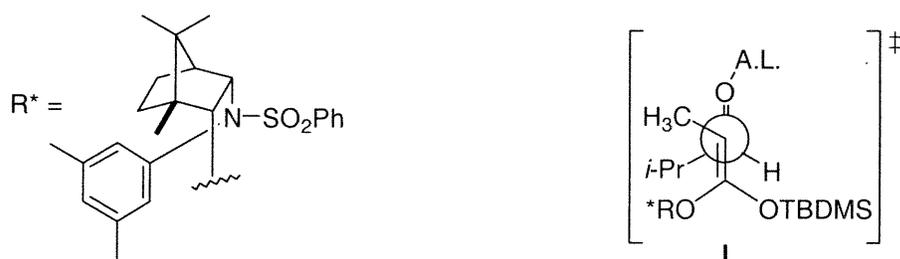
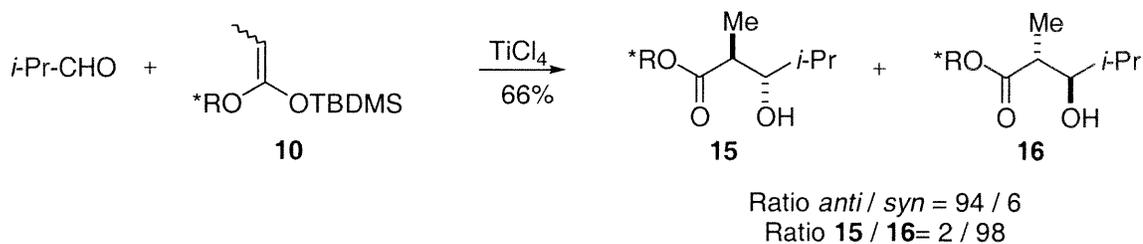


Schéma 10 : Addition d'un acétale de cétène silylé chiral sur l'*iso*-butanal en présence de TiCl_4 : formation des produits *anti*-aldol.^{34a,b,c}

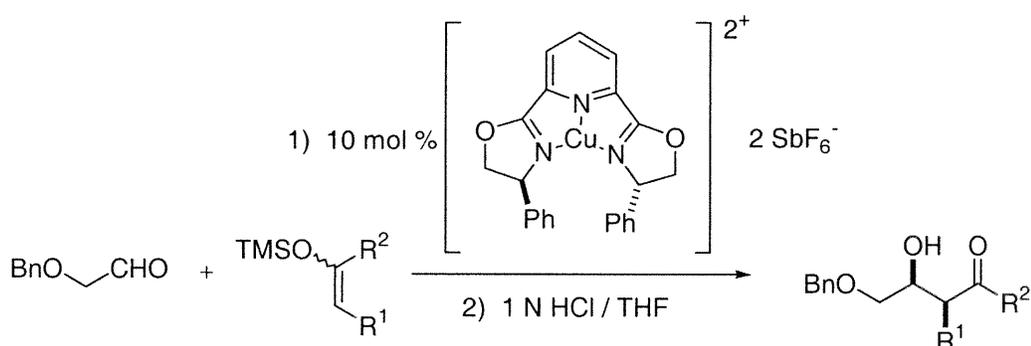


1.1.2 Utilisation d'acides de Lewis chiraux

La préparation et l'utilisation d'acides de Lewis chiraux dans le but de faire une version catalytique de l'aldolisation de Mukaiyama est encore en pleine expansion. Effectivement, des exemples des versions de la réaction de Mukaiyama asymétrique où

l'acide de Lewis est utilisé soit en quantité équimolaire ou catalytique sont encore rares même si des résultats satisfaisants ont été obtenus.²² Par contre certains exemples sont disponibles quant à l'utilisation d'acide de Lewis chiraux de bore^{22b}, d'étain^{22c,d}, de palladium^{22e}, de titane^{22f,g} et de cuivre^{22h,i,k} et les résultats montrant l'utilisation du complexe de cuivre (II) de la bis(oxazoliny)pyridine lors de l'aldolisation, développé par Evans, sont présentés au tableau 2.^{22k}

Tableau 2 : Utilisation du complexe de cuivre (II) de la bis(oxazoliny)pyridine lors de l'aldolisation de Mukaiyama.^{22k}



Entrée	R ¹	R ²	Rendement	ee
			%	%
1	Me	SEt	90	97
2	^t Bu	SEt	85	95
3	Me	S ^t Bu	86	99

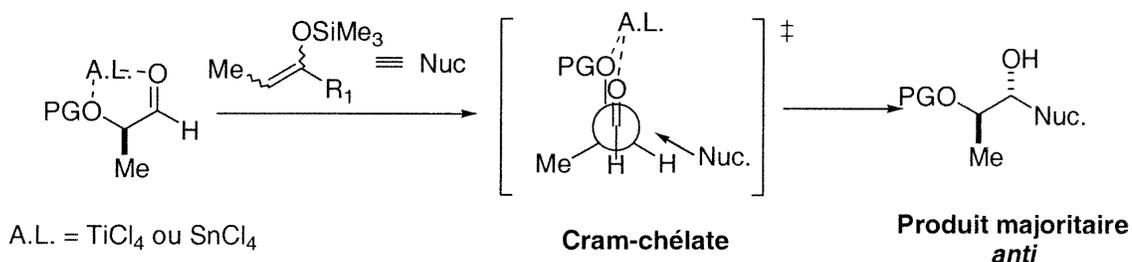
1.1.3 Addition d'éthers d'énol silylés sur des aldéhydes chiraux

Les deux faces π d'une fonction carbonyle d'un aldéhyde ayant un ou plusieurs centres chiraux sont dites diastéréotopiques. Pour cette raison, l'addition d'éthers d'énol silylés sur des aldéhydes chiraux démontre une sélectivité diastéréofaciale en plus d'une diastéréosélection simple.²⁸ De plus, les états de transition peuvent être expliqués par des modèles de non chélation ou de chélation lors de l'addition de nucléophiles sur des aldéhydes propices à la chélation (aldéhydes substitués avec des chaînes alkyles portant des

fonctions OR, NR₁R₂ ou SR). En plus des facteurs stériques et électroniques, la trajectoire d'attaque du nucléophile influence également l'issue stéréochimique de la réaction. En sélectionnant un acide de Lewis bidentate, une addition d'aldolisation sous contrôle de la chélation peut se produire. Le choix de l'acide de Lewis est cruciale pour ce type de réaction. Les meilleurs résultats de contrôle de la chélation lors de l'aldolisation de Mukaiyama ont été obtenus avec des acides de Lewis comme SnCl₄ ou TiCl₄ et ce, indépendamment de la géométrie de l'éther d'énol silylé utilisé. La préférence *anti* est encore plus grande lorsque le groupement R₁ sur l'éther d'énol silylé augmente en taille. De façon inverse, l'utilisation de BF₃•OEt₂ comme acide de Lewis dans ce type de réaction, a permis d'obtenir les produits *syn* puisqu'il est connu que cet acide de Lewis n'est pas capable de chélation dû à son caractère monodentate.^{35a,b} Une illustration de cette différence entre complexes monodentate et bidentate ainsi que les trajectoires d'attaque du nucléophile dans ces deux cas précis sont représentées au schéma 11 et quelques résultats d'additions d'aldolisation de l' α -alkoxyaldéhyde **17** avec l'éther d'énol silylé **18** en présence de différents types d'acides de Lewis sont donnés au tableau 3.³⁵

Schéma 11 : Modèles de chélation et de non chélation pour la réaction de Mukaiyama

Complexe bidentate:



Complexe monodentate:

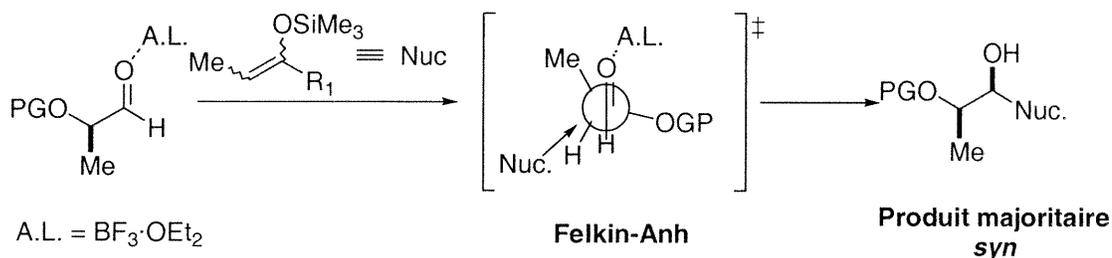
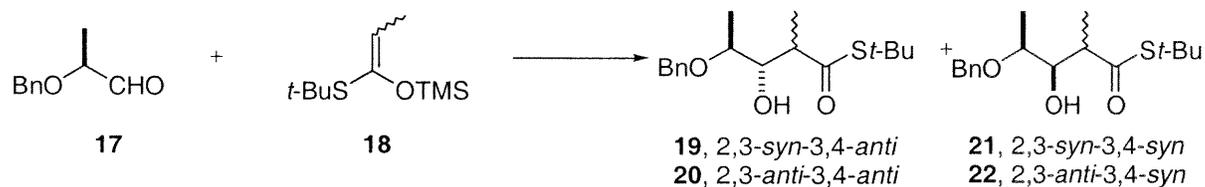


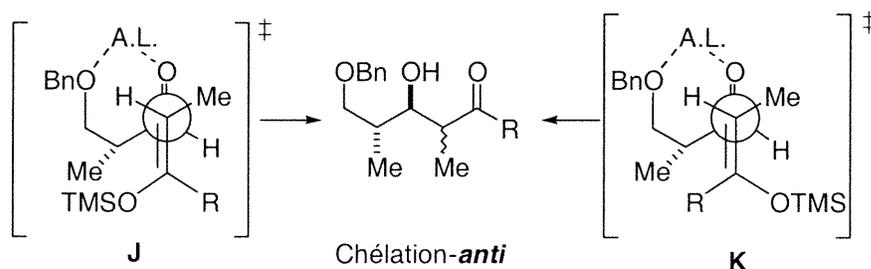
Tableau 3: Résultats obtenus lors de la réaction de Mukaiyama entre un α -alkoxyaldéhyde chiral et un éther d'énol silylé.³⁵



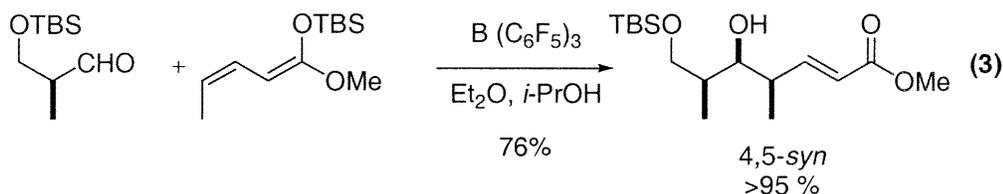
Entrée	<i>E</i> / <i>Z</i>	Acide de Lewis	19	20	21	22
1	93 / 7	SnCl ₄	95	5	0	0
2	93 / 7	TiCl ₄	94	6	0	0
3	93 / 7	BF ₃ •OEt ₂	6	22	12	60

Tout comme c'était le cas pour les aldéhydes α -alkoxy chiraux, la réaction d'aldolisation peut se faire sous contrôle de la chélation avec des aldéhydes β -alkoxy chiraux. Des chélates à six membres sont alors suggérés comme états de transition (**J** et **K**, schéma 12).^{23,30} Un bon niveau d'induction asymétrique-1,3 peut être observé lors de l'addition de β -alkoxyaldéhydes et d'énoxysilanes en présence d'acides de Lewis. Cette induction est un avantage de ce type de réaction puisqu'aucune induction asymétrique-1,3 n'est observée lors d'addition similaire utilisant des énolates de bore.³⁶

Schéma 12: Chélates à six membres retrouvés dans les états de transition lors de l'addition d'un éther d'énol silylé à un β -alkoxyaldéhyde.^{23,30}



Notons également que le choix du groupement protecteur s'avère important lors de cette réaction. Effectivement, il est possible d'obtenir un parfait contrôle de non-chélation en changeant la nature du groupement protecteur de l'alkoxyaldéhyde soit en modifiant le groupement benzyle par un groupement silylé tel que le Et_3Si ou le Me_2^tBuSi .³⁷ Un exemple est illustré à l'équation (3).



1.2 Optimisation des conditions de l'aldolisation de Mukaiyama

1.2.1 Choix de l'acide de Lewis

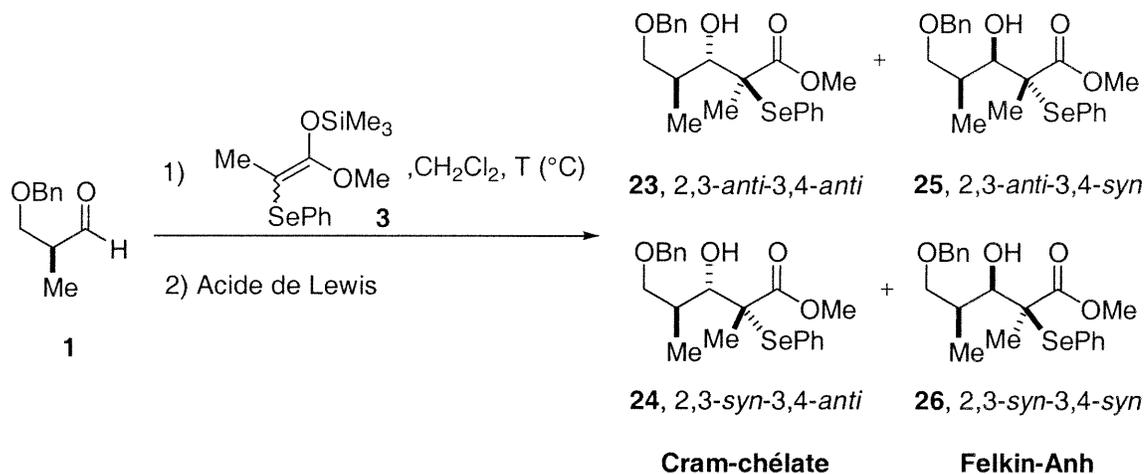
Comme première étape de notre approche synthétique du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*, en tandem, l'aldolisation de Mukaiyama a été sélectionnée afin de former une nouvelle liaison C-C en plus d'induire un premier centre chiral. Pour se faire, le (*S*)-3-(Benzyloxy-2-méthyl)propanal **1** fut notre composé de départ choisi. Comme il a été mentionné précédemment, le choix du groupement protecteur est d'une grande importance afin d'induire la stéréochimie désirée. Dans le cas présent, le choix du groupement benzyle peut être justifié par le fait que nous désirions utiliser un acide de Lewis bidentate et ainsi favoriser le modèle de chélation pour induire une stéréochimie *anti* aux centres C-3 et C-4. L'acétale de cétène silylé sélectionné est un éther d'énol tétrasubstitué qui possède comme un des groupements, un hétéroatome Br, **4** (Ratio *E* : *Z* = 1.2 : 1.0) ou SePh, **3** (Ratio *E* : *Z* = 4 : 1). Cet hétéroatome, dont le bris homolytique est possible, a été choisi dans la perspective que la deuxième étape de cette synthèse en tandem est la réduction radicalaire.

Il nous fallait maintenant déterminer quels acides de Lewis nous permettraient d'obtenir la meilleure réactivité et les meilleures sélectivités *anti*, à partir d'un tel système réactionnel. Plusieurs acides de Lewis étant reconnus pour leur capacité à former des complexes bidentates ont été sélectionnés. Les résultats obtenus sont compilés au tableau 4.

Puisque l'aldolisation de Mukaiyama est reconnue pour donner de bonnes sélectivités *anti* avec TiCl_4 et SnCl_4 , ces deux acides de Lewis ont été les premiers à avoir été testés pour la réaction de Mukaiyama. Notons que les deux réactions ont été effectuées dans le CH_2Cl_2 à -78°C et qu'une précomplexation entre l'aldéhyde et l'acide de Lewis (1.5 équiv. TiCl_4 ou 1.0 équiv. SnCl_4) a été faite dans les deux cas. Malheureusement dans chacun des cas une mauvaise sélectivité 3,4-*anti*:3,4-*syn* a été obtenue. En présence de TiCl_4 , un ratio de 1.3 :1.0 en faveur du diastéréoisomère 3,4-*anti* a été observé (entrée 1, tableau 4). Par contre avec SnCl_4 un renversement de la sélectivité a été observé, l'isomère 3,4-*syn* s'est avéré le majoritaire dans un ratio de 2.3 :1.0 (entrée 2). D'autres essais ont été effectués avec des acides de Lewis comme $\text{TiCl}_2(i\text{-OPr})_2$, Me_2AlCl , MeAlCl_2 et des mauvaises sélectivités ont été obtenues pour tous les cas (entrées 3-5). L'ajout de l'acide de Lewis doit se faire de façon inverse soit après l'addition de l'acétale de cétène silylé puisqu'une dégradation de l'aldéhyde a été observée lorsqu'une pré-complexation est effectuée avec ces acides de Lewis. Notons également qu'aucun produit d'aldolisation de Mukaiyama n'a été observé lors de l'utilisation d'acides de Lewis tels le ZnI_2 et le ZnCl_2 et ce, autant dans le CH_2Cl_2 que dans le THF à -60°C puisque l'on récupère en totalité l'aldéhyde de départ dans de tels cas.

Par contre, lors de l'addition de l'acétale de cétène silylé séléiné **3** sur le β -benzyloxyaldéhyde chiral **1** en présence d'un excès de $\text{MgBr}_2\bullet\text{OEt}_2$ (3-7 équiv.), d'excellentes sélectivités ($\gg 20$:1) favorisant les adduits 3,4-*anti* ont été obtenues et ce, avec des rendements satisfaisants et augmentant avec la quantité de $\text{MgBr}_2\bullet\text{OEt}_2$ additionnée au milieu réactionnel (entrées 6-11). Une pré-complexation entre l'aldéhyde et le $\text{MgBr}_2\bullet\text{OEt}_2$ a été effectuée dans chacun des cas, et des résultats similaires ont été obtenus lors de l'ajout inverse de l'acide de Lewis. Cette pré-complexation ne s'avère donc pas nécessaire dans ce type de système. Il est à noter que le diastéréoisomère **23**, suivant l'état de transition Cram-chélate a été obtenu très majoritairement dans ces conditions, soit le 2,3-*anti*-3,4-*anti* ($\gg 20$:1). Le meilleur acide de Lewis pour l'aldolisation de Mukaiyama a été le $\text{MgBr}_2\bullet\text{OEt}_2$, ce qui était très encourageant pour la séquence en tandem planifiée étant donné que cet acide de Lewis avait déjà démontré un excellent contrôle de la chélation endocyclique lors de réduction radicalaire en faveur du produit *syn*.^{18a,c,d}

Tableau 4 : Réactivité et sélectivité du β -benzyloxyaldéhyde 1 en présence de différents acides de Lewis.



Entrée	Acide de Lewis ^a (équivalent)	T ($^\circ\text{C}$)	Ratios ^b		Rendement (%)
			23 / 24 / 25 / 26	Cram-chélate/ Felkin-Anh	
1	TiCl ₄ (1.5 équ.)	-78	3.9 / 1.6 / 3.2 / 1.0	1.3 / 1.0	75
2	TiCl ₂ (O- <i>i</i> Pr) ₂ (1.2 équ.)	-60	>20 / 10.5 / >20 / 1.0	1.5 / 1.0	40
3	SnCl ₄ (1.5 équ.)	-78	1.4 / 1.0 / 2.7 / 2.8	1.0 / 2.3	61
4	MeAlCl ₂ (2.5 équ.)	-60	1.0 / 1.2 / 1.2 / 1.1	1.0 / 1.0	36
5	Me ₂ AlCl (2.5 équ.)	-60	1.0 / 1.1 / 1.2 / 1.2	1.0 / 1.1	41
6	MgBr ₂ •OEt ₂ (1.0 équ.)	-60	n.d.	n.d.	n.d.
7	MgBr ₂ •OEt ₂ (1.5 équ.)	-60	6.3 / 1.5 / 1.0 / 0	7.8 / 1.0	7
8	MgBr ₂ •OEt ₂ (2.0 équ.)	-60	>20 / 6.5 / 1.5 / 1.0	18 / 1.0	30
9	MgBr ₂ •OEt ₂ (3.0 équ.)	-60	>20 / 2.0 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	49
10	MgBr ₂ •OEt ₂ (5.0 équ.)	-60	>20 / 1.4 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	60
11	MgBr ₂ •OEt ₂ (7.0 équ.)	-60	>20 / 1.5 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	62

^aZnCl₂ (1.5 équ.), ZnI₂ (1.5 équ.) dans CH₂Cl₂ et THF à -60 $^\circ\text{C}$ ainsi que le Mg(ClO₄)₂ à -60 $^\circ\text{C}$ dans CH₂Cl₂ ne présentent aucune réactivité; ^bRatios obtenus par analyse RMN ¹H

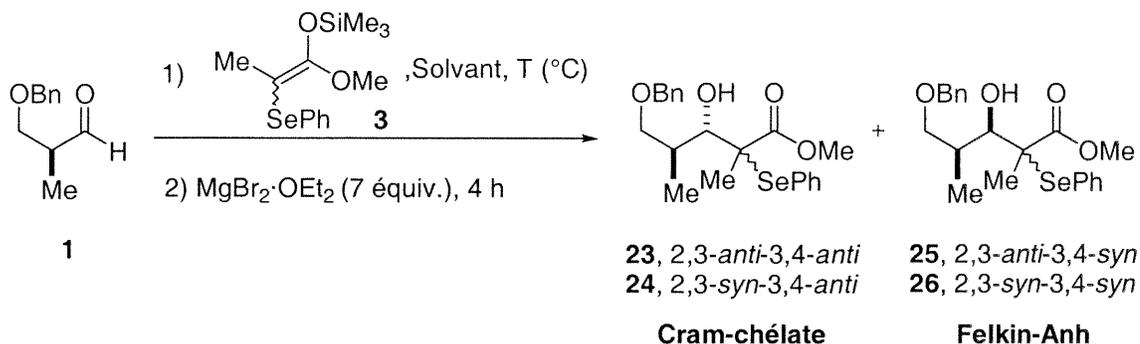
Dans un second temps, les effets de la température et du solvant sur cette réaction de Mukaiyama ont été étudiés. Étant donné que des rendements de l'ordre de 60% ont été

obtenus, nous nous sommes demandés s'il était possible d'augmenter la température afin d'augmenter la réactivité sans toutefois trop diminuer la diastéréosélectivité pour cette réaction. Nous voulions vérifier si cette réaction était sous le contrôle cinétique et si la loi d'Arrhenius pouvait être appliquée dans ce cas-ci. Les résultats sont présentés au tableau 4.

Comme il est possible de le constater, un meilleur rendement a été obtenu à une température de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ comparativement à -78 et $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrée 3 vs entrées 1 et 2, tableau 5) mais par contre une diminution du rapport entre **23** et **24** ($\sim 5 : 1$) est observée ce qui n'est pas nécessairement favorable lorsque l'on pense à la deuxième étape de la réaction en tandem. Effectivement, il a été démontré par notre laboratoire que les iodures *syn* menait à de moins bonnes sélectivités que les iodures *anti* lorsque soumis à des conditions d'allylation radicalaire.^{18e} Ce point sera discuté plus en détails au prochain chapitre. Un bon compromis fut alors d'effectuer la réaction de Mukaiyama à une température de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrée 2).

Différents solvants ont également été utilisés comme représenté aux entrées 4 à 7 du tableau 5. Pour ce qui est de l'utilisation du chloroforme (entrée 4), une très faible réactivité a été observée. Un bon rendement et une excellente sélectivité Cram-chélate / Felkin-Anh ont été obtenus dans le dichloroéthane (entrée 5). Cependant, le ratio de produits **23/24** est très faible. L'utilisation du toluène (entrée 6) ou d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{THF}$ (entrée 7) n'a conduit à aucun produit de condensation et seuls les produits de départ ont été récupérés dans ces cas précis. Le dichlorométhane demeure toujours le choix le plus intéressant.

Tableau 5 : Réactivité et sélectivité du β -alkoxyaldéhyde en fonction du solvant et de la température.

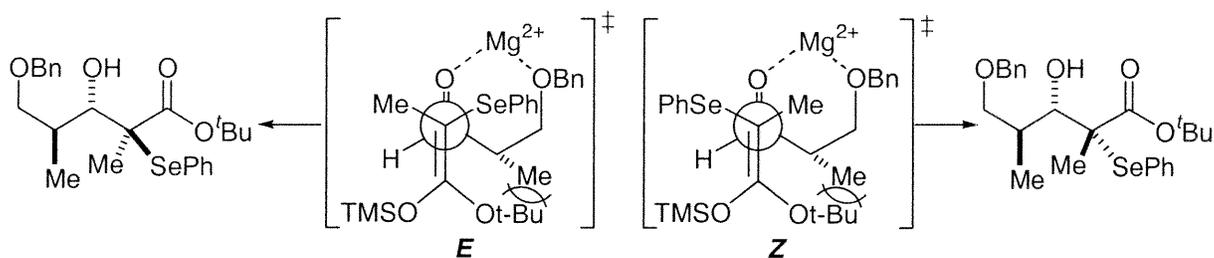


Entrée	T (°C)	Solvant	Ratios ^a		Rendement (%)
			23 / 24 / 25 / 26	Cram-chélate/ Felkin-Anh	
1	-78	CH ₂ Cl ₂	>20 / 1.0 / 0 / 1.5	>20 / 1.0	51
2	-60	CH ₂ Cl ₂	>20 / 1.0 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	62
3	-30	CH ₂ Cl ₂	>20 / 4.1 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	84
4	-30	CHCl ₃	>20 / 2.7 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	47
5	-30	DCE	>20 / 20 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	71
6	-60	Toluène	-----	-----	----- ^b
7	-60	CH ₂ Cl ₂ /THF (3:1)	-----	-----	----- ^b

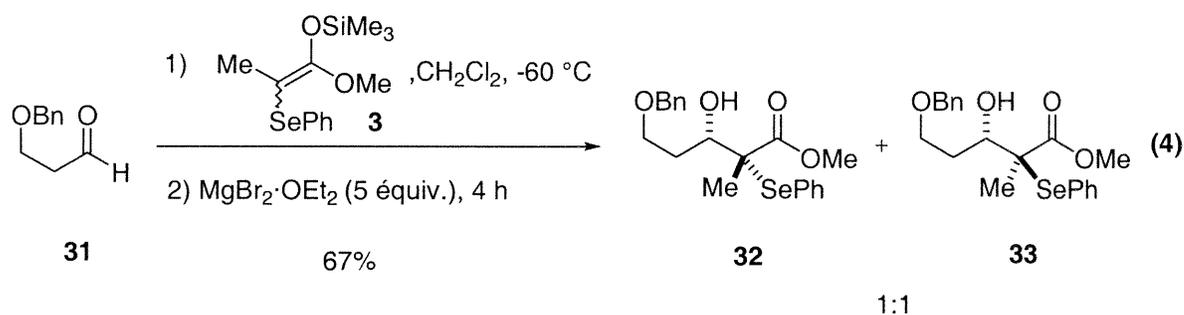
^aRatios déterminés par RMN ¹H; ^bL'aldéhyde de départ et l'ester phényl sélény ont été récupérés

Dans un troisième ordre d'idée, une modification de l'acétale de cétène silylé a été envisagée afin d'améliorer le rendement de la réaction car jusqu'à présent d'excellents ratios ont été obtenus. Effectivement, il était possible que l'acétale de cétène silylé **3** se décompose dans le milieu réactionnel avec le temps. D'abord, nous avons modifié le groupement R de l'ester, en passant de R = Me à R = *t*-Bu et ce, afin de vérifier si l'augmentation de la taille de ce groupement entraînerait une plus grande stabilité de l'acétale de cétène en milieu réactionnel. Il s'est avéré qu'il était plus stable mais également non réactif vis-à-vis l'aldéhyde complexé (entrée 2, tableau 6). Ceci peut être expliqué par des interactions stériques trop importantes entre le groupement *t*-Bu et le

Schéma 13 : États de transition menant aux produits *syn*- et *anti*-sélénures lors de l'approche d'un nucléophile encombré vis-à-vis le β -benzyloxyaldéhyde.



Nous avons également fait une version de diastéréosélection simple²⁸ de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama en faisant réagir le β -benzyloxypropanal **31** achiral avec l'acétale de cétène silylé sélénié **3** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$. Notons qu'un mélange d'épimère en C-2 de 1 :1 a été obtenu (**4**), contrairement à ce qui a été noté dans le cas de l'aldéhyde **1** (entrée 10, tableau 4).



Les conditions optimales de l'aldolisation de Mukaiyama ont également été appliquées à l' α -benzyloxyaldéhyde **17**. La formation du lien carbone-carbone a eu lieu avec d'excellentes diastéréosélectivités *anti* ($\gg 20 : 1$) dans les deux séries, soit celle avec le bromure et celle avec le séléniure (entrées 1-2, tableau 7). Il est à noter que pour la série sélénié, 25% de produit d'aldolisation portant un éther triméthylsilylé en C-3 a été isolé avec un ratio de $\gg 20 : 1$ favorisant l'addition 3,4-*anti*. Ce groupement silylé sera clivé lors de la prochaine étape de la réaction en tandem. Un mélange d'épimère en C-2 **34** / **35** a été obtenu avec un ratio de 1.0 : 1.3 dans cette série séléniée (entrée 1, tableau 7) comparativement à l'obtention d'un seul épimère dans la série séléniée venant du β -benzyloxyaldéhyde **1** (entrée 1, tableau 6). Les composés bromés ont été obtenus avec

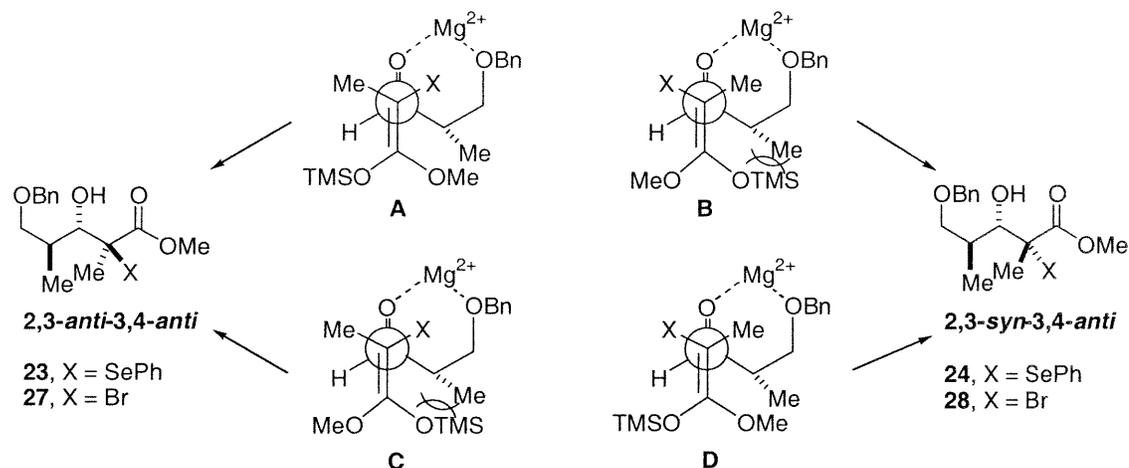
de Lewis impliqué dans la réaction se complexe de façon monodentate à l'aldéhyde. Pour chaque type d'état de transition (Cram-chélate ou Felkin-Anh), quatre états de transition sont possibles et mènent à deux diastéréoisomères au niveau du centre C-2. La stéréochimie au centre C-2 est déterminée par la face d'attaque de l'acétale de cétène silylé, ayant un mélange *E* / *Z*, vis-à-vis l'aldéhyde complexé. Huit états de transition sont donc possibles et mènent aux quatre diastéréoisomères d'addition de Mukaiyama représentés au schéma 14. Seul les états de transition éclipsés sont illustrés pour simplifier la représentation. Ces états de transition éclipsés sont favorisés par rapport aux états de transition gauches lorsque des acétales de cétène silylés très encombrés sont utilisés.²³ En effet, dans les états de transition éclipsés comme illustré au schéma 14, il y a minimisation des interactions stériques entre les substituants l'acétale de cétène silylé et la chaîne $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OBn}$ de l'aldéhyde. Dans le cas des états de transition gauches, l'énergie de ceux-ci serait plus élevé dû à la présence d'interactions stériques défavorables.

Puisque le produit majoritairement obtenu est le 2,3-*anti*-3,4-*anti* **23**, l'état de transition favorisé est donc celui de Cram-chélate faisant intervenir l'énolate de géométrie *E*. En effet, pour cet état de transition **A**, le groupement triméthylsilyloxy préfère se placer du côté du proton de l'aldéhyde afin d'éviter une interaction stérique défavorable comme celle observée dans les états de transitions **B** et **C**. L'attaque de la face opposée de l'énolate *E* sur le même aldéhyde où le plus gros groupement OTMS est du même côté que la chaîne alkyle (état de transition **B**) semble beaucoup plus défavorisé et conduirait au produit d'addition **24**.

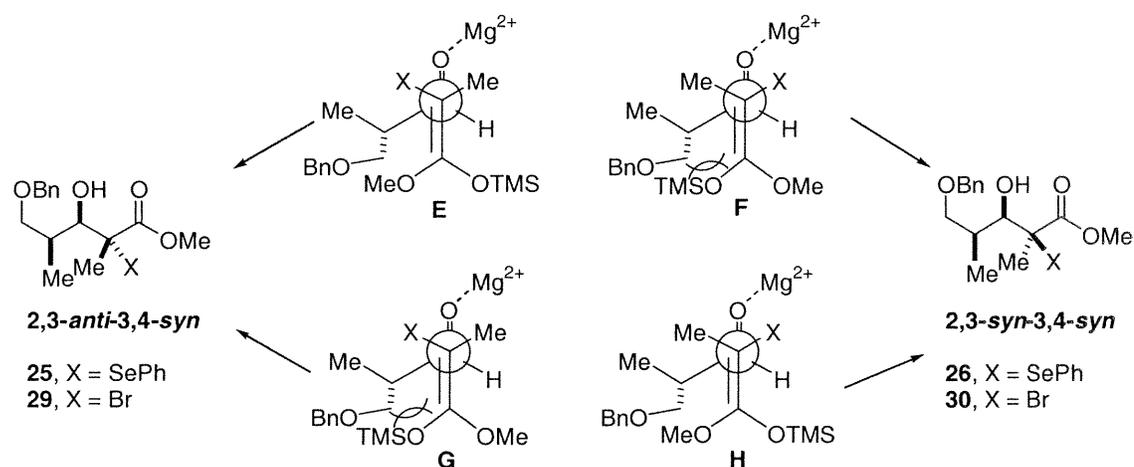
Les résultats obtenus avec le β -benzyloxyaldéhyde **1** et le α -alkoxyaldéhyde **17** indique que la réaction de Mukaiyama préfère passer par des états de transition de type Cram-chélate lorsque le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ est utilisé comme acide de Lewis.

Schéma 14 : États de transition proposés pour l'aldolisation de Mukaiyama

Cram-chélate:



Felkin-Ahn:



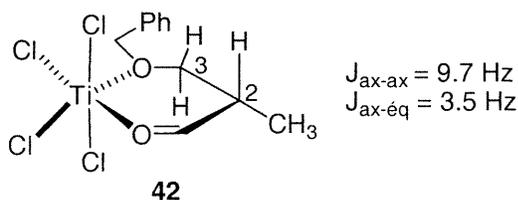
1.3 Étude du complexe d'aldéhyde-magnésium

Comme il a été mentionné dans la section 1.2.1, un excès de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (3-7 équiv.) s'avère nécessaire pour l'obtention de bons rendements et de bonnes sélectivités. Une étude plus approfondie sur la nature du complexe de magnésium a été effectuée en utilisant la RMN ^1H et ^{13}C à basses températures. Des titrages à l'EDTA ont également été effectués afin de déterminer la quantité de magnésium en solution ainsi que la stoechiométrie du complexe formé.

Il y a une quinzaine d'années, Keck et ses collaborateurs ont entrepris des travaux visant à démontrer l'origine de la formation de complexes bidentates lors de l'addition d'allystannanes et d'allylsilanes sur des β -alkoxyaldéhydes en présence d'acides de Lewis.³⁸ L'explication classique de ce résultat a été pour la première fois présentée en 1959 par Cram et Kopecky, qui ont postulé que le contrôle de la stéréosélectivité pour l'addition de réactifs organométalliques sur des α -alkoxy cétones chirales venait de la capacité du réactif à se coordonner avec la cétone et le substituant alkoxy en α de cette fonction.³⁹ Expérimentalement, en présence d'un système acyclique, cette interaction bidentate entre le réactif et le substrat donne des stéréosélectivités très élevés.

L'étude de Keck s'est donc portée sur l'élucidation de la structure des complexes en solution formés à partir d'acides de Lewis et ce, en utilisant la spectroscopie RMN. À partir du β -alkoxyaldéhyde **1** en présence de TiCl_4 , les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été compilés à basses températures.^{38a} Les résultats démontrent bien qu'un complexe 1:1 se forme et que cette espèce est conformationnellement rigide. Il était également possible d'observer que le groupement méthyle en C-2 occupe une position équatoriale (ou pseudoéquatoriale) d'après les constantes de couplage ($J_{\text{ax-ax}} = 9.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{ax-éq}} = 3.5 \text{ Hz}$) entre le proton en C-2 et le groupement méthylène diastéréotopique en C-3 (figure 6). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec SnCl_4 où des conclusions parallèles quant à la conformation du complexe ont été émises.

Figure 6 : Structure approximative en solution pour les complexes de TiCl_4 avec le β -benzyloxyaldéhyde **1 telle que déterminé par spectroscopie RMN.^{38a}**



De façon expérimentale, Keck a fait l'enregistrement de différents RMN ^1H en présence de trois différents acides de Lewis (TiCl_4 , SnCl_4 et MgBr_2) à différentes températures.^{38a} Comme il est possible d'observer sur les enregistrements des RMN ^1H , les

complexes en solution semblent semblables dans le cas de TiCl_4 et SnCl_4 mais différente pour ce qui est du MgBr_2 . Une autre conclusion apportée par Keck est que des acides de Lewis à caractère plus faible comme le MgBr_2 peuvent être plus efficaces lors de la chélation bidentate que ne le sont généralement des acides de Lewis plus fort comme le SnCl_4 .^{38b}

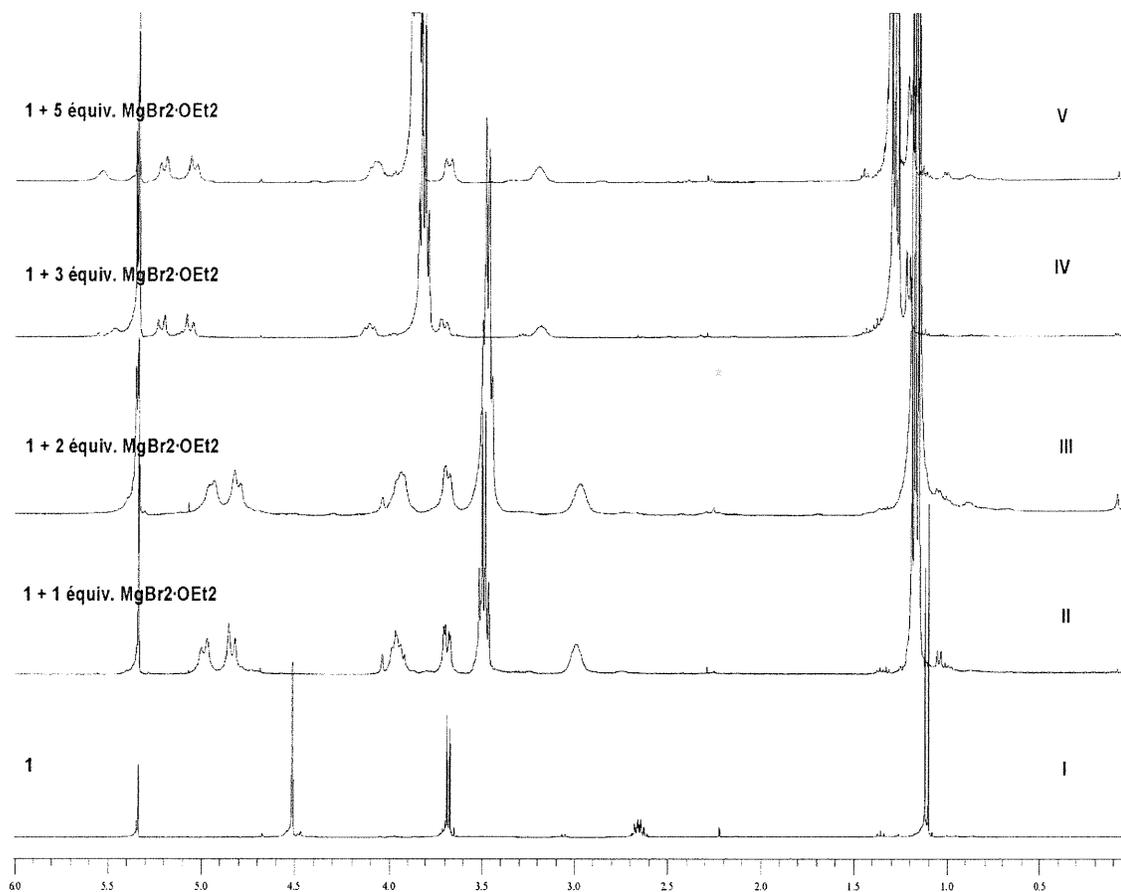
Nous nous sommes demandés qu'elle était la nature du complexe formé en présence d'un excès de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et l'influence de cet excès sur l'issue stéréochimique de l'aldolisation de Mukaiyama sous contrôle de la chélation. Une étude similaire à celle de Keck a été effectuée en utilisant le β -benzyloxyaldéhyde chiral **1** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$. Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à une température de 0 °C tandis que les spectres RMN ^{13}C ont été obtenus à -30 °C dans le CD_2Cl_2 . Comme il a été mentionné dans la section précédente, une quantité variant de 3 à 7 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ s'est avérée nécessaire à l'obtention de bons ratios favorisant les adduits *anti*-aldol et ce avec de bons rendements (entrées 6-11, tableau 4).

Afin de reproduire les conditions expérimentales, une pré-complexation entre le β -benzyloxyaldéhyde **1** et l'acide de Lewis dans le CD_2Cl_2 (solution de 0.05 M) a été effectuée à la température réactionnelle de -60 °C. Après une agitation d'une vingtaine de minutes, une filtration a été effectuée avant la prise des spectres RMN. Les spectres RMN ^1H , ont été enregistrés pour différentes quantités (1,2,3 et 5 équivalents) de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ additionnées à l'aldéhyde chiral **1**. À la figure 7, lorsqu'un ou deux équivalents d'acide de Lewis sont ajoutés au milieu, le complexe bidentate formé correspond à celui rapporté par Keck en présence de MgBr_2 (figure 7, II et III).^{38a} Pour appuyer la présence du chélate, un déblindage (0.4 ppm) des protons du groupement benzylique (C_4 et C_4') a été observé et le signal passe d'un singulet lorsque non complexé (figure 7, I), à un système AB lorsque celui-ci est en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$. Ce qui signifie que les protons sont de nature diastéréotopique et qu'ils se trouvent dans des environnements différents. Malheureusement avec un ou deux équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, la réaction de Mukaiyama ne fonctionne peu ou pas et les rapports diastéréoisomériques ne sont pas élevés (entrées 6 et 8, tableau 4).

Par contre, avec 3 et 5 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, les ratios sont nettement supérieurs (entrées 9-10, tableau 4) et les rendements augmentent avec l'ajout croissant d'acide de Lewis. Si on compare maintenant les spectres RMN ^1H à basses températures obtenus avec 3 et 5 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (figure 7, IV et V) avec ceux obtenus en présence de 1 ou 2 équivalents (figure 7, II et III), on remarque un plus grand déblindage (0.6 ppm) des protons benzyliques avec 3 et 5 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et le système AB étant toujours représentatif de protons diastéréotopiques. Cependant comme les produits majoritairement formés sont ceux d'*anti*-aldol, tout porte à croire que le complexe formé est encore de nature bidentate et que la liaison du groupement benzyloxy au magnésium soit plus forte. Notons également un déblindage (0.37 ppm) des protons CH_2 de l'éther ce qui semble laisser croire que l'éther est lié plus fortement au magnésium. Malheureusement, dû à la nature amorphe de notre chélate, aucun rayons X n'a pu être fait et à notre connaissance, aucune autre évidence de ce type de complexe avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ n'a été publiée jusqu'à ce jour. D'ailleurs la structure cristalline du $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ne fut élucidée qu'en 1996 comme étant une structure bipyramidale trigonale ou cinq ligands (Br et OEt_2) coordonnent le magnésium.⁴⁰

Des études précédentes en spectroscopie RMN ^{13}C réalisées par Eliel sur la nature de chélates comme intermédiaires lors de l'addition nucléophile sur des α - et β -alkoxy cétones, ont suggérées qu'une forte chélation était représentatif d'une plus grande variation du déplacement chimique du ^{13}C de la fonction carbonyle.⁴¹ Dans le même ordre d'idée, Keck a également étudié par RMN ^{13}C la nature de complexes bidentates de β -alkoxyaldéhyde ayant un substituant R en C-3 et ce, avec différents acides de Lewis comme le SnCl_4 , le TiCl_4 et le MgBr_2 . Les résultats obtenus sont représentés au tableau 8.

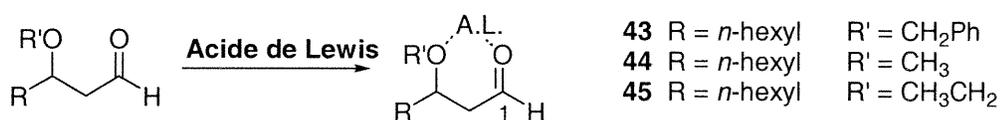
Figure 7 : RMN ^1H des complexes de magnésium avec le β -benzyloxyaldéhyde chiral **1 à une température de 0 °C dans le CD_2Cl_2 .**



Il est à noter que pour chacun des acides de Lewis utilisés, des variations du déplacement chimique ($\Delta\delta$) du carbone de la fonction aldéhyde (C_1) de 13 à 17 ppm vers bas champ comparativement au carbonyle non-chélaté ont été observées. Pour ce qui est plus particulièrement de l'utilisation du MgBr_2 comme acide de Lewis chélatant, des variations des déplacements chimiques de l'ordre de 13-14 ppm ont été observés à des températures de 10 et 0 °C respectivement (entrées 2,5 et 7, tableau 8). Une étude semblable a été effectuée par Eliel⁴¹ avec des systèmes où la chélation était empêchée au niveau de l'alkoxy par la présence d'un groupement silyloxy. Dans une telle situation, la variation du déplacement chimique ($\Delta\delta$) était très petite. À partir de ce travail, Eliel a conclu qu'en présence de MgBr_2 et d'un benzyloxyaldéhyde, il y a formation d'un complexe bidentate. Une étude de spectroscopie RMN ^{13}C semblable a été effectuée lors

de notre étude, en utilisant le β -benzyloxyaldéhyde **1** en présence de 1, 2, 3 et 5 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ à -30 °C. Avec 1 et 2 équivalents d'acide de Lewis, le signal du carbone de la fonction aldéhyde (C_1) était non-apparent puisque trop faible en intensité. Par contre, lorsque l'excès de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ était de 3 équivalents et plus, un déplacement chimique de C_1 passant de 204 ppm dans le cas de l'aldéhyde non complexé à 218 ppm dans le cas de l'aldéhyde en présence d'acide de Lewis a été observé (entrées 3 et 4, tableau 9). Cette différence de 16 ppm est comparable aux résultats précédemment obtenus par Keck^{38b} et nous permettait d'avoir une autre preuve que le complexe formé au cours de l'aldolisation de Mukaiyama était de nature bidentate.

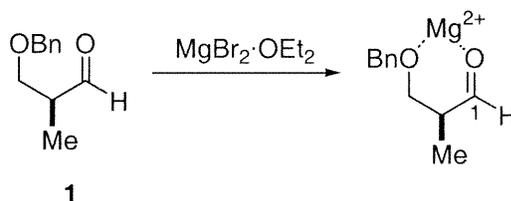
Tableau 8 : Données spectrales du RMN ^{13}C des complexes d'acides de Lewis avec les aldéhydes 43-45.^{38b}



Entrée	Substrat	Acide de Lewis	Température	$\Delta\delta \text{C}_1 (^{13}\text{C})^a$
			(°C)	(ppm)
1	43	TiCl_4	-75	-17.3
2	43	MgBr_2	0	-14.3
3	44	TiCl_4	-80	-14.4
4	44	SnCl_4	-70	-15.0
5	44	MgBr_2	10	-13.1
6	45	TiCl_4	-80	-16.2
7	45	MgBr_2	0	-13.7

^a $\delta \text{C}=\text{O}$ sans acide de Lewis - $\delta \text{C}=\text{O}$ avec acide de Lewis

Tableau 9 : Données spectrales du RMN ^{13}C des complexes de $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ avec l'aldéhyde **1 à une température de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ dans le CD_2Cl_2 .**



Entrée	Nombre équivalents		$\Delta\delta\text{ C}_1\text{ (}^{13}\text{C)}^a$ (ppm)
		$\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$	
1		1	n.d.
2		2	n.d.
3		3	-16
4		5	-16

^a $\delta\text{ C=O}$ sans acide de Lewis - $\delta\text{ C=O}$ avec acide de Lewis

Afin de déterminer pourquoi un excès de $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ était nécessaire pour un bon contrôle de la sélectivité, nous avons décidé de déterminer la quantité de Mg^{2+} présent dans le milieu réactionnel. Pour ce faire, une pré-complexation de l'acide de Lewis avec le β -benzyloxyaldéhyde (5 mL d'une solution 0.05 M) à $-60\text{ }^\circ\text{C}$ a été effectuée. Après 20 minutes, 3 mL de cette solution ont été filtrés et analysés pour son contenu en magnésium par un titrage à l'EDTA. La quantité de Mg^{2+} dissout en solution augmente parallèlement avec la quantité de $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ introduit au début de la réaction. Les résultats obtenus sont compilés au tableau 10 et peuvent se comparer avec ceux précédemment obtenus par notre groupe avec des substrats comme des iodoesters en présence du même acide de Lewis.^{18e}

Tableau 10 : Dosage du Mg²⁺ dans des solutions contenant une quantité variable de MgBr₂•OEt₂ et de β-alkoxyaldéhyde chiral 1.

Entrée	Équivalent MgBr ₂ •OEt ₂	Quantité MgBr ₂ •OEt ₂ dosée	Ratios ^a		Rendement (%)
			23/ 24/25/26	Cram-chélate/ Felkin-Anh	
1	1.0	0.91	n.d	n.d	n.d
2	2.0	1.57	>20 / 6.5 / 1.5 / 1.0	18 / 1.0	30
3	3.0	1.86	>20 / 2.0 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	49
4	5.0	1.94	>20 / 1.4 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	60
5	7.0	1.91	>20 / 1.5 / 0 / 1.0	>20 / 1.0	62

En absence de l'aldéhyde, on a trouvé que la solubilité du Mg²⁺ dans le CH₂Cl₂ à – 60 °C, relativement à la quantité de substrat normalement utilisée, était de 0.3 équivalent. Il est à noter que le nombre d'équivalents rapporté est toujours relatif au nombre de mmoles de substrat normalement utilisé. La quantité de Mg²⁺ dissout en solution augmente avec la quantité de MgBr₂•OEt₂ introduit au début de la réaction. Un maximum de 1.9 équivalents de Mg²⁺ dissout a été obtenu dans une réaction contenant 3, 5 ou 7 équivalents de MgBr₂•OEt₂. De façon similaire, le ratio *anti* : *syn* des produits de Mukaiyama augmente également, donnant un maximum de sélectivité (>>20 :1) lorsque plus de 3 équivalents de MgBr₂•OEt₂ sont utilisés. À partir des résultats obtenus précédemment, il est possible de conclure que la solubilité intrinsèque du MgBr₂•OEt₂ dans le CH₂Cl₂ est faible et que le substrat amène en solution avec lui un équivalent additionnel de Mg²⁺, suggérant une forte interaction entre le substrat et l'acide de Lewis. De plus, il y a un excès du MgBr₂•OEt₂ additionné qui ne va pas en solution et cette quantité en suspension peut varier selon la source d'acide de Lewis utilisé.

Ces résultats expérimentaux permettent d'établir qu'avec une quantité de 3, 5 et 7 équivalents de MgBr₂•OEt₂ ajouté, nous retrouvons réellement 1.6 équivalents de Mg²⁺ en solution (1.9 équivalent dissout en présence de substrat – 0.3 équivalent dissout en absence de substrat). Ce qui mène à conclure que nous sommes dans un système où la stoechiométrie du système serait d'environ trois acides de Lewis pour deux aldéhydes.

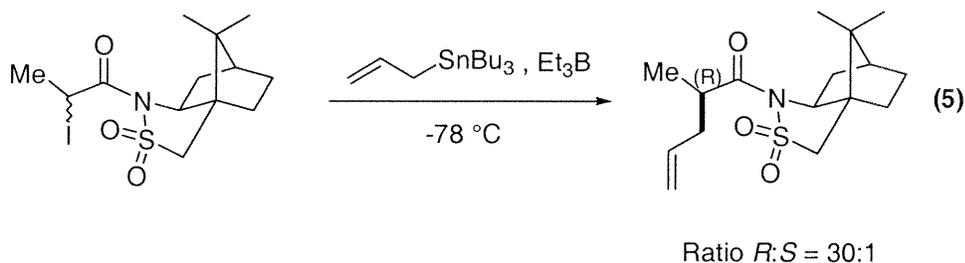
Avec cette stoechiométrie, la nature du chélate présent en solution ne semble pas aussi simple que ce que l'on croit être. L'hypothèse d'un complexe d'allure bidentate à plusieurs substrats et plusieurs acides de Lewis sous forme d'aggrégat demeure donc toujours possible et aucune conclusion ne peut être apportée quant à la nature de ce complexe sans la représentation de celui-ci par rayons X.

2. Réduction radicalaire

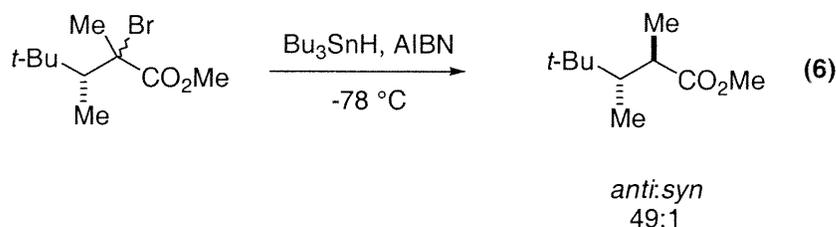
2.1 Revue de la littérature

Le sentiment général des chimistes de synthèse a changé dramatiquement depuis les quinze dernières années à propos de la chimie des radicaux libres.¹⁶ Avant ce temps, les radicaux libres étaient considérés comme des intermédiaires réactionnelles intéressants mais avec un potentiel synthétique très limité. D'ailleurs, les quelques réactions radicalaires efficaces étaient considérées comme des exceptions. Maintenant, les étapes radicalaires sont introduites dans un nombre croissant de synthèses totales.

Malgré que les réactions diastéréosélectives de systèmes cycliques soient bien connues depuis plusieurs années, la possibilité de contrôler l'issue stéréochimique de systèmes acycliques est encore récente et en plein développement. Différents niveaux de diastéréosélectivité ont déjà été atteints par des stratégies impliquant des auxiliaires chiraux⁴² ou des centres chiraux vicinaux déjà existants (induction-1,2).^{17,43,44} L'utilisation d'auxiliaires chiraux a bien été démontrée par Curran et ses collaborateurs qui ont procédé à des réactions d'allylation radicalaire en utilisant le sultame d'Oppolzer en tant qu'auxiliaire chiral. Une diastéréosélectivité allant jusqu'à 30 :1 en faveur du produit de configuration *R* a pu être observée comme illustrée à l'équation (5).⁴⁵



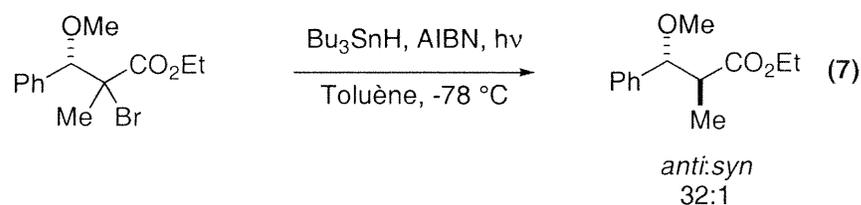
En chimie radicalaire, la stéréoinduction-1,2 est obtenue dans un système acyclique où un centre stéréogénique en α du radical dirige l'attaque d'un hydrure ou d'un allyle. Il est possible d'observer ce phénomène dans l'exemple qui suit où Giese et ses collaborateurs ont démontré que lors de réactions de transfert d'hydrogène, l'addition de l'hydrure peut conduire à une importante diastéréosélectivité de 49 :1 en faveur du produit de relation *anti* tel que présenté à l'équation (6).⁴⁶



L'étendue des réactions radicalaires s'est développée par l'utilisation d'acides de Lewis mono⁴⁷-et bidentates^{18,48} ainsi que par la complexation du solvant⁴⁹ et la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires.⁵⁰ Des résultats récents montrent que le contrôle par l'approche du réactif en employant des acides de Lewis chiraux est aussi possible en chimie radicalaire.⁵¹ Les prochaines sections seront consacrées à la stéréoinduction-1,2 et à l'utilisation d'acides de Lewis bidentates lors de réduction radicalaire afin de mimer l'effet endocyclique.

2.1.1 Stéréosélectivité d'un système radicalaire acyclique

Notre laboratoire de recherche s'est particulièrement intéressé à établir une induction de chiralité dans des systèmes où le radical se situe en α d'un ester et d'un centre stéréogénique portant un groupement électroattracteur Y (i.e. OMe, OH et F).^{17a,b} Ces radicaux peuvent être obtenus par le clivage homolytique d'un halogénure (X = I ou Br) ou d'un phénylsélénure. Les premiers résultats ont démontré qu'il était possible d'induire une chiralité par voie radicalaire avec un composé tel l'ester α -bromo- β -hydroxylé. Effectivement, lorsque soumis à des conditions radicalaires, ce bromo-ester conduit au produit de relation *anti* avec une excellente sélectivité de 32 :1 tel qu'illustré à l'équation (7).^{17a}

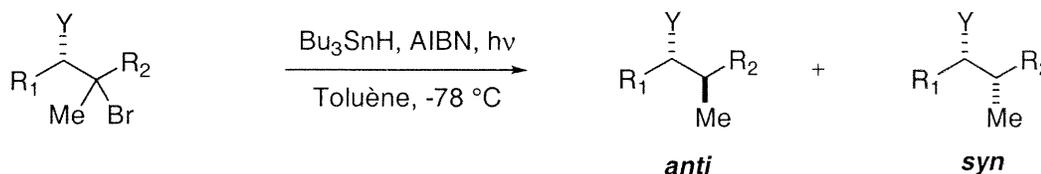


De façon à vérifier si le résultat obtenu précédemment peut s'appliquer de manière générale à différents substrats, l'effet des substituants (R_1 , R_2 et Y) sur des dérivés de l'ester α -bromo- β -méthoxylé a été étudié. Les résultats obtenus par notre laboratoire sont présentés au tableau 11. Ainsi, la sélectivité *anti* peut être augmentée de manière significative lorsqu'un atome électro-négatif comme l'oxygène ou le fluor se trouve au centre stéréogénique (Y) en α du radical (entrées 1 et 2, tableau 11).^{17b} Lorsque l'on modifie la nature du groupement (Y) par un groupement donneur tel un méthyle, une forte diminution du rapport diastéréosélectif (2 : 1) est obtenue (entrée 3).

Dans un autre ordre d'idée, si la fonction ester est modifiée par un groupement ne permettant pas la résonance du radical généré au cours de la réaction, aucune sélectivité n'est alors observée (entrée 4).^{17a} Également, il est à noter qu'une excellente diastéréosélectivité est limitée aux substrats portant un groupement R_1 aromatique ou stériquement encombré.^{17b} Il est démontré par les entrées 5 et 6 du tableau 11 que les rapports diastéréosélectifs *anti* : *syn* sont nettement diminués lorsque R_1 est de plus petite taille, comme un groupement *isopropyle* ou *éthyle*. Nous pouvons également ajouter que ces réactions sont sous contrôle cinétique, puisqu'une diminution des diastéréosélectivités est observée lorsque la température de la réaction augmente. Ainsi des ratios de 11 : 1 favorisant le diastéréoisomère *anti* sont obtenus à une température de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ comparativement à des ratios de 32 : 1 à une plus basse température de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (entrées 7 et 1).^{17a}

Afin d'appuyer les observations retenues précédemment, un modèle d'état de transition a donc été proposé pour la formation de façon majoritaire du produit *anti* (figure 8).¹⁷ Dans ce modèle, des effets de nature stérique et électronique contribuent à la stabilisation du radical.

Tableau 11 : Effet des substituants R₁, R₂ et Y des α-bromo esters sur la sélectivité des réactions de transfert d'hydrogène.^{17a,b}

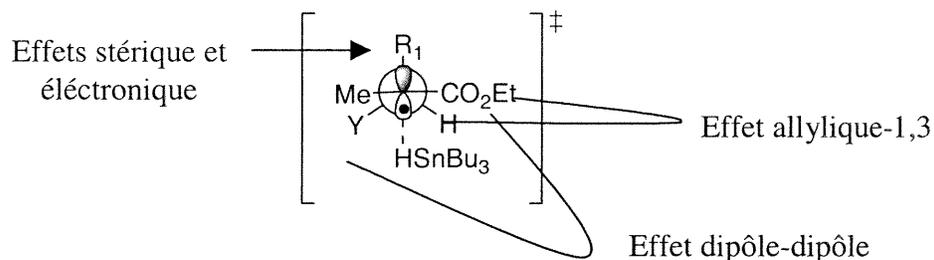


Entrée	R ₁	R ₂	Y	T (°C)	Ratio <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	Ph	CO ₂ Et	OMe	-78	32 : 1
2	Ph	CO ₂ Et	F	-78	20 : 1
3	Ph	CO ₂ Et	Me	-78	2 : 1
4	Ph	CH ₂ OAc	OMe	-78	1 : 1
5	<i>i</i> -Pr	CO ₂ Et	OMe	-78	8 : 1
6	Et	CO ₂ Et	OMe	-78	1.5 : 1
7	Ph	CO ₂ Et	OMe	-10	11 : 1

Dans ce conformère, le radical possède une géométrie sp² donc d'un point de vue stérique cet état de transition devrait être favorisé puisque les interactions allyliques-1,3 sont minimisées. Ajoutons que lorsque R₁ est un groupe encombré, des interactions stériques secondaires devraient être minimisées si le lien C-R₁ est orthogonal au plan du radical. D'un point de vue électronique, deux contributions importantes font en sorte que cet état de transition soit favorisé. Premièrement, l'opposition de la fonction ester au groupement méthoxy permet de réduire les répulsions électrostatiques intramoléculaires. Un deuxième effet électronique envisageable implique une interaction entre le radical et le lien C-R₁ ce qui a pour conséquence de diminuer l'énergie de l'état de transition. Le radical ayant une orbitale moléculaire (SOMO) de basse énergie peut être stabilisé par hyperconjugaison par la fonctionnalité qui possède l'orbitale moléculaire (HOMO) de plus haute énergie, soit le meilleur donneur d'électrons R₁ (alkyle) vs OMe. Cette stabilisation est possible lorsque le lien C-R₁ est parfaitement aligné avec l'orbitale p du radical. L'attaque de l'hydrure se fera par la face inférieure du radical puisqu'elle correspond à la

face la moins encombrée et ce, avec un angle de 180° par rapport à l'orbitale p pour donner les produits de réduction radicalaire majoritairement *anti*.

Figure 8 : État de transition proposé pour l'obtention du produit majoritaire *anti*.¹⁷



Une autre observation importante de notre groupe de recherche réside dans la grande différence de diastéréosélectivité obtenue lors de la réduction radicalaire entre un modèle cyclique et acyclique (schéma 15).^{17b} Lorsque le composé acyclique est réduit un rapport *anti* :*syn* de 1.1 : 1 est observé. Par contre lorsqu'il y a un cycle adjacent aux groupements R_1 et OMe afin de former un dérivé tétrahydrofuranyle analogue au composé acyclique, une hausse importante de sélectivité (12 : 1) est alors observée en faveur du produit *anti*. Ce phénomène a donc été nommé comme étant l'« effet exocyclique » par notre laboratoire.^{17b,c}

Afin de comprendre l'origine de cette hausse de sélectivité, nous avons préparé un certain nombre d'esters α -halogénés cycliques et acycliques et étudié leurs réductions sous conditions radicalaires.^{17b} Il a été démontré par cette étude que l'augmentation de la sélectivité *anti* dans les réductions radicalaires sur ces composés provenait principalement de la présence d'un cycle adjacent au radical (« effet exocyclique »). L'hypothèse mécanistique s'explique par le fait que la présence du cycle exo au radical contribue à empêcher la rotation du lien parallèle au radical. La face supérieure est ainsi partiellement bloquée par un hydrogène du cycle qui se place au-dessus de l'orbitale portant le radical (figure 9).^{17c} La face inférieure devient la plus dégagée à l'attaque de l'hydrure pour mener au produit majoritaire *anti*. Inspiré par ces résultats, nous avons étudié la possibilité

d'utiliser des acides de Lewis pour permettre de recréer cet effet exocyclique en formant ainsi un cycle temporaire analogue à celui obtenu avec le dérivé tétrahydrofuranyle et des résultats grandement concluants ont été obtenus.¹⁹

Schéma 15 : Effet exocyclique^{17b}

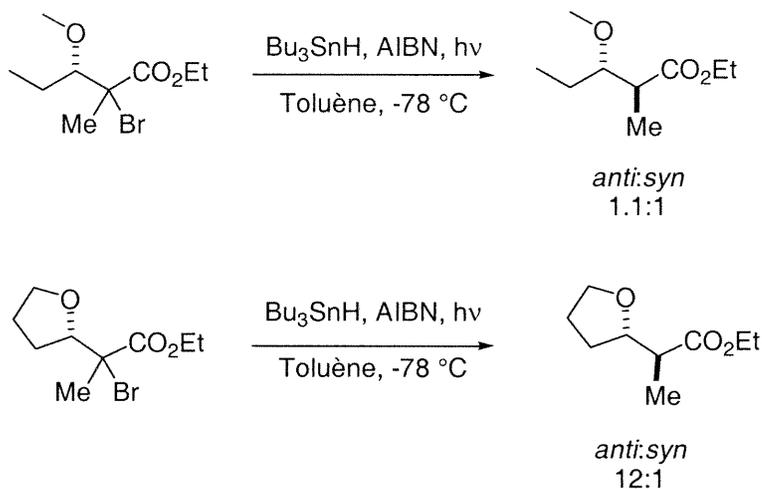
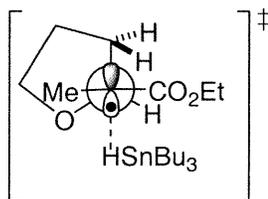
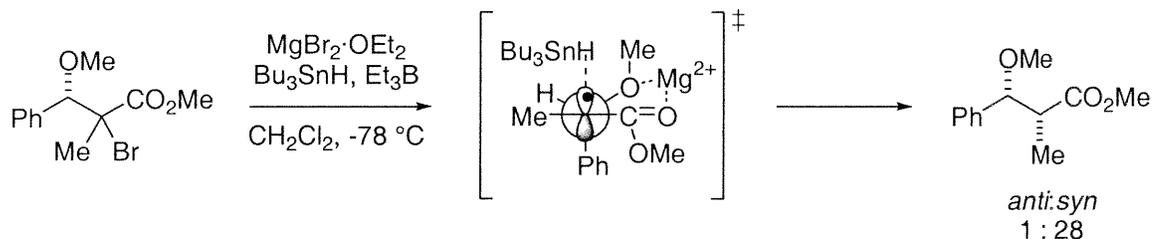


Figure 9 : État de transition proposé pour l'effet exocyclique^{17c}



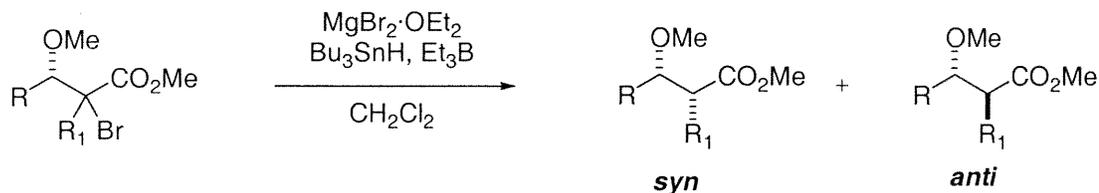
En utilisant des acides de Lewis de nature bidentate, nous nous sommes questionnés à savoir s'il serait possible d'inverser la sélectivité faciale de la réaction de réduction radicalaire en ramenant les groupements ester et méthoxy synclinaux.^{18a} Comme il est illustré au schéma 16, la face supérieure d'un tel modèle serait dégagée et l'hydrure d'étain pourrait attaquer préférentiellement de ce côté pour donner le produit majoritaire *syn*.

Schéma 16 : État de transition proposé pour l'effet endocyclique; inversion de la sélectivité lors du transfert d'hydrogène par utilisation d'acide de Lewis.^{18a}



Des études ont donc été réalisées en utilisant des esters α -bromo- β -méthoxylé en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et les résultats obtenus sont présentés au tableau 12.^{18a} Comme nous pouvons l'observer, la réduction de tels substrats en présence d'un acide de Lewis bidentate permet de renverser les sélectivités comparativement aux résultats obtenus auparavant dans un système de non chélation (tableau 11). Le produit obtenu majoritairement est l'isomère *syn* avec d'excellentes diastéréosélectivités faciales (entrées 1 à 5, tableau 12). De façon similaire à la réaction sans acide de Lewis qui démontre une sensibilité à la température, la réduction sous le contrôle de la chélation procède avec des diastéréosélectivités *syn* plus élevées à plus basses températures; 8 :1 à 0 °C et 28 :1 à -78 °C (entrée 5). Il est à noter que la nature du substituant R présente peu d'effet sur la réduction puisque les groupements alkyles primaires, secondaires et tertiaires donnent tous des ratios ~30 :1 (entrées 1 à 4). Le tableau 12 montre aussi que les substituants alkyles primaires, secondaires et tertiaires en R_1 sont bien tolérés (entrées 5 à 7) et que seulement de faibles augmentations de ratios sont observées quand l'encombrement stérique en R_1 est plus importante. Le concept représentant ces résultats a été nommé « effet endocyclique » puisque le radical se retrouve à l'intérieur d'un cycle temporairement formé.^{18a}

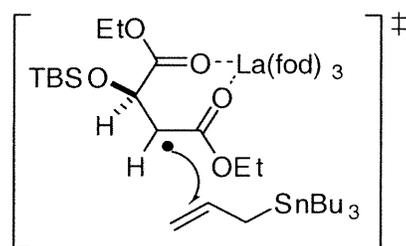
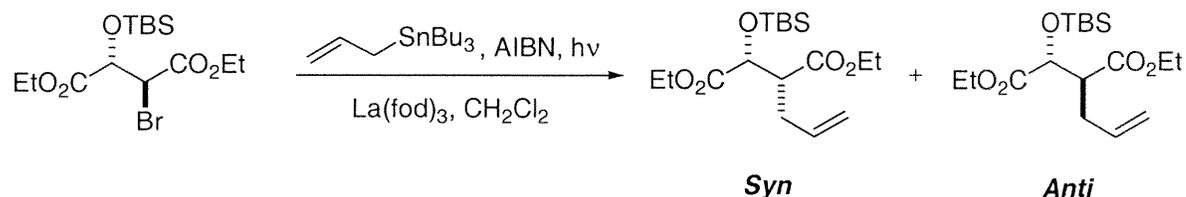
Tableau 12 : Effet de la substitution en C-2 et C-3 des α -bromoesters lors de la réaction de transfert d'hydrogène en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$.^{18a}



Entrée	R	R ₁	T (°C)	Ratios
				<i>syn</i> : <i>anti</i>
1	Me	Me	0	27 : 1
2	<i>i</i> -Pr	Me	0	32 : 1
3	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Me	0	27 : 1
4	<i>t</i> -Bu	Me	0	33 : 1
5	Ph	Me	-78	28 : 1
6	Ph	<i>i</i> -Pr	-78	84 : 1
7	Ph	<i>t</i> -Bu	-78	64 : 1

Plusieurs autres groupes de recherche ont eux aussi démontré que l'effet endocyclique peut être utilisé dans le but d'augmenter la diastéréosélectivité faciale en présence de complexes bidentates. Nagano et ses collaborateurs ont trouvé que l'allylation du diéthyl-2-bromo-3-(*t*-butyldiméthylsiloxysuccinate) était non sélective en absence d'acide de Lewis (tableau 13).⁵² Par contre un bon niveau de stéréocontrôle favorisant le produit *syn* a été obtenu lorsque le substrat a été allylé en présence de 1.1 équivalent de $\text{La}(\text{fod})_3$. L'état de transition proposé dans un tel cas est représenté au tableau 13 et implique un cycle à sept membres formé par la chélation des deux fonctions esters.

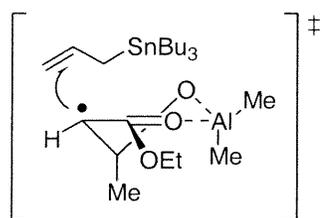
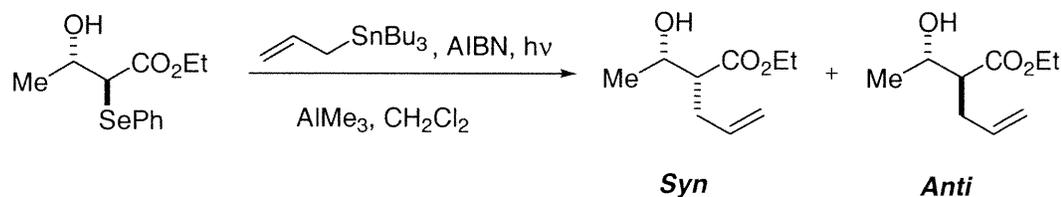
Tableau 13: Allylation du diéthyl-2-bromo-3-(*t*-butyldiméthylsiloxysuccinate en présence de La(fod)₃; effet endocyclique.⁵²



La(fod) ₃	Ratios <i>syn :anti</i>	Rendement (%)
Aucun	1.1 : 1	57
1.1 équiv.	11 : 1	63

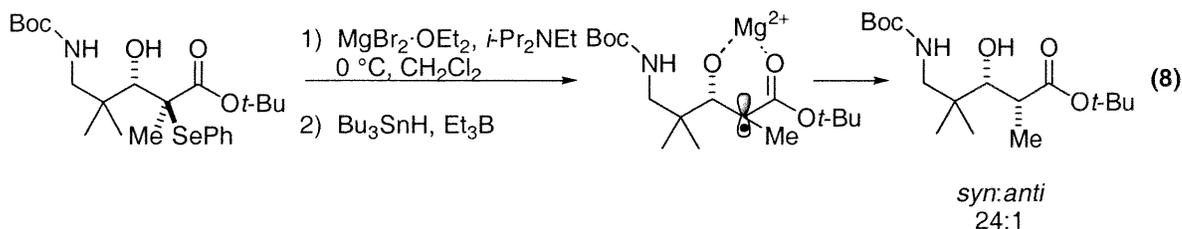
Renaud et ses collaborateurs ont par ailleurs rapporté des résultats d'allylations de β -hydroxyesters hautement stéréosélectives.⁵³ Un excellent degré de diastéréosélectivité a été obtenu avec le butyrate d'éthyl-3-hydroxy-2-phénylsélanyle en présence de 1.1 équivalent de AlMe₃. L'état de transition du tableau 14, implique un chélate à six membres et explique la bonne sélectivité *anti* obtenue. Il est à noter qu'en absence d'acide de Lewis, un faible ratio de 1.7 : 1 a été observé pour ce substrat (tableau 14).

Tableau 14 : Allylation de β -hydroxyesters en présence de AlMe₃; effet endocyclique⁵³



AlMe ₃	Ratios <i>syn :anti</i>	Rendement (%)
Aucun	1 : 1.7	98
1.1 équiv.	1 : 20	97

Tout en poursuivant l'étude de l'utilisation d'acide de Lewis en chimie radicalaire dans le but de mimer l'effet endocyclique, notre groupe de recherche s'est attardé sur des systèmes δ -amino- β -hydroxyesters.¹⁹ La réduction radicalaire de tels esters en présence de $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ a permis d'obtenir de façon majoritaire le produit de réduction *syn* dans un ratio *syn* / *anti* = 24 : 1 tel que représenté à l'équation (8). Malgré la présence de la fonction amine pouvant compétitionner avec l'ester lors de la formation du complexe, le $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ semble avoir une plus grande affinité pour le carbonyle de l'ester.



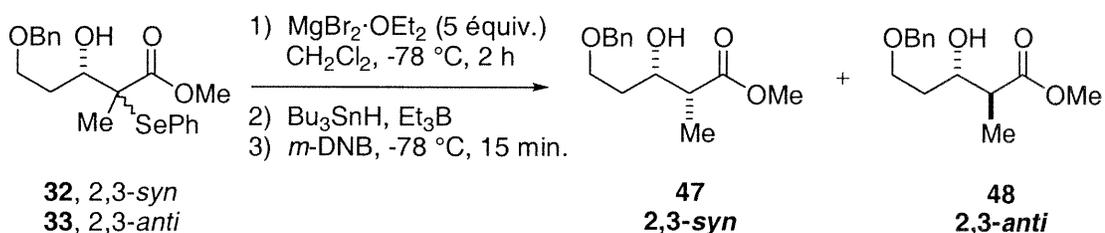
Comme ce même acide de Lewis est utilisé dans notre stratégie de synthèse en tandem de motif propionate, nous désirions voir si des résultats tout aussi encourageants pouvaient être obtenus à partir l'ester δ -benzyloxy- β -hydroxy **23**. La prochaine section s'attardera donc sur les résultats obtenus lors de la réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama.

2.2 Optimisation des conditions de la réaction de réduction radicalaire

La seconde étape de la séquence en tandem impliquant la réaction de transfert d'hydrogène d'un radical libre a ensuite été évaluée en présence du même acide de Lewis utilisé précédemment pour l'aldolisation de Mukaiyama, soit le $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$. Comme il est illustré au tableau 15, le sélénure *anti* **23**, produit majoritairement formé lors de l'aldolisation de Mukaiyama, a été réduit à des températures de -78 °C et -30 °C, en présence d'un excès de $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ (5-7 équiv.), avec Bu_3SnH (2 équiv.) en utilisant la Et_3B (0.2 équiv.), comme initiateur. Pour chacun des deux cas d'excellents ratios *syn* : *anti* de 100 : 1 et de 70 : 1 ont été obtenus respectivement et ce avec de bons rendements (entrées 1-2, tableau 15).

MgBr₂•OEt₂. Comme il avait été mentionné à l'équation (4), deux épimères en C-2 avaient été obtenus lors de l'aldolisation de Mukaiyama. Ces deux diastéréoisomères sélénés, **32** et **33**, nous ont donnés des sélectivités différentes au niveau de la réduction radicalaire. Effectivement le sélénure *syn* **32** a quant à lui mené à des ratios de 10 :1 en faveur du diastéréoisomère de réduction *syn* (entrée 1, tableau 16). Pour ce qui est du sélénure *anti* **33**, d'excellentes sélectivités de >>20 :1 ont été observées (entrée 2). Dans ce cas précis, la présence unique du diastéréoisomère de réduction *syn* a été observable par RMN ¹H.

Tableau 16 : Réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama sélénés 32 et 33.

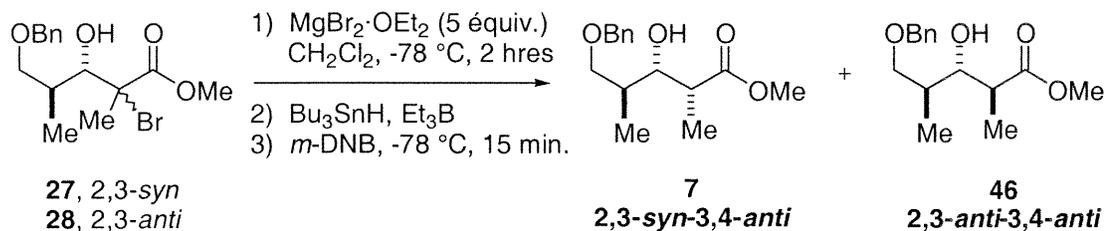


Entr\u00e9e	Relation C-2;C-3	Ratios ^a 47:48	Rendement (%)
1	32, <i>syn</i>	10 :1	79
2	33, <i>anti</i>	>>20 :1	85

^a Ratios d\u00e9termin\u00e9s par analyse RMN ¹H

Les m\u00eames conditions r\u00e9actionnelles que celles pr\u00e9c\u00e9demment optimis\u00e9es pour les compos\u00e9s s\u00e9l\u00e9n\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s pour la r\u00e9duction radicalaire des α -bromo esters **27** et **28**. Pour cette s\u00e9rie, la r\u00e9duction de l'isom\u00e8re *anti*-bromure **28** a donn\u00e9 une s\u00e9lectivit\u00e9 *syn* :*anti* sup\u00e9rieure \u00e0 celle de l'isom\u00e8re *syn*-bromure **27** (>50 :1 vs 10 :1, entr\u00e9es 1 et 2, tableau 17) comme il est illustr\u00e9 au tableau 17. Des r\u00e9sultats semblables avait \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s lors de la l'allylation des esters α -iodo- β -m\u00e9thoxyl\u00e9 avec l'allyle de tributyl\u00e9tain en pr\u00e9sence de MgBr₂•OEt₂, o\u00f9 l'iodure *anti* a donn\u00e9 des ratios de 30 :1 comparativement \u00e0 des ratios de 5 :1 dans le cas de l'iodure *syn*.^{18e} Ces r\u00e9sultats sont \u00e9galement comparables \u00e0 ceux obtenus pr\u00e9c\u00e9demment avec les compos\u00e9s s\u00e9l\u00e9n\u00e9s n'ayant pas de centre chiral en C-4 (tableau 16).

Tableau 17 : Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama bromés 27 et 28.

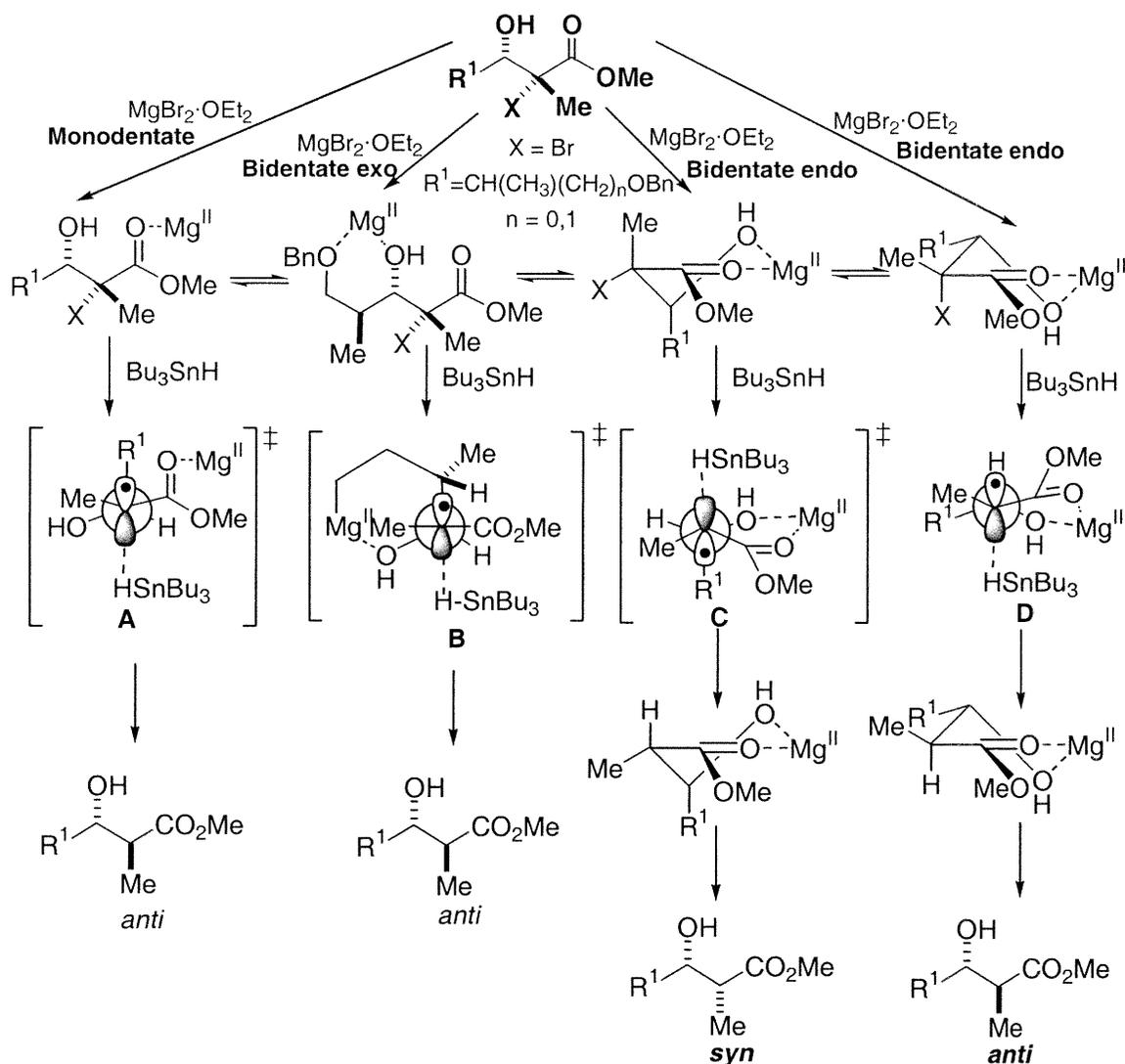


Entrée	Relation C-2;C-3	Ratios ^a 7:46	Rendement (%)
1	27 ; <i>syn</i>	10 : 1	76
2	28 ; <i>anti</i>	>50 : 1	83

^a Ratios déterminés par analyse GC

Puisque les substrats possédant plus d'un site basique peuvent interagir de différentes façons avec des acides de Lewis, la formation de plus d'un complexe dans de tels processus devraient être pris en considération.^{18c} Ceci signifie que pour ce qui est du bromure *syn* **27**, une plus grande compétition entre la formation du complexe bidentate endocyclique et des complexes monodentate et bidentate exocyclique est présente (schéma 17). Nous pouvons également proposer que lors de la formation du complexe bidentate endocyclique, un équilibre entre deux types de forme bateau croisé peut se présenter, dont l'un favorise l'obtention du produit de réduction *syn* désiré **7** et l'autre, le produit *anti* **46** non désiré. La différence entre ces conformères réside dans la position du groupement X = Br et la chaîne alkyle $\text{R}_1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OBn}$ comme illustré par **A** et **B** au schéma 17. L'état de transition **C**, d'un point de vue électronique, devrait être favorisé puisque le radical pauvre en électrons serait plus fortement stabilisé, par hyperconjugaison, par le recouvrement du lien C-R (R = alkyle) dans **C** que par le lien C-H dans **D**. Dans le cas du bromure *anti*, l'équilibre des conformères serait nettement déplacé vers le complexe bidentate endocyclique menant ainsi à d'excellentes sélectivités.

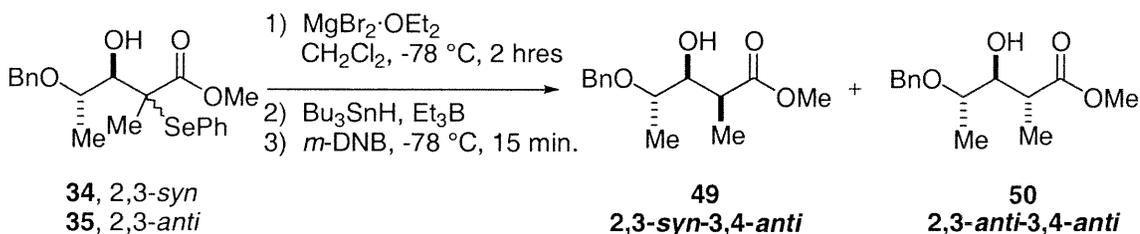
Schéma 17 : Contrôle de la chélation en chimie radicalaire.



De la même façon, les réductions radicalaires des phénylsélénures **34** et **35** ainsi que des bromures **38** et **39** ont été effectuées à une température de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pour la série des phénylsélénures, deux diastéréoisomères épimériques en C-2 ont été obtenus lors de l'aldolisation de Mukaiyama soit le *syn*-**34** et le *anti*-sélénure **35**. Ces deux isomères étant séparables par chromatographie éclair, la réaction de transfert d'hydrogène a été effectuée sur chacun d'eux en présence de MgBr₂•OEt₂. Pour les sélénure *syn* **34** et *anti* **35**, d'excellent ratios de $>30:1$ ont été obtenus favorisant le produit majoritaire de réduction *syn* **49** (tableau 18). Ces résultats indiquent que dans un tel système la formation du chélate à six membres entre le groupement hydroxyl et la fonction carbonyle de l'ester semble être

favorisée par rapport à la formation du chélate à cinq membres entre ce même groupement hydroxyl et la fonction éther benzylique.

Tableau 18 : Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama sélénés 34 et 35.



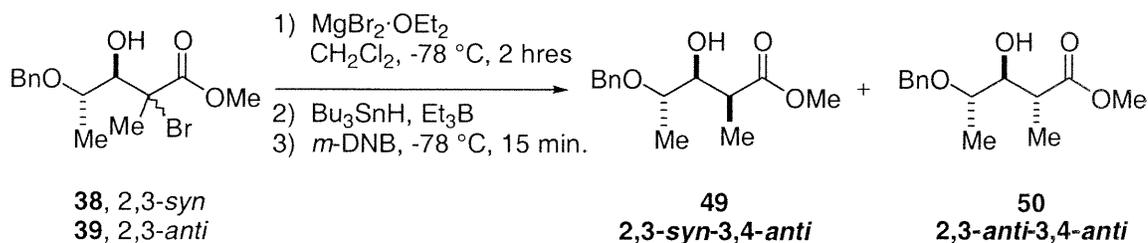
Entrée	Relation C-2;C-3	Ratios ^a 49:50	Rendement (%)
1	34; <i>syn</i>	>30 :1	71
2	35; <i>anti</i>	>30 :1	74

^a Ratios déterminés par analyse GC

La réaction de réduction radicalaire sous le contrôle de la chélation a également été effectuée avec la série des bromures **38** et **39** et des ratios de >30 :1 en faveur du produit de réduction *syn* **49** (tableau 19) ont été obtenus dans les deux cas. Ces résultats sont comparables avec ceux obtenus précédemment dans la série des phénylsélénures.

Notons que pour chacune des deux séries (sélénée et bromée), la stéréochimie au centre C-2 ne semble pas avoir d'importance sur l'issue stéréochimique de la réaction de réduction radicalaire. Ceci pourrait être expliqué par le fait que la formation du chélate bidentate endocyclique à six membres semble grandement favorisé par rapport à la formation du chélate monodentate et du chélate bidentate exocyclique à cinq membres lorsque $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ est utilisé comme acide de Lewis (voir schéma 17, $n = 0$).

Tableau 19 : Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama bromés 38 et 39.



Entrée	Relation C-2;C-3	Ratios ^a 49 :50	Rendement (%)
1	38 ; <i>syn</i>	>30 :1	83
2	39 ; <i>anti</i>	>30 :1	80

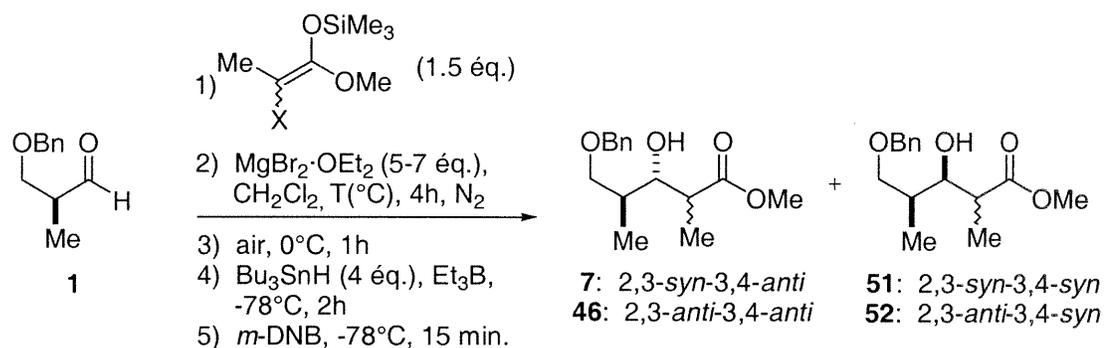
3. Réactions en tandem

Avec les excellents résultats obtenus lors des réactions de Mukaiyama et de transfert d'hydrogène, nous étions maintenant en mesure d'étudier la séquence en tandem impliquant à la fois des processus anionique et de radicaux libres, vers la formation du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*. Il fallait maintenant vérifier s'il était possible d'effectuer à la fois ces deux réactions consécutivement en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$.

Les premiers essais faisant intervenir les deux séquences réactionnelles en tandem en utilisant le β -benzyloxyaldéhyde **1** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ se sont avérés difficiles à reproduire au niveau du rendement et de la sélectivité lors de la réduction radicalaire. Nous avons donc proposé que la durée de la réaction (4 h) sous atmosphère inerte (N_2) dans la première étape de la séquence aurait causé une dissipation de l'oxygène, lequel est nécessaire à l'initiation et au maintien de la réduction radicalaire en chaîne par la Et_3B . Une modification des conditions réactionnelles s'avèrait donc nécessaire. Nous avons donc soumis le mélange réactionnel au contact de l'air (O_2) pendant une heure avant d'initier l'étape de réduction radicalaire. Cette simple modification apportée au protocole a permis

d'assurer la reproductibilité de ce processus en tandem. Ainsi, deux nouveaux centres stéréogéniques ont été introduits avec d'excellentes diastéréosélectivités en faveur du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* et ce avec de bons rendements à partir du β -benzyloxyaldéhyde **1** (tableau 20). Il faut mentionner également que l'utilisation d'un excès de Bu_3SnH (4 équiv.) est nécessaire au bon fonctionnement de la réaction dû à la présence d'autres espèces pouvant être réduites dans le milieu réactionnel comme par exemple l'ester SePh provenant de l'acétale de cétène silylé ainsi que l'aldéhyde résiduel.

Tableau 20 : Résultats obtenus lors de la séquence en tandem impliquant les réactions de Mukaiyama et de réduction radicalaire à partir du β -benzyloxyaldéhyde **1 en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$.**



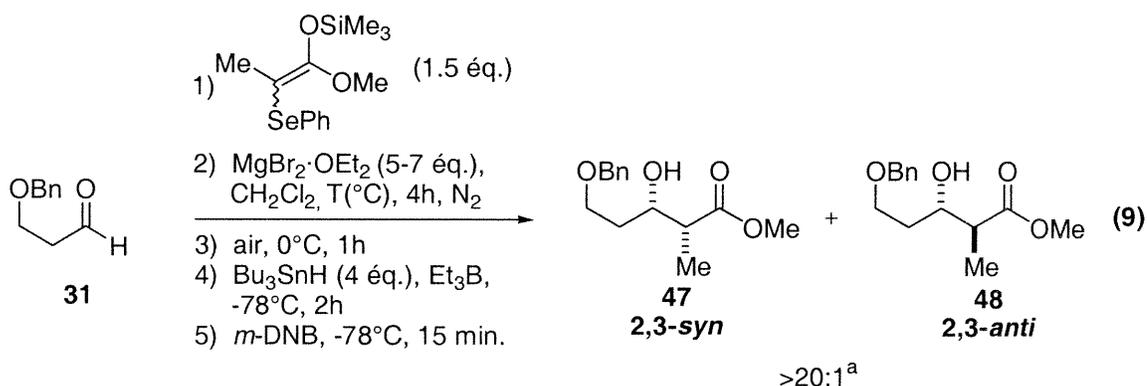
Entrée	Acétale de cétène	T ($^{\circ}\text{C}$)	Ratios ^a 7 : 46 : 51 : 52	Rendement (%)
1	3, X = SePh	-30	20 : 1 : 0 : 0	n.d.
2	3, X = SePh	-60	>50 : 1 : 0 : 0	70
3	4, X = Br	-60	10 : 1 : 0 : 0	68

^a Ratios déterminés par analyse GC

Comme nous l'avons vu au tableau 5 de la section 1.2.1, l'aldolisation de Mukaiyama était obtenue avec de meilleurs rendements à une température de -30°C . Un des essais de la réaction en tandem fut d'effectuer la première étape à cette température de -30° . La réduction radicalaire a suivi cette première étape dans les conditions habituelles optimisées. Comme représenté à l'entrée 1 du tableau 20, des sélectivités de 20 : 1 : 0 : 0 en faveur de l'isomère *syn* **7** sont observées lors de cette séquence réactionnelle. Nous

pouvons observer que lors de l'utilisation de l'acétale de cétène silylé séléné **3** (entrée 2, tableau 20) à une température de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, d'excellentes diastéréosélectivités de $>50:1:0:0$ sont obtenues en faveur du propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* **7** avec un bon rendement pour les deux étapes. Il est à noter que les produits de réduction **51** et **52** provenant des produits d'aldol *syn* n'ont pas été observés lors des réactions en tandem. Lors de l'utilisation de l'acétale de cétène silylé bromé **4** comme nucléophile lors de la première étape de cette séquence en tandem, un faible ratio de $10:1:0:0$ (entrée 3) en faveur du diastéréoisomère de réduction *syn* **7** a été obtenu. Nous pouvons attribuer cette plus faible sélectivité à la présence du diastéréoisomère *syn*-bromure en quantité majoritaire par rapport au diastéréoisomère *anti*-bromure lors de la séquence en tandem. Comme il a été mentionné à la section 2.1.2 dans le cas des bromures, l'isomère de stéréochimie *syn*-bromure se réduit de façon moins diastéréosélective donnant ainsi de plus faibles ratios en faveur du produit de réduction *syn*.

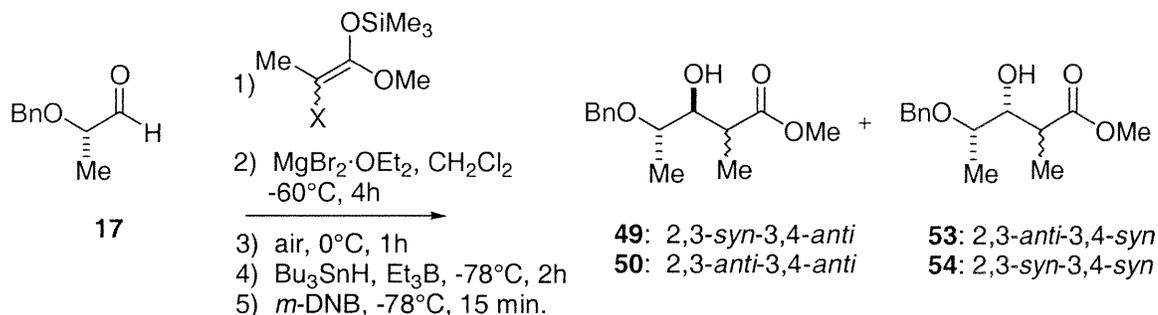
La séquence en tandem a également été effectuée à partir de l'aldéhyde achiral **31**, soit le benzyloxypropanal. De bonnes sélectivités de $>20:1$ ont été obtenus lors de cette séquence. Ces résultats sont présentés à l'équation (9).



^a Ratios d\u00e9termin\u00e9s par analyse RMN ^1H

Le processus en tandem a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9 en utilisant l' α -alkoxyald\u00e9hyde chiral **17** comme produit de d\u00e9part de la s\u00e9quence en tandem. C'est en appliquant les m\u00eames conditions optimis\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment qu'il nous a \u00e9t\u00e9 possible d'obtenir d'excellents r\u00e9sultats pour la formation du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* **49** \u00e0 partir d'un tel syst\u00e8me en une seule \u00e9tape (tableau 21).

Tableau 21 : Résultats obtenus lors de la séquence en tandem impliquant les réactions de Mukaiyama et de réduction radicalaire à partir de l' α -benzyloxyaldéhyde 17 en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$.



Entrée	Énoxysilane	T ($^\circ\text{C}$)	Ratios ^a				Rendement (%)
			49	50	53	54	
1	3, X = SePh	-60	50	:1	:0	:0	65 ^b
2	4, X = Br	-60	100	:1	:0	:0	69

^a Ratios déterminés par analyse GC; ^b Après une première chromatographie éclair, le mélange a été traité avec TBAF dans le THF afin de cliver le groupement triméthylsilylé éther en C-3

En utilisant l'acétale de cétène silylé séléiné **3**, d'excellents ratios ont été obtenus en faveur du produit désiré **49** (entrée 1, tableau 21). Il est à noter que dans ce cas bien précis, un traitement différent s'avère nécessaire à l'obtention de bons rendements. Effectivement, comme il a été mentionné à la section 1.2.1, lors de l'aldolisation de Mukaiyama nous observons la formation de 25% d'un produit portant un éther triméthylsilylé en C-3. La réduction radicalaire de ce produit silylé donne de bons ratios en faveur du diastéréoisomère de réduction *syn* et afin de récupérer le produit portant un alcool en C-3, un traitement avec TBAF dans le THF s'est montré efficace pour cliver ce groupement TMS. Cette déprotection doit se faire après une première chromatographie éclair en utilisant comme éluant de l'hexane à 100% afin d'éliminer l'excès de Bu_3SnH . L'ajout de TBAF dans le mélange réactionnel brut s'est avéré inefficace dû à l'affinité du fluorure pour l'étain.

Une meilleure alternative à ce traitement fastidieux consiste en l'utilisation de l'acétale de cétène silylé bromé **4** puisque d'excellents ratios sont obtenus (100 :1) en faveur du propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* **49** et ce, avec un bon rendement (entrée 2, tableau 21). Aucune formation de produit silylé en C-3 n'est observé dans ce cas, ce qui rend la réaction plus intéressante et moins complexe.

Comparativement à la série des β -alkoxyaldéhydes, la série des α -alkoxyaldéhydes ne présente pas de diminution de ratios lors de l'utilisation du bromo-énoxysilane lors de la réaction en tandem. Comme il avait été mentionné à la section 2.1.2, aucune différence de diastéréosélectivité n'a été observée entre le *syn*- et le *anti*-bromure (**38** et **39**) ou les phénylsélénures (**34** et **35**). Ces résultats sont maintenus lors de la réaction en tandem. Encore une fois il est possible de conclure que la formation du chélate à 6 membres (entre OH et CO₂Me) est nettement favorisée par rapport à celle du chélate à 5 membres (entre OH et OBn). Ceci revient à dire que le chemin réactionnel endocyclique est favorisé par rapport au chemin réactionnel exocyclique lorsque le MgBr₂•OEt₂ est utilisé comme acide de Lewis lors de la réduction radicalaire.

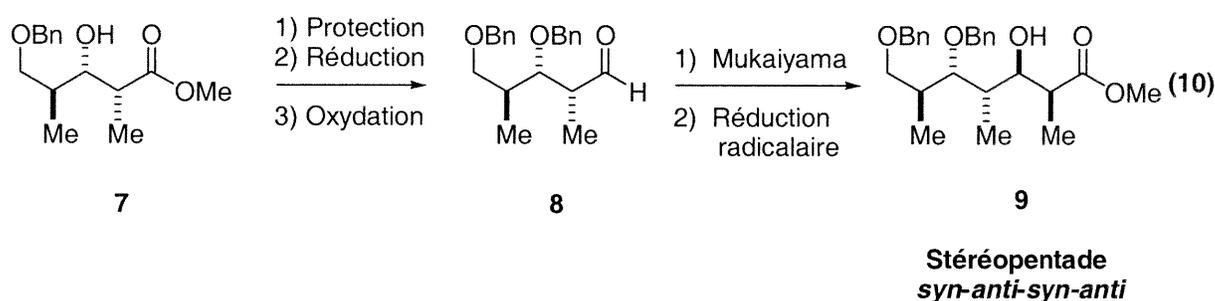
De façon générale, c'est avec succès que les séquences en tandem proposées combinant l'aldolisation de Mukaiyama à la réaction de réduction radicalaire ont permis de généré deux nouveaux centres stéréogéniques à partir d'un centre déjà existant et ce, avec de bonnes diastéréosélectivités et de bons rendements. La séquence en deux étapes offre donc une approche complémentaire et efficace pour la formation du motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*. La prochaine étude sera de vérifier les limites et les applications de cette séquence en tandem dans un processus itératif.

Chapitre 2

Processus itératif menant à la formation de la stéréopentade 2,3-*syn*-3,4-*anti*-4,5-*syn*-5,6-*anti*

1. Introduction

Puisque notre nouvelle méthodologie de synthèse de motifs propionates donne de très bonnes diastéréosélectivités, nous comptons l'utiliser de manière itérative. La réduction de la fonction ester de **7** en aldéhyde nous permettra d'accéder à une série de motifs polypropionates (**10**). Cette perspective est la suite logique de notre approche qui se veut versatile, donc une deuxième séquence en tandem semble être envisageable.

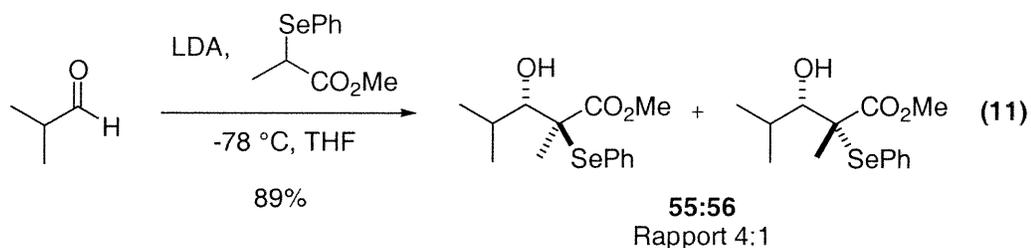


2. Composé modèle

Avant d'entreprendre le processus itératif, nous avons cru bon de préparer un composé modèle plus simple mais ayant les mêmes caractéristiques que l'aldéhyde **8**. Ainsi, le groupement $R = \text{CH}_3(\text{CH})\text{CH}_2\text{OBn}$ (chaîne alkyle) dans l'aldéhyde plus complexe **8** a été remplacé par un groupement $R = i\text{-Pr}$. La stéréochimie *syn* entre le groupement benzyloxy secondaire et le groupement méthyle en α de la fonction aldéhyde a été maintenue. Par l'élaboration de ce modèle, nous souhaitons vérifier si l'induction d'une bonne diastéréosélectivité est possible à partir maintenant d'un substrat possédant un alcool secondaire et ce, tant au niveau de l'aldolisation de Mukaiyama que de la réaction de transfert d'hydrogène en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$. Il sera également intéressant de vérifier si la stéréochimie *syn* entre le groupement méthyle en C-2 et le groupement benzyloxy en C-3 influence la chélation et ainsi, l'issue stéréochimique de la première réaction.

2.1 Synthèse de l'aldéhyde (\pm)-(2*R*,3*S*)-3-benzyloxy-2,4-diméthyl-pentanal **61**

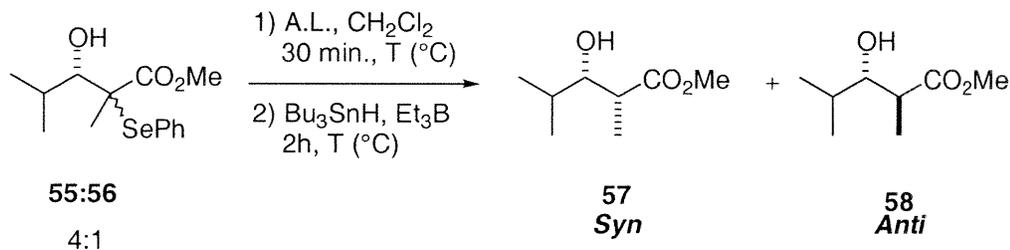
La synthèse de l'aldéhyde (\pm)-(2*R*,3*S*)-3-benzyloxy-2,4-diméthyl-pentanal **61** a débuté par la condensation aldolique entre l'*iso*-butyraldéhyde et le (\pm)-2-phényl-selanyl propionate de méthyle sous des conditions classiques,⁵⁴ soit en présence de LDA à une température de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ comme illustré à l'équation (11).



Cette réaction nous a donné les deux adduits **55** et **56** épimériques en C-2 dans un rapport de 4 :1. Utilisant ensuite la chimie développée dans notre laboratoire, la synthèse s'est poursuivie par une réaction de transfert d'hydrogène sous le contrôle de la chélation du mélange **55** et **56** en présence de Me_3Al à une température de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrée 1, tableau 22).

Il a été possible à partir de cette réaction d'induire une excellente diastéréosélectivité *syn* au niveau des centres C-2 et C-3. Effectivement un seul diastéréoisomère **57** ($\gg 20 :1$) a été observé lors de cette réaction en présence de Me_3Al (entrée 1). Il est à noter que les premiers essais avaient été effectués en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ à une température de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et qu'un faible ratio de 4 :1 avait été obtenu (entrée 2). Le changement pour un acide de Lewis lié de façon covalente au substrat de départ s'est donc avéré concluant.

Tableau 22: Réaction de transfert d'hydrogène des esters 55 et 56 sous le contrôle de la chélation.

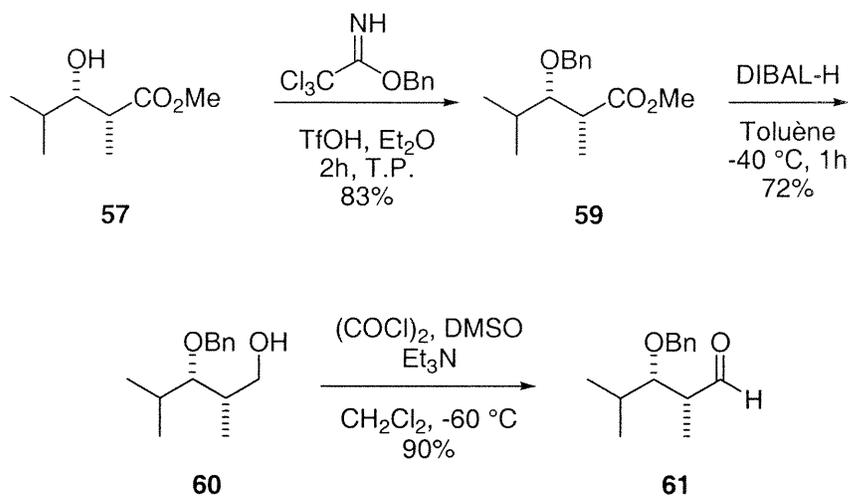


Entrée	A.L.	T (°C)	Ratio ^a	Rendement
			57 :58	(%)
1	Me ₃ Al	-40	>>20 :1	74
2	MgBr ₂ •OEt ₂	-78	4 :1	75

^a Ratios déterminés par analyse RMN ¹H

Les prochaines étapes de la synthèse consistent à protéger le groupement hydroxyl en C-3 par un groupement benzylé afin d'avoir le même système que celui décrit au chapitre 1. Ce groupement benzyle a été introduit en utilisant le trichloroacétimide de benzyle en présence d'acide triflique (schéma 18). Plusieurs méthodes de benzylation plus communes ont été essayées (NaH, BnBr et Ag₂O, BnBr) mais seule la méthode en milieu acide s'est avérée efficace. Le choix de solvant pour cette réaction a été d'une grande importance. La réaction développée par Widmer⁵⁵ se fait normalement dans un mélange CH₂Cl₂:cyclohexane (1 :3) mais comme la benzylation du composé **57** dans ce mélange de solvant ne se produisait pas, nous avons essayé différents solvants et l'éther s'est avéré un bon choix afin d'obtenir le composé benzylé **59**. Ensuite, une réduction de la fonction ester en alcool en utilisant DIBAL-H dans le toluène à -40 °C a été effectuée et l'alcool formé **60** a été oxydé par la méthode de Swern pour donner l'aldéhyde désiré **61** (schéma 18).

Schéma 18 : Formation de l'aldéhyde 61 à partir de l'ester 57.

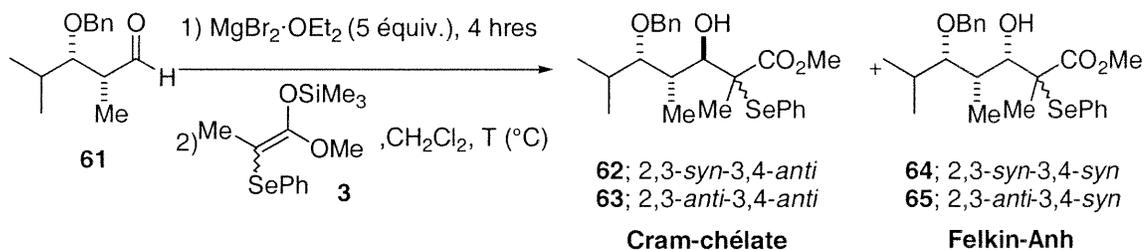


2.2 Optimisation des conditions de l'aldolisation de Mukaiyama

Dans un premier temps, il fallait vérifier si les conditions optimisées au tableau 4 de la section 1.2.1 pouvait s'appliquer à l'aldéhyde modèle **61**. Pour la réaction de Mukaiyama, une pré-complexation entre l'aldéhyde **61** et le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5 équiv.) a été faite à une température de -60 °C avant l'ajout de l'acétale de cétène silylé séléiné **3** (entrée 1, tableau 23). À cette température aucune réactivité n'a été observée entre l'aldéhyde et l'acétale de cétène silylé séléiné **3** en présence de l'acide de Lewis de nature bidentate. Une augmentation de la température à -30 °C a permis d'obtenir un faible rendement de 13% des produits d'addition (entrée 2).

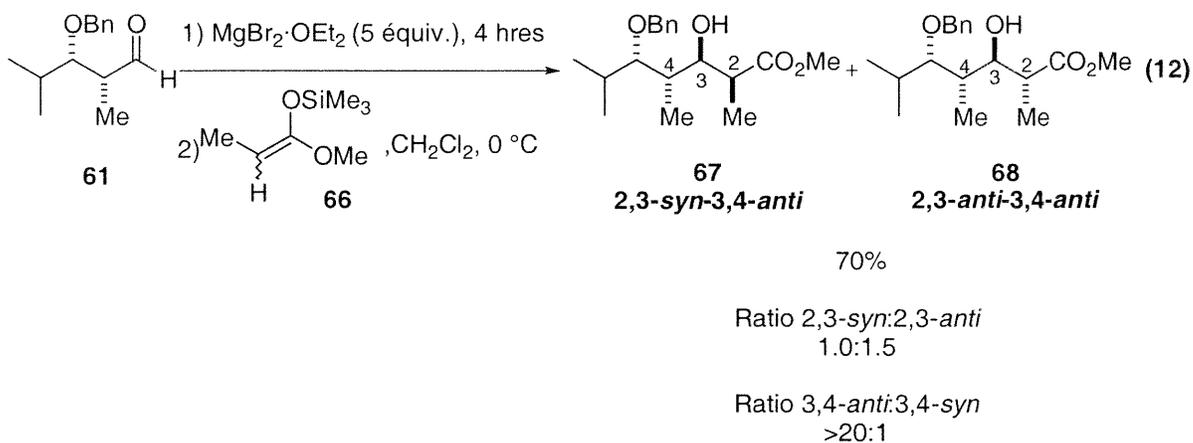
C'est seulement après avoir fait des études RMN ^1H du complexe aldéhyde- Mg^{2+} comme rapportées précédemment à la section 1.3 que nous avons observé que le complexe semblait précipiter à basses températures (-50 et -30 °C). Par contre à une température de 0 °C, il était possible d'observer la formation du complexe désiré par RMN ^1H , le spectre RMN ^1H étant comparable à celui présenté précédemment à la section 1.3. Nous avons donc effectué la réaction de Mukaiyama à une température de 0 °C. Un rendement de seulement 33% a été obtenu, par contre les ratios étaient excellents (>20 :1) en faveur des diastéréoisomères 3,4-*anti* (entrée 3, tableau 23). Notons que deux épimères au centre C-2 ont été obtenus dans un rapport de 1.2 :1.0.

Tableau 23 : Résultats obtenus lors de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **61 et l'acétale de cétène silylé séléiné **3** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$.**



Entrée	Température (°C)	Nombre équiv. Y	Ratios ^a		Rendement (%)
			62 / 63 / 64 / 65	Cram-chélate/ Felkin-Anh	
1	-60	2.0	-----	-----	-----
2	-30	2.0	2.4 / 1.0 / 0 / traces	>20 / 1.0	13
3	0	2.0	1.0 / 1.2 / 0 / traces	>20 / 1.0	33
4	0	6.0	3.0 / 1.0 / 0 / traces	>20 / 1.0	54

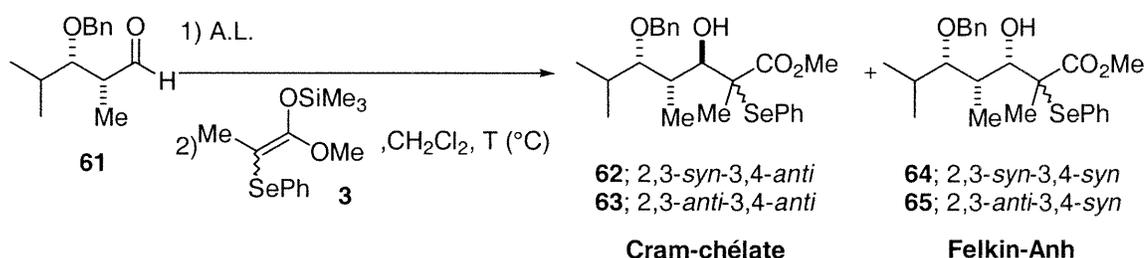
Un questionnement a suivi l'obtention de ces résultats où le rendement reste à améliorer. En effet, le complexe semble se former à 0 °C mais l'approche de l'acétale de cétène silylé face à l'aldéhyde complexé est-elle trop difficile dans un système plus encombré où un centre chiral supplémentaire est ajouté? Pour répondre à cette question, nous avons effectué l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **61** et l'acétale de cétène trisubstitué **66** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5 équiv.) à une température de 0 °C. Un excellent rendement (70%) a été obtenu favorisant la formation des diastéréoisomères d'addition 3,4-*anti* **67** et **68** avec des sélectivités de $\gg 20 : 1$ comme illustré à l'équation (12). Les produits d'addition 3,4-*syn* n'ont pas été observés au cours de cette réaction. Ceci nous a permis de vérifier qu'effectivement le complexe bidentate peut se former puisqu'un contrôle Cram-chélate a été observé et que cet énoate **66** était très réactif vis-à-vis ce complexe. Par contre le contrôle stéréochimique au niveau du centre C-2, déterminé par la face d'attaque de l'énoate, n'est pas élevé, favorisant ainsi le diastéréoisomère 2,3-*anti*-3,4-*anti* **68** dans un faible ratio de 1.5 : 1.0.



Pour expliquer le plus faible rendement obtenu (entrée 3, tableau 23), nous nous sommes demandés si l'acétale de cétène silylé utilisé se décomposait dans le mélange réactionnel et si l'un des deux isomères (*E* ou *Z*) se décomposait et/ou réagissait plus rapidement que l'autre. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons effectué l'aldolisation de Mukaiyama en présence d'un excès d'acétale de cétène silylé, soit en y ajoutant 6 équivalents. En effectuant la réaction à une température de 0°C , une meilleure réactivité que précédemment a été obtenue et 54% d'adduits *anti* ont été récupérés avec d'excellents ratios de $\gg 20:1$ en faveur des produits 3,4-*anti* désirés **62** et **63** (entrée 4, tableau 23). Notons que le rapport épimérique en C-2 est maintenant de 3.0:1.0. Ces résultats laisseraient-ils supposé que l'acétale de cétène silylé de géométrie *Z* serait celui réagissant dans ce contexte mais celui se trouvant en plus faible quantité dans le mélange (1:4) et que l'acétale de cétène silylé de géométrie *E* serait celui qui se décomposerait plus rapidement? Il faut noter que dans le contexte du β -benzyloxyaldéhyde primaire **1**, une forte préférence pour un isomère principal en C-2, **23** avait été observé. Ce résultat avait été obtenu en faisant réagir 1.5 équivalents d'acétale de cétène silylé contenant l'isomère *E* dans un rapport de 4:1 par rapport à l'isomère *Z*, ce qui suggérait que le premier, soit le *E* serait le plus réactif. Pour ce qui est des résultats décrits plus haut avec le β -benzyloxyaldéhyde secondaire **61**, ceux-ci suggèrent donc que le ralentissement de la réaction ait permis une décomposition de l'isomère *E*. Les faibles rendements peuvent s'expliquer par le fait que seul l'acétale de cétène *Z* et une quantité résiduelle de l'acétale de cétène *E* participent à la réaction de Mukaiyama. Ces hypothèses demeurent à vérifier.

Pour remédier à ces problèmes, l'essai de d'autres acides de Lewis étant reconnu pour former des complexes bidentates a été envisagé. L'utilisation de SnCl_4 , de Me_2AlCl et du Et_2BOTf comme acides de Lewis complexant n'a guère donné de meilleurs résultats. En effet, une décomposition de l'aldéhyde a été observée en présence de SnCl_4 à -78°C et seulement 25% de produits de Mukaiyama ont été obtenus avec un mauvais ratio de 4.3 : 1.0 en faveur des adduits *syn* **64** et **65** (entrée 1, tableau 24). Quant à l'utilisation du Me_2AlCl , un excellent rendement a été obtenu (74%) mais une mauvaise diastéréosélectivité de 1.2 : 1.0 favorisant les produits d'addition *anti* **62** et **63** a été observée (entrée 2). L'utilisation du Et_2BOTf n'a pas permis d'obtenir une addition *anti* majoritaire, un ratio de 1.8 : 1.0 en faveur des diastéréoisomères d'addition *syn* a été observé (entrée 3).

Tableau 24 : Résultats de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **61 et l'acétale de cétène silylé sélénié **3** en présence de différents acides de Lewis.**



Entrée	Acide de Lewis	Nombre équiv. A.L.	Ratios ^a 62 / 63 / 64 / 65	Rendement	
				Cram-chélate/ Felkin-Anh	(%)
1	SnCl_4	1.5	1.0 / 0 / 3.0 / 1.3	1.0 / 4.3	25
2	Me_2AlCl	2.5	2.7 / 2.1 / 2.9 / 1.0	1.2 / 1.0	74
3	Et_2BOTf	1.5	2.0 / 1.0 / 2.2 / 3.3	1.0 / 1.8	40

Malgré quelques problèmes non résolus au niveau de l'aldolisation de Mukaiyama, les meilleures conditions se sont avérées à être celles utilisant un excès d'acétale de cétène silylé en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (entrée 4, tableau 23). De meilleurs rendements ont été obtenus dans de telles conditions. Nous avons tout de même poursuivi avec la deuxième étape de la stratégie de synthèse soit la réduction radicalaire.

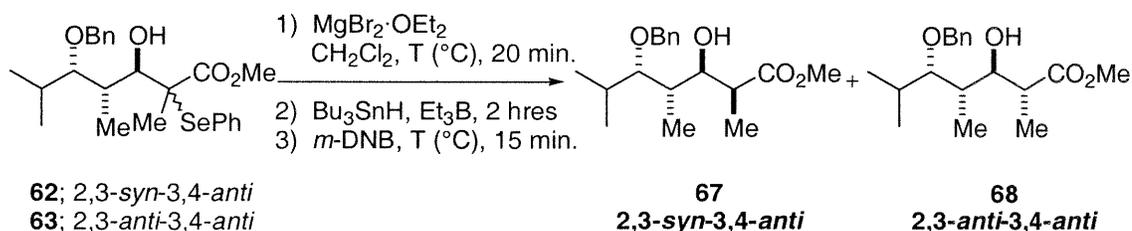
2.3 Optimisation des conditions de la réaction de réduction radicalaire

Selon les conditions développées à la section 2.2 du chapitre 1, la réaction de transfert d'hydrogène des adduits de Mukaiyama **62** et **63** s'est effectuée en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ à une température de $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Une pré-complexation d'une vingtaine de minutes entre le substrat et l'acide de Lewis a été effectuée avant d'initier la réaction. La réduction radicalaire des deux épimères *syn*- et *anti*-sélénures, à cette température, n'ont guère donné les résultats désirés soit les produits de réduction *syn*. Effectivement, comme il est illustré au tableau 25 (entrées 1 et 2), de faibles ratios de 2.2 :1.0 dans le cas de l'isomère *syn* **62** et de 2.7 :1.0 dans le cas de l'isomère *anti* **63** ont été obtenus et ce en faveur du produit de réduction radicalaire *syn* **67**. Comme d'excellents rendements sont obtenus pour ces réactions, l'hypothèse d'une instabilité des complexes formés demeure une possibilité d'explication des faibles ratios obtenus dans un tel système puisque ces complexes semblent plus difficiles à faire dû à un plus grand encombrement stérique comparativement à ceux formés à partir de l'éther de benzyloxy primaire **23**.

C'est pourquoi, nous avons envisagé de faire la réduction radicalaire à des températures plus élevées afin de vérifier si le complexe désiré serait préférablement formé à ces températures. Lorsque nous avons effectué la réaction à une température de $-40\text{ }^\circ\text{C}$, la réduction de l'isomère *syn*-sélénure **62** ne nous a pas donné un meilleur ratio qu'à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ soit de l'ordre de 2.1 :1.0 (entrée 3 vs entrée 1). Par contre avec l'isomère *anti* **63**, il est possible d'observer une légère augmentation de sélectivité *syn* **67** soit de 3.6 :1.0 (entrée 4 vs entrée 2). Puisque les diastéréosélectivités n'étaient toujours pas élevées, nous avons procédé à la réduction radicalaire des deux isomères à une température de $0\text{ }^\circ\text{C}$. Encore une fois de faibles ratios ont été obtenus soit de 2.7 :1.0 et de 2.0 :1.0 pour la réduction radicalaire respective des diastéréoisomères *syn*- et *anti*-sélénures (entrées 5 et 6). Un plus grand équilibre entre le complexe monodentate et/ou le complexe bidentate exocyclique et le complexe bidentate endocyclique peut être à l'origine de ces faibles sélectivités, donnant ainsi une grande quantité de produit *anti* (schéma 17 section 2.1.2). La formation difficile du complexe bidentate avec le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ou sa stabilité par rapport au complexe monodentate pourraient être responsable des faibles diastéréosélectivités observées.

Nous nous sommes donc résignés à essayer d'autres acides de Lewis dans le but de vérifier si la chélation bidentate endocyclique d'acides de Lewis d'aluminium serait plus favorable que ne l'est celle en présence de magnésium. Nous nous sommes tournés vers des acides de Lewis d'aluminium qui sont reconnus pour ce lier de façon covalente à l'alcool en C-3 comparativement à ceux de magnésium. Le complexe bidentate formé à partir de l'aluminium devrait être plus stable. L'utilisation de Me_3Al et de Me_2AlCl comme acides de Lewis complexant n'a pas donné de meilleurs résultats. Effectivement la réduction radicalaire des substrats **62** et **63** en présence de Me_3Al à -78°C , nous a donné de mauvais ratios de 1.1 :1.0 et de 2.7 :1.0 respectivement (entrées 1 et 2, tableau 26). Pour ce qui est de la réduction radicalaire en présence cette fois-ci de Me_2AlCl à une température de -78°C aucune sélectivité n'a été observée dans le cas du sélénuire *syn* **62** par contre le sélénuire *anti* **63** s'est réduit avec une sélectivité de 3.0 :1.0 favorisant le produit de réduction *syn* **67** (entrées 3 et 4).

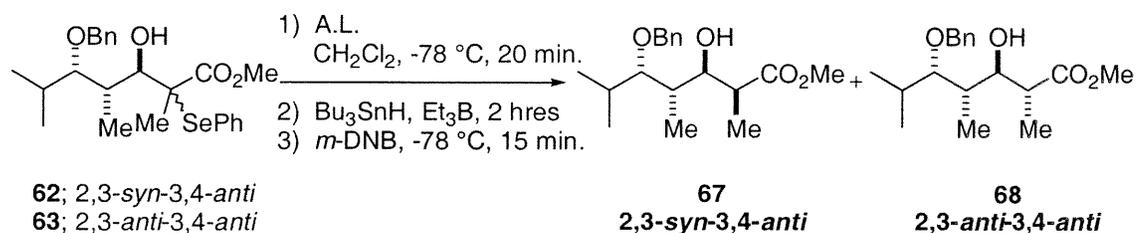
Tableau 25 : Réduction radicalaire des épimères *syn*- et *anti*-sélénuires **62 et **63** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ à différentes températures.**



Entrée	Substrat	Température ($^\circ\text{C}$)	Ratios ^a	Rendement
			67 :68	(%)
1	62 , <i>syn</i>	-78	2.2 :1.0	75
2	63 , <i>anti</i>	-78	2.7 :1.0	68
3	62 , <i>syn</i>	-40	2.1 :1.0	65
4	63 , <i>anti</i>	-40	3.6 :1.0	69
5	62 , <i>syn</i>	0	2.7 :1.0	86
6	63 , <i>anti</i>	0	2.1 :1.0	86

Malheureusement, dû aux problèmes de réactivité lors de l'aldolisation de Mukaiyama et aux problèmes de sélectivité au niveau de la réaction de transfert d'hydrogène, la réaction en tandem n'a pas été effectuée.

Tableau 26 : Réduction radicalaire des épimères *syn*- et *anti*-sélénures **62 et **63** en présence de différents acides de Lewis.**



Entrée	A.L. (équiv.)	Substrat	Ratios ^a 67 : 68	Rendement (%)
1	Me_3Al (3.0 équiv.)	62 , <i>syn</i>	1.1 : 1.0	66
2		63 , <i>anti</i>	2.7 : 1.0	71
3	Me_2AlCl (2.5 équiv.) ^b	62 , <i>syn</i>	1.0 : 1.0	75
4		63 , <i>anti</i>	3.0 : 1.0	78

^a Ratios déterminés par analyse RMN ^1H ; ^b ajout de $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$

3. Synthèse itérative

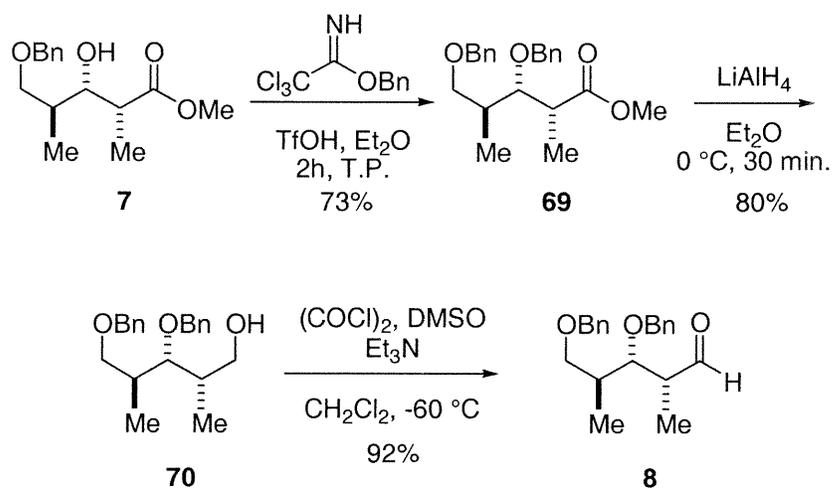
Malgré l'obtention de ces faibles rendements au niveau de l'aldolisation de Mukaiyama et de ces faibles diastéréosélectivités lors de la réduction radicalaire avec le composé modèle sélectionné, nous avons décidé d'évaluer la réactivité de l'aldéhyde **8** dans le processus itératif.

3.1 Synthèse de l'aldéhyde (2*R*, 3*S*, 4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-diméthylpentanal

À partir du produit obtenu suite à la séquence en tandem, soit l'ester **7**, il nous fallait procéder à quelques modifications afin de se retrouver avec l'aldéhyde désiré **8**. La première étape consiste à protéger le groupement hydroxyl en C-3 avec une fonction

benzyle. Les conditions utilisées ont été celles optimisées pour le composé modèle **61**, soit en présence de trichloroacétimidate de benzyle et de quantité catalytique d'acide triflique. La réaction s'est effectuée dans un mélange de cyclohexane:CH₂Cl₂ (3 :1) à température de la pièce pour donner le produit benzylé **69** avec un bon rendement de 73%. Ensuite, l'ester a été réduit en alcool en utilisant le LiAlH₄ dans l'éther à une température de 0 °C. L'alcool primaire **70** a été obtenu avec un bon rendement de 80%. Il ne restait plus qu'à oxyder cet alcool en aldéhyde **8** en utilisant la procédure de Swern (schéma 19).

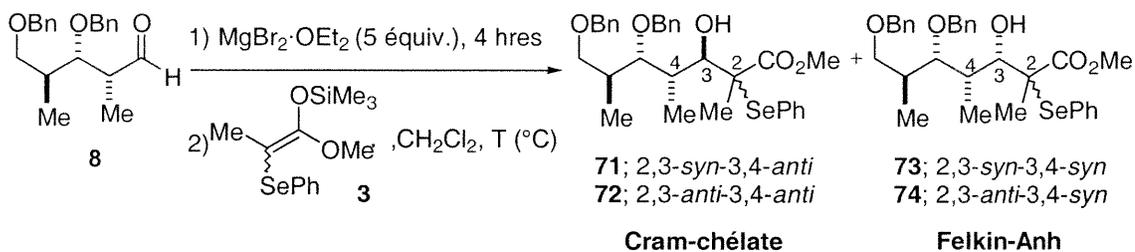
Schéma 19 : Synthèse de l'aldéhyde (2*R*, 3*S*, 4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-diméthylpentanal **8**



3.2 Optimisation des conditions de l'aldolisation de Mukaiyama

Possédant l'aldéhyde **8**, il nous fallait maintenant vérifier si l'aldolisation de Mukaiyama allait s'effectuer avec d'aussi bonnes sélectivités que celles observées pour la première séquence. Pour se faire, nous avons effectué la réaction avec les conditions optimisées auparavant à la section 1.2.1, soit en présence de MgBr₂•OEt₂ à une température de -60 °C. Comme pour notre composé modèle **61**, à cette température, une faible réactivité (10%) a été observée (entrée 1, tableau 27). Une augmentation de température à -30 °C n'a pas donné de meilleurs résultats (15%, entrée 2).

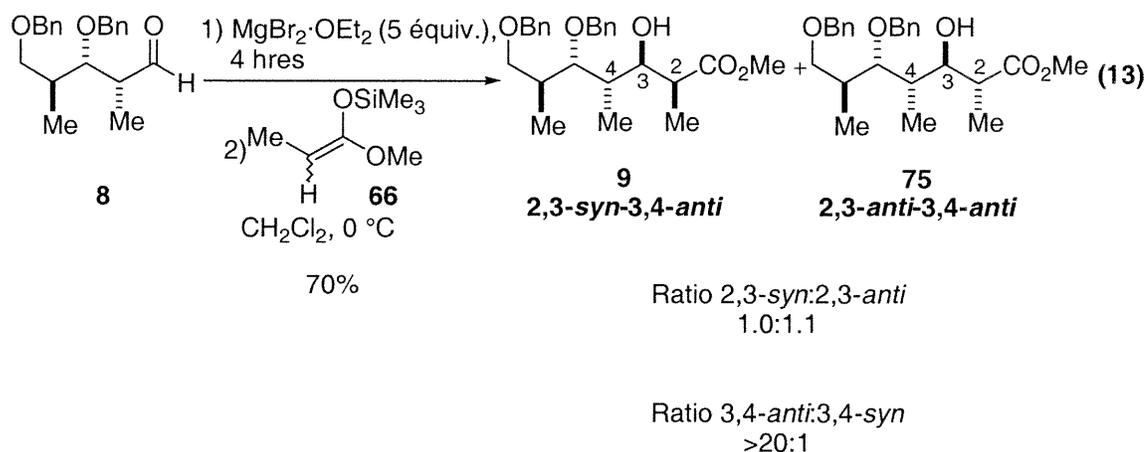
Tableau 27 : Réaction de Mukaiyama entre l'aldéhyde **8 et l'acétale de cétène silylé sélénié **3** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$.**



Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature ($^\circ\text{C}$)	Nombre \u00e9quiv. Y	Ratios ^a 71 / 72 / 73 / 74	Rendement	
				Cram-ch\u00e9late/ Felkin-Anh	(%)
1	-60	2.0	2.0 / 1.0 / 0 / 0	>20 / 1.0	10
2	-30	2.0	3.0 / 1.0 / 0 / 0	>20 / 1.0	15
3	0	2.0	5.0 / 1.0 / 0 / 0	>20 / 1.0	30
4	0	6.0	1.4 / 1.0 / 0 / 0	>20 / 1.0	50

Comme il \u00e9tait difficile d'observer les esp\u00e8ces ch\u00e9lat\u00e9es par RMN ^1H et ^{13}C \u00e0 basses temp\u00e9ratures, nous nous sommes bas\u00e9s sur les r\u00e9sultats pr\u00e9c\u00e9demment obtenus \u00e0 partir de notre compos\u00e9 mod\u00e8le et nous avons effectu\u00e9 la r\u00e9action de Mukaiyama \u00e0 une temp\u00e9rature de 0°C . Encore une fois, en utilisant une quantit\u00e9 restreinte (2.0 \u00e9quiv.) d'ac\u00e9tale de c\u00e9t\u00e8ne silyl\u00e9, le rendement obtenu n'est pas sup\u00e9rieur \u00e0 30% (entr\u00e9e 3, tableau 27). Par contre, nous pouvons observer que la s\u00e9lectivit\u00e9 en faveur des adduits *anti* **71** et **72** est excellente puisqu'un ratio de $\gg 20 : 1$ a \u00e9t\u00e9 obtenu. Notons que dans ce cas pr\u00e9cis un m\u00e9lange d'\u00e9pim\u00e8re au centre C-2 de l'ordre de $5 : 1$ est observ\u00e9. Faisant face possiblement aux m\u00eames probl\u00e8mes que ceux rencontr\u00e9s lors de l'optimisation des conditions de la r\u00e9action avec notre compos\u00e9 mod\u00e8le, l'utilisation d'un exc\u00e8s d'ac\u00e9tale de c\u00e9t\u00e8ne silyl\u00e9 (6 \u00e9quiv.) s'est av\u00e9r\u00e9 n\u00e9cessaire \u00e0 l'obtention de bons rendements. Lors de cette r\u00e9action un rendement de 50% est obtenu. Le ratio obtenu demeure inchang\u00e9 soit $\gg 20 : 1$ en faveur des produits d'addition *anti* **71** et **72** et un m\u00e9lange d'\u00e9pim\u00e8res *syn*- et *anti*-s\u00e9l\u00e9nures en C-2 de $1.4 : 1.0$ a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 (entr\u00e9e 4).

La réaction de Mukaiyama a également été effectuée avec un acétale de cétène silylé moins encombré comme celui utilisé précédemment soit **66** et un rendement de 70% a été obtenu. Les produits majoritairement formés ont été ceux de relation 3,4-*anti* avec un ratio de 1.1 :1.0 favorisant le diastéréoisomère 2,3-*anti*-3,4-*anti* de l'équation (13). Ceci permet de vérifier encore une fois que l'attaque de l'acétale de cétène silylé séléne tétrasubstitué semble difficile vis-à-vis notre aldéhyde mais que le complexe bidentate semble se former.



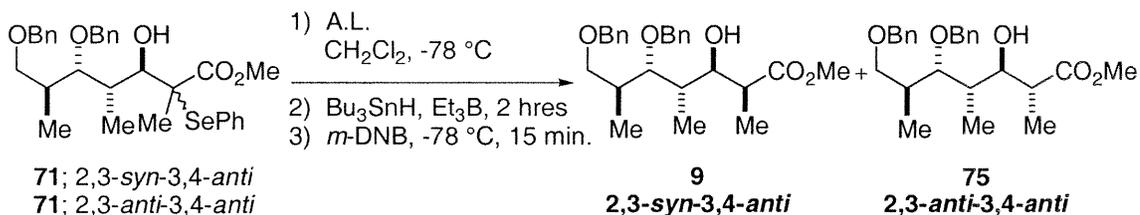
C'est donc en effectuant la réaction avec un excès d'acétale de cétène silylé et en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ que les meilleurs résultats ont été obtenus. Les deux diastéréoisomères séléneures en C-2 étant séparables, la réaction de réduction radicalaire fut donc optimisée sur chacun d'eux.

3.3 Optimisation des conditions de la réaction de réduction radicalaire

Il nous fallait maintenant vérifier s'il était possible d'obtenir de bonnes sélectivités *syn* lors de la réaction de transfert d'hydrogène à partir des deux substrats obtenus majoritairement lors de la première réaction soit celle de Mukaiyama. Comme il est illustré au tableau 28, la réduction radicalaire du diastereoisomère *syn*-séléneure **71** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ nous donne un faible contrôle diastéréomérique *syn* **9** de l'ordre de 3 : 1, tandis que la réaction de transfert d'hydrogène sur l'isomère *anti*-séléneure **72** permet d'obtenir un excellent ratio de >>20 :1 en faveur du produit *syn* **9** désiré (entrées 1 et 2, tableau 28). Effectivement, lors de la réduction radicalaire de cet épimère seulement le diastéréoisomère

2,3-*syn* **9** est observé par RMN ^1H . Il est à noter que ces réactions ont été effectuées à une température de $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Tableau 28 : Résultats de la réaction de transfert d'hydrogène des épimères *syn*- et *anti*-sélénures **71 et **72** en présence de différents acides de Lewis.**



Entrée	Acide de Lewis (équiv.)	Relation	Ratios ^a	Rendement
		C-2 :C-3	9 :75	(%)
1	MgBr ₂ •OEt ₂ (5 équ.)	71 ; <i>syn</i>	3.0 :1.0	57
2		72 ; <i>anti</i>	>>20 :1.0	65
3	Me ₂ AlCl (2.5 équ.) ^b	71 ; <i>syn</i>	1.0 :1.0	75
4		72 ; <i>anti</i>	1.0 :1.0	74
5	Me ₃ Al (3.0 équ.)	71 ; <i>syn</i>	1.6 :1.0	71
		72 ; <i>anti</i>	>>20 :1.0	70

^a Ratios déterminés par analyse RMN ^1H ; ^b ajout de (*i*-Pr)₂NEt

Afin de vérifier si la diastéréosélectivité 2,3-*syn* pourrait être augmentée lors de la réduction radicalaire de l'isomère *syn*-sélénure **71**, la réaction a donc été essayé en présence de deux autres acides de Lewis soit le Me₂AlCl et le Me₃Al. Pour ce qui est de l'utilisation du Me₂AlCl, aucune sélectivité (1 :1) n'a été obtenu tant pour l'isomère *syn*- **71** que *anti*-sélénure **72** (entrées 3 et 4, tableau 28). Par contre lorsque nous avons effectué la réaction de transfert d'hydrogène en présence de Me₃Al, des résultats similaires à ceux en présence de MgBr₂•OEt₂ ont été obtenus. Comme il est noté au tableau 28 la réduction radicalaire de l'isomère *syn*-sélénure **71** nous donne un ratio de 1.6 :1.0 en faveur du produit de réduction *syn* **9** tandis que l'isomère *anti*-sélénure **72** nous donne qu'un diastéréoisomère par RMN ^1H soit le produit de relation 2,3-*syn* **9** (entrées 5 et 6).

Il est donc possible d'obtenir avec des sélectivités tout de même intéressantes le motif polypropionate 2,3-*syn*-3,4-*anti*-4,5-*syn*-5,6-*anti* **9** et ce, en deux étapes en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$. Effectivement, puisque les conditions réactionnelles de la première étape, l'aldolisation de Mukaiyama, ne se trouve pas à être parfaitement optimisées, il est préférable de synthétiser le motif désiré en deux étapes. Des travaux sont en cours présentement dans le laboratoire pour améliorer les conditions de cette stratégie de synthèse en tandem.

Certaines possibilités sont envisagées afin d'améliorer les conditions de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama au niveau de la synthèse itérative. Effectivement, une des options proposées serait d'effectuer cette réaction en présence d'un substrat où le groupement hydroxyl ne serait pas protégé en C-3. Une meilleure chélation entre un groupement hydroxyl libre et l'acide de Lewis pourrait être possible car celle-ci se traduirait par la formation d'un lien covalent entre l'oxygène et l'acide de Lewis. Cette chélation pourrait être meilleure comparativement à celle avec un groupement éther benzylique puisque ce groupement benzylique peut offrir dans ce cas une contrainte stérique additionnelle lors de la formation du complexe. Il faudrait vérifier si avec un tel système la réactivité de l'aldéhyde complexé vis-à-vis l'acétale de cétène silylé serait augmentée. Une autre option serait d'obtenir majoritairement l'acétale de cétène silylé de géométrie *Z*. Effectivement si nous conservons l'hypothèse que l'un des deux isomères de géométrie réagit plus facilement que l'autre, en l'occurrence, l'isomère de géométrie *Z*, et que l'un d'eux se décompose plus rapidement, l'isomère de géométrie *E*, il serait intéressant de faire l'aldolisation de Mukaiyama avec l'isomère *Z* majoritaire.

Chapitre 3

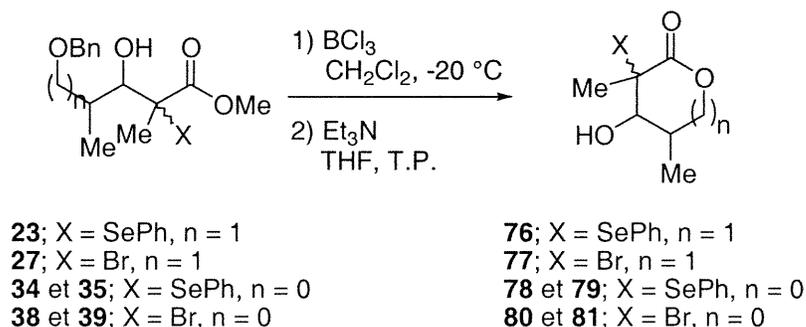
Preuves de structure des produits d'addition de Mukaiyama et de réduction radicalaire

Une détermination stéréochimique rigoureuse a été faite pour tous les produits de Mukaiyama synthétisés, soit les produits **23**, **27**, **34**, **35**, **38** et **39**, où chacun d'eux a été transformé en sa lactone correspondante **76**, **77**, **78**, **79**, **80** et **81** respectivement. Les produits **27**, **34** et **38** mènent aux mêmes produits réduits que leurs contreparties soit les produits **28**, **35** et **39** respectivement, indiquant qu'ils proviennent du même mode d'addition Cram-chélate durant l'aldolisation de Mukaiyama.

Comme il est illustré au schéma 20, le traitement des composés benzyloxy **23**, **27**, **34**, **35**, **38** et **39** avec le BCl_3 dans le CH_2Cl_2 à une température de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ permet d'obtenir les diols correspondants qui sont immédiatement convertis en leurs lactones respectives **76**, **77**, **78**, **79**, **80** et **81** en utilisant la Et_3N dans le THF.

Les configurations relatives des produits cycliques obtenus lors de notre étude ont été déterminées par diffraction des rayons X et par analyse RMN ^1H et NOE.

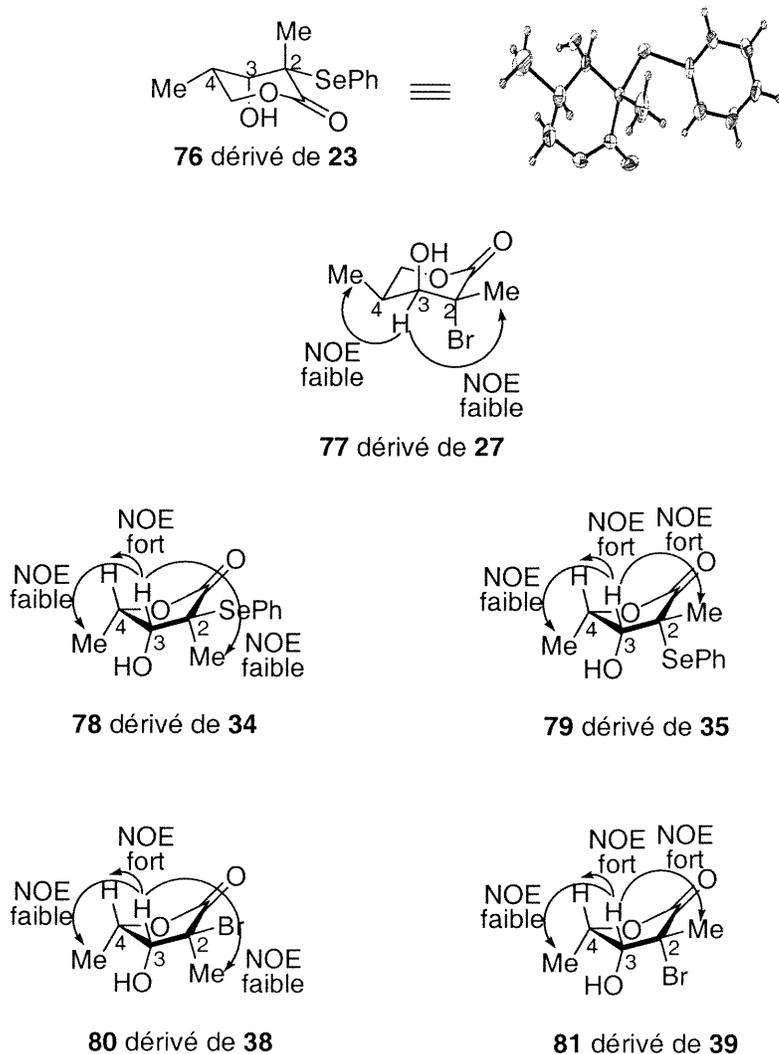
Schéma 20 : Formation des lactones dérivés des produits d'addition de Mukaiyama.



Pour ce qui est de la lactone **76** provenant du produit de Mukaiyama **23**, de beaux cristaux ont été récupérés ce qui a permis d'élucider sa structure par diffraction des rayons X, tel qu'illustré à la figure 45. Pour cette lactone **76**, la stéréochimie relative entre le groupement phénylsélénure en C-2 et le groupement hydroxyl en C-3 est bien de relation

anti, tandis que ce même groupement hydroxyl possède aussi une relation *anti* avec le groupement méthyle en C-4 (figure 11). Ceci permet de conclure que le produit 2,3-*anti*-3,4-*anti* **23** est bien obtenu par un contrôle Cram-chélate lors de l'aldolisation de Mukaiyama dans la série des β -alkoxyaldéhydes avec le l'acétale de cétène silylé sélénié.

Figure 11 : Détermination de la configuration relative des précurseurs radicalaires.



La configuration relative de la lactone **77** ainsi que des lactones **78**, **79**, **80** et **81** ont été établies par analyse RMN ^1H et NOESY. La lactone **77** présente des effets NOE de même intensité entre le proton en position 3 (H-3) et les deux groupements méthyles aux positions C-2 et C-4, confirmant les stéréochimies relatives *anti* entre les centres C-2 :C-3 et les centres C-3 :C-4. Ce qui nous assure que dans ce cas, le diastéréoisomère donnant un faible ratio (10 :1) lors de la réduction radicalaire possède le motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* **27**.

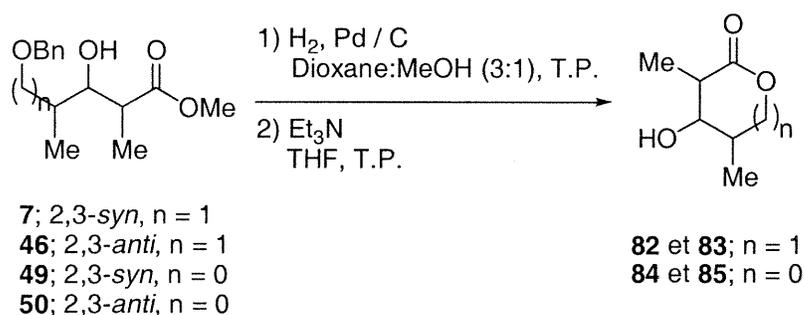
Pour ce qui est de la série des α -alkoxyaldéhydes, les lactones à cinq membres **78** et **79** présentent des effets NOE de forte intensité entre les protons en position 3 et 4 (H-3 et H-4), démontrant une relation *syn* entre les groupements hydroxyl et méthyle à ces deux positions respectivement. Ceci confirme que l'aldolisation de Mukaiyama s'est faite sous contrôle Cram-chélate. Pour la lactone **78**, les effets NOE obtenus entre H-3 et les deux groupements méthyles en position C-2 et C-4 sont de même intensité et que cette intensité est plus faible que celle mentionnée précédemment au niveau de H-3 et H-4. Ceci indique une stéréochimie relative *syn* entre les groupements des centres C-2 :C-3 et C-3 :C-4 et par conséquent cette lactone est dérivée d'un diastéréoisomère d'addition possédant le motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* **34**. Si nous comparons ces résultats à ceux obtenus pour la lactone **79**, nous observons que l'effet NOE entre le proton H-3 et le méthyle en C-2 est d'intensité comparable à celle entre les protons H-3 et H-4 ce qui nous indique une stéréochimie relative *anti* entre le groupement hydroxyl en C-3 et le groupement méthyle en C-4 pour **79**. Par contre, l'intensité entre ce même proton H-3 et le groupement méthyle en C-4 est beaucoup plus faible établissant une relation *syn* entre ces deux centres. Ceci confirme que le deuxième diastéréoisomère d'addition est le 2,3-*anti*-3,4-*anti* **35**. Les mêmes effets NOE ont été observés dans la série des bromures ce qui permet d'établir que la lactone **80** est dérivés du produit d'addition 2,3-*syn*-3,4-*anti* **38** et que la lactone **81** provient du produit 2,3-*anti*-3,4-*anti* **39**.

Les configurations relatives des produits de réduction radicalaire ont été déterminées de façon similaire à celles des produits d'addition de Mukaiyama, soit à partir de leurs lactones correspondantes. Pour ce faire le groupement benzyle a été clivé sur les produits de réduction et ce, sous atmosphère d'hydrogène en présence de catalyseur de Pd sur charbon. Les diols obtenus ont immédiatement été cyclisés dans le THF en présence de Et₃N comme illustré au schéma 21.

Dans la série des lactones à six membres, la lactone **82** dérivée du produit de réduction majoritaire **7** présente un effet NOE important entre le proton en position 3 et le groupement méthyle en C-2 tout comme entre le proton en position 2 et le proton en position 3 comme illustré à la figure 12. Cet effet NOE est de plus forte intensité que celui obtenu entre ce même proton en position 3 et le groupement méthyle en C-4, établissant une stéréochimie *anti* entre le groupement hydroxyl et le groupement méthyle en position 3 et 2

respectivement. Ceci nous permet de conclure que le diastéréoisomère majoritaire obtenu après réduction radicalaire de **23** est bien le 2,3-*syn*-3,4-*anti* **7**. Si nous comparons ces effets NOE avec ceux de la lactone **83** provenant du produit minoritaire de réduction **46**, nous pouvons observer un effet NOE de faible intensité entre le groupement méthyle en C-2 et le proton H-3 qui est d'intensité comparable à celui entre le proton H-3 et le groupement méthyle en C-4, établissant une stéréochimie relative *syn* entre les centres C-2 :C-3 et C-3 :C-4. Ce produit minoritaire provenant de la réaction de transfert d'hydrogène est le 2,3-*anti*-3,4-*anti* **46**.

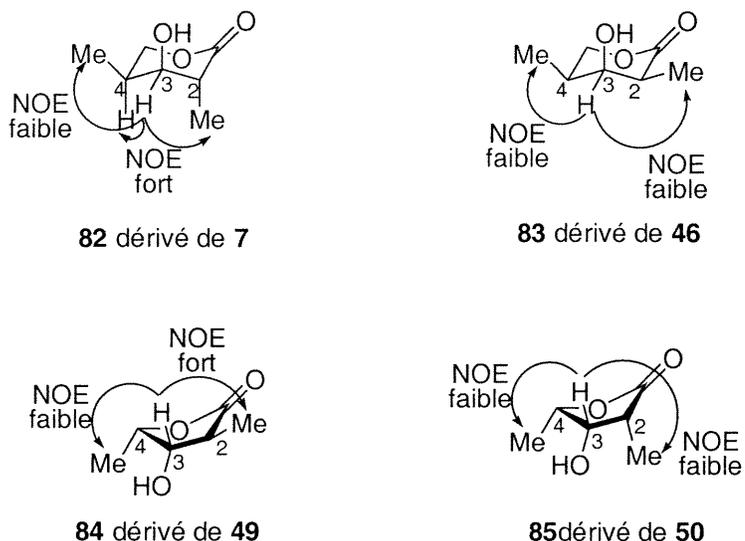
Schéma 21: Formation des lactones correspondantes aux produits de réduction radicalaire.



Les mêmes effets NOE ont été observés également pour les lactones à cinq membres, permettant d'établir que la lactone **84** provient du produit majoritaire 2,3-*syn*-3,4-*anti* **49** et que la lactone **85** a été formé à partir du produit minoritaire 2,3-*anti*-3,4-*anti* **50**.

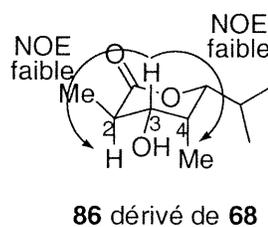
Pour ce qui est maintenant de la détermination de la configuration relative des produits provenant de notre composé modèle, soit l'aldéhyde **61**, notons que seul les produits de réduction radicalaire ont été analysés par RMN NOESY. Mentionnons que les produits majoritaires **62** et **63** obtenus par aldolisation de Mukaiyama ont été soumis à des conditions de réduction radicalaire et que chacun d'eux mènent au même diastéréoisomère de réduction majoritaire soit **67**. Par contre l'assignement de la stéréochimie relative s'est effectué uniquement sur le produit de réduction radicalaire minoritaire **68** puisque la lactonisation du produit majoritaire **67** semblait difficile et lente.

Figure 12 : Détermination de la stéréochimie relative des produits de réduction radicalaire.



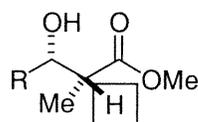
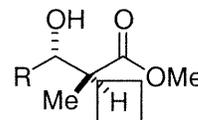
Si nous analysons le RMN NOESY de cette lactone **86** obtenue à partir du produit de réduction radicalaire minoritaire **68**, nous pouvons observer des signaux de même intensité entre le proton en position 3 (H-3) avec le proton en position 2 (H-2) et entre le proton H-3 avec le groupement méthyle en C-4 comme illustré à la figure 13. Ceci permet de conclure qu'une stéréochimie relative *anti* entre les centres C-2 :C-3 est observée et qu'une stéréochimie *syn* est présente entre les groupements hydroxyl et méthyle en C-3 et C-4 respectivement. Cette lactone **86** provient donc du produit minoritaire de réduction radicalaire ayant le motif 2,3-*anti*-3,4-*anti* **68**.

Figure 13 : Détermination de la stéréochimie relative du produit de réduction radicalaire minoritaire de notre modèle 68.



En accord avec des observations antérieures, les déplacements chimiques en RMN ^1H de l'hydrogène en α du groupement ester méthylique des produits réduits 2,3-*syn* **7**, **49** et **67** se situent à plus haut champ que ceux du même hydrogène des composés 2,3-*anti* **46**, **50** et **68**. Les configurations relatives des produits de réduction **9** et **75** provenant de la synthèse itérative pouvaient être ainsi déduites par corrélation de leurs spectres RMN ^1H avec ceux des composés 2,3-*syn* et 2,3-*anti* précédemment mentionnés. Les résultats ainsi obtenus sont présentés au tableau 29. Pour la paire d'isomères **9** et **75**, la relation 2,3-*syn* est assignée au produit majoritaire de réduction **9** dont l'hydrogène en α de l'ester résonne à plus haut champ. Par le fait même, la relation 2,3-*anti* est attribuée au composé de réduction minoritaire **75**.

Tableau 29 : Preuve de structure des produits de réduction **9 et **75** provenant de la synthèse itérative par corrélation des spectres RMN ^1H .**

2,3-*syn*2,3-*anti*

7	R = -CH(CH ₃)CH ₂ OBn	46
49	R = -CH(CH ₃)OBn	50
67	R = -CH(CH ₃)CH(OBn)CH(CH ₃) ₂	68
9	R = -CH(CH ₃)CH(OBn)CH(CH ₃)CH ₂ OBn	75

Entrée	δCH (ppm)	
	2,3- <i>syn</i>	2,3- <i>anti</i>
1	2.58-2.66 (7)	2.70-2.79 (46)
2	2.65-2.74 (49)	2.66-2.77 (50)
3	2.66 (67)	2.75-2.84 (68)
4	2.64-2.75 (9)	2.76-2.86 (75)

Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons démontré qu'il était possible de former de façon hautement diastéréosélective le motif propionate 2,3-*syn*-3,4-*anti* à partir d'une nouvelle séquence en tandem faisant intervenir à la fois la chimie anionique et la chimie radicalaire. Les deux nouveaux centres stéréogéniques ont été générés par l'utilisation des réactions d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire en présence d'acides de Lewis et ce, à partir d'un premier centre chiral de source commerciale. De plus, notons que cet acide de Lewis, le $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ est utilisé avantageusement pour activer et/ou contrôler à la fois la réaction d'aldolisation de Mukaiyama et la réaction de transfert d'hydrogène. D'excellents résultats ont été obtenus à la fois à partir de β -benzyloxyaldéhyde que d' α -benzyloxyaldéhyde chiraux.

À notre connaissance il n'existe pas de précédents dans la littérature quant à l'utilisation d'une telle séquence en tandem où une modification de l'acide de Lewis et/ou du groupement protecteur pourrait nous mener aux quatre différents motifs propionates. Des travaux en cours dans le laboratoire nous confirme qu'effectivement tous les motifs peuvent être obtenus et ce avec de bonnes diastéréosélectivités. Nous pouvons donc conclure que notre approche se trouve à être une nouvelle méthode efficace et versatile.

De plus, nous avons prouvé qu'il était possible d'appliquer cette séquence réactionnelle de façon itérative afin de former une unité polypropionate *syn-anti-syn-anti*, même si certains problèmes de réactivité ont été observés au cours de la réaction de Mukaiyama. Ceci permet donc d'envisager la formation de diverses unités polypropionates en modifiant l'acide de Lewis utilisé au cours de la deuxième séquence.

Le succès de notre approche synthétique du motif *syn-anti* propionate nous permet d'espérer que cette méthodologie serait utile dans la synthèse d'une grande variété de produits naturels biologiquement actifs.

Partie expérimentale

1. Généralités

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'azote dans des montages préalablement séchés selon les méthodes standards tout en appliquant les techniques conventionnelles de seringue. Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther (Et₂O) ont été distillés dans un milieu sodium/benzophénone sous une atmosphère d'azote immédiatement avant usage. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂), le DMSO, la dioxane, la *i*-Pr₂NH, la *i*-Pr₂NEt, la Et₃N et le chlorure de triméthylsilyl (TMSCl) ont été fraîchement distillés sur CaH₂, sous une atmosphère d'azote. Le chlorure d'oxalyle a été acheté chez Aldrich et une distillation avant utilisation s'est avéré nécessaire. Le (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate, le 1,3-propanediol, le (*S*)-méthyllactate, le *iso*-butyraldéhyde, le 2-bromure de méthylpropionate, le LiAlH₄ (solution de 1M/THF), le DIBAL-H (solution de 1 M/Hexane), le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle, le borohydrure de sodium (NaBH₄), le diphenyldisélnure, le bromure de magnésium étherate (MgBr₂.OEt₂), le trifluoroborane étherate (BF₃.OEt₂), le trichloroborane (BCl₃ ; solution de 1M/CH₂Cl₂), l'hydruure de tributylétain et la triéthylborane (solution de 1M/Hexane) ont également été achetés chez Aldrich, sans purification ultérieure. Le *n*-Butyllithium (solution de 1.6 M/Hexane) a été acheté chez Aldrich et a été titré avant l'utilisation (point de virage de l'acide diphenylacétique dans THF anhydre). Le cyclohexane a été acheté chez A&C et aucune distillation ne fut nécessaire avant son utilisation. Les chromatographies éclair ont été effectuées sur un gel de silice Merck 60 (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F-254 de gel de silice Merck (0.25 mm). Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil à point de fusion électrothermique Mettler Toledo et n'ont pas été corrigés. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Varian VXR-400S avec le pic résiduel du solvant comme référence interne. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 781. Les spectres de masse MS de basse et de haute résolution ont été enregistrés sur un instrument VG Autospec Q avec et sans mode d'ionisation (EI et FAB). Les indices de rotation ont été mesurés par un polarimètre Perkin-Elmer 343 à la raie D du sodium avec une cellule de 1 dm de longueur et un volume

de 1 mL. Les ratios des diastéréoisomères ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse en utilisant un appareil de type Hewlett-Packard 6890 (utilisant une colonne Supelcowax-10 de 0.25mm x 30m, l'hélium comme gaz transporteur et une méthode *split*).

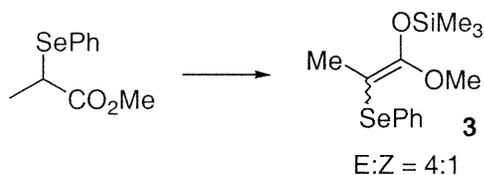
2. Protocoles

2-(±)-Phénylsélanyle propionate de méthyle :



À une solution de diphényldisélanure (14.0 g, 44,9 mmol) dans le MeOH (400 mL), est ajouté par petites portions le NaBH₄ (6.80 g, 179.6 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à température de la pièce pour ensuite faire l'ajout du 2-bromopropionate de méthyle (10 mL, 89,8 mmol). Le mélange est à nouveau agité à température de la pièce pendant une heure pour ensuite être dilué avec 100 mL d'H₂O. Le méthanol est évaporé et du CHCl₃ est ajouté pour procéder à l'extraction (3 x 100 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ et ensuite avec de la saumure, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane : AcOEt, 95 :5) afin d'obtenir l'ester séléné (17.3 g, 80%) sous forme d'huile jaunâtre.

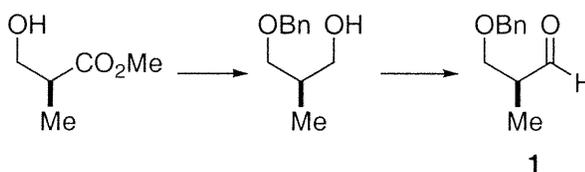
R_f 0.15 (Hexane:AcOEt, 95 :5); **Formule brute** : C₁₀H₁₂O₂Se; **MM** : 243.16 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3060, 2945, 1725, 1580, 1480, 1440, 1335, 1260, 1220, 1150, 1075, 855, 740 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 3H), 3.78 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 173.9, 135.9, 129.0, 128.6, 127.7, 52.2, 37.2, 17.8 ppm; **SM (EI) m/e** 244 (M⁺, 100%), 240 (48%); **SMHR** Calculé pour C₁₀H₁₃O₂Se (MH) 244.0005, trouvé 244.0003 (-0.8 ppm); **Anal.** Calculée pour C₁₀H₁₂O₂Se: C, 49.39, H, 4.97. Trouvée: C, 49.43, H, 4.94.

(1-Méthoxy-2-phénylsélanyl-propényloxy)-triméthylsilane (3) :

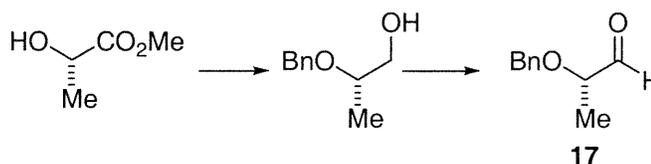
Une solution de LDA a été préparée par l'addition de *n*-BuLi 2.0 M en solution dans l'hexane (34.0 mL, 67.86 mmol) à une solution de *i*-Pr₂NH (9.56 mL, 67.86 mmol) dans le THF anhydre (125 mL) préalablement refroidie à -78°C . Après avoir été agitée à -78°C pendant une heure, une solution de méthyl-2-sélénopropionate (15.0 g, 61.69 mmol) dans le THF anhydre (25 mL) a été ajoutée à la solution contenant la LDA et le mélange réactionnel a été de nouveau agité à -78°C pendant une heure additionnelle. Le Me₃SiCl a été ensuite ajouté à ce mélange à -78°C et la solution est réchauffée lentement jusqu'à température de la pièce pour être agitée à cette température pour une période de 2 heures pour être ensuite concentré. Le produit brut a été dilué dans l'hexane, filtré sur célite, rincé avec de l'hexane et de nouveau concentré. Cette étape a été répétée de 2 à 3 fois. Après une dernière concentration, l'acétale de cétène silylé **3** (18.9g, 97%) a été obtenu sous forme de liquide jaune (mélange isomérique E :Z = 4 :1) et a été utilisé tel quel sans autre forme de purification.

E-acétale de cétène silylé séléiné, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.43 (m, 2H), 7.13-7.38 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 0.27 (s, 9H) ppm ; RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 137.6, 135.9, 131.9, 130.4, 128.9, 125.8, 82.9, 56.4, 18.4, 0.3 ppm. Z-acétale de cétène silylé séléiné, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.43 (m, 2H), 7.13-7.38 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.30 (s, 9H) ppm ; RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 137.3, 135.8, 131.5, 130.3, 129.0, 125.8, 83.7, 57.2, 19.2, 0.2 ppm.

La préparation des aldéhydes **1**, **17**, **31** sont déjà connues dans notre laboratoire ou en littérature^{56,57,58}. Mentionnons que ces aldéhydes sont utilisés de façon brute lors de toutes les réactions subséquentes et que les caractéristiques de ces composés bruts seront présentées brièvement.

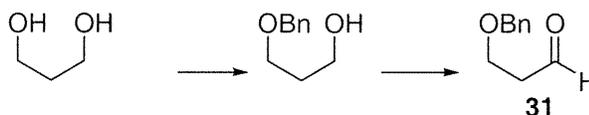
(S)-3-(Benzyloxy-2-méthyl)propionaldéhyde (1) :

R_f 0.64 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : C₁₁H₁₄O₂; **MM** : 178.23 g/mol; **IR** (film) ν_{\max} 2865, 1725, 1455, 1100, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.73 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 204.0, 137.9, 128.5, 127.8, 127.7, 73.3, 70.1, 46.8, 10.8 ppm.

(S)-2-(Benzyloxy)propionaldéhyde (17) :

R_f 0.33 (Hexane:AcOEt, 80:20); **Formule brute** : C₁₀H₁₂O₂; **MM** : 164.20 g/mol; **IR** (film) ν_{\max} 2930, 2860, 1735, 1500, 1455, 1375, 1100, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.67 (s, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H), 4.64 (dd, *J* = 11.7, 10.3 Hz, 2H), 3.86-3.95 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 203.5, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 79.5, 72.0, 15.3 ppm.

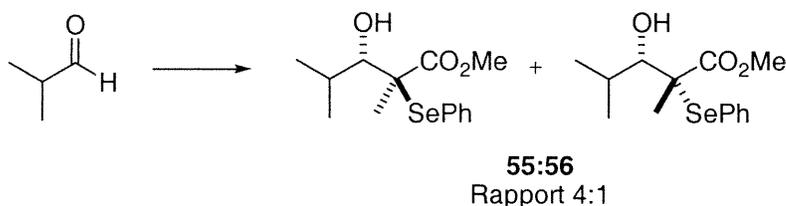
3-(Benzyloxy)propionaldéhyde (31) :



R_f 0.41 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : $C_{10}H_{12}O_2$; **MM** : 164.20 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3030, 2860, 2730, 1730, 1455, 1370, 1100, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 201.3, 138.0, 128.5, 127.8, 127.7, 73.2, 63.9, 43.9 ppm.

Procédure pour la formation du (\pm)-(2*R*,3*S*)-3-Benzyloxy-2,4-diméthyl-pentanal:

Les 3-Hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyle pentanoates de méthyle :



Une solution de LDA a été préparée par l'addition de *n*-BuLi 1.5 M en solution dans l'hexane (44.4 mL, 66.56 mmol) à une solution de *i*-Pr₂NH (9.33 mL, 66.56 mmol) dans le THF anhydre (250 mL) préalablement refroidie à -78 °C. Après avoir été agité à -78 °C pendant une heure, une solution de méthyl-2-sélenopropionate (14.9 g, 61.02 mmol) dans le THF anhydre (20 mL) a été ajoutée à la solution de LDA et le mélange réactionnel a été de nouveau agité à -78 °C pendant une heure additionnelle. L'*isobutyraldéhyde* (4g, 55.47 mmol) a ensuite été ajouté à la solution de l'énolate lithié préalablement formé et le mélange réactionnel a été agité à -78 °C pendant 1.5 h. La réaction a été alors traitée avec une solution saturée de NH_4Cl , filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel a été de nouveau dissout dans AcOEt afin d'y être extrait (3X). La phase organique a été lavée avec de la saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous

pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/Hexane (10 :90) a été nécessaire pour obtenir une huile jaunâtre contenant les deux diastéréoisomères (89%) dans un rapport de 4 :1 (**55** :**56**).

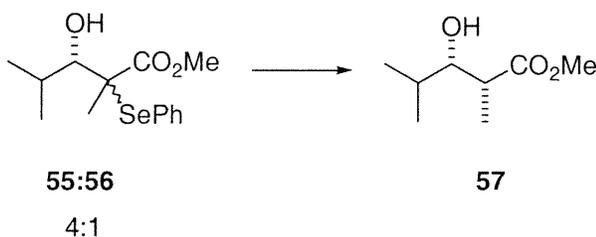
(±)-3-hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (55) (isomère le plus polaire) :

R_f 0.19 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₁₄H₂₀O₃Se; **MM** : 315.27 g/mol; **IR** (film) ν_{\max} 3480, 2960, 1725, 1470, 1440, 1130, 745, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.55-7.61 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 3H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 175.2, 138.3, 129.5, 129.0, 128.8, 126.9, 80.6, 54.4, 52.2, 30.0, 22.2, 20.2, 15.6 ppm; **SMHR** Calculé pour C₁₄H₂₀O₃Se (MH) 317.0656, trouvé 317.0644 (3.7 ppm) **Anal.** Calculée pour C₁₄H₂₀O₃Se: C, 53.34, H, 6.39 Trouvée: C, 53.32, H, 6.60.

(±)-3-hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (56) (isomère le moins polaire) :

R_f 0.26 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₁₄H₂₀O₃Se; **MM** : 315.27 g/mol; **IR** (film) ν_{\max} 3480, 2960, 1725, 1470, 1440, 1130, 745, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.55-7.61 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 3H), 3.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 173.0, 138.0, 135.8, 129.5, 126.8, 76.9, 59.0, 51.6, 31.7, 20.6, 19.6, 16.7 ppm; **SMHR** Calculé pour C₁₄H₂₀O₃Se (MH) 317.0656, trouvé 317.0644 (3.7 ppm) **Anal.** Calculée pour C₁₄H₂₀O₃Se: C, 53.34, H, 6.39 Trouvée: C, 53.32, H, 6.60.

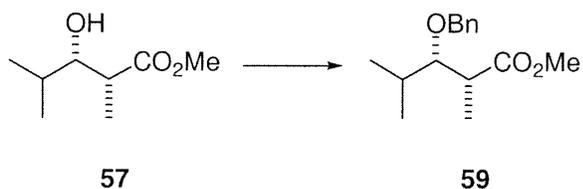
(±)-(2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-2,4-diméthyle pentanoate de méthyle (**57**) :



À une solution des α -sélénioester **55** et **56** (8.0 g, 25.38 mmol) dans le CH_2Cl_2 anhydre (250 mL) et refroidie à -78°C est additionné le Me_3Al (25.4 mL d'une solution 2.0 M dans l'hexane). La solution est agitée à cette température pendant 30 min. pour y ajouter ensuite le Bu_3SnH (13.7 mL, 50.76 mmol) et la Et_3B (5.1 mL, 5.02 mmol). La Et_3B (0.2 équiv.) est ajouté à chaque 30 min. jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète par CCM (2 heures). Le 1,3-dinitrobenzène (0.2 équiv.) est alors ajouté à la solution et le mélange est à nouveau agité pour un 15 min. additionnel à -78°C . Le mélange réactionnel est traité avec une solution saturée de NH_4Cl et extrait avec AcOEt (3X). La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant l'hexane (100%), AcOEt /hexane (10 :90) et AcOEt /hexane (20 :80) afin d'obtenir une huile rougeâtre (3.0 g, 74%). Le ratio des diastéréoisomères *syn/anti* ($\gg 20 :1$) a été déterminé par l'analyse RMN ^1H .

R_f 0.15 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$; **MM** : 160.21 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 2960, 2880, 1735, 1540, 1460, 1135, 1110, 1010, 865 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71 (s, 3H), 3.54-3.61 (m, 1H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.46 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.61-1.75 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 76.8, 51.9, 41.7, 30.6, 19.1, 18.7, 10.1 ppm.

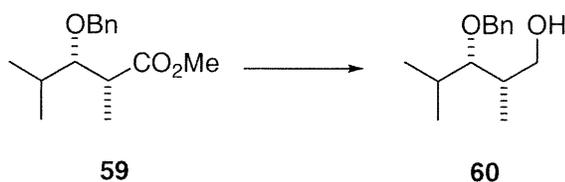
(±)-(2*R*,3*S*)-3-Benzoyloxy-2,4-diméthyle pentanoate de méthyle (**59**) :



À une solution de l'hydroxyester **57** (2.0 g, 12.61 mmol) dans l'Et₂O (125 mL) est ajouté à température de la pièce le benzyle de 2,2,2-trichloroacétimidate (3.5 mL, 18.92 mmol) et ensuite l'acide triflique (223 µL, 2.52 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température de la pièce toute la nuit pour être ensuite filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (20 :80) a donné une huile incolore (2.62 g, 83%).

R_f 0.39 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : C₁₅H₂₂O₃; **MM** : 250.33 g/mol; **IR** (film) ν_{\max} 2960, 2880, 1740, 1455, 1115, 1095, 740 cm⁻¹; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.55-3.60 (m, 1H), 2.71-2.78 (m 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 138.7, 128.3, 127.7, 127.5, 85.8, 74.8, 51.7, 42.2, 31.6, 19.8, 18.4, 11.6 ppm; **SM (EI)** *m/e* 251 (M⁺, 31%), 207 (14%), 180 (31%), 144 (100%), 101 (53%), 91 (37%); **SMHR** Calculé pour C₁₅H₂₂O₃ (MH) 251.1647, trouvé 251.1648 (-0.4 ppm).

(±)-(2*R*,3*S*)-3-benzyloxy-2,4-diméthyl-pentan-1-ol (**60**) :

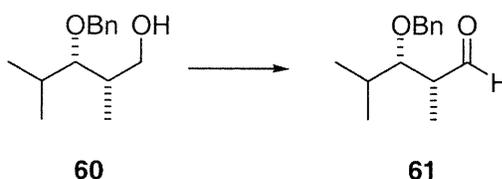


À une solution de l'ester **59** (2.62 g, 10.47 mmol) dans le toluène (105 mL) refroidie à -40 °C est additionné goutte-à-goutte le DIBAL-H (26.2 mL d'une solution 1.0 M dans

l'hexane). Le mélange réactionnel est agité à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 2 heures avant que 2 mL de MeOH ainsi qu'une solution de sodium tartrate soient ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3X) et les fractions organiques sont ensuite lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/Hex (20 :80) a donné une huile incolore (1.70 g, 73%).

R_f 0.13 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$; **MM** : 222.32 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3400, 2960, 2880, 1455, 1385, 1100, 1070, 1030, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.39 (m, 5H), 4.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.26 (dd, $J = 3.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.88-2.01 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.9, 128.4, 127.7, 127.5, 85.7, 74.7, 66.4, 37.7, 30.9, 19.9, 19.5, 10.9 ppm.

(±)-(2R,3S)-3-benzyloxy-2,4-diméthyl-pentanal (61) :



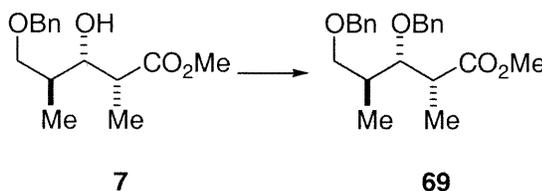
À une solution de chlorure d'oxalyle (228 μL , 2.62 mmol) dans le CH_2Cl_2 anhydre (7.3 mL) refroidie à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ est additionné le DMSO (340 μL , 4.80 mmol) préalablement dissout dans le CH_2Cl_2 anhydre (1 mL). La solution est agitée à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 10 min. et par la suite une solution de l'alcool **60** (485 mg, 2.18 mmol) dans le CH_2Cl_2 anhydre (7.3 mL) y est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 min. avant l'ajout de la Et_3N (1.28 mL, 12.64 mmol) à cette température et le mélange est à nouveau agité pour un 30 min. supplémentaire. Le mélange réactionnel est alors traité avec H_2O et extrait avec CH_2Cl_2 (3X). La phase organique est concentrée avant d'être à nouveau diluée dans l' Et_2O et lavée avec une solution de saumure, séchée avec MgSO_4 , filtrée et concentrée

sous pression réduite. Le produit brut a été obtenu sous forme d'huile incolore (435 mg, 91%) et a été utilisé sans purification.

R_f 0.38 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $C_{14}H_{20}O_2$; **MM** : 220.30 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 2960, 2880, 1725, 1455, 1100, 1070, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 9.81 (s, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H), 4.51 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 3.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$)** δ 204.9, 138.3, 128.4, 127.7, 83.7, 73.9, 49.3, 31.3, 19.7, 19.1, 8.2 ppm.

Procédure pour la formation du (2R, 3S, 4S)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-diméthylpentanal :

(2R, 3S, 4S)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-diméthyle pentanoate de méthyle (69) :

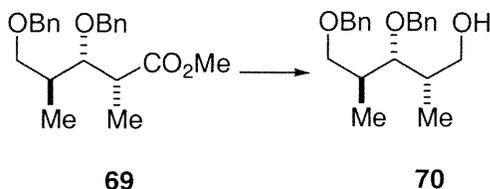


À une solution de l'hydroxyester **7** (807 mg, 3.03 mmol) dans un mélange 2 :1 CH_2Cl_2 /cyclohexane (10 mL) est ajouté à température de la pièce le benzyle de 2,2,2-trichloroacétimide (845 μL , 4.55 mmol) et ensuite l'acide triflique (54 μL , 0.61 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température de la pièce pendant 2 heures pour être ensuite filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (10 :90) a donné une huile incolore (790 mg, 73%).

R_f 0.41 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $C_{22}H_{28}O_4$; **MM** : 356.46 g/mol; $[\alpha]_D = -1.0^\circ$ ($c=0.96$, $CHCl_3$); **IR** (film) ν_{max} 3020, 2960, 2880, 1740, 1495, 1450, 1100, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.22-7.39 (m, 10H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (dd, $J = 11.0, 12.4$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47-3.59 (m, 2H), 2.69-2.79 (m, 1H), 1.81-2.04 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

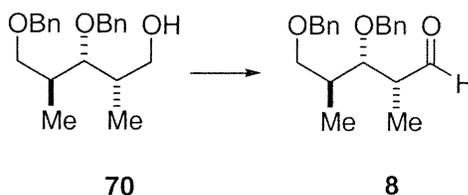
ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 176.0, 138.6, 129.0, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 81.7, 74.3, 73.1, 72.1, 51.7, 41.6, 37.2, 14.9, 10.4 ppm; **SM (FAB)** 357 (MH, 32%), 271 (14%), 249 (33%), 181 (57%), 159 (14%), 91 (100%) ; **SMHR** Calculé pour C₂₂H₂₈O₄ (MH) 357.2066, trouvé 357.2058 (2.2 ppm).

(2R, 3S, 4S)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-diméthyl-pentan-1-ol (70) :



À une solution de l'ester **69** (790 mg, 2.22 mmol) dans l' Et₂O (22 mL) et refroidie à 0 °C est additionné goutte-à-goutte le LiAlH₄ (2.22 mL d'une solution 1.0 M dans le THF). Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant 30 min. avant que 4.30 mL d'une solution saturée de Na₂SO₄ ne soit ajouté. La solution est alors filtrée sur célite pour être ensuite concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/Hex (20 :80) permet d'obtenir une huile incolore (581 mg, 80%).

R_f 0.11 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₂₁H₂₈O₃; **MM** : 328.45 g/mol; **[α]_D** = -1.0° (c=0.50, CHCl₃); **IR** (film) ν_{max} 3440, 2960, 2940, 2880, 1500, 1450, 1360, 1100, 1030, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.26-7.40 (m, 10H), 4.58 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.54-3.63 (m, 5H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 138.9, 138.6, 128.4, 127.7, 127.6, 81.0, 74.4, 73.2, 72.6, 66.3, 37.5, 36.7, 15.0, 10.6 ppm; **SM (FAB)** 329 (MH, 21%), 271 (9%), 181 (100%), 165 (13%), 129 (16%), 113 (60%); **SMHR** Calculé pour C₂₁H₂₈O₃ (MH) 329.2117, trouvé 329.2116 (0.2 ppm).

(2*R*, 3*S*, 4*S*)-3,5-Bis-benzyloxy-2,4-diméthylpentanal (8) :

À une solution de chlorure d'oxalyle (50 μL , 0.58 mmol) dans le CH_2Cl_2 anhydre (1.6 mL) refroidie à -60°C est additionné le DMSO (75 μL , 1.06 mmol) préalablement dissout dans le CH_2Cl_2 anhydre (0.5 mL). La solution est agitée à -60°C pendant 10 min. avant l'ajout d'une solution de l'alcool **70** (158 mg, 0.48 mmol) dans le CH_2Cl_2 anhydre (1.6 mL). Le mélange réactionnel est agité à -60°C pendant 30 min. et par la suite la Et_3N (388 μL , 2.78 mmol) est additionnée à cette température et le mélange est à nouveau agité pour un 30 min. supplémentaire. Le mélange réactionnel est alors traité avec H_2O et extrait avec CH_2Cl_2 (3X). La phase organique est concentrée pour être à nouveau diluée dans l' Et_2O et lavée avec une solution de saumure, séchée avec MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est obtenu sous forme d'huile incolore (435 mg, 91%) et a été utilisé sans purification.

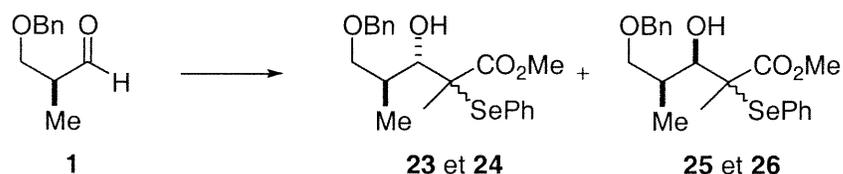
R_f 0.45 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$; **MM** : 326.43 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 2980, 2860, 1725, 1500, 1435, 1365, 1100, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H), 7.22-7.43 (m, 10H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.03 (dd, $J = 3.4, 5.1$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 5.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 204.6, 138.5, 138.2, 128.4, 127.7, 127.6, 79.0, 73.7, 73.2, 71.9, 49.1, 36.8, 14.7, 7.6 ppm.

Procédure générale pour la préparation des esters méthyliques α -sélénures et α -bromures par réaction d'aldolisation de type Mukaiyama :

À une solution de l'aldéhyde **1**, **17**, **31**, **61** ou **8** dans le CH_2Cl_2 anhydre (0.05 M) refroidie à -60°C , est ajouté l'acétale de cétène silylé **3** (1.5 éq.) ou **4** (2.0 éq.) et la

solution est agitée à cette température pendant 10 min. L'acide de Lewis approprié est ensuite ajouté à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le mélange réactionnel est agité à cette température (2-4 heures) jusqu'à complétion de la réaction suivit par CCM. Une solution saturée de NaHCO_3 est ajoutée au mélange réactionnel à basse température et le tout est réchauffé à température de la pièce pour être extrait avec AcOEt (3 x). La phase organique est ensuite lavée avec une solution de saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite.

Les 5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyle pentanoates de méthyle :



Le ratio de **23**, **24**, **25**, **26** a été déterminé par l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel isolé de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **1** et le séléno-énoxysilane **3**. Les composés ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant Hexane : AcOEt (90 :10). En utilisant 7 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, un mélange inséparable de **23** :**24** (>20 :1) a été isolé sous forme d'une huile jaunâtre (70%).

(2S,3S,4S)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (23) :

R_f 0.23 (Hexane: AcOEt , 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 421.39 g/mol; $[\alpha]_D = -23.1^\circ$ ($c=1.18$, CHCl_3); **IR** (film) ν_{max} 3450, 2915, 2880, 1730, 1690, 1460, 1260, 1115, 1020, 745, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.22-7.42 (m, 8H), 4.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 12.3, 7.5$ Hz, 2H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 5.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm ; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 175.0, 138.4, 138.0, 129.4, 128.7, 128.3, 127.5, 127.2, 80.8, 72.8, 71.7, 54.6, 51.7, 35.7, 20.2, 17.3 ppm; **Anal.** Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Se}$: C, 59.86, H, 6.22. Trouvée: C, 59.99, H, 6.08.

En utilisant 1.5 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, **25** et un mélange inséparable de **23**, **24**, **26** (1.0 : 1.2 : 5.0) ont été isolé sous forme d'huiles jaunâtres (85%).

(2R,3S,4S)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (24) :

R_f 0.23 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 421.39 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.23-7.60 (m, 10H), 4.53 (s, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.28-3.38 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

(3R,4S)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (25) (isomère le moins polaire) :

R_f 0.30 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 421.39 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.25-7.42 (m, 8H), 4.53 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm ; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 175.1, 138.5, 138.3, 129.5, 128.9, 128.4, 127.7, 127.6, 126.7, 75.9, 74.6, 73.2, 54.3, 52.3, 35.2, 20.4, 10.6 ppm.

(3R,4S)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (26) (isomère le plus polaire) :

R_f 0.23 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 421.39 g/mol; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.23-7.60 (m, 10H), 4.53 (s, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.28-3.38 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

2H), 4.14 (dd, $J = 4.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.96-2.07 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm ; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 171.3, 137.7, 128.5, 127.8, 127.7, 78.2, 77.3, 74.0, 73.4, 67.7, 53.1, 36.4, 22.4, 15.2 ppm; **SM (EI) m/e** 347 (M^+ , ^{81}Br , 97%), 345 (M^+ , ^{79}Br , 100%), 331 (8%), 326 (6%), 310 (6%), 309 (28%) ; **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$ (MH) 345.0701, trouvé 345.0685 (4.7 ppm).

En utilisant 1.5 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, **30** et un mélange de **27**, **28**, **29** (1.0 :2.0 :6.0) ont été isolé sous forme d'huiles jaunâtres (64%).

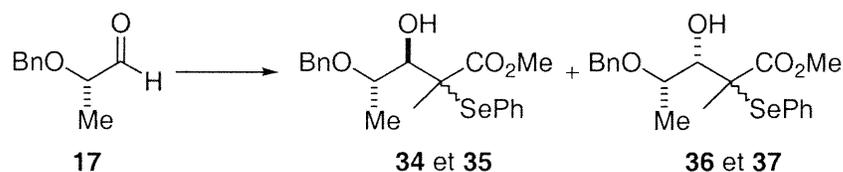
(3R,4S)-5-Benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2,4-diméthyle pentanoate de méthyle (29)
(composé le moins polaire) :

R_f 0.47 (Hexane:AcOEt, 70:30); **Formule brute** : $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$; **MM** : 345.23 g/mol; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.40 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.22-4.26 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

(3R,4S)-5-Benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2,4-diméthyle pentanoate de méthyle (30)
(composé le plus polaire) :

R_f 0.37 (Hexane:AcOEt, 70:30); **Formule brute** : $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$; **MM** : 345.23 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3560, 3500, 2960, 2880, 1740, 1610, 1460, 1305, 1100, 985 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.38 (m, 5H), 4.53 (dd, $J = 11.9, 7.7$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (dd, $J = 6.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 5.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 171.9, 138.2, 128.4, 127.6, 127.5, 76.1, 75.0, 73.1, 63.1, 53.3, 34.1, 24.0, 11.0 ppm.

Les 4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle :



Le ratio de **34**, **35**, **36**, **37** a été déterminé par l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel isolé de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **17** et le séléno-énoxysilane **3**. Les composés ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant Hexane : AcOEt (90 : 10). En utilisant 7 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, un mélange séparable de **34** : **35** (1.0 : 1.3) a été isolé sous forme d'une huile jaunâtre (38%).

(2R,3R,4S)-4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (34) :

R_f 0.20 (Hexane:AcOEt, 80 : 20); **Formule brute** : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 407.36 g/mol; $[\alpha]_D = 45.3^\circ$ ($c=1.46$, CHCl_3); **IR** (film) ν_{max} 3540, 3440, 3060-2940, 1730, 1700, 1455, 1440, 1250, 1210, 1115, 1080, 1000, 745, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.22-7.42 (m, 8H), 4.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.88-4.03 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 174.4, 138.2, 137.6, 129.4, 129.0, 128.9, 128.4, 128.3, 127.8, 126.5, 79.8, 73.2, 70.7, 53.1, 51.9, 20.5, 16.3 ppm; **SM (FAB)** 409 (MH, 16%), 181 (6%), 135 (7%), 91 (100%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$ (MH) 409.0918, trouvé 409.0904 (3.4 ppm); **Anal.** Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$: C, 58.97, H, 5.94. Trouvée: C, 59.23, H, 6.33.

(2S,3R,4S)-4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (35) :

R_f 0.25 (Hexane:AcOEt, 80 : 20); **Formule brute** : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 407.36 g/mol; $[\alpha]_D = 3.2^\circ$ ($c=0.85$, CHCl_3); **IR** (film) ν_{max} 3540, 3080-2875, 1725, 1580, 1455, 1440, 1380, 1250, 1070, 1025, 1000, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.24-7.42 (m, 8H), 4.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H),

3.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.11 (d, $J = 7.5$ Hz 1H), 1.62 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm ; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 138.3, 137.8, 129.4, 128.8, 128.4, 128.0, 127.8, 127.0, 74.6, 70.7, 56.0, 52.0, 19.5, 16.8 ppm; **SM (FAB)** 409 (MH, 29%), 181 (20%), 136 (11%), 91 (100%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$ (MH) 409.0918, trouvé 409.0929 (-2.7 ppm); **Anal.** Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$: C, 58.97, H, 5.94. Trouvée: C, 58.99, H, 6.03.

En utilisant 1.5 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, **34,35** (1.0 :6.5) et **36,37** (2.0 :1.0) ont été isolé sous forme d'huiles jaunâtres (56%).

(3S,4S)-4-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (36)
(composé le moins polaire) :

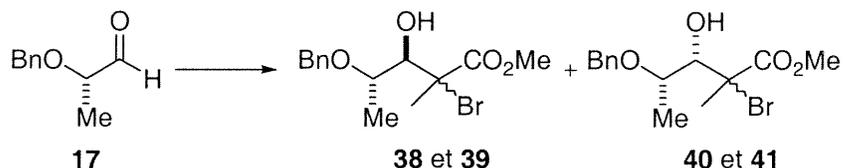
R_f 0.38 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 407.36 g/mol; $[\alpha]_{\text{D}} = -9.5^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3); **IR** (film) ν_{max} 3480, 2980, 2940, 1730, 1460, 1440, 1250, 1120, 1100, 1070, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.15-7.44 (m, 8H), 4.49 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H) ppm ; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 138.0, 137.6, 129.5, 128.9, 128.4, 128.2, 127.7, 126.6, 75.6, 75.3, 70.9, 51.4, 17.2, 16.2 ppm; **SM (FAB)** 408 (MH, 29%), 391 (46%), 301 (100%), 241 (32%), 181 (40%), 149 (76%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$ (MH) 409.0918, trouvé 409.0908 (2.4 ppm); **Anal.** Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$: C, 58.97, H, 5.94 Trouvée: C, 58.91, H, 5.95.

(3S,4S)-4-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (37)
(composé le plus polaire) :

R_f 0.31 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 407.36 g/mol; $[\alpha]_{\text{D}} = -17.3^\circ$ ($c=1.30$, CHCl_3); **IR** (film) ν_{max} 3480, 2980, 2940, 1730, 1460, 1440, 1250, 1100, 1070, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.26-7.42 (m, 8H), 4.59 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.73-

3.83 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm ; **RMN**
 ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 138.4, 138.0, 129.4, 128.8, 128.3, 127.9, 127.6, 127.2,
 79.3, 77.0, 70.8, 54.7, 52.0, 21.0, 16.8 ppm.

Les 4-Benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2-méthyle pentanoates de méthyle :



Le ratio de **38**, **39**, **40**, **41** a été déterminé par l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel isolé de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **17** et le bromo-énoxysilane **4**. Les composés ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant Hexane : AcOEt (90 :10). En utilisant 5 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, un mélange séparable de **38** :**39** (2.0 :1.0) a été isolé sous forme d'huiles jaunâtres (71%).

(2R,3R,4S)-4-Benzyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2-méthyle pentanoate de méthyle (38) :

R_f 0.25 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_4$; **MM** : 331.20 g/mol; $[\alpha]_{\text{D}} = 14.0^\circ$ (c=0.93, CHCl_3); **IR** (film) ν_{max} 3520, 2960, 2880, 1745, 1460, 1260, 1140, 1080, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.39 (m, 5H), 4.64 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.04 (qd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 137.4, 128.5, 128.2, 128.0, 79.2, 72.2, 70.6, 61.6, 53.1, 23.6, 17.3 ppm; **SM (EI)** m/e 333 (M^+ , ^{81}Br , 39%), 331 (M^+ , ^{79}Br , 40%), 189 (21%), 177 (78%), 144 (36%), 135 (79%), 127 (100%), 116 (18%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_4$ (MH) 331.0545, trouvé 331.0553 (-2.5 ppm).

(2S,3R,4S)-4-Benzoyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2-méthyle pentanoate de méthyle (39) :

R_f 0.30 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₁₄H₁₉BrO₄; **MM** : 331.20 g/mol; **[α]_D** = 27.1° (c=1.43, CHCl₃); **IR** (film) ν_{max} 3540, 2980, 1740, 1455, 1260, 1160, 1070, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.25-7.40 (m, 5H), 4.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.3 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 10.4 Hz 1H), 2.01 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 170.7, 137.6, 128.4, 128.1, 127.8, 80.8, 73.1, 70.9, 65.4, 53.1, 26.7, 17.1 ppm; **SM (EI) *m/e*** 333 (M⁺, ⁸¹Br, 15%), 331 (M⁺, ⁷⁹Br, 16%), 189 (7%), 144 (18%), 135 (33%), 127 (100%), 116 (14%); **SMHR** Calculé pour C₁₄H₁₉BrO₄ (MH) 331.0545, trouvé 331.0551 (-1.9 ppm); **Anal.** Calculée pour C₁₄H₁₉BrO₄: C, 50.77, H, 5.78 Trouvée: C, 51.05, H, 6.13.

En utilisant 1.5 équivalents de BF₃•OEt₂, **38, 39** (1.0 :10.0) et **40, 41** (2.0 :1.0) ont été isolé sous forme d'huiles jaunâtres (61%).

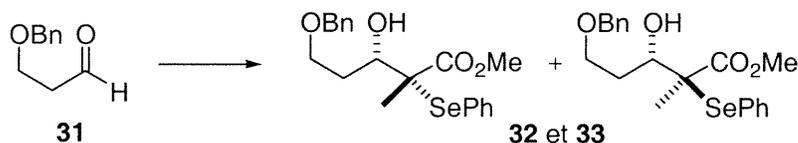
(3S,4S)-4-Benzoyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2-méthyle pentanoate de méthyle (40)
(composé le moins polaire) :

R_f 0.20 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₁₄H₁₉BrO₄; **MM** : 331.20 g/mol; **[α]_D** = 14.8° (c=1.64, CHCl₃); **IR** (film) ν_{max} 3520, 2980, 2960, 2880, 1740, 1455, 1265, 1130, 1070, 750, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.24-7.43 (m, 5H), 4.51 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.42-3.54 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 170.4, 137.2, 135.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 78.0, 75.3, 71.0, 68.5, 52.5, 20.8, 17.3 ppm; **Anal.** Calculée pour C₁₄H₁₉BrO₄: C, 50.77, H, 5.78 Trouvée: C, 51.08, H, 5.91.

(3S,4S)-4-Benzoyloxy-2-bromo-3-hydroxy-2-méthyle pentanoate de méthyle (41)
(composé le plus polaire) :

R_f 0.13 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $C_{14}H_{19}BrO_4$; **MM** : 331.20 g/mol; $[\alpha]_D = 19.1^\circ$ (c=1.29, $CHCl_3$); **IR** (film) ν_{max} 3480, 2960, 1740, 1455, 1255, 1100, 1080, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.24-7.40 (m, 5H), 4.52 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$)** δ 170.3, 137.8, 128.5, 128.2, 127.7, 79.3, 77.6, 71.5, 69.6, 53.0, 28.1, 16.7 ppm.

Les 5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-méthyle-2-phénylsélanyle pentanoates de méthyle :



Le ratio de **32** et **33** a été déterminé par l'analyse RMN 1H du brut réactionnel isolé de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **31** et le séléno-énoxysilane **3**. Les composés ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant Hexane : AcOEt (90 :10). En utilisant 7 équivalents de $MgBr_2 \cdot OEt_2$, un mélange séparable de **32** et **33** (1.0 :1.0) a été isolé sous forme d'une huile jaunâtre (67%).

5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-méthyle-2-(±)-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (32) :

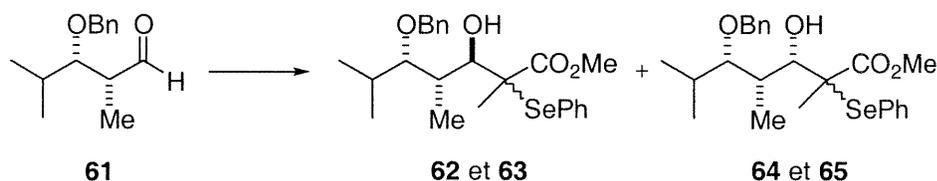
R_f 0.41 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : $C_{20}H_{24}O_4Se$; **MM** : 407.36 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 3060, 3030, 2950, 2860, 1725, 1450, 1440, 1250, 1100, 745, 700 cm^{-1} ; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.24-7.44 (m, 8H), 4.51 (dd, $J = 11.7, 4.0$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.48 (s, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$)** δ 173.4, 138.2, 138.0, 129.5, 128.8, 128.5, 127.7, 126.6, 73.2, 72.1, 68.8, 56.7, 52.0, 32.0, 17.4 ppm; **SM (FAB)** 409 (MH, 12%), 391 (100%), 301 (27%), 244 (55%), 154 (35%),

136 (24%); **SMHR** Calculé pour $C_{20}H_{24}O_4Se$ (MH) 408.0840, trouvé 408.0333 (1.7 ppm); **Anal.** Calculée pour $C_{20}H_{24}O_4Se$: C, 58.97, H, 5.94 Trouvée: C, 58.83, H, 5.83.

5-Benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyle-2-(±)-phénylsélanyle pentanoate de méthyle (33) :

R_f 0.35 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : $C_{20}H_{24}O_4Se$; **MM** : 407.36 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 3060, 3030, 2950, 2860, 1730, 1455, 1440, 1250, 1100, 745, 700 cm^{-1} ; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.24-7.40 (m, 8H), 4.54 (dd, $J = 11.7, 10.3$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 1.5, 9.1$ Hz, 1H), 3.67-3.77 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.46 (s, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 174.0, 138.1, 129.5, 128.8, 128.4, 127.8, 127.7, 126.4, 73.3, 73.0, 68.5, 54.4, 52.2, 31.5, 17.5 ppm; **SM (FAB)** 408 (MH, 52%), 391 (31%), 301 (8%), 244 (24%), 154 (13%), 136 (11%), 91 (100%) ; **SMHR** Calculé pour $C_{20}H_{24}O_4Se$ (MH) 408.0840, trouvé 408.0333 (1.7 ppm); **Anal.** Calculée pour $C_{20}H_{24}O_4Se$: C, 58.97, H, 5.94 Trouvée: C, 58.90, H, 6.27.

Les 5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoate de méthyle :



Le ratio de **62** et **63** a été déterminé par l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel isolé de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **61** et le séléno-énoxysilane **3**. Les composés ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant Hexane : AcOEt (90 :10). En utilisant 5 équivalents de $MgBr_2 \cdot OEt_2$ et 6 équivalents de séléno-énoxysilane **3**, à 0 °C, un mélange séparable de **62** et **63** (3.0 :1.0) a été obtenu et les deux diastéréoisomères ont été isolé sous forme d'une huile jaunâtre (53%).

(±)-(2R,3R,4R,5S)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoate de méthyle (62) :

R_f 0.39 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₂₄H₃₂O₄Se; **MM** : 463.47 g/mol; **IR** (film) ν_{\max} 3480, 2960, 1730, 1455, 1250, 1070, 1030, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.17-7.38 (m, 8H), 4.61 (dd, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 1.81-1.98 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 172.8, 138.7, 137.8, 129.6, 128.9, 128.3, 127.8, 127.5, 126.8, 86.3, 74.9, 71.9, 59.2, 51.5, 38.8, 30.9, 20.3, 20.0, 15.6, 9.8 ppm; **SM (FAB)** 465 (MH, 29%), 447 (16%), 307 (22%), 244 (43%), 181 (17%), 154 (89%), 136 (58%), 107 (20%), 91 (100%), 71 (17%); **SMHR** Calculé pour C₂₄H₃₂O₄Se (MH) 465.1544, trouvé 465.1529 (3.3 ppm) **Anal.** Calculée pour C₂₄H₃₂O₄Se: C, 62.20, H, 6.96 Trouvée: C, 62.52, H, 7.40.

(±)-(2S,3R,4R,5S)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoate de méthyle (63) :

R_f 0.28 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₂₄H₃₂O₄Se; **MM** : 463.47 g/mol; **IR** (film) ν_{\max} 3500, 2960, 2880, 1730, 1455, 1250, 1100, 1070, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.24-7.45 (m, 8H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 174.3, 139.0, 138.3, 129.4, 128.8, 128.4, 127.5, 127.4, 127.2, 85.0, 78.3, 73.8, 56.4, 52.2, 38.8, 31.3, 20.6, 20.0, 19.9, 13.5 ppm; **SM (FAB)** 465 (MH, 36%), 447 (30%), 339 (36%), 244 (92%), 181 (60%), 163 (62%), 139 (30%), 127 (100%); **SMHR** Calculé pour C₂₄H₃₂O₄Se (MH) 465.1544, trouvé 465.1524 (4.3 ppm) **Anal.** Calculée pour C₂₄H₃₂O₄Se: C, 62.20, H, 6.96 Trouvée: C, 62.37, H, 7.05.

En utilisant 1.5 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et 2 équivalents de séléno-énoxysilane **3**, à -78°C , un mélange séparable de **64** et **65** (1.0:1.7) a été obtenu et les deux diastéréoisomères ont été isolés sous forme d'une huile jaunâtre (76%).

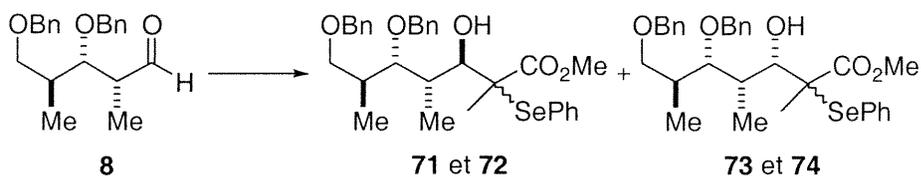
(±)-(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoate de méthyle (64) :

R_f 0.37 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 463.47 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 2960, 2880, 1720, 1455, 1255, 1220 1090, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25-7.43 (m, 8H), 4.63 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 3.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.76-1.93 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 173.2, 138.5, 138.1, 129.5, 128.8, 128.5, 127.7, 127.3, 91.2, 75.2, 74.7, 57.3, 51.9, 37.5, 30.9, 19.6, 19.4, 17.7, 8.4 ppm; **SM (FAB)** 465 (MH, 13%), 447 (48%), 339 (17%), 244 (100%), 199 (29%), 181 (80%), 163 (45%), 127 (75%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Se}$ (MH) 465.1544, trouvé 465.1529 (3.3 ppm).

(±)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoate de méthyle (65) :

R_f 0.27 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Se}$; **MM** : 463.47 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 2960, 2880, 1730, 1455, 1110, 1090, 1070, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.26-7.44 (m, 8H), 4.60 (dd, $J = 10.9, 12.0$ Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 175.0, 138.8, 138.2, 129.6, 128.9, 128.4, 127.7, 127.5, 126.6, 88.8, 77.8, 75.4, 54.5, 52.3, 37.3, 30.7, 20.5, 20.3, 17.6, 8.9 ppm; **SM (FAB)** 465 (MH, 17%), 447 (100%), 391 (16%), 339 (21%), 244 (97%), 213 (19%), 181 (66%), 154 (45%), 127 (77%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Se}$ (MH) 465.1544, trouvé 465.1529 (3.3 ppm).

Les 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoates de méthyle :



Le ratio de **71** et **72** a été déterminé par l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel isolé de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **8** et le séléno-énoxysilane **3**. Les composés ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant Hexane : AcOEt (90 :10). En utilisant 5 équivalents de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et 6 équivalents de séléno-énoxysilane **3**, à 0°C , un mélange séparable de **71** et **72** (1.4 / 1.0) a été obtenu et les deux diastéréoisomères ont été isolés sous forme d'une huile jaunâtre (50%).

(2R,3R,4R,5S,6S)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoate de méthyle (71) :

R_f 0.16 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Se}$; **MM** : 569.59 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 2940, 2880, 1730, 1460, 1440, 1100, 870, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, $J = 1.2, 6.6$ Hz, 2H), 7.27-7.42 (m, 13H), 4.65 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 1.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 139.0, 138.3, 129.4, 128.8, 128.3, 127.7, 127.5, 127.4, 126.1, 80.5, 78.1, 73.6, 73.1, 72.7, 56.4, 52.1, 38.7, 36.9, 20.6, 15.0, 13.0 ppm.

(2S,3R,4R,5S,6S)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoate de méthyle(72) :

R_f 0.22 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Se}$; **MM** : 569.59 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 2940, 2860, 1730, 1455, 1440, 1380, 1360, 1250, 1120, 1070,

1030, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.08-7.40 (m, 13H), 4.58 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 2.3, 9.5$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.92-2.05 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 172.8, 138.7, 137.9, 130.9, 129.6, 128.9, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.5, 126.8, 81.0, 74.6, 73.1, 72.8, 71.8, 59.3, 51.5, 38.7, 36.7, 15.6, 14.9, 9.4 ppm; **SM (FAB)** 571 (MH, 66%), 553 (88%), 463 (62%), 445 (35%), 181 (100%), 154 (62%), 136 (38%), 107 (22%).

En utilisant 1.5 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et 2 équivalents de séléno-énoxysilane **3**, à -78 °C, un mélange séparable de **73** et **74** (1.0:14.0) a été obtenu et les deux diastéréoisomères ont été isolés sous forme d'une huile jaunâtre (80%).

(2R,3S,4R,5S,6S)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoate de méthyle (73) :

R_f 0.21 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Se}$; **MM** : 569.59 g/mol; $[\alpha]_{\text{D}} = 2.6^\circ$ ($c=0.74$, CHCl_3); **IR** (film) ν_{max} 3500, 2960, 2880, 1730, 1455, 1240, 1100, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.56 (dd, $J = 1.2, 6.6$ Hz, 2H), 7.26-7.40 (m, 13H), 4.57 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.18 (dd, $J = 1.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.44-3.60 (m, 3H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 174.8, 138.7, 138.6, 138.2, 129.5, 128.9, 128.8, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 126.6, 86.3, 77.4, 75.0, 73.2, 72.2, 55.0, 52.2, 36.6, 36.5, 19.7, 15.8, 8.7 ppm.

(2S,3S,4R,5S,6S)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyl-2-phénylsélanyle heptanoate de méthyle (74) :

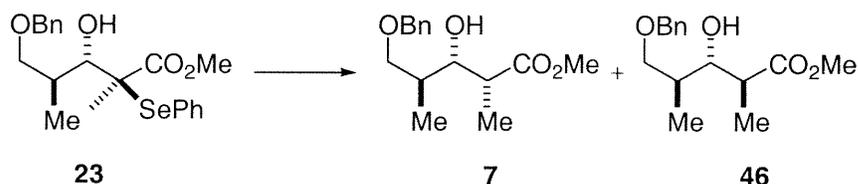
R_f 0.28 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Se}$; **MM** : 569.59 g/mol; $[\alpha]_{\text{D}} = 2.6^\circ$ ($c=0.74$, CHCl_3); **IR** (film) ν_{max} 3520, 2940, 2880, 1725, 1455, 1440, 1255, 1100, 745, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24-

7.44 (m, 13H), 4.49 (dd, $J = 11.0, 12.1$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.41 (dd, $J = 3.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 1.91-2.04 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 173.2, 138.5, 138.4, 138.2, 129.5, 128.8, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 86.7, 74.9, 74.7, 73.1, 72.2, 57.3, 51.9, 37.1, 36.4, 17.8, 15.0, 8.1 ppm; **SM (FAB)** 571 (MH, 31%), 307 (32%), 181 (26%), 154 (100%), 136 (66%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Se}$ (MH) 571.1963, trouvé 571.1971 (-1.4 ppm).

Procédure générale pour les réactions de réduction radicalaire sous le contrôle de la chélation :

À une solution d' α -séléno ou d' α -bromoester (1 équiv.) dans le CH_2Cl_2 anhydre (0.1 M) à -78 °C est ajouté le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5-7 équiv.). Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 20 minutes avant que le Bu_3SnH (2 équiv.) et la Et_3B (0.2 équiv. d'une solution 1.0 M dans l'hexane) soient ajoutés. Le milieu réactionnel est alors agité à -78 °C et un ajout de 0.2 équiv. de Et_3B est fait à chaque 30 min. jusqu'à ce que la réaction soit complète par CCM (1-3 h). Le 1,3-Dinitrobenzène (0.2 équiv.) est ensuite ajouté à la solution et le milieu réactionnel est alors agité pour un 15 min. additionnel à -78 °C. La réaction est alors traitée avec une solution saturée de NaHCO_3 et extraite avec AcOEt (3X). La phase organique est ensuite lavée avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite.

Les 5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyle pentanoates de méthyle :



Le ratio de **7** et **46** a été déterminé par analyse GC du brut réactionnel isolé lors de la réduction radicalaire de **23** et **27**. Ces produits ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant l'hexane (100 %) et AcOEt / Hexane (10:90) afin d'obtenir des huiles incolores (82%).

(2R, 3S, 4S)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyle pentanoate de méthyle (7) :

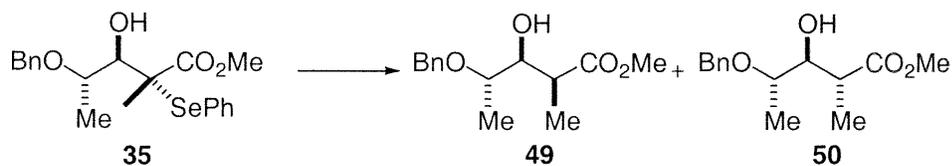
R_f 0.17 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₁₅H₂₂O₄; **MM** : 266.33 g/mol; **[α]_D** = -1.3° (c=2.87, MeOH); **IR** (film) ν_{max} 3500, 2950, 2880, 1740, 1455, 1205, 1100, 995, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.23-7.39 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 6.6, 2.4 Hz), 2.58-2.66 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 176.1, 137.7, 128.5, 127.7, 76.0, 74.8, 73.6, 51.9, 42.5, 35.8, 13.9, 9.8 ppm; **SM (FAB)** 267 (MH, 49%), 181 (7%), 159 (12%), 91 (100%), 71 (8%); **SMHR** Calculé pour C₁₅H₂₂O₄ (MH) 267.1596, trouvé 267.1592 (1.6 ppm); **Anal.** Calculée pour C₁₅H₂₂O₄: C, 67.64, H, 8.33 Trouvée: C, 67.41, H, 8.77.

Les composés **7** et **46** ont été obtenus dans un mélange inséparable 1.0 :1.0 (ratios déterminés par analyse RMN ¹H) lors de la réduction radicalaire de **23** à température de la pièce en absence d'acide de Lewis.

(2S, 3S, 4S)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyle pentanoate de méthyle (46) :

R_f 0.17 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₁₅H₂₂O₄; **MM** : 266.33 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 2950, 2880, 1740, 1510, 1100, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.23-7.39 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 176.1, 138.0, 128.5, 128.4, 127.6, 73.6, 73.5, 73.3, 51.7, 43.1, 36.2, 14.9, 14.6 ppm; **Anal.** Calculée pour C₁₅H₂₂O₄: C, 67.64, H, 8.33 Trouvée: C, 67.65, H, 8.77.

Les 4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyle pentanoate de méthyle :



Le ratio de **49** et **50** a été déterminé par analyse GC du brut réactionnel isolé lors de la réduction radicalaire de **35** et **39**. Ces produits ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant l'hexane (100 %) et AcOEt / Hexane (10:90) afin d'obtenir des huiles incolores (75%).

(2S, 3S, 4S)-4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyle pentanoate de méthyle (**49**) :

R_f 0.29 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : $C_{14}H_{20}O_4$; **MM** : 252.31 g/mol; $[\alpha]_D = 41.0^\circ$ (c=0.81, $CHCl_3$); **IR** (film) ν_{max} 3500, 2990, 2975, 1740, 1455, 1200, 1065, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.25-7.39 (m, 5H), 4.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$)** δ 175.4, 138.1, 128.4, 127.8, 76.0, 75.1, 71.1, 51.7, 42.3, 15.8, 12.4 ppm; **Anal.** Calculée pour $C_{14}H_{20}O_4$: C, 66.65, H, 7.99 Trouvée: C, 66.66, H, 8.27.

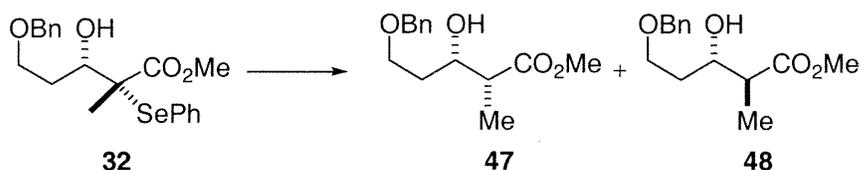
Le composé **50** a été obtenu lors de la réduction radicalaire de **35** à température de la pièce en absence d'acide de Lewis. Il a été purifié par flash chromatographie sur gel de silice utilisant comme éluant hexane (100%) et AcOEt/Hexane (10 :90) pour obtenir une huile incolore (85%).

(2R, 3S, 4S)-4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyle pentanoate de méthyle (**50**) :

R_f 0.24 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : $C_{14}H_{20}O_4$; **MM** : 252.31 g/mol; $[\alpha]_D = 11.3^\circ$ (c=1.09, $CHCl_3$); **IR** (film) ν_{max} 3570, 2980, 2970, 1730, 1440, 1200,

1170, 1070 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.23-7.42 (m, 5H), 4.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 176.0, 138.1, 128.4, 127.9, 127.8, 77.1, 74.4, 70.7, 51.7, 42.7, 15.7, 14.5 ppm; **SM (FAB)** 253 (MH, 44%), 221 (12%), 190 (34%), 180 (19%), 161 (17%), 135 (19%), 128 (100%), 117 (58%), 91 (19%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (MH) 253.1103, trouvé 253.1109 (-2.4 ppm) **Anal.** Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 66.65, H, 7.99 Trouvée: C, 66.61, H, 8.45.

Les 5-Benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyle pentanoates de méthyle :



Le ratio de **47** et **48** ($\gg 20 : 1$) a été déterminé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel isolé lors de la réduction radicalaire de **32**. Ces produits ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant l'hexane (100 %) et AcOEt / Hexane (10:90) afin d'obtenir des huiles incolores (82%).

(±)-(2R,3S)-4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-méthyle pentanoate de méthyle (**47**) :

R_f 0.26 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$; **MM** : 252.31 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 2940, 2875, 1735, 1460, 1100, 860, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.23-7.36 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.58-3.74 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 176.0, 138.0, 128.5, 127.7, 73.3, 71.0, 68.6, 51.8, 45.0, 33.8, 11.6 ppm.

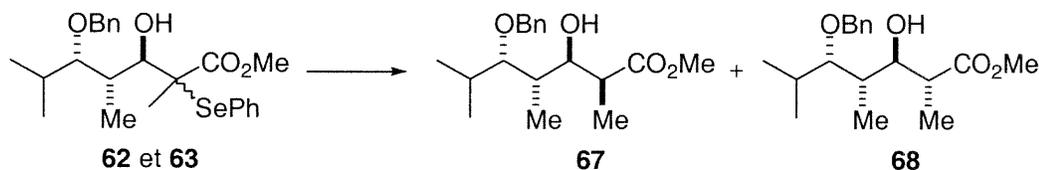
Le composé **48** a été obtenu lors de l'aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **31** et l'énoxysilane **66**. Un mélange inséparable de **47** et **48** a été obtenu dans un ratio de

(3.2 :1.0). Il a été purifié par flash chromatographie sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/Hexane (10 :90) pour obtenir une huile incolore (75%).

(±)-(2*S*,3*S*)-4-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-méthyle pentanoate de méthyle (48) :

R_f 0.26 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : C₁₄H₂₀O₄; **MM** : 252.31 g/mol; **IR** (film) ν_{\max} 3500, 2940, 2875, 1735, 1460, 1100, 860, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.25-7.37 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.58-3.74 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 1.64-1.85 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 176.1, 137.9, 128.5, 127.8, 72.5, 71.2, 68.7, 51.8, 45.5, 33.7, 13.8 ppm **SM (EI) *m/e*** 253 (M⁺, 22%), 147 (9%), 128 (100%), 91 (11%); **SMHR** Calculé pour C₁₄H₂₀O₄ (MH) 253.1440, trouvé 253.1427 (4.9 ppm); **Anal.** Calculée pour C₁₄H₂₀O₄: C, 66.65, H, 7.99 Trouvée: C, 66.52, H, 8.22.

Les (±)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyle heptanoates de méthyle :



Le ratio des diastéréoisomères **67** et **68** (1.0 / 1.5) a été déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (10 :90) a permis de faire la séparation de **67** et **68** (71%)

(±)-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyle heptanoate de méthyle (67) :

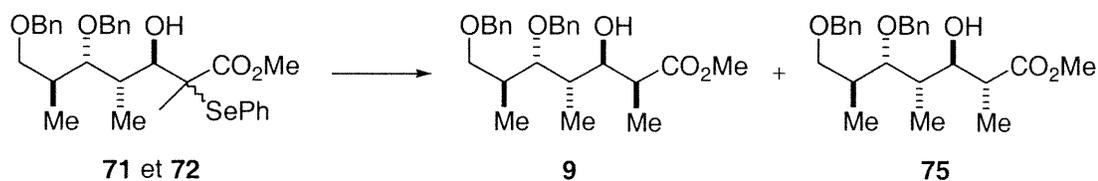
R_f 0.25 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₁₈H₂₈O₄; **MM** : 308.41 g/mol; **IR** (film) ν_{\max} 3500, 2960, 2880, 1720, 1460, 1100, 1070, 865, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.13-7.39 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 3.91 (dd, *J* = 2.9, 6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 1.5, 7.2 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.66 (qd, *J* = 2.9, 3.9 Hz,

1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 139.1, 128.3, 127.6, 127.4, 84.3, 74.6, 72.6, 51.9, 41.4, 36.9, 31.2, 20.3, 19.7, 10.0, 9.5 ppm; **SM (EI)** m/e 309 (M^+ , 27%), 247 (59%), 184 (18%), 163 (23%), 129 (14%), 97 (35%), 91 (100%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (MH) 309.2066, trouvé 309.2073 (-2.2 ppm).

(±)-(2R,3R,4R,5S)-5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyle heptanoate de méthyle (68) :

R_f 0.29 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$; **MM** : 308.41 g/mol; **IR** (film) ν_{max} 3500, 2960, 2880, 1720, 1460, 1380, 1140, 1100, 1070, 985, 860, 740, 700 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.39 (m, 5H), 4.67 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 3.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.8, 139.2, 128.3, 127.5, 127.4, 84.4, 76.1, 74.4, 51.7, 41.5, 39.2, 31.2, 20.2, 19.6, 15.6, 10.7 ppm; **SM (EI)** m/e 309 (M^+ , 11%), 247 (57%), 184 (45%), 163 (35 %), 129 (12%), 97 (24%), 91 (100%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (MH) 309.2066, trouvé 309.2052 (4.6 ppm).

Les 5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyle heptanoates de méthyle :



Le ratio des diastéréoisomères **9** et **75** (1.0 / 1.1) a été déterminé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (10 :90) a permis de faire la séparation de **9** et **75** (80%)

(2S,3R,4R,5S,6S)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyle heptanoate de méthyle (9) :

R_f 0.15 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₂₅H₃₄O₅; **MM** : 414.53 g/mol; **[α]_D** = -10.5° (c=0.96, CHCl₃); **IR** (film) ν_{max} 3500, 2960, 2940, 2880, 1735, 1455, 1360, 1200, 1100, 1070, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.25-7.43 (m, 10H), 4.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.85-4.02 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51-3.65 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 177.4, 139.1, 138.7, 129.0, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 79.5, 74.3, 73.1, 72.8, 72.3, 51.9, 41.3, 37.0, 36.9, 14.9, 9.7, 9.3 ppm; **SM (FAB)** 415 (MH, 100%), 307 (20%), 199 (28%), 181 (39%), 167 (13%), 154 (62%), 136 (43%); **SMHR** Calculé pour C₂₅H₃₄O₅ (MH) 415.2484, trouvé 415.2497 (-3.0 ppm); **Anal.** Calculée pour C₂₅H₃₄O₅: C, 72.43, H, 8.27 Trouvée: C, 72.54, H, 8.76.

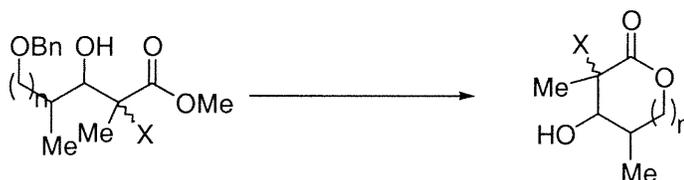
(2R,3R,4R,5S,6S)-5,7-Bis-benzyloxy-3-hydroxy-2,4,6-triméthyle heptanoate de méthyle (75) :

R_f 0.19 (Hexane:AcOEt, 80 :20); **Formule brute** : C₂₅H₃₄O₅; **MM** : 414.53 g/mol; **[α]_D** = -11.3° (c=0.91, CHCl₃); **IR** (film) ν_{max} 3500, 2960, 2940, 2880, 1720, 1455, 1360, 1200, 1170, 1120, 1100, 740, 700 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.23-7.40 (m, 10H), 4.68 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 176.8, 139.1, 138.6, 128.4, 128.3, 127.7, 127.5, 127.4, 79.5, 76.0, 74.1, 73.2, 72.7, 51.8, 41.6, 39.0, 36.9, 15.6, 14.8, 10.5 ppm; **SM (FAB)** 415 (MH, 59%), 402 (22%), 360 (20%), 199 (26%), 181 (100%), 165 (25%), 139 (14%); **Anal.** Calculée pour C₂₅H₃₄O₅: C, 72.43, H, 8.27 Trouvée: C, 72.51, H, 8.69.

Procédure générale pour la préparation des benzyloxy esters 7, 47 et 49 via l'aldolisation de Mukaiyama et la réduction radicalaire en tandem :

À une solution de l'aldéhyde **1**, **17**, **31** (1 équiv.) dans le CH_2Cl_2 anhydre (0.05 M) et refroidie à $-60\text{ }^\circ\text{C}$ est ajouté l'acétale de cétène silylé **3** (1.5 équiv.) ou **4** (2.0 équiv.) et ce mélange réactionnel est agité à cette température pendant 10 min. Le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5-7 équiv.) est ensuite ajouté à la solution et le nouveau mélange réactionnel est agité à $-60\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 4 heures. La réaction est ensuite exposée à l'air (O_2) pendant 1 heure à $0\text{ }^\circ\text{C}$ avant que l'addition de Bu_3SnH (4 équiv.) et de la Et_3B (0.2 équiv. d'une solution 1.0 M dans l'hexane) ne se fasse à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La Et_3B (0.2 équiv.) est ajoutée à chaque 30 min. jusqu'à ce que la réaction soit jugée complète par CCM. Le 1,3-dinitrobenzène (0.2 équiv.) est alors ajouté à la solution et le mélange est à nouveau agité pour un 15 min. additionnel à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Le mélange réactionnel est traité avec une solution saturée de NaHCO_3 et extrait avec AcOEt (3X). La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite.

Procédure générale pour la formation des lactones provenant des produits d'aldolisation de Mukaiyama :



23; X = SePh, n = 1
27; X = Br, n = 1
34 et **35**; X = SePh, n = 0
38 et **39**; X = Br, n = 0

76; X = SePh, n = 1
77; X = Br, n = 1
78 et **79**; X = SePh, n = 0
80 et **81**; X = Br, n = 0

À une solution dans le CH_2Cl_2 (0.1 M) de l'éther benzylique approprié est ajouté le BCl_3 (3.0 équiv.) à une température de $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La température est augmentée à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ et la réaction est agitée à cette température de 1 à 4 heures soit jusqu'à complétion de la réaction par CCM. Le mélange réactionnel est traité avec une solution saturée de NaHCO_3 et extrait avec AcOEt (3X). Les phases organiques sont ensuite lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le diol brut récupéré est

ensuite dissout dans le THF anhydre (0.1M) et la Et₃N (1.5 équiv.) est ajoutée à cette solution à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité toute la nuit à température de la pièce (ou jusqu'à la disparition complète du diol, déterminée par CCM) et est ensuite concentré sous pression réduite. Une purification du brut réactionnel par chromatographie éclair utilisant comme éluant AcOEt/hexane (30 :70) à AcOEt/hexane (50 :50) a permis d'obtenir les lactones désirées.

(2S,3S,4S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-3-phénylsélanyl-tétrahydro-pyran-2-one (76) :

Le composé **76** provient de la lactonisation du produit **23** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (40 :60) afin d'être obtenu sous forme de solide blanc (63%).

R_f 0.18 (Hexane:AcOEt, 70 :30); **Formule brute** : C₁₃H₁₆O₃Se; **MM** : 299.22 g/mol; **[α]_D** = 12.3° (c=0.60, CHCl₃); **Mp** = 119 °C; **IR** (film) ν_{max} 3490, 1725, 1390, 1150, 1120, 1030 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.32-7.48 (m, 3H), 4.44 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 5.9 Hz, 4.9 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.31-2.44 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 172.5, 138.4, 129.8, 129.3, 129.0, 124.5, 72.6, 70.8, 58.2, 29.4, 25.8, 13.3 ppm; **SM (FAB)** 301 (MH, 74%), 149 (100%), 136 (52%), 107 (25%), 85 (35%), 71 (77%); **SMHR** Calculé pour C₁₃H₁₆O₃Se (MH) 300.0265, trouvé 300.0267 (-0.7 ppm) **Anal.** Calculée pour C₁₃H₁₆O₃Se: C, 52.18, H, 5.39 Trouvée: C, 52.35, H, 4.93.

(2R,3S,4S)-3-Bromo-4-hydroxy-3,5-diméthyl-tétrahydro-pyran-2-one (77) :

Le composé **77** provient de la lactonisation du produit **27** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (30 :70) afin d'être obtenu sous forme de solide blanc (54%).

R_f 0.41 (Hexane:AcOEt, 10 :90); **Formule brute** : C₇H₁₁O₃Br; **MM** : 223.06 g/mol; **[α]_D** = 2.4° (c=0.80, CHCl₃); **Mp** = 58 °C; **IR** (film) ν_{max} 3690, 3040, 2400, 1735,

1520, 1420, 1220 (large), 1040, 930 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 4.32-4.38 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 5.9$ Hz, 5.1 Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.08-3.21 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 169.5, 76.4, 70.9, 55.4, 28.9, 25.7, 12.7 ppm.

(2S,3R,4S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-3-phénylsélanyl-dihydro-furan-2-one (78) :

Le composé **78** provient de la lactonisation du produit **34** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (30 :70) afin d'être obtenu sous forme de solide blanc (73%).

R_f 0.43 (Hexane:AcOEt, 50 :50); **Formule brute** : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$; **MM** : 285.20 g/mol; **$[\alpha]_{\text{D}}$** = 2.7° ($c=0.88$, CHCl_3); **Mp** = 124 °C; **IR** (film) ν_{max} 3680, 3620, 3040, 2400, 1765, 1530, 1480, 1220 (large), 1050 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.31-7.46 (m, 3H), 4.83-4.91 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; **RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 176.7, 138.1, 138.0, 130.1, 129.3, 124.8, 77.7, 76.8, 50.2, 17.6, 13.7 ppm; **SM (EI) m/e** 286 (M+, 100%), 284 (49%), 282 (22%), 172 (9%), 170 (6%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$ (MH) 286.0108, trouvé 286.0106 (0.6 ppm) **Anal.** Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$: C, 50.54, H, 4.95 Trouvée: C, 50.42, H, 5.14.

(2R,3R,4S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-3-phénylsélanyl-dihydro-furan-2-one (79) :

Le composé **79** provient de la lactonisation du produit **35** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (30 :70) afin d'être obtenu sous forme de solide blanc (46%).

R_f 0.30 (Hexane:AcOEt, 50 :50); **Formule brute** : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$; **MM** : 285.20 g/mol; **$[\alpha]_{\text{D}}$** = -35.1° ($c=0.75$, CHCl_3); **Mp** = 117 °C; **IR** (film) ν_{max} 3690, 3030 (large), 2400, 2300, 1770, 1530, 1470, 1420, 1235 (large), 1025 cm^{-1} ; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31-7.46 (m, 3H), 4.66-4.75 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 4.4$

Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 137.7, 129.7, 129.4, 124.3, 77.6, 75.1, 57.1, 22.3, 14.6 ppm; **SM (EI)** m/e 286 (M^+ , 100%), 284 (52%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$ (MH) 286.0108, trouvé 286.0117 (-3.0 ppm).

(2S,3R,4S)-3-Bromo-4-hydroxy-3,5-diméthyl-dihydro-furan-2-one (80) :

Le composé **80** provient de la lactonisation du produit **38** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (30 :70) afin d'être obtenu sous forme d'huile incolore (22%).

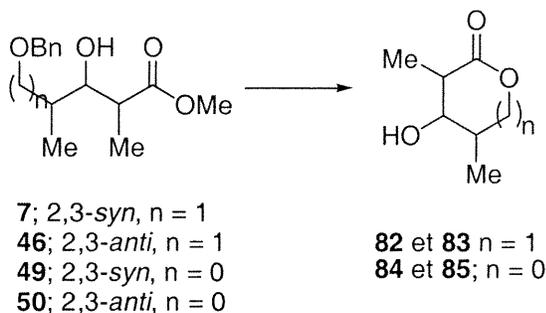
R_f 0.37 (Hexane:AcOEt, 50 :50); **Formule brute** : $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$; **MM** : 209.04 g/mol; $[\alpha]_{\text{D}} = -23.3^\circ$ ($c=0.49$, CHCl_3); **IR** (film) ν_{max} 3600, 3460, 2940, 1780, 1715, 1130, 1100, 1065 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.97-5.07 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 78.1, 77.5, 56.2, 20.5, 13.5 ppm.

(2R,3R,4S)-3-Bromo-4-hydroxy-3,5-diméthyl-dihydro-furan-2-one (81) :

Le composé **81** provient de la lactonisation du produit **39** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (30 :70) afin d'être obtenu sous forme de solide blanc (52%).

R_f 0.36 (Hexane:AcOEt, 50 :50); **Formule brute** : $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$; **MM** : 209.04 g/mol; $[\alpha]_{\text{D}} = -42.2^\circ$ ($c=1.21$, CHCl_3); **Mp** = 144 °C; **IR** (film) ν_{max} 3680, 3040, 2400, 1780, 1530, 1470, 1420, 1225 (large) cm^{-1} ; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.71-4.80 (m, 1H), 4.04-4.10 (s, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; **RMN** ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 77.4, 74.9, 62.4, 26.0, 14.1 ppm; **SM (EI)** m/e 209 (M^+ , 28%), 166 (86%), 148 (6%), 85 (100%); **SMHR** Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$ (MH) 208.9813, trouvé 208.9816 (-1.5 ppm).

Procédure générale pour la formation des lactones provenant des produits de réduction radicalaire:



À une solution d'éther benzylique approprié dans un mélange dioxane :MeOH; 3 :1 (0.1 M) est ajouté le Pd/C température de la pièce. La réaction est agitée à cette température et sous atmosphère H₂ (g) pendant 2 heures soit jusqu'à complétion de la réaction par CCM. Le mélange réactionnel est filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le diol brut récupéré est ensuite dissout dans le THF anhydre (0.1M) et la Et₃N (1.5 équiv.) est ajoutée à cette solution à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité toute la nuit à température de la pièce (ou jusqu'à la disparition complète du diol, déterminé par CCM) et est ensuite concentré sous pression réduite. Une purification du brut réactionnel par chromatographie éclair utilisant comme éluant AcOEt/hexane (30 :70) à AcOEt/hexane (50 :50) a permis d'obtenir les lactones désirées.

(2R,3S,4S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-tétrahydro-pyran-2-one (82) :

Le composé **82** provient de la lactonisation du produit **7** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (40 :60) afin d'être obtenu sous d'une huile incolore (42%).

R_f 0.38 (Hexane:AcOEt, 10 :90); **Formule brute** : C₇H₁₂O₃; **MM** : 144.17 g/mol; **[α]_D** = 0.5° (c=1.43, CHCl₃); **IR** (film) ν_{max} 3460, 2980, 1725, 1470, 1400, 1390,1210 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 4.21-4.30 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.32 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 7.7 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 174.1, 72.5, 70.0, 42.9, 31.2, 15.7, 11.2 ppm; **SM (FAB)** 145 (MH, 24%), 109 (20%), 95 (34%), 83 (40%), 69 (69%), 55 (100%); **SMHR** Calculé pour C₇H₁₂O₃ (MH) 145.0865, trouvé 145.0856 (6.0 ppm).

(2S,3S,4S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-tétrahydro-pyran-2-one (83) :

Le composé **83** provient de la lactonisation du mélange inséparable **7 :46** (1.0 :1.0) et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice où les lactones sont séparables en utilisant comme éluant AcOEt/hexane (40 :60) afin d'obtenir **83** sous forme d'un solide blanc (35%).

R_f 0.43 (Hexane:AcOEt, 10 :90); **Formule brute** : C₇H₁₂O₃; **MM** : 144.17 g/mol; **[α]_D** = -1.4° (c=1.05, CHCl₃); **Mp** = 96 °C; **IR** (film) ν_{\max} 3620, 2980, 2910, 2400, 1725, 1515, 1470, 1410, 1380, 1245 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 4.23-4.32 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 5.9, 5.1 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 173.8, 71.4, 70.4, 42.4, 33.8, 12.9 (2) ppm; **SM (EI) *m/e*** 145 (M+, 16%), 144 (76%), 126 (47%), 103 (35%), 87 (17%), 74 (75%), 71 (100%) 57 (7%); **SMHR** Calculé pour C₇H₁₂O₃ (MH) 144.0786, trouvé 144.0793 (-4.7 ppm); **Anal.** Calculée pour C₇H₁₂O₃: C, 58.32, H, 8.39 Trouvée: C, 58.23, H, 8.83.

(2S,3S,4S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-dihydro-furan-2-one (84) :

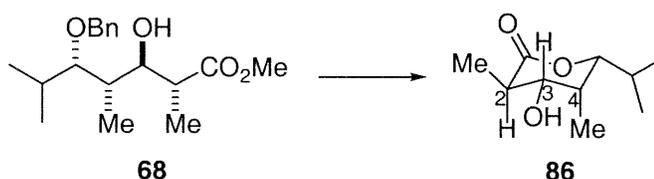
Le composé **84** provient de la lactonisation du produit **49** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (40 :60) afin d'être obtenu sous d'une huile incolore (60%).

R_f 0.15 (Hexane:AcOEt, 40 :60); **Formule brute** : C₆H₁₀O₃; **MM** : 130.14 g/mol; **[α]_D** = -89.6° (c=0.46, CHCl₃); **IR** (film) ν_{\max} 3610, 2260, 1775, 1390, 1175, 1055 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 4.63-4.70 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 178.7, 78.3, 75.2, 43.3, 13.9, 13.1 ppm; **SM (EI) *m/e*** 131 (M+, 58%), 130 (20%), 102 (70%), 58 (100%); **SMHR** Calculé pour C₆H₁₀O₃ (MH) 131.0708, trouvé 131.0711 (-2.4 ppm); **Anal.** Calculée pour C₆H₁₀O₃: C, 55.37, H, 7.74 Trouvée: C, 55.35, H, 7.87.

(2S,3S,4S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-dihydro-furan-2-one (85) :

Le composé **85** provient de la lactonisation du produit **50** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (40 :60) afin d'être obtenu sous d'une huile incolore (65%).

R_f 0.15 (Hexane:AcOEt, 40 :60); **Formule brute** : C₆H₁₀O₃; **MM** : 130.14 g/mol; **[α]_D** = 26.7° (c=1.32, CHCl₃); **IR** (film) ν_{\max} 3620, 2940, 2260, 1775, 1725, 1380, 1360, 1230 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 4.40-4.58 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 178.4, 78.9, 72.4, 42.3, 13.7, 8.1 ppm.

(2R,3S,4S,5R)-4-Hydroxy-6-isopropyl-3,5-diméthyl-tétrahydro-pyran-2-one (86) :

Le composé **86** provient de la lactonisation du produit **68** et a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant AcOEt/hexane (40 :60) afin d'être obtenu sous forme de solide blanc (57%).

R_f 0.38 (Hexane:AcOEt, 50 :50); **Formule brute** : C₁₀H₁₈O₃; **MM** : 186.25 g/mol; **Mp** = 80 °C; **IR** (film) ν_{\max} 3370, 2980, 2930, 2880, 1735, 1460, 1370, 1360, 1230 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 3.78 (dd, *J* = 4.5, 6.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.82-1.96 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; **RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 173.9, 85.5, 74.1, 39.8, 35.4, 29.6, 19.9, 17.9, 14.4, 4.2 ppm; **SM (EI) m/e** 187 (M⁺, 30%), 143 (100%), 130 (23%), 114 (14%), 73 (16%); **SMHR** Calculé pour C₁₀H₁₈O₃ (MH) 187.1334, trouvé 187.1332 (1.4 ppm).

Références

-
- (1) (a) Pereda, A.; Summers, R.G.; Stassi, D.L.; Ruan, X.; Katz, L. *Microbiology* **1998**, 144, 543. (b) Vrijbloed, J.W.; Zerbe-Burkhardt, Z.; Ratnatilleke, A.; Grubelnik-Leiser, A.; Robinson, J.A. *Journal of Bacteriology* **1999**, 181, 5600. (c) Evans, D.A.; Ng, H.P.; Clark, J.S.; Rieger, D.L. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2127.
- (2) Hoffman, R.W.; Dahmann, G.; Andersen, M.W. *Synthesis* **1994**, 629.
- (3) (a) Procter, G; *Asymmetric Synthesis*; Oxford University Press, 1996. (b) Qin, H.; Arya, P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 917.
- (4) (a) Meyers, A.I.; Brengel, G.P. *Chem. Comm.* **1997**, 1. (b) Senanayake, C.H. *Aldrichim. Acta* **1998**, 31, 3. (c) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586. (d) Liu, J.-F.; Abiko, A.; Pei, Z.; Buske, D.C.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1873.
- (5) (a) Gennari, C.; Hewkin, C.T.; Molinari, F.; Bernardi, A.; Comotti, A.; Goodman, J.M.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5173. (b) Gennari, C.; Moresca, D.; Vulpetti, A.; Pain, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4623. (c) Gennari, C.; Moresca, D.; Vulpetti, A.; Pain, G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5593.
- (6) (a) Roush, W.R.; Hoong, L.K.; Palmer, M.A.J.; Straub, J.A.; Palkowitz, A.D. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4117. (b) Roush, W.R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4151.
- (7) (a) Yamamoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7107. (b) Keck, G.E. *Tett. Lett.* **1984**, 25, 3927. (c) Marshall, J.A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 483.
- (8) Duthaler, R.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321.
- (9) (a) Hayashi, T. *Tett. Lett.* **1983**, 24, 2865. (b) Fujiyama, T. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5409.
- (10) Hoffman, R.W.; Dahmann, G.; Anderson, M.W. *Synthesis* **1994**, 629.
- (11) Evans, D.A.; Dart, M.J.; Duffy, J.L.; Rieger, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9073.
- (12) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4627.
- (13) Breit, B; Zahn, S.K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4870.
- (14) Marshall, J.A.; Perkins, J.F.; Wolf, M.A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5556.
- (15) Marshall, J.A.; Maxson, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 630.

(16) (a) Porter, N.A.; Giese, B.; Curran, D.P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 296. (b) Liotta, D.C.; Durkin, K.A.; Soria, J.J. *Chemtracts* **1992**, 5, 197. (c) Miracle, G.S.; Cannizzaro, S.M.; Porter, N.A. *Chemtracts* **1993**, 6, 147. (d) Smadja, W. *Synlett* **1994**, 1. (e) Giese, B.; Damm, W.; Batra, R. *Chemtracts* **1994**, 7, 355. (f) Curran, D.P.; Porter, N.A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions-Concepts, Guidelines and Synthetic Applications*; VCH: New York, 1996. (g) Renaud, P.; Gerster, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2562.

(17) (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2845. (b) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W.W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J.; Durkin, K.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1166. (c) Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, É.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S.R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9276.

(18) (a) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9701. (b) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12528. (c) Guindon, Y.; Liu, Z.; Jung, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9289. (d) Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6554. (e) Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W.W.; Guindon, Y. *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 852.

(19) Guindon, Y.; Liu, Z.; Jung, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9289.

(20) (a) Heathcock, C.H. *Science* **1981**, 214, 395. (b) Evans, D.A.; Takacs, J.M.; McGee, L.R.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109. (c) Heathcock, C.H. In *Comprehensive Carbanion Chemistry*; Buncl, E., Durst, T., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1984; Part B, Chapter 4. (d) Heathcock, C.H. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, D.J., Ed.; Chapter 2, Academic: New York, 1984; Vol.3, Part B, p. 111. (e) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1. (f) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J.S.; Sita, L.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1. (g) Heathcock, C.H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1993; Vol.2, Chapter 1.6 (h) Heathcock, C.H. *Mod. Synth. Meth.* **1992**, 1. (i) Heathcock, C.H. *Aldrichimica Acta* **1990**, 23, 99.

(21) (a) Paterson, I. *Org. React.* **1997**, 51, 1. (b) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1994**, 46, 1. (c) Siegel, C.; Thornton, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5722. (d) Evans, D.A.; McGee, L.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2876.

(22) (a) Eliel, E.L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994; 835. (b) Kiooka, S. *Rev. Heteroatom Chem.* **1997**, 17, 245. (c) Kobayashi, S.; Hayashii, T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1098. (d) Evans, D.A.; McMillan, D.W.C.; Campos, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10859. (e) Sodoka, N.; Tokunch, R.; Miyazaki, F.; Hagiwara, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **1997**, 463. (f) Singer, R.A.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12360. (g) Ishimaru, K.; Monsa, K.; Yamamoto, Y.; Akiba, D. *Tetrahedron* **1998**, 54, 727. (h) Evans, D.A.; Murry, J.A.; Kozlowski, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814. (i) Evans D.A.; Kozlowski, M.C.; Burgey, C.S.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893. (j) Bobayashi, S.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S.; Oyamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4559. (k) Evans, D.A.;

Kozlowski, M.C.; Murry, J.A.; Burgey, C.S.; Campos, K.R., Connell, B.T., Staples, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 669.

(23) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095.

(24) (a) Mukaiyama T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011. (b) Mukaiyama T.; Narasaka, K.; Banno, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.

(25) (a) Carreira, E.M.; Pagenkopf, B.L.; Krüger, J.; Stojanovic, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3124. (b) Carreira, E.M.; Krüger, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837.

(26) (a) Lefour, J.-M.; Loupy, A. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2597. (b) Loupy, A.; Meyer, G.; Tchoubar, B. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1333. (c) Murthy, A.S.N.; Bhardwaj, A.P.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1984**, 2, 727. (d) Reetz, M. T.; Hüllmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 477. (e) Shambayati, S.; Schreiber, S.L. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Ed.; Pergamon : Oxford, 1993; Vol.1, Chapter 1.10, p.283.

(27) (a) Nakamura, E.; Yamago, S.; Machii, D.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2207. (b) Denmark, S.E.; Henke, B.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8032.

(28) Heathcock, C.H. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, D.J., Ed.; Chapter 2, Academic : New York, **1984**; Vol.3, Part. B, ; p.111

(29) Chan, T.H.; Aida, T.; Lan, P.W.K.; Gorys, V.; Harpp, D.N. *Tetrahedron* **1979**, 4029.

(30) Heathcock, C.H.; Davidsen, S.K.; Hug, K.T.; Flippin, L.A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3027.

(31) Palazzi, C.; Colombo, C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1735.

(32) Heathcock, C.H.; Hug, D.T.; Flippin, L.A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5973.

(33) Dubois, J.-E.; Axeiotis, G.; Bertouneque, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4655.

(34) (a) Helmchen, G.; Leihauf, U.; Taufer-Knöpfel, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 874. (b) Oppolzer, W.; Marco-Contelles, J. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1699. (c) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969. (d) Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2767. (e) Oppolzer, W.; Starkemann, C.; Rodriguez, I.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 61. (f) Oppolzer, W.; Starkemann C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2439. (g) Gennari, C.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Scolastico, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5812. (h) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperna, B. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2754. (h) Zelle, R.E.; DeNinno, M.P.; Selnick, H.G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5032.

(35) (a) Gennari, C.; Beretta, M.G.; Bernardi, G.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 893. (b) Gennari, C.; Bernardi, A.; Cardani, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 797. (c) Gennari, C.; Bernardi, A.; Poli, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2373.

- (36) (a) Evans, D.A.; Duffy, J.L.; Dart, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537. (b) Evans D.A.; Dart, M.J.; Duffy, J.L.; Yang, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.
- (37) Hassfeld, J.; Christmann, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3561.
- (38) (a) Keck, G.E., Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3847. (b) Keck, G.E.; Castellino, S.; Wiley, M.R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5480.
- (39) Cram, D.J.; Kopecky, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2748.
- (40) Ecker, A.; Üffing, C.; Schnöckel, H. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1112.
- (41) Chen, X.; Hortelano, E.R.; Eliel, E.L.; Frye, S.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1778.
- (42) (a) Crich, D.; Davies, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4205. (b) Porter, N.A.; Scott, D.M.; Lacher, B.; Giese, B.; Zeitz, H.G.; Lindner, H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8311. (c) Curran, D.P.; Qi, H.; Geib, S.J.; DeMello, N.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3131. (d) Porter, N.A.; Carter, R.I.; Mero, C.L.; Roepel, M.G.; Curran, D.P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4181. (e) Charette, A.; Duque-Soladana, J.P.; Iglesias, J.M.; Pedrosa, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9085.
- (43) (a) Bartlett, P.A.; Adams, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 337. (b) Hart, D.J.; Huang, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3749. (c) Hart, D.J.; Krishnamurthy, R.J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4457. (d) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1863. (e) Curran, D.P.; Ramamoorthy, P.S. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4841. (f) Morikawa, T.; Washio, Y.; Harada, S.; Hanai, R.; Kayashita, T.; Nemoto, H.; Shiro, M.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1995**, 271. (g) Easton, C.J.; Merrett, M.C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1151. (g) Suzuki, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6114.
- (44) (a) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 27. (b) Kurkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallée, J.-F.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4912. (c) Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghiro, E.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 288. (d) Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W.W. *Synlett* **1998**, 213. (e) Guindon, Y.; Denis, R.C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 339.
- (45) Curran, D.P.; Shen, W.; Zhang, J.; Heffner, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6738.
- (46) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1863.
- (47) (a) Renaud, P.; Ribezzo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7803. (b) Renaud, P.; Moufid, N.; Kuo, L.H.; Curran, D.P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3547. (c) Curran, D.P.; Kuo, L.H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259. (d) Nishida, M.; Ueyama, E.; Hayashi, H.; Ohtake, Y.; Yamaura, Y.; Yanaginuma, E.; Yonemitsu, O.; Nishida, A.; Kawahara, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6455. (e) Renaud, P.; Bourquard, T.; Gerster, M.; Moufid, N. *Angew.*

Chem. Int. Ed. Engl. **1994**, 33, 1601. (f) Nishida, M.; Hayashi, H.; Hoshino, O. *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1043. (g) Urabe, H.; Kobayashi, K.; Sato, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1043. (h) Moufid, N.; Renaud, P.; Hassler, C.; Gilese, B. *Helv. Chim. Acta.* **1995**, 78, 1006.

(48) (a) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W.W. *Synlett* **1995**, 449. (b) Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W.W. *Pure and Appl. Chem.* **1996**, 68, 89.

(49) (a) Waldner, A.; De Mesmaeker, A.; Hoffmann, P.; Mindt, T.; Winkler, T. *Synlett* **1991**, 101. (b) De Mesmaeker, A.; Waldner, A.; Hoffmann, P.; Mindt, T. *Synlett* **1993**, 871.

(50) (a) Curran, D.P.; Abraham, A.C.; Liu, H.-T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4335. (b) Kündig, E.P.; Xu, L.-H.; Romanens, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4047. (c) Hanessian, S.; Yang, H.; Schaum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2507.

(51) (a) Sibi, M.P.; Jasperse, C.P.; Ji, J.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10779. (b) Wu, J.H.; Radinov, R.; Porter, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11029. (c) Sibi, M.P.; Ji, J.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3063. (d) Sibi, M.P.; Ji, J.G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 190. (e) Sibi, M.P.; Ji, J.G.; Wu, J.H.; Gurtler, S.; Porter, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9200. (f) Fhal, A.R.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2661. (g) Sibi, M.P.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3800.

(52) Nagano, H.; Kuno, Y.; Omori, Y.; Iguchi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 389.

(53) Gerster, M.; Audergon, L.; Moufid, N.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6335.

(54) Heathcock, C.H.; Buse, C.T., Kleschick; W.A., Pirrung; M.C., Sohn, J.E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1066.

(55) Widmer, U. *Synthesis* **1987**, 568

(56) Hasan; Iltifat; Kishi; Yoshito *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4229.

(57) Varelis, P.; Johnson, B.L. *Austr. J. Chem.* **1995**, 48, 1775.

(58) Gaiffe, A.; Launay, C. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C.* **1968**, 266, 1379.