

Université de Montréal

Synthèse stéréosélective des motifs
propionates 2,3-*syn*-3,4-*syn* et 2,3-*anti*-3,4-*syn*
via une réaction tandem d'aldolisation de type
Mukaiyama et de réduction radicalaire en
présence d'acides de Lewis

Par

Michel Prévost
Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

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

Avril 2002



QD

3

U54

2002

V.013

Identification du Jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse stéréosélective des motifs propionates 2,3-*syn*-3,4-*syn* et 2,3-*anti*-3,4-*syn* via une réaction tandem d'aldolisation de type Mukaiyama et de réduction radicalaire en présence d'acides de Lewis.

Présenté par :
Michel Prévost

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. William Lubell, Président-rapporteur
Dr. Yvan Guindon, Directeur de recherche
Dr. Hélène Lebel, Membre du jury

Mémoire accepté le :

Sommaire

Ce mémoire présente les études effectuées pour le développement d'une nouvelle stratégie de synthèse pour la formation de deux motifs propionates, soit le 2,3-*syn*-3,4-*syn* et le 2,3-*anti*-3,4-*syn*. La synthèse de ces motifs est importante car ceux-ci sont présents dans de nombreux composés naturels d'intérêt thérapeutique. Différentes méthodes sont connues pour la formation de ces motifs, mais rares sont celles qui donnent accès aux quatre motifs propionates avec une bonne diastéréosélectivité et qui peuvent être utilisées de façon itérative pour la formation sélective de motifs polypropionates.

Notre approche fait intervenir les réactions d'aldolisation de type Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem. Pour la réaction de Mukaiyama, la nature du groupement protecteur de l'aldéhyde β -alkoxy chiral et le choix judicieux de l'acide de Lewis employé permettent un contrôle de type Felkin-Ahn pour générer des produits avec une relation 3,4-*syn*. Ces adduits de Mukaiyama servent ensuite de précurseur pour la deuxième étape de la séquence tandem. Cette dernière consiste en une réduction radicalaire qui permet de former, selon le type d'acide de Lewis présent dans le milieu réactionnel, une relation 2,3-*syn*, par un contrôle de l'effet endocyclique, ou une relation 2,3-*anti*, par un contrôle de l'effet exocyclique. Pour démontrer la nature des complexes formés avec ces différents acides de Lewis, des études RMN ^{13}C ont été effectuées à basse température.

Le motif 2,3-*syn*-3,4-*syn* a pu être généré sélectivement avec un même acide de Lewis pour les deux étapes de la réaction tandem. Le motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* a quant à lui été formé très sélectivement par un échange d'acides de Lewis après la réaction de Mukaiyama. Des études parallèles effectuées dans notre laboratoire montrent que cette approche novatrice permet aussi la formation des deux autres motifs propionates, c'est à dire les motifs 2,3-*anti*-3,4-*anti* et 2,3-*syn*-3,4-*anti*, simplement en variant l'acide de Lewis et le groupement protecteur de l'aldéhyde β -alkoxy chiral. Notre laboratoire

s'intéresse maintenant à l'application de cette méthode à la formation de motifs polypropionates et à la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

Mots clés: Motifs propionates, Diastéréosélectivité, Mukaiyama, Réduction radicalaire, Effet exocyclique, Effet endocyclique, Acide de Lewis, Complexe Bidentate, Complexe Monodentate, Felkin-Anh.

Abstract

For years, chemists have been elaborating methods for obtaining polypropionate units found in a myriad of biologically active natural products. Reported herein is a strategy employing a Mukaiyama reaction in tandem with a hydrogen transfer reaction for the elaboration of propionate motifs. The nature of the protecting groups on the chiral β -alkoxy aldehyde and the type of Lewis acid used are varied to modulate the stereochemical outcome of the tandem reactions. The mode of complexation is thus controlled (monodentate, Felkin-Anh pathway) for the Mukaiyama reaction to give access to the *syn* aldol products, precursors of the free radical reduction reaction. The endocyclic effect and exocyclic effect are subsequently capitalized upon to control the hydrogen transfer step so that the *syn* or *anti* reduced product may be obtained selectively. Proceeding with excellent yield and diastereoselectivity, the synthetic sequence proposed gives access to 2,3-*syn*-3,4-*syn* and 2,3-*anti*-3,4-*syn* propionate motifs.

Key words: Propionates motifs, Diastereoselectivity, Mukaiyama, Radical Reduction, Endocyclic effect, Exocyclic Effect, Lewis acid, Bidentate complexe, Monodentate Complex, Felkin-Anh.

Table des matières

Identification du Jury	ii
Sommaire	iii
Abstract	v
Table des matières	vi
Liste des figures	viii
Liste des schémas	x
Liste des tableaux	xii
Liste des abréviations	xiii
Remerciements	xv
Introduction	1
1. Méthodes connues pour l'obtention des motifs propionates	1
1.1. <i>Méthode de Brown</i>	3
1.2. <i>Méthode de Marshall</i>	4
1.3. <i>Méthode de Panek</i>	6
2. Approche synthétique proposée pour la formation des motifs propionates.....	8
Chapitre 1	16
1.1 Réaction d'aldolisation de Mukaiyama.....	16
1.1.1 <i>Revue de la littérature</i>	16
1.1.2 <i>Optimisation de la réaction de Mukaiyama en vue de la formation des motifs propionates 2,3-syn-3,4-syn et 2,3-anti-3,4-syn</i>	23
1.2 Réaction d'aldolisation avec un énolate de bore	32
1.2.1 <i>Résultats pour la réaction d'aldolisation avec l'énolate de bore</i>	34
2.1 Chimie radicalaire	37
2.1.1 <i>Revue de la littérature</i>	37
2.2 Optimisation de la réduction radicalaire en vue de la formation des motifs propionates 2,3-syn-3,4-syn et 2,3-anti-3,4-syn.....	44
2.3 Études RMN à basse température des complexes d'aluminium et de bore.....	50
3.1 Réactions de Mukaiyama et de chimie radicalaire en tandem	56
3.1.1 <i>Optimisation de la séquence tandem en vue de l'obtention du motif 2,3-syn-3,4-syn</i> 56	

3.1.2 *Optimisation de la réaction tandem en vue de l'obtention du motif 2,3-anti-3,4-syn* 58

Chapitre 4	62
4.1 Preuves de structure	62
Conclusion	64
Partie expérimentale	66
Références	78

Liste des figures

Figure 1:	Différents motifs propionates et exemples de molécules d'intérêt biologique.	1
Figure 2:	Addition de <i>B</i> -Allyldiisopinocampheylborane sur un α -méthyl- β -alkoxy aldéhyde chiral. ²	3
Figure 3:	États de transition pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation. ³³	20
Figure 4:	Ordre proposé pour l'énergie relative des états de transition de la réaction de Mukaiyama.....	25
Figure 5:	États de transition pour la réaction de Mukaiyama entre le séléno cétène silylé 1 (E/Z, 4/1) et le β -alkoxy aldéhyde.....	30
Figure 6:	États de transition Felkin-Anh pour l'attaque synclinal du séléno acétal cétène silylé 1 sur les β -alkoxy aldéhydes.	31
Figure 7:	États de transition proposés pour l'addition de l'énolate de bore sur un β - alkoxy α -méthyl aldéhyde.	35
Figure 8:	État de transition pour la réduction radicalaire en série acyclique. ⁵³	40
Figure 9:	Complexes bidentates et monodentates formés avec MgBr ₂ •OEt ₂ et les substrats 4c et 4d	45
Figure 10:	Complexes bidentates formés avec MgBr ₂ •OEt ₂ et les substrats 4c et 4d	46
Figure 11:	État de transition proposé pour la réduction des produits de Mukaiyama 5c et 5d en présence de Me ₂ AlCl ou de Me ₃ Al sous le contrôle de l'effet endocyclique.	47
Figure 12:	État de transition proposé pour la réduction des produits de Mukaiyama 5c et 5d en présence de Et ₂ BOTf sous le contrôle de l'effet exocyclique.	49
Figure 13:	Les variations de déplacement chimique observés en RMN ¹³ C lors de la complexation d'un éther silylé.....	51

- Figure 14: Étude RMN ^{13}C de complexation avec le Me_2AlCl et le Me_3Al du composé **5d** dans le CD_2Cl_2 à -40°C 53
- Figure 15: Étude RMN ^{13}C de complexation avec le Me_2AlCl et le Et_2BOTf du composé **5d** dans le CD_2Cl_2 à -40°C 54
- Figure 16: Étude RMN ^{13}C de complexation avec le Bu_2BOTf et le Et_2BOTf du composé **5d** dans le CD_2Cl_2 à -40°C 55

Liste des schémas

Schéma 1:	Addition d'un allénylstannane sur un α -méthyl- β -alkoxy aldéhyde chiral. ^{3,5,6,7}	4
Schéma 2:	Addition d'allényl silane sur des α -méthyl- β -alkoxy aldéhyde. ⁸	5
Schéma 3:	Addition de (E)-crotylsilanes chiraux sur des β -alkoxy aldéhydes activés par des acides de Lewis. ^{10,11}	6
Schéma 4:	Rôle des acides de Lewis lors de la réduction radicalaire.	8
Schéma 5:	États de transition de la réaction de Mukaiyama.	9
Schéma 6:	Séquences tandem proposées pour l'obtention du motif 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> (voie I) et du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> (voie II).	11
Schéma 7:	Séquences tandem proposées pour l'obtention du motif 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i> . .	12
Schéma 8:	Séquences tandem proposées pour l'obtention du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> .	15
Schéma 9:	Réaction de Mukaiyama énantiosélective d'un éther d'énol avec un aldéhyde catalysé par le <i>p</i> -Tol-BINAP•AgF. ²⁴	17
Schéma 10:	Mécanismes proposés pour l'aldolisation de type Mukaiyama.	17
Schéma 11:	États de transition proposés lors de l'addition d'un énolate silylé sur un aldéhyde achiral activé par un acide de Lewis	19
Schéma 12:	États de transition proposés pour la réaction de Mukaiyama avec un β -alkoxy aldéhyde chiral.	22
Schéma 13:	Mécanisme proposé pour la dégradation du produit de Mukaiyama en présence de MgBr ₂ •OEt ₂ à 0 °C.	27
Schéma 14:	Chélation d'un β -diméthyl- <i>tert</i> -butyl silyloxy α -méthyl cétone par le Me ₂ AlCl. ⁴¹	28

Schéma 15: Réaction d'un énolate de bore avec un aldéhyde chiral en passant par les états de transition Felkin-Anh et <i>anti</i> -Felkin-Anh. ^{42,43}	33
Schéma 16: Réactions tandem radicalaires énantiosélectives : défonctionalisation dans un système acyclique avec un contrôle stéréosélectif relatif et absolu. ⁴⁸ .	37
Schéma 17: Réaction stéréosélective d'un système radicalaire acyclique (induction-1,2). ⁴⁹	38
Schéma 18: Inversion de la sélectivité du transfert d'hydrure par l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate ("effet endocyclique"). ^{13d}	40
Schéma 19: Effet exocyclique; exemples sélectionnés. ^{14b}	41
Schéma 20: Réduction radicalaire d'un diol protégé par un benzylidène. ^{14c}	42
Schéma 21: L'effet exocyclique versus l'effet endocyclique. ^{13c}	42
Schéma 22: La Et ₃ B comme initiateur radicalaire et comme agent pour la dérivation in situ d'un diol pour former un radical exocyclique. ⁵⁴	43
Schéma 23: Réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem avec le Me ₂ AlCl pour l'obtention du motif 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i>	56
Schéma 24: Réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem pour l'obtention du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i>	58
Schéma 25: Représentation du déplacement de BF ₃ du complexe formé lors de la réaction de Mukaiyama et de la formation du dérivé borinate avec Et ₂ BOTf en vue de l'obtention du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i>	60
Schéma 26: Représentation du déplacement de BF ₃ du complexe formé lors de la réaction de Mukaiyama et de la formation du dérivé borinate avec Et ₃ B/AcOH en vue de l'obtention du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i>	60
Schéma 27: Preuves de structure des lactones provenant des composés 5c et 5d	62
Schéma 28: Preuve de structure par RMN ¹ H, RMN NOESY et rayons X des lactones provenant des composés 6c et 7c	63

Liste des tableaux

Tableau I:	Exemples de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec des acétals cétènes silylés et des aldéhydes achirals activés par différents acides de Lewis. ^{29,30,31,32,33}	18
Tableau II:	Réaction de Mukaiyama entre un β -alkoxy aldéhyde chiral et un éther d'énol silylé ³³ ,	21
Tableau III:	Optimisation de la réaction de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé 1 et les β -alkoxy aldéhydes 2 et 3 avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	24
Tableau IV:	Optimisation de la réaction de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé 1 et le β -alkoxy aldéhyde 3 avec différents acides de Lewis bidentates.	26
Tableau V:	Optimisation de la réaction de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé 1 et les β -alkoxy aldéhydes 2 et 3 avec différents acides de Lewis	29
Tableau VI:	Réaction d'un énolate de bore avec les aldéhydes 2 et 3 dans le CH_2Cl_2	34
Tableau VII:	Réduction radicalaire en série acyclique. ⁵²	39
Tableau VIII:	Réduction radicalaire des sélénio esters 4c et 4d en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	44
Tableau IX:	Réduction radicalaire des sélénio esters 5c et 5d en présence de différents acides de Lewis.....	48
Tableau X:	Variation des déplacements chimiques ($\Delta\delta$) de substrats chélatés avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$. ^{13e}	50
Tableau XI:	Variation du nombre d'équivalents d'acide de Lewis pour les réactions de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem.	57
Tableau XII:	Réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem en vue de l'obtention du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> par déplacement du complexe $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec Et_3N	59
Tableau XIII:	Réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem en vue de l'obtention du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> par déplacement du complexe $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec AcOH	61

Liste des abréviations

AIBN :	2,2'-azobisisobutyronitrile
Ac :	acétyl
A.L. :	acide de Lewis
APT :	“attached proton test”
Ar :	aryle
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
Bn :	benzyle
Chx ou c-hex :	cyclohexyle
d :	doublet
dd :	doublet de doublet
DIBALH :	hydrure de diisobutylaluminium
DIA :	diisopropylamine
DIEA :	diisopropyléthylamine
DMSO :	diméthylsulfoxyde
Et :	éthyl
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 le professeur Yvan Guindon de m'avoir permis de joindre son groupe de recherche. Ces deux années ont été des plus enrichissantes et je lui en suis très reconnaissant.

Un gros merci à Brigitte Guérin pour ses bons conseils tout au long de l'avancement de ce projet et pour les suggestions apportées lors de la rédaction de ce mémoire. Merci aussi à Mohammed Bencheqroun pour toute l'aide avec la RMN.

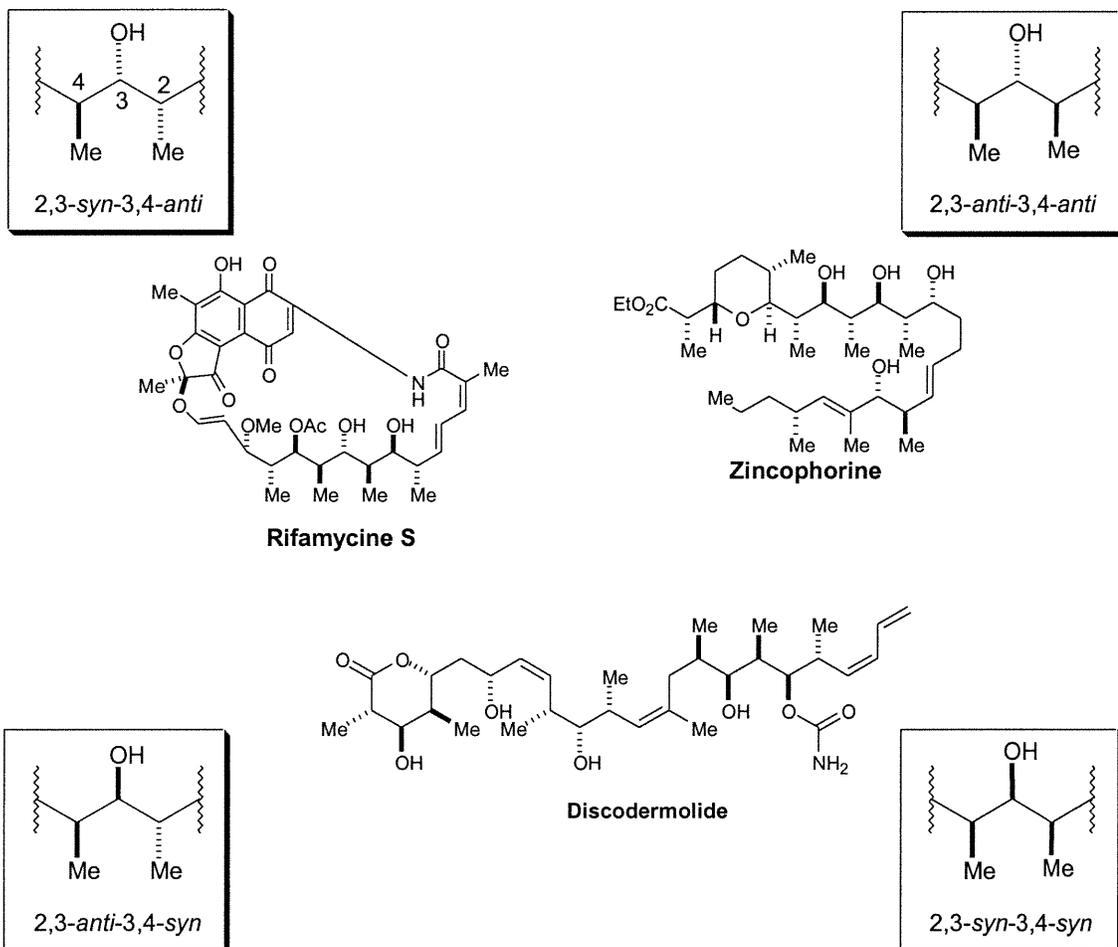
Finalement, je voudrais aussi remercier tous les joyeux lurons et luronnes du laboratoire avec qui il a été vraiment très agréable de travailler: André, Benoît Cardinal-David, Benoît Daoust, Daniel Chapdelaine, Daniel Charpentier, Danielle Lapierre, Donald, Karine, Lavonne, Marc, Marie-Claude, Marie-Hélène, Marilaine, Martin, Philippe Dorizon et Philippe Mochirian.

Introduction

1. Méthodes connues pour l'obtention des motifs propionates

Depuis plusieurs années, la synthèse de motifs propionates¹ est un sujet qui a reçu un intérêt croissant de la part des chimistes organiciens car ces unités sont présentes dans de nombreux composés polykétides naturels d'intérêt thérapeutique telles la rifamycine S, la zincophorine et la discodermolide (Figure 1). La formation de ces motifs représente un défi très intéressant, puisque plusieurs centres stéréogéniques contigus doivent être générés stéréosélectivement sur une chaîne carbonée acyclique.

Figure 1: Différents motifs propionates et exemples de molécules d'intérêt biologique.

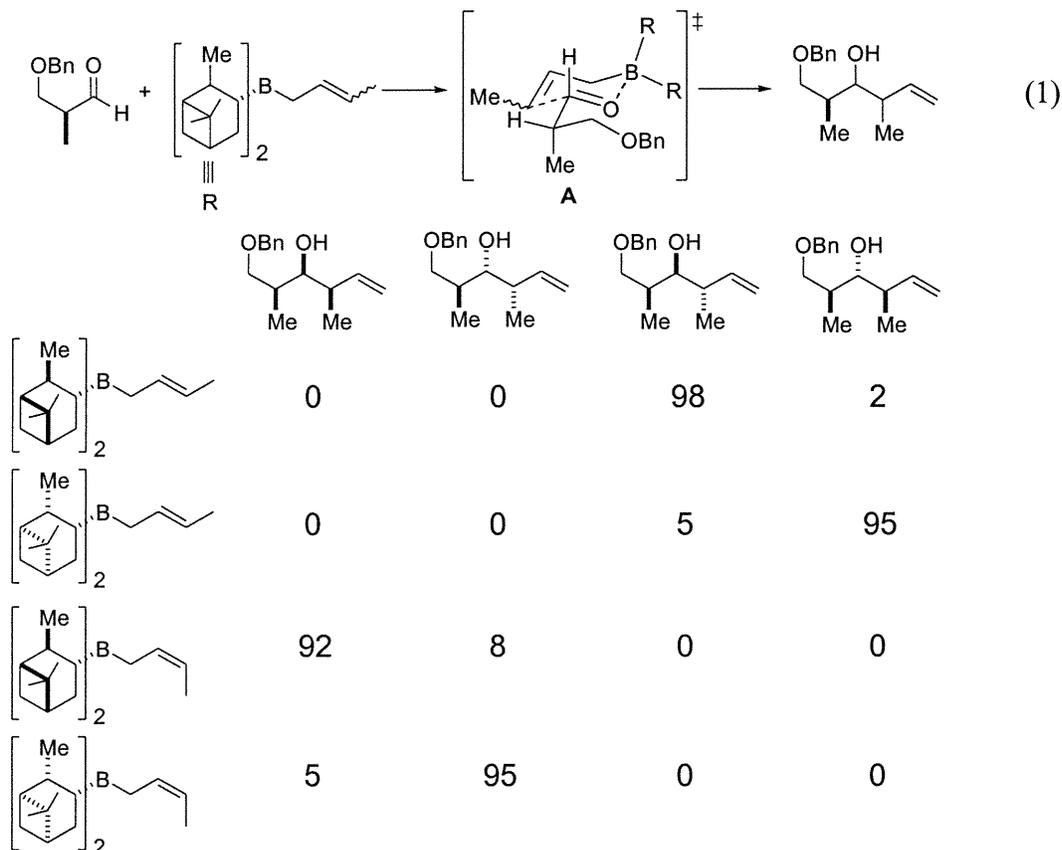


Plusieurs approches ont été élaborées pour l'obtention de motifs propionates¹. Les méthodes donnant accès aux quatre motifs propionates avec les meilleurs sélectivités et rendements seront présentées: soit les additions d'allyl borane² (méthode de Brown), d'allènylmétal³ (méthode de Marshall) et de crotylsilane¹¹ (méthode de Panek) sur des aldéhydes comportant un centre chiral en α .

1.1. Méthode de Brown

L'addition d'allyles boranes chiraux, dérivé de la (-) et (+)- α -pinène, sur un aldéhyde comportant un centre chiral en α permet l'obtention sélective des quatre motifs propionates.² Des états transitions cycliques à six membres, où le bore vient complexer l'aldéhyde, ont été proposés pour rationaliser les sélectivités obtenues (Figure 2, état de transition A). La conformation et le positionnement dans l'espace de l'auxiliaire chiral attaché à l'allyle borane dicte la face d'attaque de l'aldéhyde (énantiosélectivité), tandis que la géométrie de l'allyle détermine la stéréochimie relative en C2-C3 (diastéréosélectivité).⁴ Cette méthode est assez sélective, mais elle nécessite l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'auxiliaire chiral.

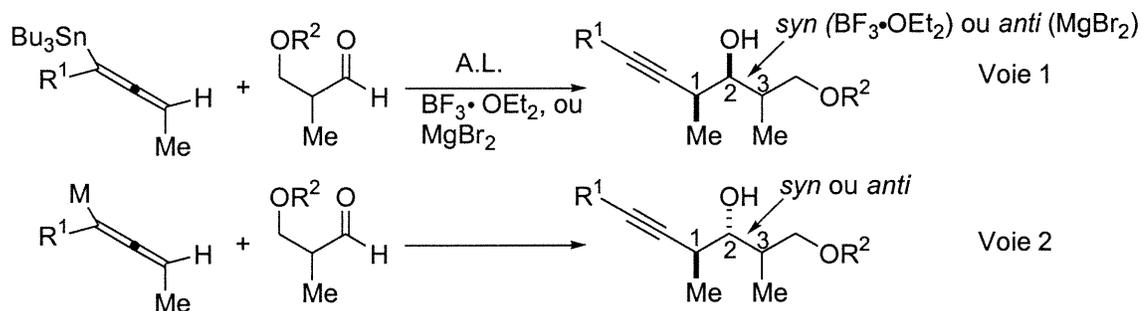
Figure 2: Addition de *B*-Allyldiisopinocampheylborane sur un α -méthyl- β -alkoxy aldéhyde chiral.²



1.2. Méthode de Marshall

Marshall a publié une première approche pour la formation de motifs propionates en 1992.³ Cette approche consiste en l'addition d'un réactif de tributylallényl d'étain enrichi énantiomériquement sur des α -méthyl- β -alkoxy aldéhydes. L'activation de la réaction par des acides de Lewis, tels que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, a conduit à la formation des diastéréoisomères 1,2-*syn*-2,3-*syn* et 1,2-*syn*-2,3-*anti* respectivement (Schéma 1, voie 1). Les sélectivités obtenues, rationalisées par des états de transitions acycliques de type Felkin-Anh ou contrôlés par chélation, seront expliqués plus en détail au schéma 2 avec les allénysilanes.³ Une transmétallation du tributylstannane par SnCl_4 , suivie de l'addition *in situ* du dérivé trichloro allényl d'étain aux aldéhydes chiraux mentionnés plus haut permet l'obtention des deux autres diastéréoisomères, soit le 1,2-*anti*-2,3-*syn* et le 1,2-*anti*-2,3-*anti* (Schéma 1, voie 2).

Schéma 1: Addition d'un allénylstannane sur un α -méthyl- β -alkoxy aldéhyde chiral.^{3,5,6,7}

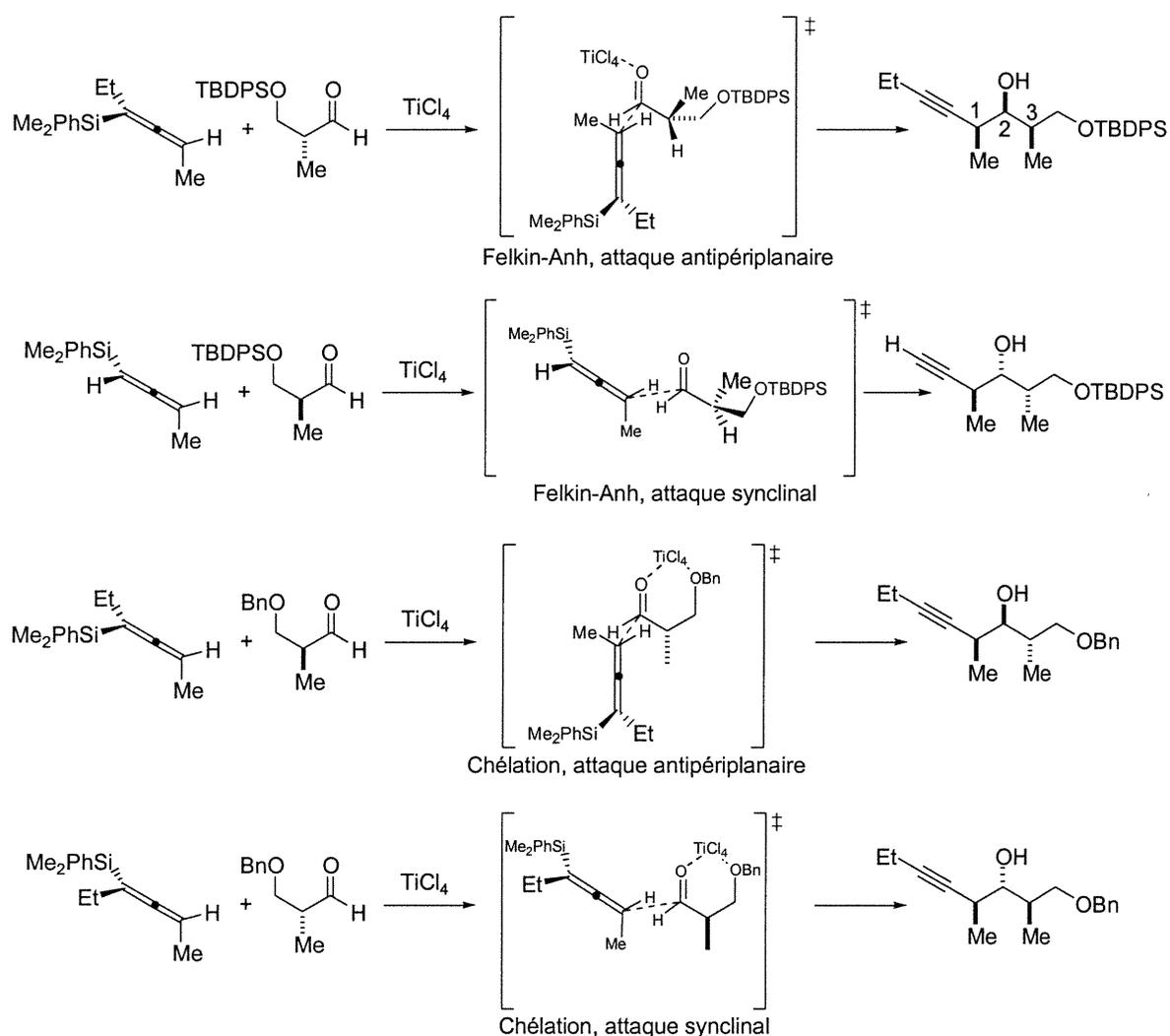


M=SnCl₃, ZnOMs, InI(OMs), SiCl₃

Des études ultérieures ont conduit à l'élaboration de méthode pour la formation *in situ* nonracémique d'allénylzinc,⁵ d'allényl indium⁶ et d'allényl chlorosilane⁷ qui permettent l'obtention des adduits *anti* sans faire usage de l'étain (Schéma 1, voie 2). Plus récemment, il a été démontré que l'addition d'allénysilanes enrichis énantiomériquement sur des α -méthyl- β -alkoxy aldéhydes conduit à l'obtention très sélective des quatre motifs propionates, à condition d'activer l'aldéhyde avec un acide de Lewis fort, tel que le TiCl_4 .⁸ Les différents états de transition pour expliquer les

sélectivités obtenues sont présentés au schéma 2. L'utilisation d'un aldéhyde protégé avec un groupement silylé encombré en β empêche la chélation par le TiCl_4 pour permettre un contrôle Felkin-Anh, ce qui explique la relation 2,3-*syn* observée. Tandis que l'utilisation d'un aldéhyde protégé avec un groupement benzylé permet la formation des produits 2,3-*anti* par un contrôle Cram chélate. La stéréochimie de l'allényl silane dicte l'angle d'attaque sur les complexes. Les attaques synclinales conduisent à une relation 1,2-*anti*, tandis que les attaques antipériplanaire mènent à une relation 2,3-*syn*.⁸

Schéma 2: Addition d'allényl silane sur des α -méthyl- β -alkoxy aldéhyde.⁸



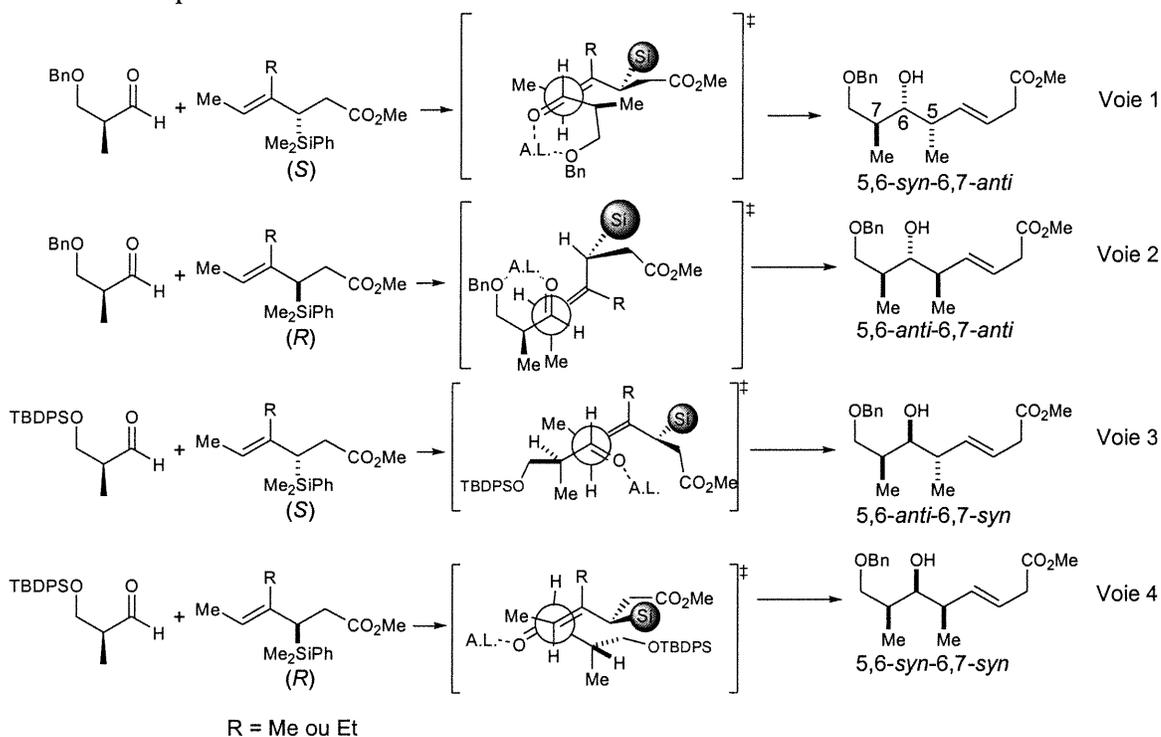
Les sélectivités obtenues par cette méthode sont excellentes pour tous les motifs, mais la synthèse des allényls silanes nécessite plusieurs étapes. Notons que récemment des

études ont montrées que la formation *in situ* d'allénylzinc est possible par une métallation catalysée par le palladium des (*R*)- et (*S*)-3-butyn-2-ol mésylates.⁹

1.3. Méthode de Panek¹⁰

Cette méthode emploie comme partenaires réactionnels des (*E*)-crotylsilanes et des β -alkoxy aldéhydes chiraux. La relation 6,7-*anti* est obtenue avec un acide de Lewis bidentate qui active le 3-benzyloxy-2-méthyl propanaldéhyde pour l'addition du crotylsilane. Des états de transition Cram chélates sont proposés pour expliquer cette sélectivité.¹¹ (Schéma 3, voies 1 et 2). De façon complémentaire, l'addition effectuée sur un aldéhyde comportant un groupement silylé en β conduit à une relation 6,7-*syn*; la réaction est alors sous contrôle Felkin-Anh puisque la chélation est empêchée par ce groupement silylé (Schéma 3, voies 3 et 4).^{10,11} La relation entre les centres C5-C6 est tributaire de la stéréochimie (*R*) ou (*S*) du crotylsilane qui s'additionne de façon synclinal ou antipériplanaire sur les l'aldéhydes chiraux.^{10,11}

Schéma 3: Addition de (*E*)-crotylsilanes chiraux sur des β -alkoxy aldéhydes activés par des acides de Lewis.^{10,11}



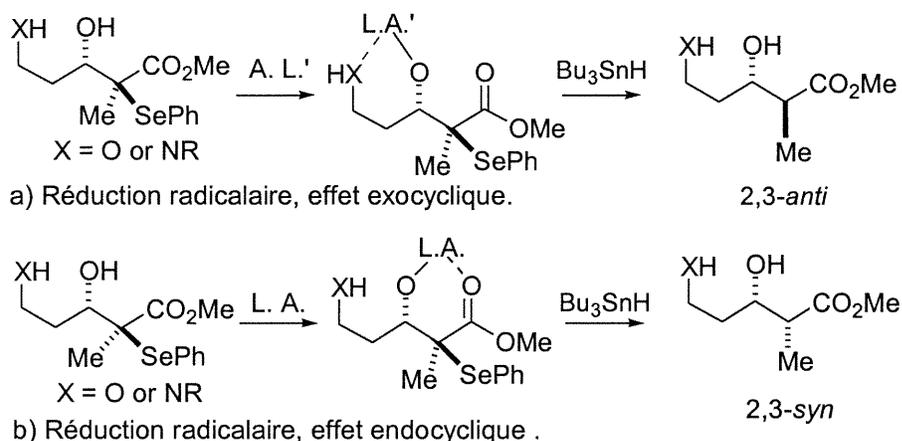
Cette méthode donne d'excellentes sélectivités pour les motifs *5,6-syn-6,7-syn* et *5,6-anti-6,7-anti* (>20/1), mais des sélectivités moins élevées sont obtenues pour les motifs *5,6-anti-6,7-syn* (8/1) et *5,6-syn-6,7-anti* (10/1).¹⁰

2. Approche synthétique proposée pour la formation des motifs propionates

La stratégie proposée pour l'obtention des quatre motifs propionates fait intervenir une réduction radicalaire d'un substrat formé *in situ* à partir d'une condensation aldolique de type Mukaiyama en présence d'un acide de Lewis.¹² Ces deux réactions ont en commun de voir leur issue stéréochimique contrôlée par le choix de l'acide de Lewis employé pour leur activation.

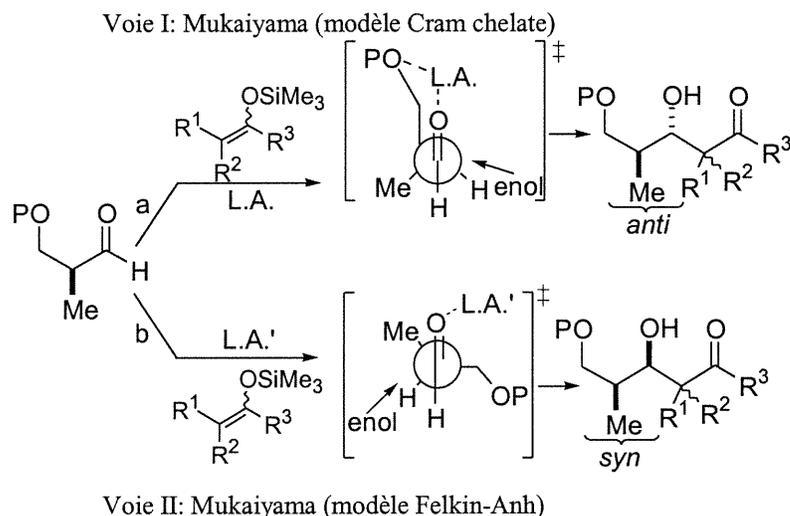
Notre laboratoire a démontré que la nature de l'acide Lewis employé lors de la réduction d'un radical adjacent à un ester et d'un centre stéréogénique comportant un hétéroatome permet un contrôle de la diastéréosélectivité de la réaction.¹³ Lorsqu'un acide de Lewis bidentate complexe à la fois l'oxygène du centre chiral en α du carbone portant le radical et un autre hétéroatome (O,N) à proximité de manière à former un cycle temporaire adjacent au radical, une sélectivité *anti* élevée est obtenue lors de la réduction radicalaire (effet exocyclique, Schéma 4a).^{14b,c} De façon complémentaire, la complexation par un acide Lewis bidentate de l'oxygène de l'ester et de l'oxygène du centre stéréogénique adjacent au radical permet la formation très majoritaire des produits de réduction *syn* (effet endocyclique, Schéma 4b).^{13b,e}

Schéma 4: Rôle des acides de Lewis lors de la réduction radicalaire.



Il a également été démontré que pour la réaction de Mukaiyama l'activation d'un β -alkoxyaldéhyde chiral par un acide de Lewis bidentate conduit à une relation majoritaire 3,4-*anti*.¹² Ce résultat est rationalisé par un état de transition Cram chélate (schéma 5, voie I). Par ailleurs, l'utilisation d'un acide de Lewis monodentate dans cette réaction permet l'obtention majoritaire du produit *syn*; résultat qui est rationalisé par un état de transition ouvert de type Felkin-Anh (Schéma 5, voie II).¹²

Schéma 5: États de transition de la réaction de Mukaiyama.



Les quatre motifs propionates pourraient être obtenus par une séquences tandem qui combinerait la réaction de Mukaiyama, sous contrôle Felkin-Anh ou Cram chélate, et la réduction radicalaire, sous le contrôle des effets endocycliques ou exocycliques.

Cette approche s'est avérée très efficace pour la synthèse du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* avec le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$. Cet acide de Lewis bidentate a conduit à une sélective élevée *anti* entre le méthyle en C-4 et l'alcool nouvellement formé en C-3 lors de l'addition du phénylsélénio énoxysilane tétrasubstitué sur le α -méthyl β -benzyloxy aldéhyde (Schéma 6, voie I).¹⁵ L'acide de Lewis migre du groupement benzyloxy au groupement ester, avec lequel cet acide de Lewis a apparemment plus d'affinité, pour former un complexe cyclique à six membres (Schéma 6, composé **B**). La réduction radicalaire procède alors sous le contrôle de l'effet endocyclique (Schéma 6, état de transition **C**)

donne le motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* (Schéma 6, voie I). La même séquence, effectuée avec le Et₂BOTf, a donné une sélectivité similaire au niveau des carbones C4 et C3 lors de la réaction de Mukaiyama. Cependant cet acide de Lewis préfère chélater le benzyloxy plutôt que l'ester de l'adduit de Mukaiyama **D** (schéma 6), permettant la formation d'un cycle en exo du radical qui, une fois réduit, fournit le motif 2,3-*anti*-3,4-*anti* (schéma 6, voie II).¹⁶

Le but du projet présenté dans ce mémoire est de faire la synthèse des deux autres motifs, soit le 2,3-*syn*-3,4-*syn* et le 2,3-*anti*-3,4-*syn*, pour démontrer la versatilité de la méthode. Deux stratégies sont envisagées pour l'obtention du motif 2,3-*syn*-3,4-*syn*. La première consiste en l'utilisation d'un acide de Lewis monodentate pour la réaction de Mukaiyama entre l'acétale de cétène silylé **1** et le α -méthyl β -alkoxy aldéhyde, ce qui permettrait la formation des produits 3,4-*syn*. Cet acide de Lewis monodentate serait ensuite échangé *in situ* par un acide bidentate ayant une grande affinité pour le groupement ester et le groupement hydroxy en C3 nouvellement formé par la réaction de Mukaiyama. L'intermédiaire **B** pourrait ainsi être formé et ce dernier serait ensuite réduit sous le contrôle de l'effet endocyclique pour donner les produits 2,3-*syn* (schéma 7, voie III).

La deuxième stratégie envisagée pour le motif 2,3-*syn*-3,4-*syn* serait d'effectuer la réaction de Mukaiyama avec un acide de Lewis bidentate en employant un α -méthyl β -alkoxy aldéhyde comportant un groupement R en β qui empêcherait la chélation, comme par exemple, R=TBDPS. Ainsi, il serait possible d'obtenir un contrôle Felkin-Anh, malgré l'usage d'un acide de Lewis bidentate (Schéma 7, voie IV). Cet acide de Lewis viendrait ensuite chélater le groupement ester du produit de Mukaiyama nouvellement formé pour générer un cycle à six membres. (Schéma 7, intermédiaire **B**). Lors de la réduction radicalaire subséquente de cet intermédiaire, le produit avec une relation 2,3-*syn* serait obtenu majoritairement.

Schéma 6: Séquences tandem proposées pour l'obtention du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* (voie I) et du motif 2,3-*anti*-3,4-*anti* (voie II).

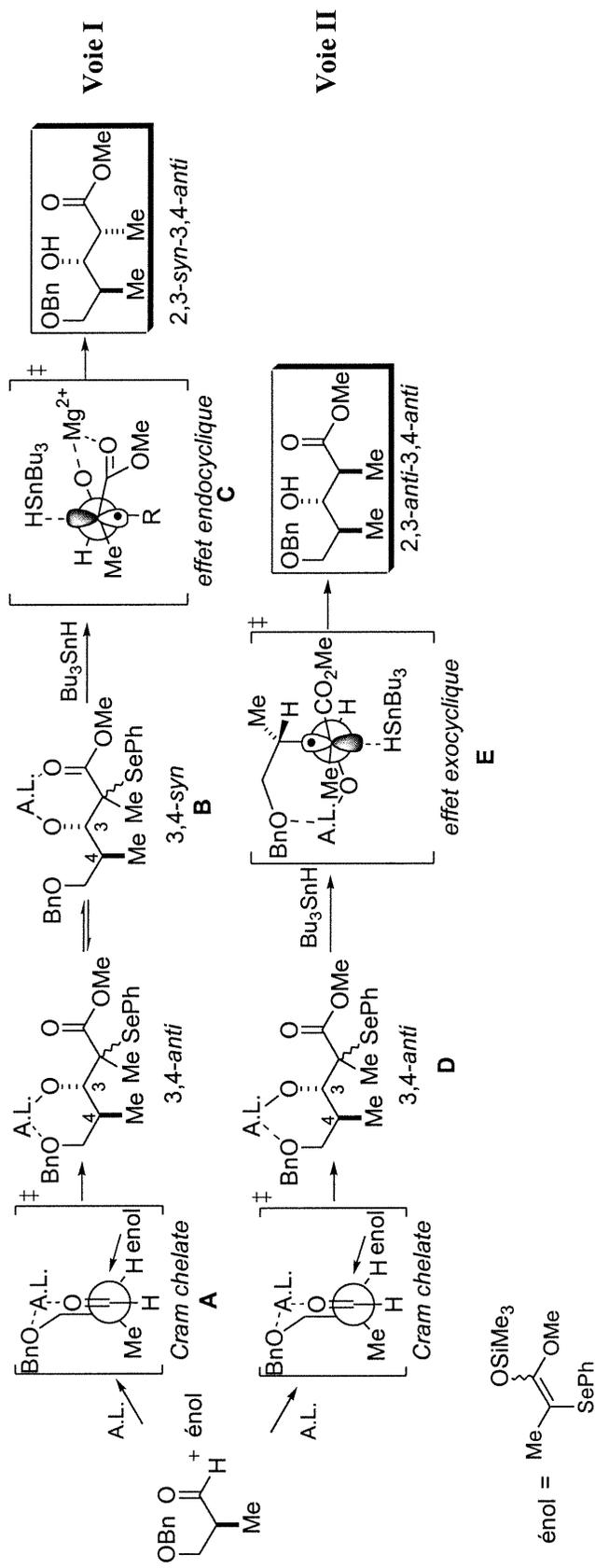
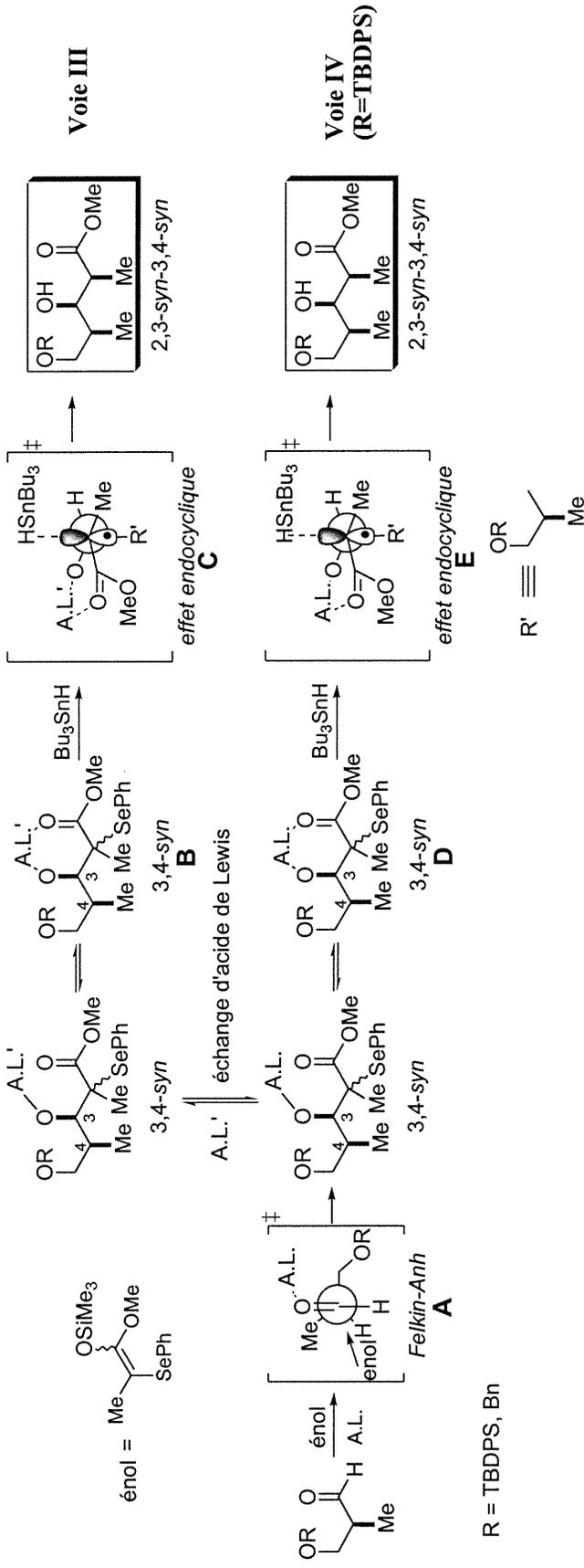


Schéma 7: Séquences tandem proposées pour l'obtention du motif 2,3-syn-3,4-syn.



L'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* est stratégiquement plus complexe car la complexation par l'acide de Lewis du groupement OR en β lors de la réaction de Mukaiyama doit être évitée, pour avoir un contrôle de type Felkin-Anh. Ce même groupement doit par la suite être complexé, pour permettre une réduction radicalaire sous le contrôle de l'effet exocyclique (Schéma 8, voie V).

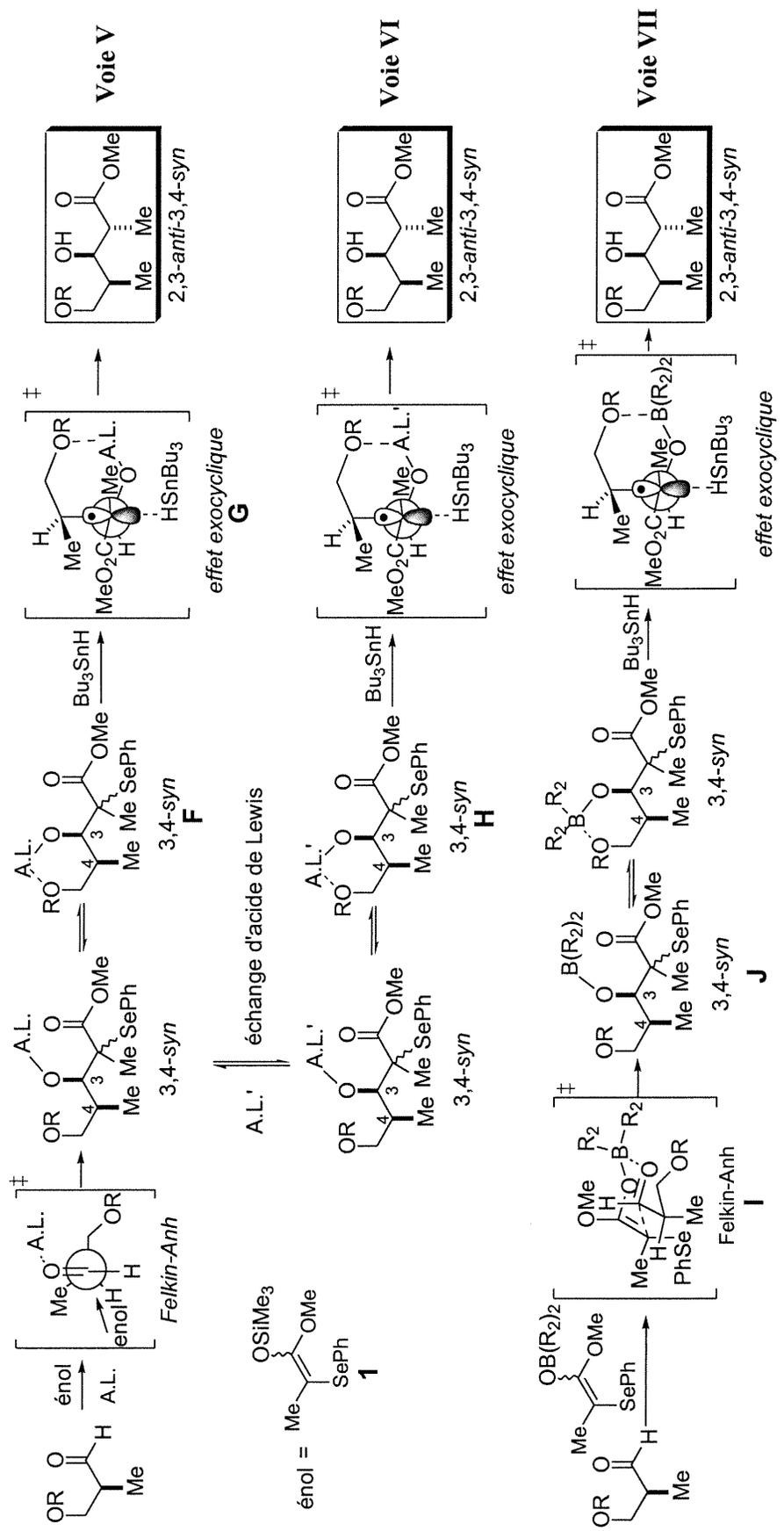
Trois stratégies ont donc été planifiées pour l'obtention de ce motif. La première consisterait à faire l'essai d'acides de Lewis bidentates de bore qui se sont avérés efficaces pour former les produits 2,3-*anti* par un contrôle sous l'effet exocyclique (Schéma 6, voie II). L'utilisation d'un aldéhyde comportant un groupement silylé encombré en β pour empêcher la chélation devrait permettre l'obtention des produits Felkin-Anh par la réaction de Mukaiyama (Schéma 8, voie V). Le degré d'induction 2,3-*anti* sous le contrôle de l'effet exocyclique par réduction radicalaire de ces produits de Mukaiyama en présence d'acide de Lewis de bore devra ensuite être étudié (Schéma 8, voie V).

Advenant que cette première stratégie s'avère inefficace, l'activation du Mukaiyama pourrait être effectuée avec un acide monodentate qui serait ensuite échangé *in situ* par un acide bidentate permettant la chélation du groupement OR et de l'hydroxy en C3, nouvellement formé par la réaction de Mukaiyama (schéma 8, voie VI). La troisième stratégie serait d'ajouter un énolate de bore, analogue à l'acétale de cétène silylé utilisé pour la réaction de Mukaiyama, sur l'aldéhyde α -méthyl β -alkoxy. La sélectivité diastéréofaciale dictée par le contrôle Felkin-Anh devrait mener à une stéréochimie relative 3,4-*syn* (Schéma 8, voie VII). L'adduit **J** (schéma 8) obtenu formerait un cycle en exo du radical pour donner la relation 2,3-*anti* recherchée une fois réduit par voie radicalaire sous le contrôle de l'effet exocyclique.

Ces séquences en tandem de réactions de Mukaiyama et de réduction radicalaire donneraient ainsi accès aux quatre motifs propionates en une étape par induction à partir d'un seul centre chiral et ce, sans avoir à contrôler la géométrie de l'énolate utilisé pour

la réaction de Mukaiyama. De plus, cette méthodologie pourrait être appliquée de façon itérative suite à la réduction des esters résultants en aldéhyde.

Schéma 8: Séquences tandem proposées pour l'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*.



Chapitre 1

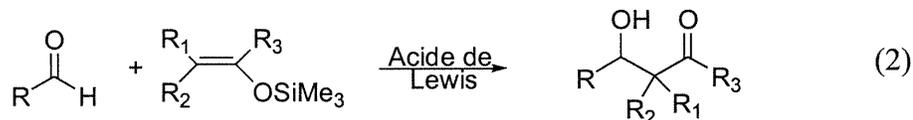
1.1 Réaction d'aldolisation de Mukaiyama

1.1.1 Revue de la littérature

La réaction d'aldolisation se définit comme étant l'addition d'un énolate à une cétone ou un aldéhyde (voir équation 1). Cette réaction, étudiée en profondeur depuis sa découverte,¹⁷ s'est avérée être très utile pour la formation stéréosélective d'unités contiguës propionates retrouvées dans plusieurs produits naturels d'intérêt biologique.¹⁸

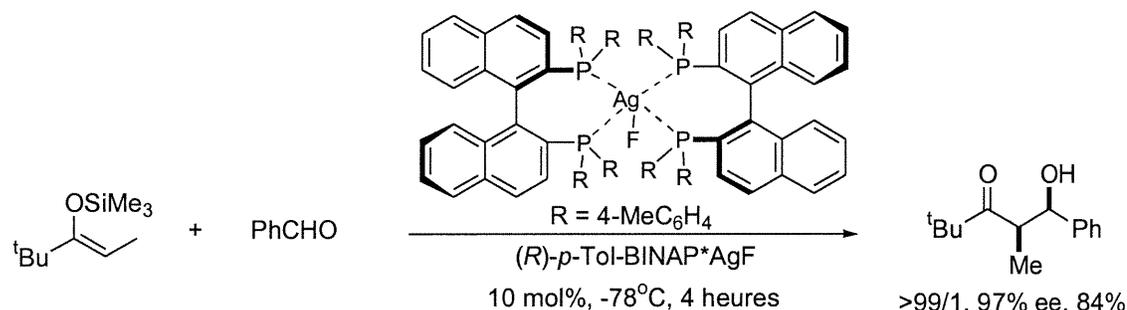


Une découverte importante, réalisée par Mukaiyama en 1973-74, permit le développement d'une variante importante de la réaction d'aldolisation. Mukaiyama montra qu'un éther d'énol silylé peut réagir sur un aldéhyde en présence d'un acide de Lewis (voir équation 2).¹⁹



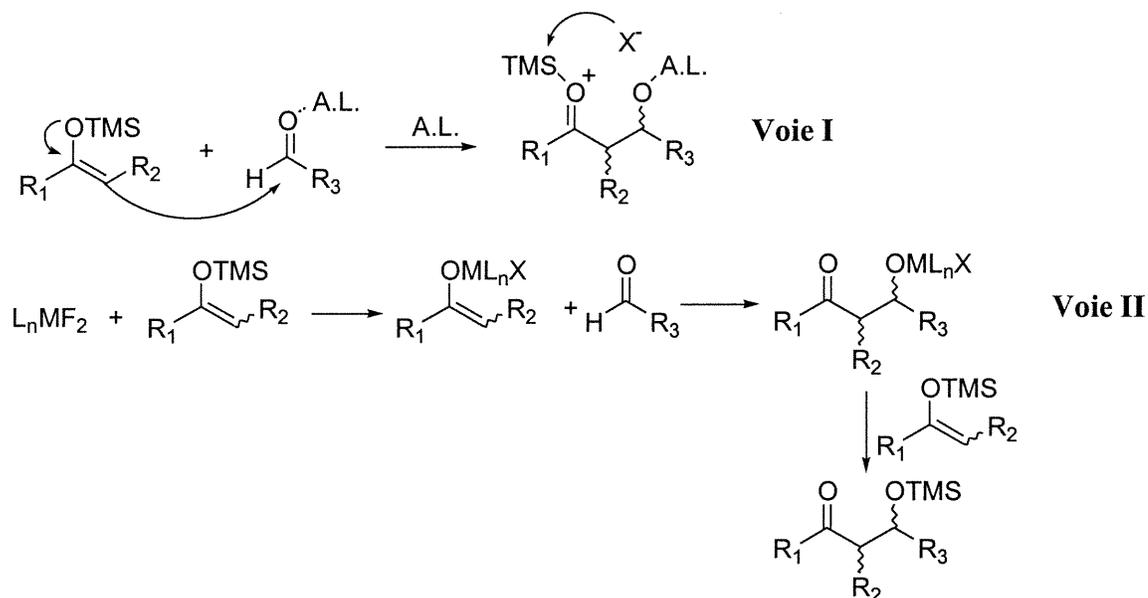
Cette réaction est devenue depuis une méthode synthétique diastéréosélective et énantiosélective très puissante grâce au développement d'énolates²⁰ et d'acides de Lewis chiraux,^{21,22} ainsi que par l'étude de la sélectivité avec des aldéhydes chiraux.²³ Tout récemment, des approches faisant usage de quantité catalytique d'acides de Lewis chiraux ont été développées.²⁴ Par exemple, il a été démontré que le *p*-Tol-BINAP•AgF catalyse l'addition d'un énolate sur un aldéhyde achiral pour donner un adduit de Mukaiyama avec une pureté énantiomérique de 97% (Schéma 9).²⁴

Schéma 9: Réaction de Mukaiyama énantiosélective d'un éther d'énol avec un aldéhyde catalysé par le *p*-Tol-BINAP•AgF.²⁴



Bien que le mécanisme de la réaction de Mukaiyama n'ait pas encore été complètement élucidé, certains points ont cependant été confirmés. La fonction aldéhyde, complexée par l'acide de Lewis, devient plus électrophile pour l'attaque de l'énolate silylé.²⁵ Le lien Si-O est ensuite clivé par l'attaque nucléophile d'une espèce anionique présente dans le milieu, généralement un halogénure provenant de l'acide Lewis (voir schéma 10, voie I).

Schéma 10: Mécanismes proposés pour l'aldolisation de type Mukaiyama.

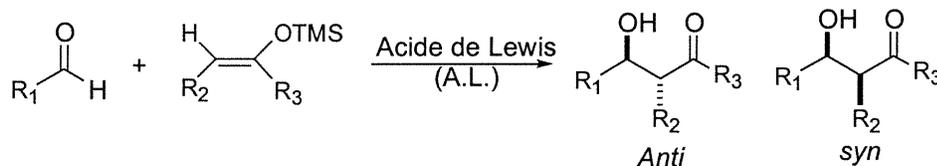


En général, les énolates dérivés d'acides de Lewis ne sont pas impliqués, c'est à dire qu'il n'y a pas de transmétallation entre l'acide de Lewis et le silicium attaché à l'énolate.²⁶ Comme l'issue réactionnelle de la réaction de Mukaiyama diffère de la

réaction d'aldolisation avec les énolates d'acides de Lewis, un modèle d'état de transition ouvert a été proposé pour rationaliser les sélectivités obtenues.²³

Certains exemples de transmétallation de l'éther d'énol ont cependant été observés lors de réaction de Mukaiyama; principalement lors de l'activation d'aldéhyde avec des métaux mous (Ag(I), Cu(II) ou Ni(II)) fluorés (schéma 10, voie II).²⁷ Dans ce cas, c'est l'énolate d'acide de Lewis qui vient s'ajouter sur l'aldéhyde (comme dans la réaction d'aldolisation classique) et la réaction passe par un état de transition cyclique Zimmerman-Traxler.²⁸

Tableau I: Exemples de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec des acétals cétènes silylés et des aldéhydes achirals activés par différents acides de Lewis.^{29,30,31,32,33}

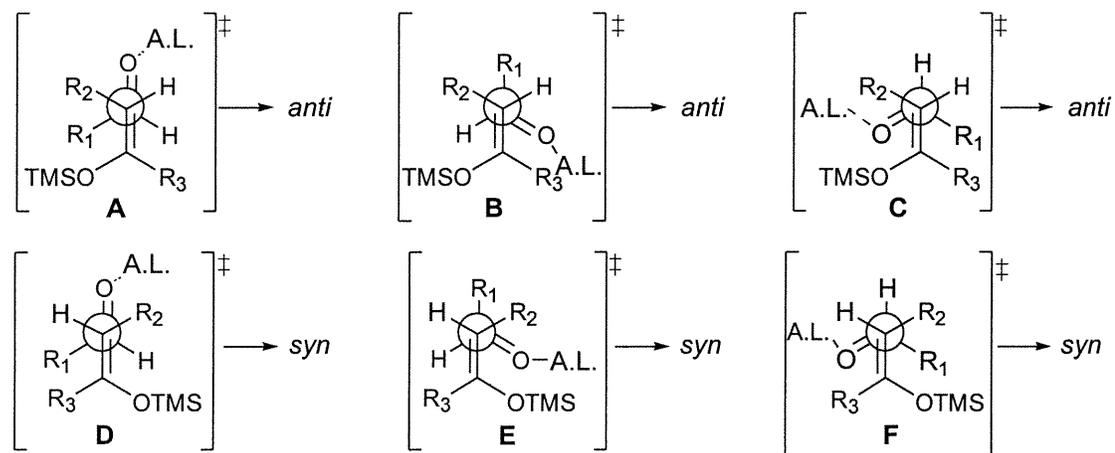


Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Z/E-(OSi) Ratio de l'énolate	Acide de Lewis	<i>Anti</i> / <i>Syn</i>	Rendement (%)
1	Ph	Me	OEt	25/75	TiCl ₄	91/9	79 ²⁹
2	Ph	Me	^t Bu	100/0	BF ₃ •OEt ₂	>95/5	95 ³⁰
3	Ph	Me	S ^t Bu	5/95	BF ₃ •OEt ₂	96/4	93 ³¹
4	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Me	S ^t Bu	90/10	BF ₃ •OEt ₂	92/8	95 ³⁰
5	Ph	^t Bu	OEt	76/24	TiCl ₄	8/92	n.d. ³²
6	Ph	^t Bu	OEt	5/95	TiCl ₄	8/92	n.d. ³¹
7	BnO-(CH ₂) ₂ -	Me	Ph	100/0	TiCl ₄	10/90	n.d. ³³
8	BnO-(CH ₂) ₂ -	Me	Ph	0/100	TiCl ₄	10/90	n.d. ³²

Différents exemples de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama sont illustrés au Tableau I. Pour ces réactions la diastéréosélectivité simple, c'est-à-dire la réaction d'un aldéhyde et d'un énolate achiral pour donner une paire de diastéréoisomères racémiques,

est rationalisée par la minimisation des interactions stériques et électrostatiques (interactions dipôle-dipôle entre les liens C-O de l'aldéhyde et de l'énolate) des différents états de transition proposés pour la réaction (Schéma 11). Ainsi les états de transition **B**, **C**, **E** sont très défavorisés (**B**, dû à des interactions stériques entre R_3 et l'acide de Lewis; **C** et **E** dû à des interactions dipôle-dipôle défavorables). Lorsque R_3 est volumineux et que R_2 est petit, de bonnes sélectivités *anti* sont obtenues (Tableau I, entrées 1-4). Pour ces cas, les états de transitions **D** (interactions défavorables entre R_1 et R_3) et **F** (interactions défavorables entre R_3 et l'oxygène) sont plus bas en énergie que **A**. Dans les cas où R_3 est moins volumineux que R_2 , les états de transition **A** et **F** (interactions gauches entre R_1 et R_2) sont défavorisés par rapport à **D**, ce qui explique la formation majoritaire du produit *syn* (Tableau I, entrées 5-6). Notons que l'acide de Lewis occupe un site de coordination sur l'oxygène du carbonyle qui est *cis* par rapport à l'hydrogène de l'aldéhyde.^{30,34}

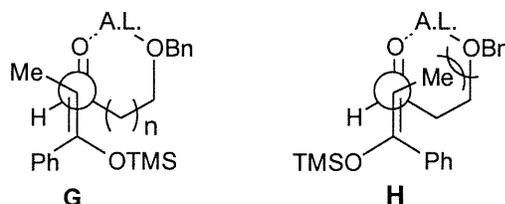
Schéma 11: États de transition proposés lors de l'addition d'un énolate silylé sur un aldéhyde achiral activé par un acide de Lewis



Lorsque l'aldéhyde possède un autre groupement avoisinant capable de se coordonner à l'acide de Lewis (-OBn), une sélectivité *syn* est obtenue (Tableau I, entrées 7-8). Cette inversion de diastéréosélectivité peut-être expliquée par la formation d'un complexe bidentate où la minimisation des interactions stériques entre le méthyle de l'énolate et le

cycle formé favoriserait l'état de transition **G** par rapport à **H**, indépendamment de la stéréochimie de l'énolate (Figure 3).³³

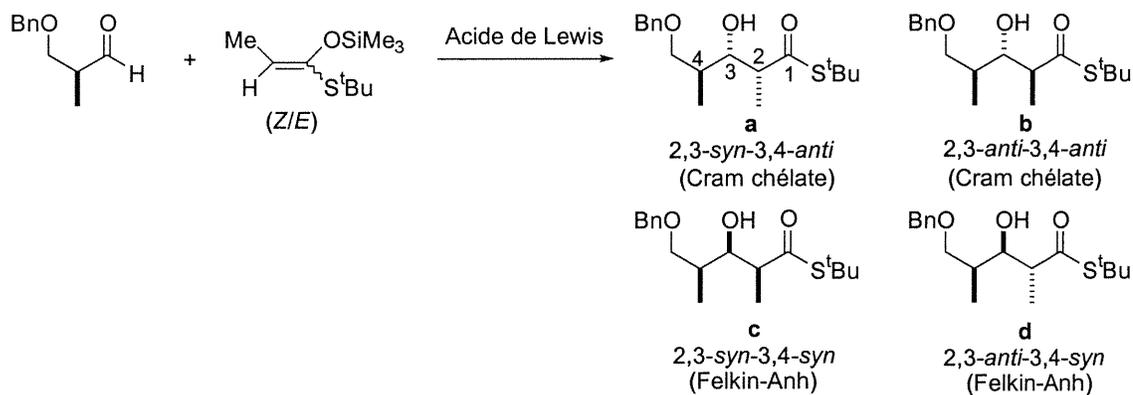
Figure 3: États de transition pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation.³³



Jusqu'ici, le contrôle diastéréosélectif simple de la réaction de Mukaiyama a été décrit. Cette réaction permet aussi des contrôles diastéréosélectifs doubles et des contrôles énantiosélectifs, c'est-à-dire un contrôle de la face d'attaque π de l'aldéhyde. De bons résultats ont été obtenus en prenant avantage de la chiralité présente sur l'aldéhyde qui est attaqué (induction-1,2).

Par exemple, la réaction d'un énolate sur un β -alkoxy aldéhyde activé par l'acide de Lewis monodentate $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ³⁵ a conduit aux diastéréoisomères 3,4-*syn* (Tableau II, entrées 1-2). La sélectivité obtenue est rationalisée par l'état de transition Felkin-Anh (Schéma 12a). Cet état de transition est plus bas en énergie grâce à une interaction stabilisante entre l'orbitale *anti*-liante (σ^*) de tout groupement perpendiculaire au lien π et le lien σ qui se crée par l'attaque du nucléophile entrant sur le carbonyle. Le groupement ayant l'orbitale σ^* de plus basse énergie, généralement le plus électronégatif ou le plus volumineux, développe une interaction plus forte et préférera donc occuper cette position.³⁶ L'éther d'énol attaque sur la face la moins encombrée selon la trajectoire de « Burgi-Dunitz » pour conduire aux produits 3,4 - *syn*.³⁷

Tableau II: Réaction de Mukaiyama entre un β -alkoxy aldéhyde chiral et un éther d'énol silylé^{33,38}



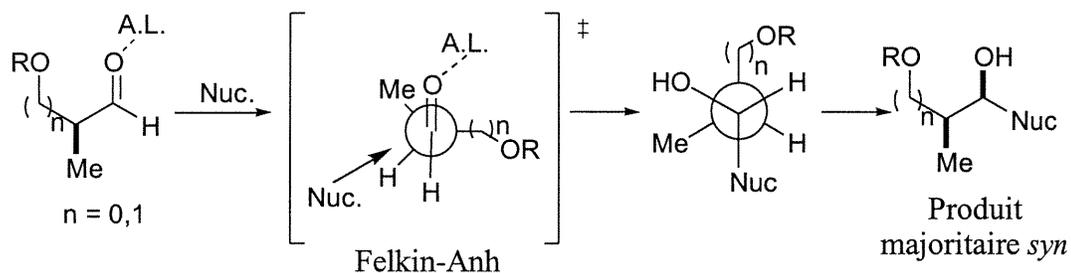
Entrée	Z/E-(OSi) Ratio de l'énolate	Acide de Lewis	Rendement (%)	a	b	c	d
1	>95/5	BF ₃ •OEt ₂	75	0	9	14	77
2	<5/95	BF ₃ •OEt ₂	71	0	7	16	77
3	>95/5	TiCl ₄	67	>99	1	0	0
4	<5/95	TiCl ₄	65	>99	1	0	0

En activant l'aldéhyde avec le TiCl₄, les produits de stéréochimie relative 3,4-*anti* ont été obtenus majoritairement (Tableau II, entrées 3-4). Cette sélectivité est expliquée par le contrôle Cram chélate puisque cet acide Lewis bidentate peut chélater l'oxygène en β et l'aldéhyde pour former un cycle temporaire; le nucléophile attaque sur la face la moins encombrée de ce cycle selon la trajectoire de "Burgi-Dunitz" (Tableau II, entrées 3-4; Schéma 12b). La diastéréosélectivité obtenue aux carbones C2-C3 est conforme au modèle précédemment décrit pour la réaction de Mukaiyama sur un aldéhyde achiral avec chélation. Les β -alkoxyaldéhydes conduisent à la formation d'un chélate à six membres, mais des chélates à cinq membres peuvent être formés par la complexation d' α -alkoxyaldéhydes.¹² Des groupes tels que NR₁R₂ et SR, en β ou en α du carbonyle,

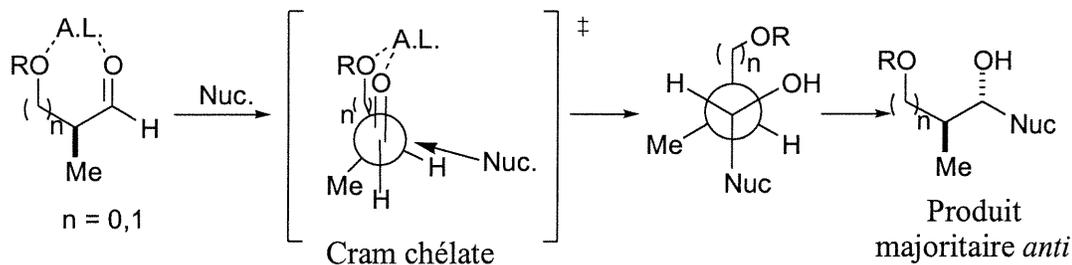
peuvent aussi servir de ligands et être complexés par un acide de Lewis bidentate. Notons également que la nature du groupement R peut influencer la chélation. En effet, Eliel a démontré que des groupements silylés encombrés (TBDPS-, TBS-) peuvent empêcher la chélation de certains acides de Lewis bidentates.³⁹ Les produits Felkin-Anh peuvent donc également être obtenus avec un acide de Lewis bidentate dans ce cas.^{8,10}

Schéma 12: États de transition proposés pour la réaction de Mukaiyama avec un β -alkoxy aldéhyde chiral.

a) Complexe monodentate:



b) Complexe bidentate:



1.1.2 Optimisation de la réaction de Mukaiyama en vue de la formation des motifs propionates 2,3-*syn*-3,4-*syn* et 2,3-*anti*-3,4-*syn*

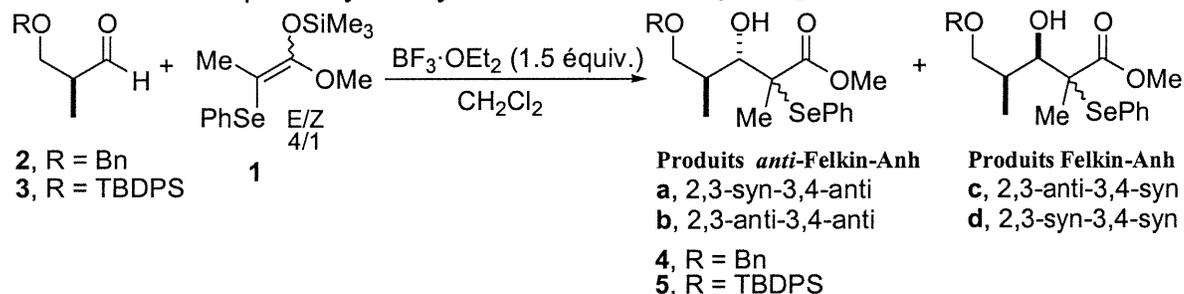
La réaction de Mukaiyama, première étape de la séquence tandem, a été effectuée avec les α -méthyl- β -alkoxy aldéhydes **2** et **3** activés par divers acides de Lewis pour l'attaque de l'acétal de cétène silylé **1** en vue d'obtenir le meilleur contrôle Felkin-Anh possible. Cette réaction peut générer quatre diastéréoisomères puisque deux nouveaux centres chiraux sont créés (voir équation du Tableau III). Étant donné que le centre chiral en C2 portant le phénylsélénium est détruit par clivage homolytique durant l'étape de réduction radicalaire, c'est la stéréochimie relative des centres C3-C4 qui est à optimiser dans cette première étape de la séquence en tandem. La stéréochimie relative des centres C2-C3 sera tout de même discutée plus loin dans cette section, car elle fournit des informations intéressantes sur la réaction et peut influencer la sélectivité de la réduction radicalaire avec le $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$.

Pour générer les produits de Mukaiyama, le séléno-énoxosilane **1**, synthétisé dans un rapport *E/Z* de 4/1, a été dissout avec l'aldéhyde **2** ou **3** dans le CH_2Cl_2 à différentes températures. Les Tableaux III et IV présentent les résultats obtenus après l'ajout des divers acides de Lewis à la solution résultante. Toutes les réactions étaient terminées après 15 minutes à l'exception des réactions activées par le $\text{MgBr}_2 \bullet \text{OEt}_2$ qui ont nécessité un temps de réaction plus long (voir les notes en bas du Tableau IV).

Les premiers essais ont été effectués avec le $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$, un acide de Lewis monodentate, et les aldéhydes **2** et **3**. Avec l'aldéhyde **2**, les diastéréoisomères 3,4-*syn* ont été obtenus dans un rapport *syn/anti* de 2.7/1 et 4.1/1 à 0 °C et -78 °C respectivement (Tableau III, entrées 1 et 2). Avec l'aldéhyde **3**, les diastéréoisomères 3,4-*syn* ont été obtenus dans un rapport de 6.5/1 à -40 °C et de 11/1 à -78 °C (Tableau III, entrées 3 et 4). La loi d'Arrhénius, qui prévoit une augmentation des ratios avec la diminution de la température pour les réactions sous contrôle cinétique, a été vérifiée pour la réaction de

Mukaiyama avec les aldéhydes **2** et **3** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (voir Tableau III, entrées 1 versus 2, 3 versus 4).

Tableau III: Optimisation de la réaction de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé **1** et les β -alkoxy aldéhydes **2** et **3** avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.



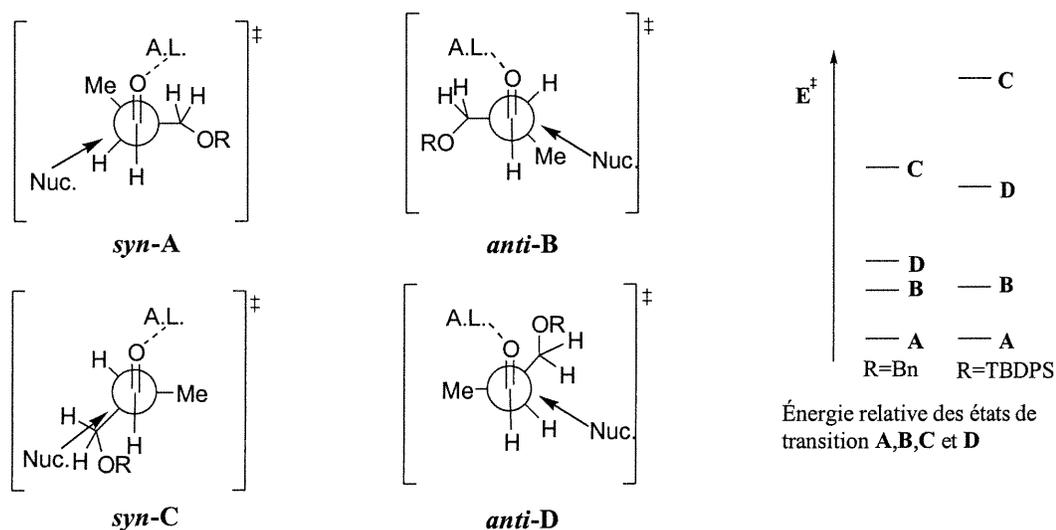
Entrée	T(°C)	Ratios	Ratios Felkin-Anh / Anti- Felkin-Anh	Rend. (%)
R = Bn		4a / 4b / 4c / 4d		
1	0	1.0 / 1.0 / 2.2 / 3.3	2.7 / 1	85
2	-78	1.0 / 1.7 / 4.2 / 7.0	4.1 / 1	64
R = TBDPS		5a / 5b / 5c / 5d		
3	-40	1.0 / 1.5 / 6.7 / 12	6.5 / 1	75
4	-78	1.0 / 2.7 / 13 / 27	11 / 1	85

L'augmentation de la sélectivité avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en passant d'un groupement protecteur "R" benzyl à un groupement TBDPS est assez surprenante à première vue (Tableau III, entrées 2 et 4). En effet le groupement R n'encombre pas la face d'attaque du nucléophile entrant pour les deux états de transition **A** et **B** de plus basse énergie proposés normalement pour expliquer les diastéréosélectivités *anti* et *syn* obtenues (Figure 4). La différence énergétique des états de transitions Felkin-Anh **A** et *anti*-Felkin-Anh **B** reste donc inchangée avec l'un et l'autre des groupements R et les sélectivités ne peuvent par conséquent être expliquées par ces deux seuls états de transition (Figure 4).

Nous avons donc considéré les états transitions **C** et **D**, avec le groupement Me placé de façon à stabiliser la formation du nouveau lien sigma, qui sont probablement les plus près en énergie des états de transition **A** et **B**. L'état de transition **C** est sans doute trop

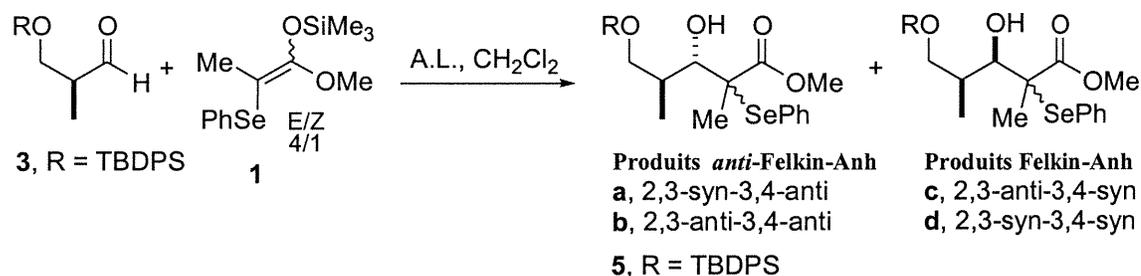
élevé en énergie pour permettre la formation de produits Felkin-Anh, car des interactions importantes du groupement volumineux avec le nucléophile entrant sont présentes. Par contre, l'état de transition **D** pourrait contribuer à la formation de produits *anti*-Felkin-Anh lorsque l'aldéhyde est protégé par un groupement protecteur benzyl (R=Bn). La contribution de cet état de transition à la formation de produits *anti*-Felkin-Anh lorsque R=TBDPS serait moins importante à cause de la déstabilisation due aux interactions défavorables entre R et le carbonyle activé par l'acide de Lewis permettant l'obtention de meilleures sélectivités Felkin-Anh.

Figure 4: Ordre proposé pour l'énergie relative des états de transition de la réaction de Mukaiyama



Les résultats obtenus avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ augurent bien pour les stratégies tandem impliquant un échange d'acide de Lewis (Schéma 7 et 8, voie III et V). Des essais ont ensuite été effectués avec des acides de Lewis bidentate et l'aldéhyde **3** comportant un groupement silylé encombré en β qui devrait empêcher la chélation et permettre l'obtention des produits Felkin-Anh. Le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ a été le premier acide de Lewis bidentate testé, puisque celui-ci avait donné de bons résultats pour la formation en tandem du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti*.⁴⁰ Trois températures ont été étudiées avec cet acide de Lewis.

Tableau IV: Optimisation de la réaction de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé **1** et le β -alkoxy aldéhyde **3** avec différents acides de Lewis bidentates.



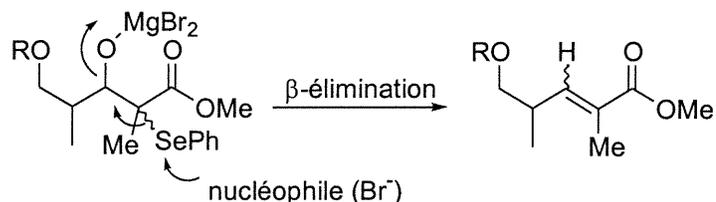
entrée	Acide de Lewis (équiv.)	T(°C)	Ratios	Ratios Felkin-Anh / Anti-Felkin-Anh	Rendement (%)
R = TBDPS			5a / 5b / 5c / 5d		
1	MgBr ₂ •OEt ₂ (5)	-40	-	-	^{iv}
2	MgBr ₂ •OEt ₂ (5)	-78	-	-	^{iv}
3	MgBr ₂ •OEt ₂ (5)	0	1.0 / 1.8 / 6.0 / 8.2	5.1 / 1	n.d. ⁱⁱⁱ
4	Et ₂ BOTf (1.5)	-78	1.5 / 1.0 / 6.1 / 5.4	4.6 / 1	81
5	Bu ₂ BOTf (1.5)	-40	n.d.	2.4 / 1	76 ^v
6	Me ₂ BBr	-78	1.0 / 4.3 / 1.7 / 8.2	1.9 / 1	n.d. ^{vi}
7	Me ₂ AlCl (2.0)	-78	1.0 / 4.4 / 11 / 48	11 / 1	78
8	Me ₂ AlCl (2.0)	-40	1.0 / 3.7 / 4.3 / 16	4.5 / 1	76
9	Me ₂ AlCl (2.0) Précomplexation de 5 min.	-78	1.1 / 1.0 / 1.0 / 3.4	2.1 / 1	83
10	Me ₂ AlCl (2.0) Avec énolate E/Z, 12/1 (1 équiv.)	-78	1.0 / 4.1 / 10 / 46	11 / 1	n.d.

ⁱⁱⁱ Environ 35% de l'aldéhyde **11** a été récupéré; des quantités importantes de produits secondaires étaient présentes d'après le spectre RMN¹H du brut. ^{iv} L'aldéhyde **11** a été récupéré intact après 4 heures. ^v Déterminé à partir du brut soumis aux conditions de réduction radicalaire. ^{vi} Après 2 heures, il restait environ 50% d'aldéhyde de départ sur le spectre RMN¹H du brut.

À -78 °C et -40 °C, aucun produit désiré n'a été observé après 4 heures et l'aldéhyde de départ a été récupéré intact (Tableau IV, entrées 1-2). À 0 °C, après 6 heures, le spectre RMN¹H du brut indiquait la présence ~30% d'aldéhyde, de produits de Mukaiyama (Tableau IV, entrée 3) et d'une quantité importante d'alcènes. Ces produits secondaires

pourraient provenir d'une β élimination. Le départ de l'hydroxy étant activé par l'acide de Lewis (Schéma 13).

Schéma 13: Mécanisme proposé pour la dégradation du produit de Mukaiyama en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ à 0°C .



Puisque le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ n'a pas donné de très bons résultats avec l'aldéhyde 3, des acides de Lewis bidentates de bore et d'aluminium ont été testés. Les acides de Lewis Et_2BOTf , Bu_2BOTf et Me_2BBr ont permis de générer majoritairement les produits Felkin-Anh, mais dans des ratios inférieurs à ceux obtenus avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Tableau IV, entrées 4-6 versus tableau III, entrée 4).

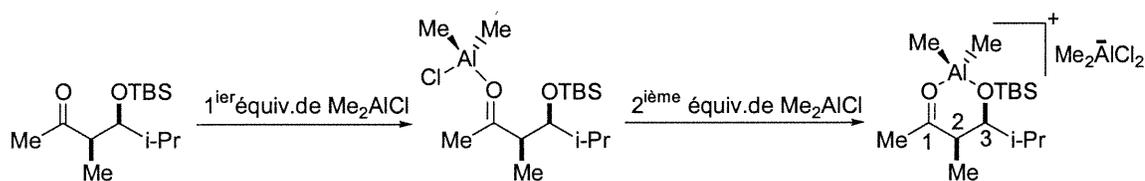
Lors des réactions de Mukaiyama a été effectuées en présence d'acide des Lewis de Bore Et_2BOTf et Bu_2BOTf , des dérivés borinates des produits de Mukaiyama ont été observés sur le spectre RMN^1H des mélanges bruts après le traitement aqueux. Un traitement sur silice a permis le clivage des dérivés Et_2BOR . Ce traitement s'est cependant avéré inefficace pour les dérivés Bu_2BOR . Un traitement au peroxyde d'hydrogène a donc été envisagé, mais puisque le sélénium des produits de Mukaiyama risquait d'être oxydé, il a été effectué après l'étape de réduction radicalaire.

De bons résultats ont cependant été obtenus avec le Me_2AlCl qui a donné un excellent ratio Fekin-Anh/*Anti*-Felkin-Anh de 11 / 1 avec un rendement de 78% à -78°C (Tableau IV, entrée 7). Comme nous allons le voir dans la section d'optimisation des conditions de réduction radicalaire, cet acide de Lewis s'est avéré être en mesure de former un chélate par la complexation du groupement hydroxyl et de l'ester. Il a donc été sélectionné pour la séquence tandem menant au motif 2,3-*syn*-3,4-*syn* qui sera décrite plus tard dans ce rapport.

La géométrie de l'énolate ne semble pas influencer les sélectivités obtenues comme le démontre les résultats obtenus avec des sélénos énoxysilanes de rapports géométriques différents (Tableau IV, entrée 7 versus 10).

Il est particulièrement intéressant de constater qu'une précomplexation de l'aldéhyde **3** avec le Me_2AlCl , c'est à dire l'ajout de l'acide de Lewis à l'aldéhyde avant l'ajout de l'énolate, fait passer le rapport de 11 / 1 favorisant les produits Felkin-Anh à un rapport de 2.1 / 1 (Tableau IV, entrée 7 versus 9). Les exemples de chélation de groupements silylés encombrés sont très rares dans la littérature, mais dernièrement le groupe de recherche d'Evans a observé que le Me_2AlCl peut former ce type de chélate.⁴¹ Des études de complexation par RMN à basses températures effectuées par les auteurs avec la β -diméthyl-*tert*-butyl silyloxy α -méthyl cétone montrent la formation d'un complexe bidentate lorsque plus d'un équivalent de Me_2AlCl est ajouté en solution. Le premier équivalent formerait un complexe monodentate avec aldéhyde, tandis que le deuxième équivalent de Me_2AlCl complexerait un anion chlorure, formant ainsi le contre-ion d'un chélate impliquant l'éther silylé. La complexation de l'éther silylé est démontrée par l'observation d'un déblindage du C3 en RMN ^{13}C (Schéma 14).⁴¹

Schéma 14: Chélation d'un β -diméthyl-*tert*-butyl silyloxy α -méthyl cétone par le Me_2AlCl .⁴¹

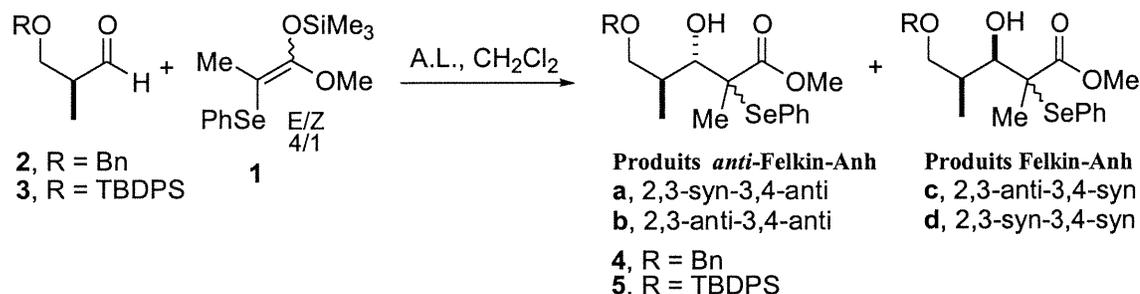


Par analogie aux travaux d'Evans⁴¹, la précomplexation de l'aldéhyde **3** pourrait favoriser la formation d'une certaine quantité de chélate ce qui expliquerait la sélectivité Felkin-Anh obtenue.

D'ailleurs, il est intéressant de constater que lorsque l'aldéhyde est précomplexé, le rapport des produits Felkin-Anh **4c** et **4d** est similaire à celui obtenu par l'addition sans

précomplexation (Tableau V, entrée 2 versus 3). Tandis que le rapport des produits *anti*-Felkin-Anh **4a** et **4b** s'apparente plutôt à celui obtenu avec le Et₂BOTf et l'aldéhyde **2**, où la formation d'un chélate est dans ce dernier cas démontrée par les sélectivités 3,4-*anti* très élevées (Tableau V, entrée 1 versus 3). Comme le Et₂BOTf est un acide de Lewis très similaire électroniquement au Me₂AlCl, cette observation fournit un indice supplémentaire pour appuyer l'hypothèse que les produits "*anti*-Felkin-Anh" seraient plutôt des produits issus d'un état de transition "Cram chélate" avec un aldéhyde comportant un groupement éther silylé encombré en β.

Tableau V: Optimisation de la réaction de Mukaiyama entre l'éther d'énol silylé **1** et les β-alkoxy aldéhydes **2** et **3** avec différents acides de Lewis



Entrée	Acide de Lewis (équiv.)	T(°C)	Ratios	Ratios Felkin-Anh / <i>Anti</i> -Felkin-Anh	Rendement (%)
2 , R = Bn			4a / 4b / 4c / 4d		
1	Et ₂ BOTf (1.2)	-78	1.0 / 1.2 / - / -	< 1 / 20	86 ⁱ
3 , R = TBDPS			5a / 5b / 5c / 5d		
2	Me ₂ AlCl (2.0)	-78	1.0 / 4.4 / 11 / 48	11 / 1	78
3	Me ₂ AlCl (2.0)	-78	1.1 / 1.0 / 1.0 / 3.4	2.1 / 1	83
	Précomplexation de 5 min.				

ⁱ Résultat obtenu par Philippe Mochirian.

Les états de transition ouverts Felkin-Anh, *anti*-Felkin-Anh et Cram chélate pour la réaction de Mukaiyama avec attaque antipériplanaire du séléno énoxysilane sont représentés à la figure 5. Mentionnons que les attaques synclinales ont été éliminées à cause des interactions dipôle-dipôle défavorables entre les liens C-O de l'énolate et de l'aldéhyde (Figure 6). Pour rationaliser les diastéréosélectivités obtenues, les

interactions du Me et du PhSe se trouvant en α de l'énoxysilane avec l'aldéhyde sont invoquées. La complexation de l'aldéhyde **3** (R=TBDPS) par des acides de Lewis bidentates ferait intervenir les états de transition Felkin-Anh et *anti*-Felkin-Anh (Figure 5, états de transitions **G**, **H**, **I**, **J**), si nous tenons compte des études démontrant l'impossibilité de complexer les éthers silylés encombrés.³⁹ Avec le Me₂AlCl, les états de transition **G** et **H** semblent être favorisés comparativement aux états de transition **I** et **J**. Mais, l'érosion des sélectivités Felkin-Anh obtenus en présence d'acides de Lewis bidentates de bore et d'aluminium (avec précomplexation) pourrait signifier qu'une certaine proportion de chélates sont formés et ceux-ci réagiraient d'après les états de transition Cram-chélate **K** et **L** pour donner les produits **a** et **b**. (Figure 5).

Figure 5: États de transition pour la réaction de Mukaiyama entre le sélénocétène silylé **1** (E/Z, 4/1) et le β -alkoxy aldéhyde.

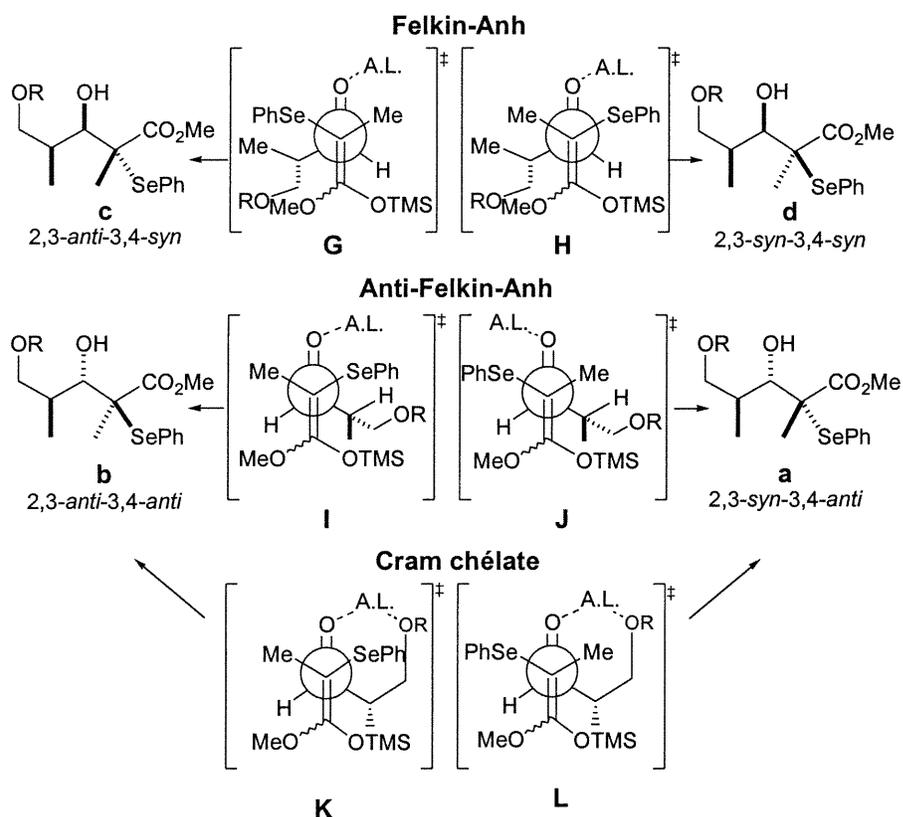
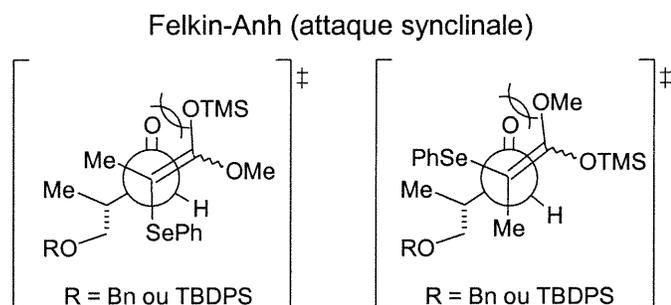


Figure 6: États de transition Felkin-Anh pour l'attaque synclinale du séléno acétal cétène silylé **1** sur les β -alkoxy aldéhydes.



Intéactions dipôle-dipôle défavorables entre les liens C-O

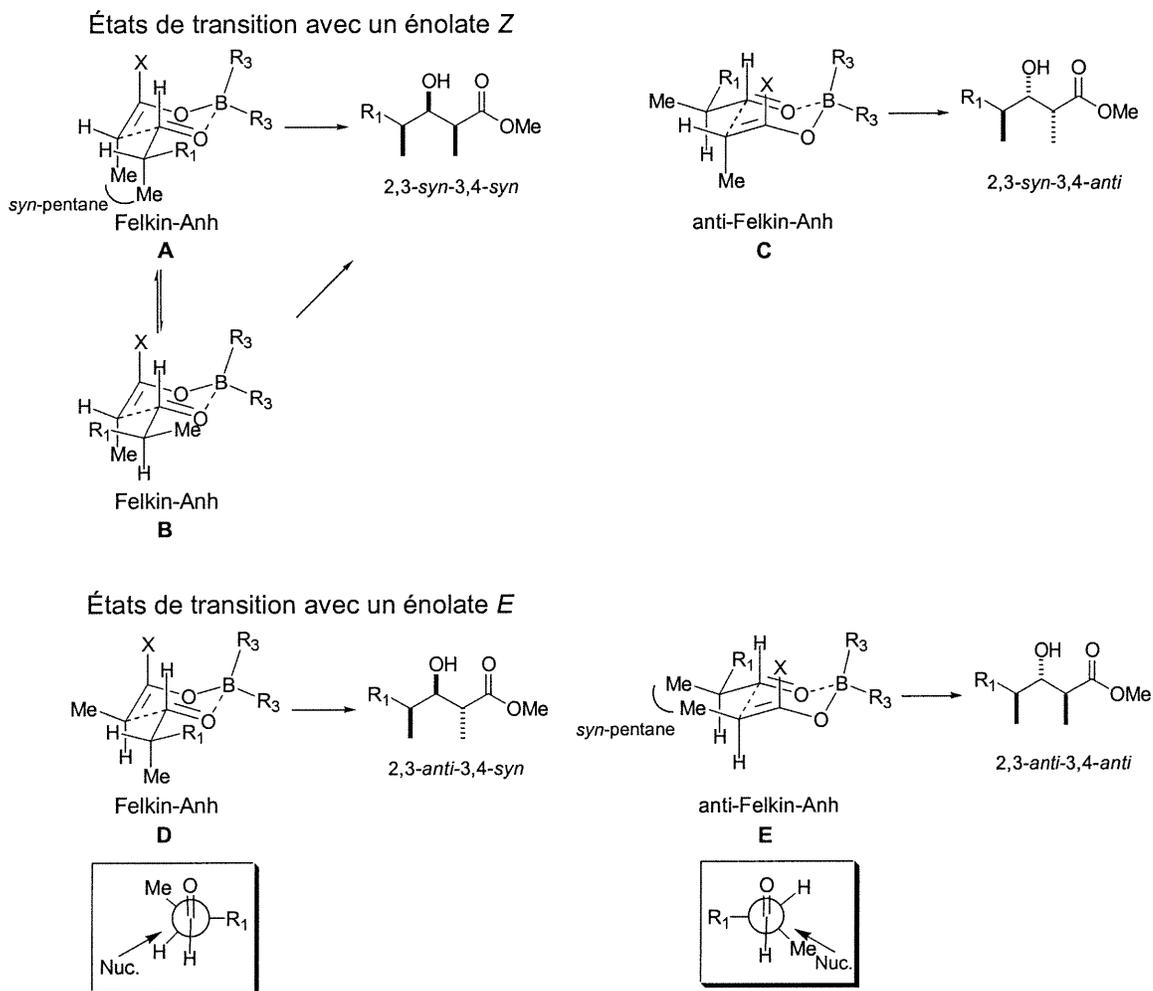
Notons finalement que des études RMN effectuées dans notre laboratoire sur les substrats de Mukaiyama, présentés ultérieurement dans ce rapport, montrent que les acides de Lewis de bore sont également en mesure de chélater les éthers silylés, ce qui expliquerait l'érosion des sélectivités Felkin-Anh également observées avec ces acides de Lewis (Tableau IV, entrées 4-6).

1.2 Réaction d'aldolisation avec un énolate de bore

Pour éviter la complexation du groupement β -alkoxy de l'aldéhyde par le bore, complexation qui expliquerait les faibles sélectivités obtenues avec les acides de Lewis de bore dans la réaction de Mukaiyama (section 1.2.2), une autre approche synthétique impliquant des énolates de bore a été envisagée. Cette deuxième stratégie permettrait de former majoritairement les composés **5c** et **5d**. L'acide de Lewis de bore devrait permettre subséquemment la formation d'un cycle en exo du radical dans l'étape radicalaire de la séquence tandem pour donner un bon contrôle sous l'effet exocyclique ce qui conduirait au produit 2,3-*anti*-3,4-*syn*.

Ces énolates de bore réagissent avec des aldéhydes chiraux selon des états de transitions cycliques à six membres dérivés du modèle Zimmerman-Traxler, où le bore attaché à l'énolate complexe l'aldéhyde.^{28,42} Les états de transition Felkin-Anh et *anti*-Felkin-Anh qui rationalisent la sélectivité diastéréofaciale de l'aldéhyde sont représentés au schéma 10 avec des énolates de bore *E* et *Z*, où R_1 est le groupement le plus volumineux (Schéma 15). Notons qu'une interaction *syn*-pentane (2,3-gauche-3,4-gauche) entre le méthyle en α de l'énolate et le méthyle lié au centre chiral de l'aldéhyde déstabilise les états de transition Felkin-Anh **A** et *anti*-Felkin-Anh **D** (Schéma 15).^{43,44} L'interaction *syn*-pentane peut être évitée dans l'état de transition **A** par une rotation de 120° des substituants du centre chiral pour donner l'état de transition **B**⁴³. Cet état de transition serait moins élevé en énergie que **A** malgré une interaction stérique entre R_1 et le carbone en α de l'énolate. Dans le cas où R_1 est plus volumineux qu'un méthyle, l'état de transition **C** devient plus favorable que **B**, permettant l'obtention majoritaire de produit 3,4-*anti*.⁴³ Avec l'énolate *E*, une interaction *syn*-pentane est présente dans l'état de transition **E** qui conduit au produit 3,4-*anti*. L'écart énergétique entre l'état de transition **D**, le plus bas en énergie et conduisant au produit 3,4-*syn*, et **E** reste donc assez important pour que les produits Felkin-Anh soient obtenus majoritairement.⁴³

Schéma 15: Réaction d'un énolate de bore avec un aldéhyde chiral en passant par les états de transition Felkin-Anh et *anti*-Felkin-Anh.^{42,43}

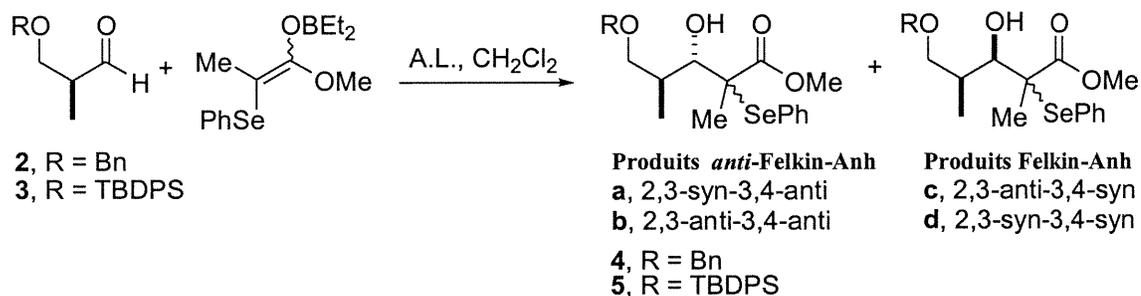


A partir de l'analyse de ces états de transition, il serait avantageux d'obtenir majoritairement l'énolate de bore *E* pour avoir accès aux produits Felkin-Anh désirés. Comme un énolate de bore beaucoup plus encombré (tétrasubstitué) est utilisé dans notre étude, l'issue réactionnelle devient difficile à prédire. Les résultats sont présentés dans la section suivante.

1.2.1 Résultats pour la réaction d'aldolisation avec l'énolate de bore

L'énolate de bore a été synthétisé par l'ajout de Et₂BOTf (1.3 équiv.) à une solution de 2-phénylsélenyl propionate de méthyle (1.0 équiv.) et de DIEA (1.3 équiv.) dissout dans le CH₂Cl₂. L'aldéhyde a ensuite été canulé dans ce mélange refroidi à -78 °C. Les réactions présentées aux entrées 1 et 2 ont été effectuées à la même température de réaction, mais avec un énolate formé à deux températures différentes, soit 0 °C et -78 °C respectivement (Tableau VI).

Tableau VI: Réaction d'un énolate de bore avec les aldéhydes **2** et **3** dans le CH₂Cl₂



Entrée	T (°C) de formation de l'énolate	T (°C) de la réaction	Ratios	Ratios: Felkin-Anh / Anti-Felkin- Anh	Rendement ⁱ (%)
R = TBDPS			5a / 5b / 5c / 5d		
1	0	-78	3 / 1 / 3.4 / 10.2	3.4 / 1	50
2	-78	-78	1 / < 0.05 / < 0.05 / 3.5	3.5 / 1	50
R = Bn			4a / 4b / 4c / 4d		
3	-78	-78	1.0 / 1.5 / 3.0 / 4.1	2.9 / 1	50

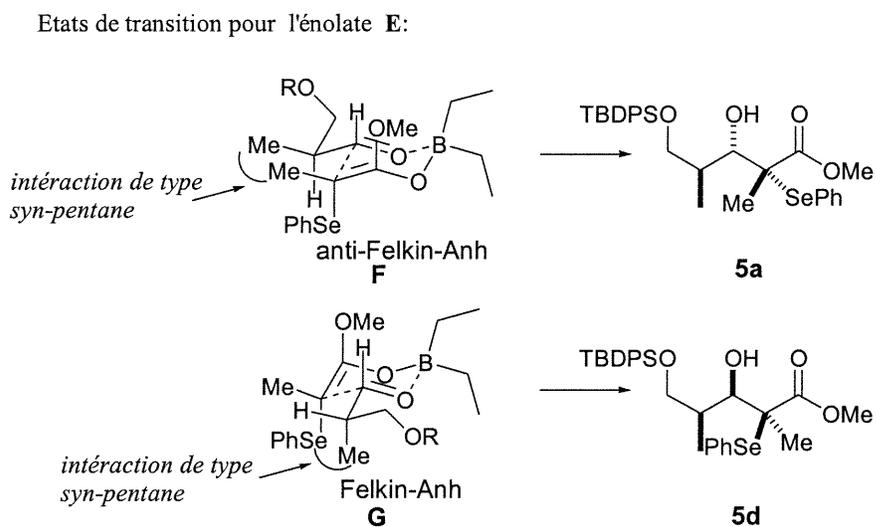
ⁱEstimé par RMN¹H sur les mélanges bruts.

L'obtention d'un ratio en C2-C3 *anti* très élevé lorsque l'énolate est formé à -78 °C (Tableau VI, entrée 2) et de ratios Felkin-Anh/*anti*-Felkin-Anh similaires pour les deux températures de formation de l'énolate (Tableau VI, entrées 1 et 2) indiquent respectivement que l'un des énolates est formé sélectivement à -78 °C et que les énolates *E* et *Z* réagissent avec la même sélectivité relative 2,3-*syn* sur l'aldéhyde **3**.

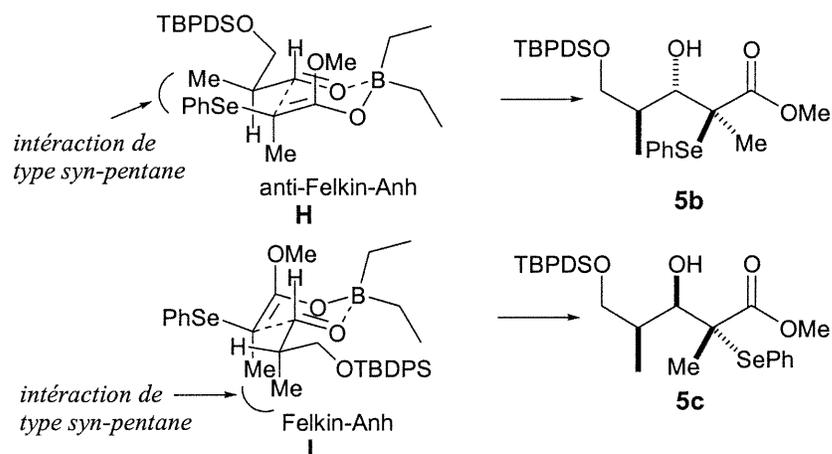
Pour étudier la réaction avec un groupement en β de l'aldéhyde moins volumineux, l'addition de l'énolate de bore a été effectuée sur le benzyloxy aldéhyde **2**, conduisant à la formation des diastéréoisomères **4a,b,c,d**. Ce changement de groupement a conduit à une légère diminution des ratios Felkin-Anh qui sont passés de 3.5 à 2.9 / 1 (Tableau VI, entrée 3 versus 2).

Pour rationaliser les sélectivités 3,4-*syn* obtenues avec l'énolate de bore et les aldéhydes **2** et **3** les états de transition **F**, **G**, **H** et **I** ont été proposés (Figure 7). Ces derniers souffrent tous d'interactions stériques déstabilisantes *syn*-pentane. Les sélectivités similaires en C3-C4 obtenues avec les énolates *E* et *Z* suggèrent que les interactions *syn*-pentane Me-Me et Me-SePh sont équivalentes.

Figure 7: États de transition proposés pour l'addition de l'énolate de bore sur un β -alkoxy α -méthyl aldéhyde.



Etats de transition pour l'énolate **Z**:



Cette approche employant des énolates de bore pour la formation du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* a été abandonnée puisque qu'elle ne semble pas permettre l'obtention de bons ratios 3,4-*syn*. Nous nous sommes plutôt concentrés sur la voie de synthèse VI (Schéma 8) qui s'est avérée très prometteuse (section 3.1).

Chapitre 2

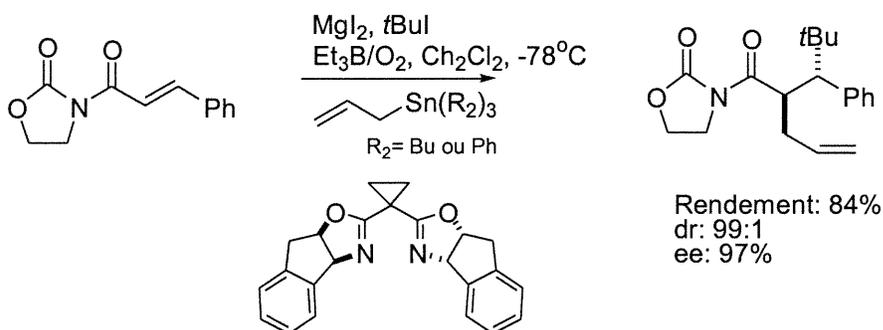
2.1 Chimie radicalaire

2.1.1 Revue de la littérature

Historiquement les radicaux libres ont été perçus comme étant des intermédiaires trop réactifs pour être employés dans des réactions sélectives. La régio et la chémosélectivité de réactions étudiées lors des 25 dernières années⁴⁵ ont cependant démontré que cette perception était fautive et cela s'est confirmé par le développement de réactions hautement stéréosélectives qui trouvent de nombreuses applications en synthèse organique.⁴⁶

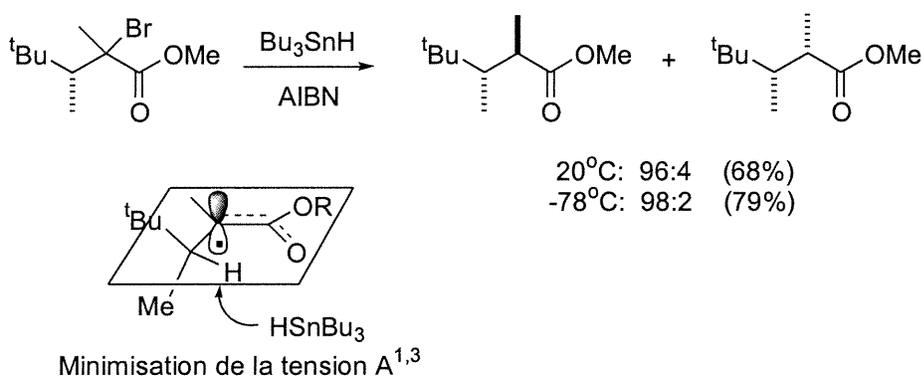
Les premiers développements en chimie radicalaire stéréosélective, comme pour la chimie anionique, ont été obtenus sur des systèmes cycliques. Ces systèmes furent étudiés en profondeur durant les années 80 et sont maintenant bien connus.^{45f} Plus récemment, d'excellents contrôles énantiosélectifs sur des systèmes acycliques ont été obtenus par l'utilisation d'auxiliaires chiraux⁴⁷ et d'acides de Lewis chiraux.⁴⁸ Par exemple, les travaux de Sibi ont démontré qu'un excès énantiosélectif (*ee*) de 97% peut être obtenu en utilisant un acide de Lewis chiral formé *in situ* avec MgI_2 et la bisoazoline (Schéma 16).⁴⁸

Schéma 16: Réactions tandem radicalaires énantiosélectives : défonctionnalisation dans un système acyclique avec un contrôle stéréosélectif relatif et absolu.⁴⁸



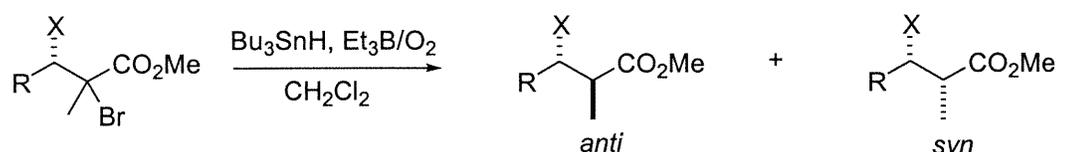
La chimie radicalaire permet aussi de prendre avantage de la stéréochimie déjà présente sur un substrat pour induire la formation diastéréosélective d'un nouveau centre chiral vicinal (induction-1,2). Ainsi, Giese et ses collaborateurs ont montré que lors de réaction de transfert d'hydrogène, l'hydrure s'additionne sélectivement sur un radical en alpha d'un ester pour donner une relation *anti* (Schéma 17).⁴⁹

Schéma 17: Réaction stéréosélective d'un système radicalaire acyclique (induction-1,2).⁴⁹



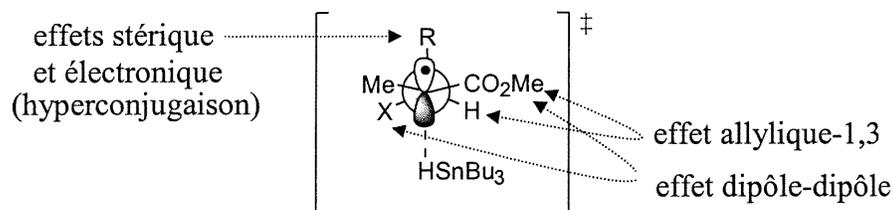
La sélectivité observée est expliquée par la minimisation de la tension allylique-1,3.⁵⁰ Le radical généré en α de l'ester est délocalisé dans cette fonction, ce qui a pour effet de placer les carbonés C1 et C2 dans un même plan. L'état de transition où l'hydrogène lié au centre chiral en β se positionne dans le même plan que l'ester est le plus bas en énergie et conduit au produit majoritaire observé. Ces chercheurs ont aussi noté que de bonnes sélectivités sont obtenues avec des groupements COR, CONR₂, aryl, NR₂ et NO₂, puisque ceux-ci permettent également une délocalisation du radical et le développement de tension allylique-1,3.⁵¹

Notre groupe de recherche s'est intéressé aux systèmes acycliques où le radical généré est adjacent à la fois à un ester et à un centre stéréogénique portant un groupement électro-attracteur en β de l'ester. Pour la série des α -bromo esters, des sélectivités atteignant 32 :1 (Tableau VII) en faveur du produit *anti* ont été observées lors de réduction radicalaire en présence d'hydrure de tributyl étain (Bu₃SnH).⁵²

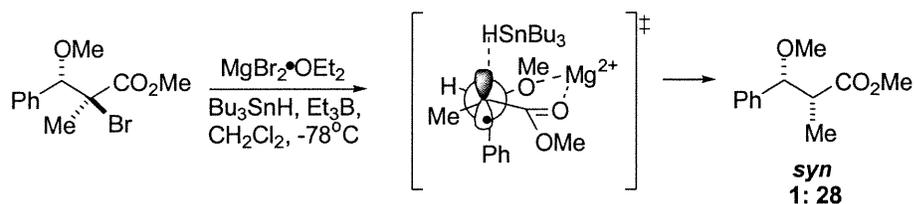
Tableau VII: Réduction radicalaire en série acyclique.⁵²


entrée	1	2	3	4	5	6	7
X	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	F	Me
R	Me	<i>i</i> Pr	<i>c</i> C ₆ H ₁₁	<i>t</i> Bu	Ph	Ph	Ph
Ratio <i>anti:syn</i>	2:1	8:1	8:1	21:1	32:1	20 :1	2 :1

Plus la taille du groupement R augmente dans ce type de système, plus les sélectivités s'améliorent (Tableau VII, entrées 1-4). De plus, une mauvaise sélectivité est obtenue lorsque le groupement méthoxy est remplacé par un méthyl, alors qu'elle demeure excellente avec un groupement fluor beaucoup moins volumineux (Tableau VII, entrée 5 versus entrées 6,7). Afin d'expliquer ces résultats, nous avons proposé un état de transition menant au produit majoritaire de la réduction radicalaire qui repose à la fois sur la minimisation d'interactions stériques et électroniques, car la minimisation de l'effet allylique-1,3 ne pouvait à elle seule expliquer les sélectivités obtenues. L'effet de répulsion dipôle-dipôle, favorisant l'opposition entre le groupement électro-attracteur en β et l'ester et l'effet de stabilisation par hyperconjugaison du radical ont donc été invoqués (Figure 8). Ce dernier facteur électronique diminue l'énergie de l'état de transition par une interaction entre le radical, dont l'énergie de la SOMO est relativement faible, et le lien C-R lorsque ceux-ci sont alignés dans le même plan. Ce qui expliquerait que les meilleurs groupements donneurs "R" permettent l'obtention de ratios plus élevés (Tableau VII, entrées 1-5). Notons que l'attaque de l'hydrure se fait sur la face inférieure à un angle de 180° par rapport à l'orbitale SOMO du radical.⁵³

Figure 8: État de transition pour la réduction radicalaire en série acyclique.⁵³

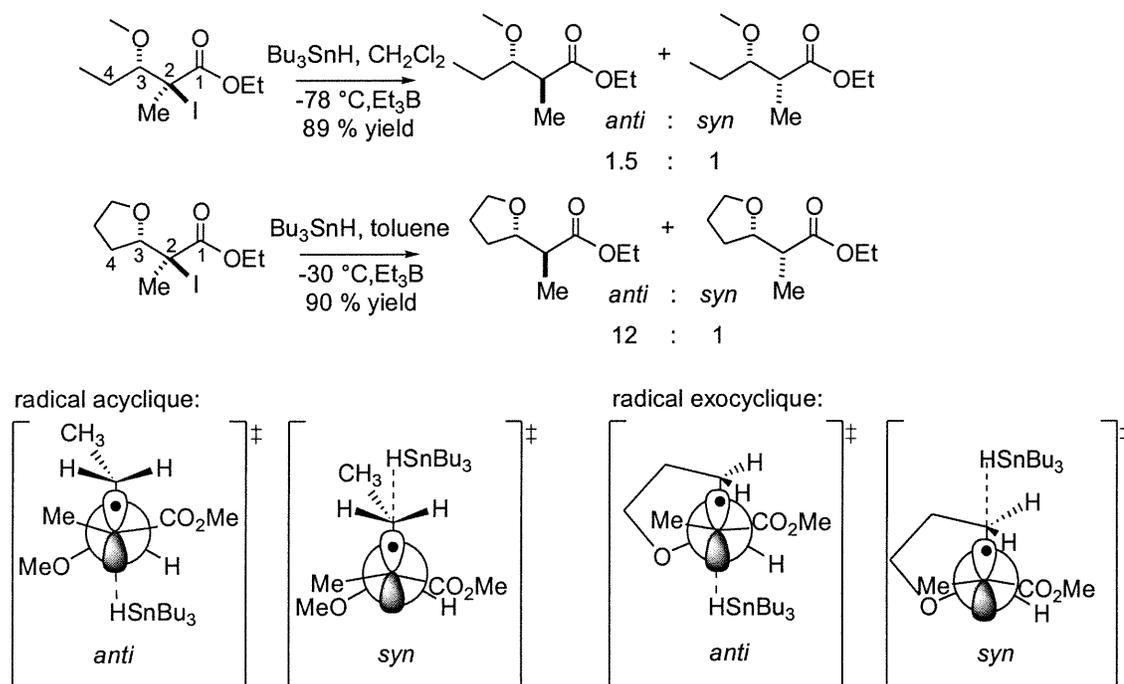
Après avoir développé ce modèle, nous avons voulu vérifier la possibilité d'inverser la diastéréosélectivité par l'utilisation d'acides de Lewis bidentates pouvant chélater à la fois l'ester et l'hétéroatome en β , tous deux adjacents au radical. Les premières réductions radicalaires d' α -bromo esters effectuées avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ se sont avérées très concluantes. Une sélectivité de 28 : 1 a été observée en faveur du produit *syn*, ce qui correspond à une attaque de l'hydrure par la face supérieure du chélate (Schéma 18).^{13d} Nous avons défini le terme "effet endocyclique" pour décrire la sélectivité élevée obtenue lors de réduction ou d'allylation d'un radical faisant partie d'un cycle. (voir état de transition au Schéma 18)

Schéma 18: Inversion de la sélectivité du transfert d'hydrure par l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate ("effet endocyclique").^{13d}

Il y a quelques années, une observation très intéressante avait été notée par les membres de notre groupe de recherche. La réduction radicalaire effectuée sur un substrat tetrahydrofurane (THF) conduit à une sélectivité de 12/1 favorisant le produit *anti*, alors que la réduction radicalaire de l'analogue acylique donne plutôt une sélectivité de 1.5:1 (Schéma 19).^{14b} Pour expliquer cette différence de sélectivité, nous avons comparé les différences en énergie entre les états de transition proposés menant aux produits *anti* et

syn. Une meilleure diastéréosélectivité résulte d'une plus grande différence en énergie entre les états de transition. Les énergies des états de transition menant aux produits *anti* sont comparables pour les deux composés. Cependant, pour l'analogue THF, la présence du cycle en exo du radical force un hydrogène en C-4 à se placer au dessus du radical rendant ainsi l'attaque *syn* très difficile. Il en résulte donc une grande différence d'énergie entre les états de transition *anti* et *syn* pour le composé THF. Dans le cas de l'analogue acyclique, le lien C3-C4 possède une grande liberté de rotation et donc l'attaque *syn* n'est pas aussi défavorable. Les deux états de transition *anti* et *syn* possèdent donc des énergies comparables, ce qui peut expliquer la mauvaise diastéréosélectivité observée pour ce substrat. Le terme "effet exocyclique" a été défini par notre laboratoire pour décrire ce phénomène. Il est à noter que les quatre états de transition présentés au schéma 19 sont stabilisés par la minimisation de la tension allylique-1,3 et de la répulsion dipolaire.

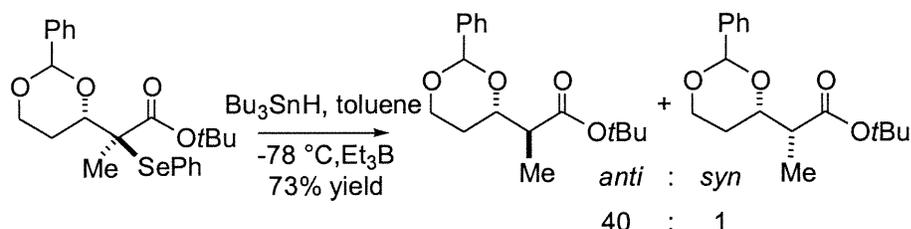
Schéma 19: Effet exocyclique; exemples sélectionnés.^{14b}



Ces résultats nous ont amenés à concevoir des stratégies de dérivatisation pour former des cycles permanents ou temporaires adjacents aux carbones portant l'halogène ou le

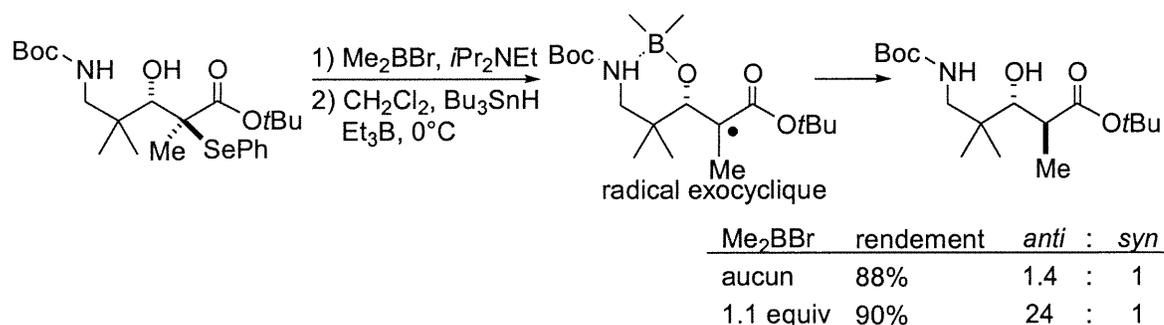
phénylsélénure dans le but de prendre avantage de l'effet exocyclique lors de réduction radicalaire. Par exemple, la protection de diols par des benzylidènes et des isopropylidènes a permis d'obtenir d'excellents ratios en faveur des composés *anti* (Schéma 20).^{14c}

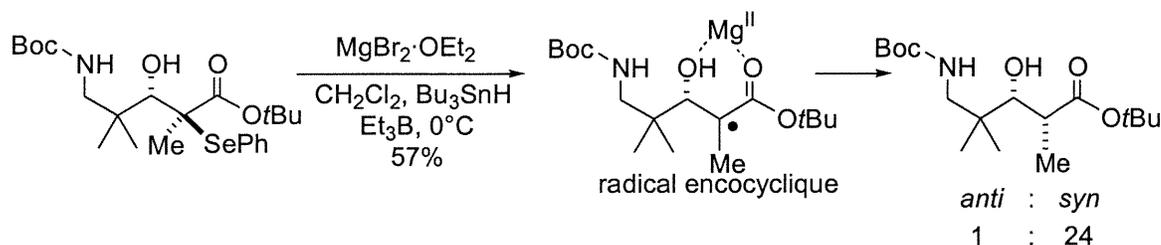
Schéma 20: Réduction radicalaire d'un diol protégé par un benzylidène.^{14c}



Des dérivatisations *in situ* ont été ensuite étudiées sur des alcools β -aminés pour éviter les étapes de protection-déprotection. Le Schéma 21 montre qu'un choix judicieux de l'acide de Lewis permet de contrôler l'issue stéréochimique de la réaction. Avec le Me_2BBr , le produit *anti* est obtenu dans un rapport 24:1 sous le contrôle de l'effet exocyclique.^{13c} Par ailleurs, avec le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, c'est plutôt le composé *syn* qui est formé majoritairement dans un rapport de 1:24, suggérant que l'effet endocyclique entre en jeu.^{13c}

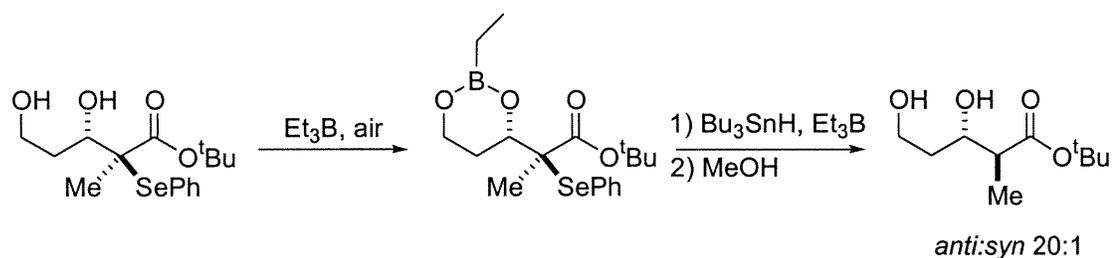
Schéma 21: L'effet exocyclique versus l'effet endocyclique.^{13c}





Plus récemment, nous avons montré que la Et_3B permet de former *in situ* un boronate à partir d'un diol.⁵⁴ La réduction radicalaire *in situ* du radical adjacent au boronate donne un très bon ratio de 20 : 1 en faveur du produit *anti*, formé sous le contrôle de l'effet exocyclique (Schéma 22).⁵⁴ Le diol peut être facilement régénéré par des coévaporations au méthanol.⁵⁴

Schéma 22: La Et_3B comme initiateur radicalaire et comme agent pour la dérivatisation *in situ* d'un diol pour former un radical exocyclique.⁵⁴

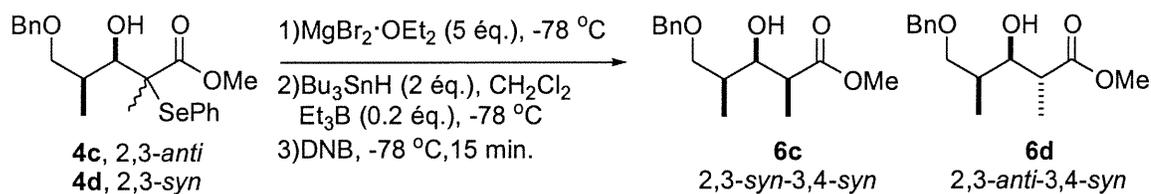


Dans le cadre du présent travail, les effets endocycliques et exocycliques ont été utilisés pour le contrôle de la stéréochimie relative en C2-C3 dans la deuxième étape de notre séquence en tandem. Ces travaux sont présentés dans la section suivante.

2.2 Optimisation de la réduction radicalaire en vue de la formation des motifs propionates 2,3-syn-3,4-syn et 2,3-anti-3,4-syn

Ayant obtenu les produits de Mukaiyama 3,4-syn, nous avons fait l'étude de leur réduction radicalaire en présence de Bu_3SnH en employant la Et_3B comme initiateur de chaîne radicalaire. Puisque le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ avait donné de bons résultats pour la réduction sous le contrôle de l'effet endocyclique pour la séquence tandem du motif 3,4-anti-2,3-syn,⁵⁵ nous avons choisi cet acide de Lewis pour les premiers essais sur les substrats benzylés obtenus par la réaction de Mukaiyama entre le sélénio ester **3** et l'aldéhyde **2** activé par $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Tableau III, Entrée 2). Les deux produits 3,4-syn, séparés par chromatographie éclair, ont été dissous dans le CH_2Cl_2 puis soumis aux conditions de réduction radicalaire séparément à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 heures (Tableau VIII).

Tableau VIII: Réduction radicalaire des sélénio esters **4c** et **4d** en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$



Entrée	Substrat	Ratios 6c / 6d	Rendement (%)
1	4c , 2,3-anti	> 20 / 1	60
2	4d , 2,3-syn ⁱ	4 / 1	55

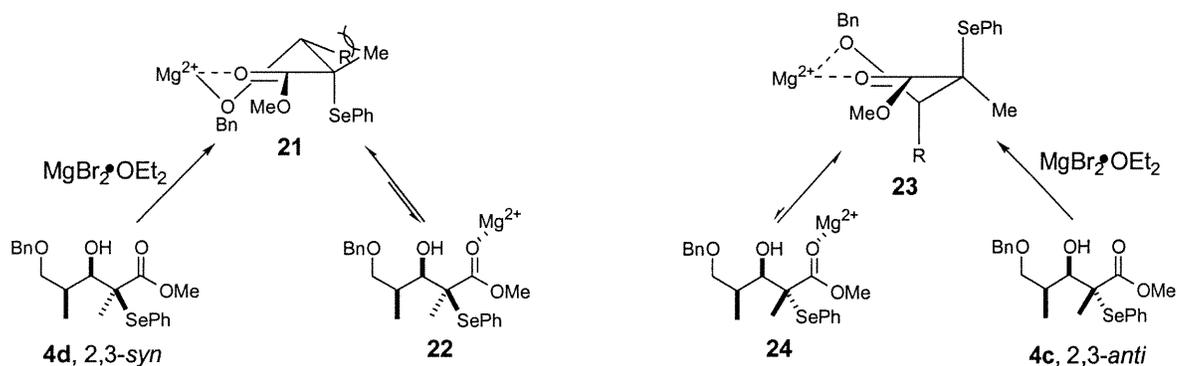
ⁱ Produit de départ dans un mélange inséparable **4b/4c/4d**, 4.6 / 1.2 / 1

Alors que la réduction radicalaire du diastéréoisomère **4c** a donné une excellente sélectivité de >20/1 en faveur du produit 2,3-syn, la réduction du diastéréoisomère **4d** n'a donné qu'une sélectivité de 4/1.

Des études de complexation avec le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ par RMN à basse température, ainsi que des expériences de titrage du magnésium en solution ont été effectuées dans notre laboratoire pour montrer l'importance de la précomplexation et expliquer cette baisse de sélectivité sur des composés analogues comportant une relation 2,3-*syn* et une chaîne R volumineuse (Figure 9).^{13e} Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer ces résultats concernant les composés de Mukaiyama ayant une relation 2,3-*syn*: soit que le chélate est plus difficile à former ou que la conformation facilitant le bris homolytique du lien C-Se conduit au produit 2,3-*anti* lorsque réduit par l'hydrure d'étain.

La représentation des complexes bidentates (Figure 9) formés avec les substrats **4c** et **4d** illustre la première hypothèse. Dans la représentation de ces deux chélates, **21** et **23** (Figure 9), le sélénium est placé en position pseudoaxial pour maximiser le recouvrement orbitalaire avec le carbonyle facilitant ainsi le clivage homolytique du lien C-SePh. Alors que le complexe **23** semble être exempt de toutes interactions déstabilisantes, l'interaction gauche entre le groupement R en position pseudoéquatoriale et le méthyle en α de l'ester dans le complexe bidentate **21** pourrait être assez importante pour permettre à une plus grande proportion de complexe monodentate **22**, qui donne une sélectivité *anti*, d'être présent en solution.^{13d}

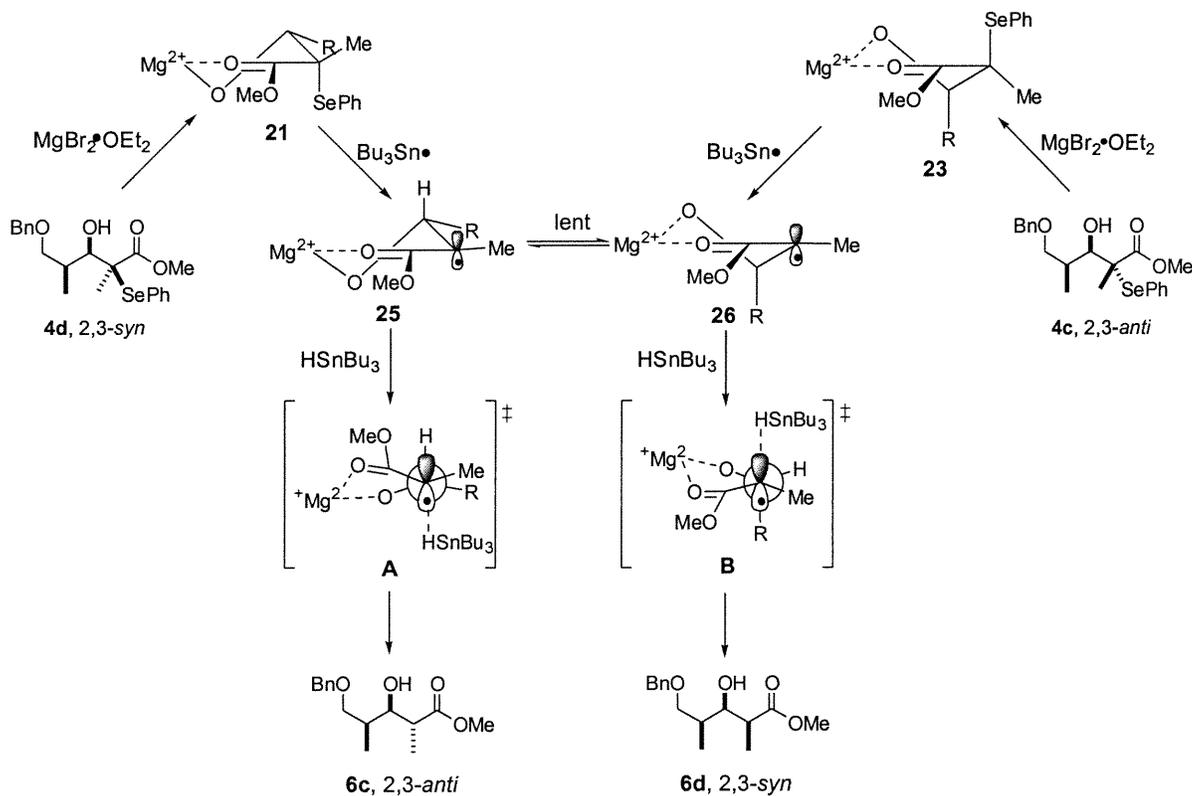
Figure 9: Complexes bidentates et monodentates formés avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et les substrats **4c** et **4d**.



Parlons maintenant des conformations des complexes **25** et **26** obtenues par le bris homolytique du lien C-SePh de **21** et **23** (voir Figure 10). Ces deux complexes

radicalaires en équilibre peuvent être réduits par l'hydruure d'étain en passant par les états de transition **A** et **B** (Figure 10). L'état de transition **B** (menant au produit *syn*) est probablement préférable à **A** (menant au produit *anti*) pour des raisons électroniques et stériques. Électroniquement, **B** voit son radical mieux stabilisé par hyperconjugaison avec le lien C-R que le radical de **A** par le lien C-H. D'un point de vue stérique, une tension allylique-1,2 entre le Me et R est présente dans l'état de transition **A**.^{13d} La rapidité avec laquelle l'équilibre conformationel entre **25** et **26** s'établit pourrait donc jouer un rôle dans les sélectivités obtenues. Un équilibre lent permettrait à une plus grande fraction de complexe **25** d'être converti en produit réduit 2,3-*anti* en passant par l'état de transition **A**, ce qui expliquerait que la sélectivité 2,3-*syn* soit moins élevée lorsque le composé **4d** est soumis aux conditions de réduction radicalaire. Ces hypothèses pourraient éventuellement être vérifiées par des analyses cinétiques et des évaluations théoriques.

Figure 10: Complexes bidentates formés avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ et les substrats **4c** et **4d**.



En raison de l'obtention de meilleures sélectivités Felkin-Anh pour la réaction de Mukaiyama obtenue avec l'aldéhyde **3** protégé par un TBDPS, nous nous sommes ensuite concentré sur l'optimisation de la réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama **5a,b,c** et **d**. Le tableau IX présente les résultats de cette optimisation avec différents acides de Lewis. La réduction radicalaire du mélange **5c/5d** (1/4) des produits de Mukaiyama en présence d'un excès de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ n'a pas donné de bonnes sélectivités en faveur des composés **6c** et **6d** (Tableau IX, entrée 1). Par contre, des ratios supérieurs à 20/1 en faveur du produit 2,3-*syn* ont été obtenus par les réductions radicalaires de **5c** et **5d** en présence de Me_3Al (Tableau IX, entrées 2 et 3). Le Me_2AlCl a également induit une très bonne sélectivité, mais la présence d'une base azotée (DIEA) au mélange réactionnel est essentielle pour neutraliser le HCl formé lors de la complexation de l'hydroxy en C3 (Tableau IX, entrée 4 vs entrée 5). L'ajout de DIEA n'a pas été nécessaire dans le cas du Me_3Al , du méthane est probablement dégagé lors de la complexation.

Contrairement aux résultats obtenus avec le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, les sélénures 2,3-*syn* et 2,3-*anti* ont donné d'excellentes sélectivités 2,3-*syn* lors de la réduction radicalaire en présence d'acide de Lewis d'aluminium. L'état de transition proposé pour expliquer la formation du produit majoritaire est illustré à la figure 11. Il implique l'attaque de l'hydrure sur la face supérieure du radical pour donner le produit *syn*.

Figure 11: État de transition proposé pour la réduction des produits de Mukaiyama **5c** et **5d** en présence de Me_2AlCl ou de Me_3Al sous le contrôle de l'effet endocyclique.

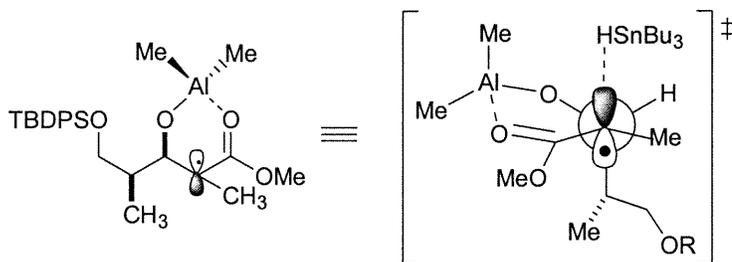
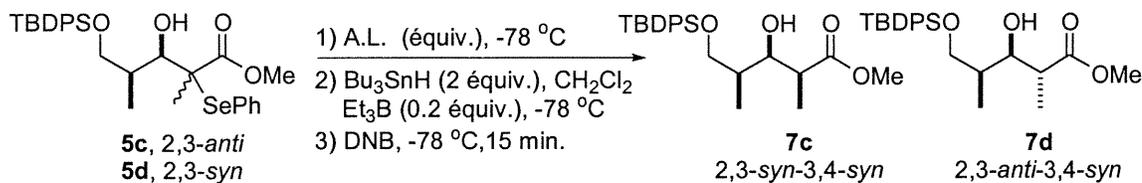


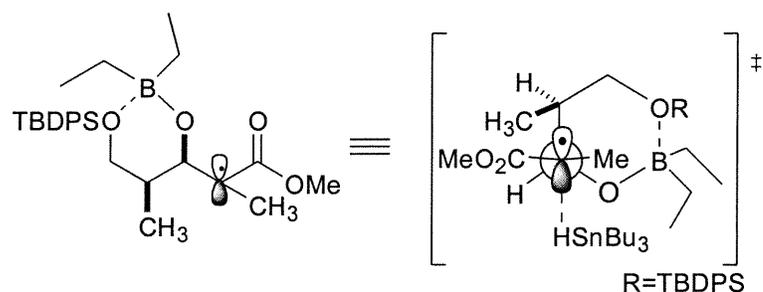
Tableau IX: Réduction radicalaire des sélénio esters **5c** et **5d** en présence de différents acides de Lewis.



Entrée	Relation C2-C3	Acide de Lewis (équiv.)	Ratios 7c / 7d	Rendement (%)
1	5c/5d (4/1)	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5.0)	2 / 1	n.d.
2	5c , <i>anti</i>	Me_3Al (3.0)	> 20 / 1	63
3	5d , <i>syn</i>	Me_3Al (3.0)	> 20 / 1	76
4	5c/5d (4/1)	Me_2AlCl (2.0)	1.4 / 1	n.d.
5	5c/5d (4/1)	Me_2AlCl (2.0) DIEA (2.0)	> 20 / 1	76
6	5c/5d (4/1)	Et_2BOTf (1.5) DIEA (1.5)	< 1 / 20	75
7	5c/5d (4/1)	Et_3B	1 / 1	82
8	5c/5d (4/1)	Et_3B (3.0) AcOH (3.0)	< 1 / 20	79

De façon assez surprenante, le Et_2BOTf permet de synthétiser très sélectivement le produit *anti* dans un rapport supérieur à 20/1 par réduction radicalaire à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tableau IX, entrée 6). Notons que la DIEA doit être ajoutée au milieu pour traper l'acide triflique qui se dégage au cours de la complexation effectuée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 15 minutes. Ce résultat suggère que le bore complexe l'éther silylé formant un cycle en exo du radical. Par conséquent, le méthyle en C4 vient encombrer la face supérieure du radical et empêche l'attaque *syn* (Figure 12).

Figure 12: État de transition proposé pour la réduction des produits de Mukaiyama **5c** et **5d** en présence de Et_2BOTf sous le contrôle de l'effet exocyclique.



Nous avons voulu vérifier la possibilité d'utiliser la Et_3B pour former un dérivé borinate semblable à celui obtenu avec le Et_2BOTf . Dans un article publié récemment,⁵⁴ nous avons démontré qu'un dérivé borinate pouvait être formé à partir d'un diol traité avec de la Et_3B en présence d'air. La première tentative avec 3 équivalents de Et_3B n'a donné aucune diastéréosélectivité (Tableau IX, entrée 7). Par contre, une combinaison de CH_3COOH et de Et_3B en présence d'air à la température de la pièce suivit de la réduction radicalaire à -78°C a conduit au produit désiré *anti* avec un rapport *anti/syn* supérieur à 20/1, suggérant la formation efficace du dérivé borinate (Tableau IX, entrée 8). Notons que l'activation de la formation d'un borinate avec un acide protique et la Et_3B a déjà été démontré dans la littérature.⁵⁶

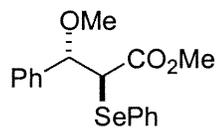
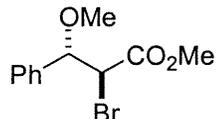
Des études RMN ^{13}C des complexes formés avec les acides de Lewis de bore et d'aluminium ont été effectuées à basse température et seront présentées dans la prochaine section.

2.3 Études RMN à basse température des complexes d'aluminium et de bore.

La RMN à basse température est un outil de choix pour étudier la chélation de substrats par des acides de Lewis, comme en témoignent les études effectuées par Eliel⁵⁷ sur les réactions d'additions nucléophiles sur des α - et β -alkoxy cétones. Son groupe de recherche avait démontré que l'ordre de grandeur de la variation des déplacements chimiques du carbonyle est proportionnelle à l'intensité de la chélation, la variation des déplacements se calculant à partir du déplacement chimique du substrat avec l'acide de Lewis auquel est soustrait le déplacement chimique du substrat.⁵⁷

Notre laboratoire a utilisé cet outil pour étudier les chélates formés par la complexation de β -alkoxy- α -phénylséleno et α -bromo esters par le $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$.^{13e} Des variations des déplacements chimiques ($\Delta\delta$) de 8.4 et 6.4 ppm avait été observées sur ces chélates qui une fois allylés donnent des sélectivités très élevées en faveur des produits *anti* formés sous le contrôle de l'effet endocyclique (Tableau X).^{13e}

Tableau X: Variation des déplacements chimiques ($\Delta\delta$) de substrats chélatés avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$.^{13e}

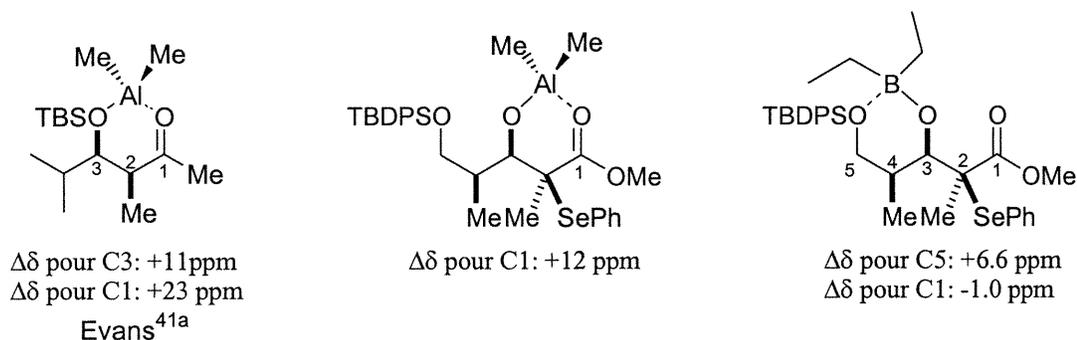
	($\Delta\delta$) du carbonyle	Ratio <i>anti:syn</i> pour l'allylation
	8.4	65:1
	6.4	19:1

Les études de complexation ont été effectuées avec l'adduit de Mukaiyama **5d** en présence des acides de Lewis de bore et d'aluminium dans le CD_2Cl_2 à -40 °C. La solution résultante a été par la suite analysée par RMN ^{13}C à cette température. Avec le Me_2AlCl (notons que la DIEA a été ajoutée en quantité équimolaire avec le Me_2AlCl)

et le Me_3Al , des $\Delta\delta$ de +12 ppm ont été observés suggérant que ce type d'acide de Lewis chélate fortement l'ester (Figures 13 et 14). Il est fort probable que le même type de complexe soit formé avec ces deux acides de Lewis d'aluminium et les produits de Mukaiyama, puisque les déplacements chimiques de leurs carbones sont identiques (Figure 14, a versus b).

Les données spectrales obtenues avec le Et_2BOTf et le Bu_2BOTf semblent indiquer la formation d'un radical en exo du centre portant le sélénium (Figure 16). Un léger blindage de 1 ppm de la fonction ester est observé par rapport au composé sans acide de Lewis (Figure 16, a ou b versus c). Ce blindage est probablement dû à l'absence du pont hydrogène entre l'alcool et le carbonyle. Notons que les carbones C5 et C3 ont pu être identifiés à basse température par une expérience APT qui permet la différenciation des $-\text{CH}_2-$ versus $-\text{CH}-$. Le C3 du complexe de bore est blindé de 5.5 ppm (Figure 13), ce qui s'explique probablement par la moins grande électronégativité du bore par rapport à l'hydrogène. Il est très intéressant de constater que le C5 est déblindé de 6.6 ppm, suggérant que l'éther silylé encombré est bien chélaté au bore. Par comparaison avec les travaux d'Evans, un déblindage de 11 ppm du carbone portant le groupement $-\text{OTBS}$ avait été noté lors d'expériences RMN ^{13}C effectuées avec un β -diméthyl-tertbutyl silyloxy α -méthyl cétone (Figure 13).^{41a}

Figure 13: Les variations de déplacement chimique observés en RMN ^{13}C lors de la complexation d'un éther silylé.



Notons que les $\Delta\delta$ du complexe formé avec Bu_2BOTf sont pratiquement identiques à ceux obtenus avec le Et_2BOTf (Figure 17, a versus b).

A partir d'études RMN à basse température, nous avons démontré qu'il était possible de différencier et de caractériser les chélates formés à partir des produits de Mukaiyama et des acides de Lewis d'aluminium et de bore. Ces études appuient les états de transitions sous le contrôle des effets endocycliques et exocyclique proposés pour expliquer les résultats obtenus lors des réductions radicalaires en présence de ces acides de Lewis.

Figure 14: Étude RMN ^{13}C de complexation avec le Me_2AlCl et le Me_3Al du composé **5d** dans le CD_2Cl_2 à -40°C .

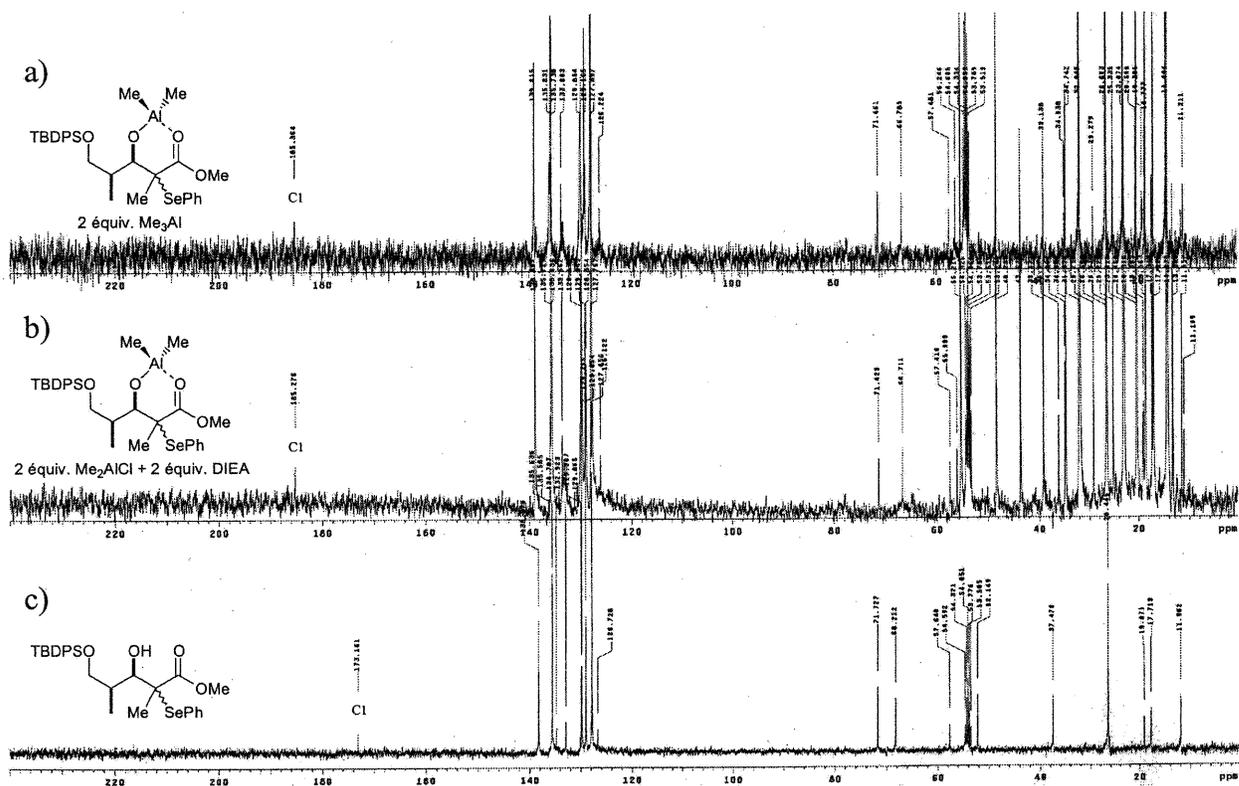
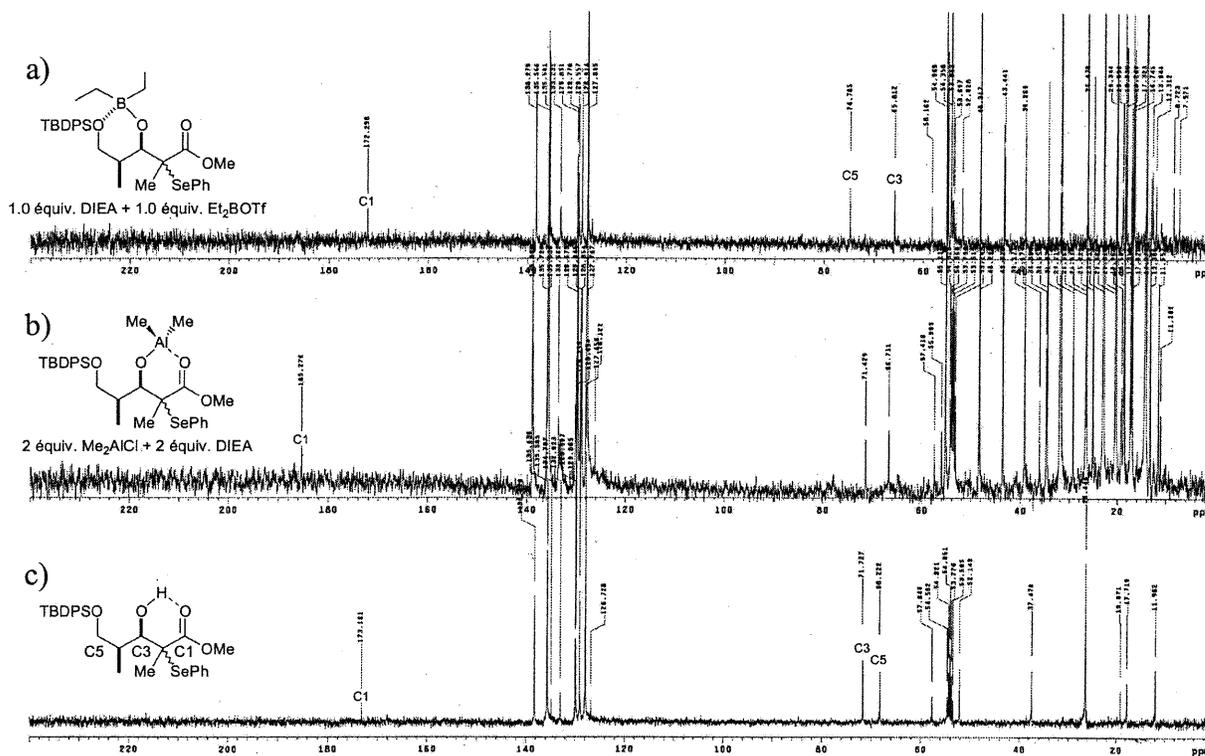


Figure 15: Étude RMN ^{13}C de complexation avec le Me_2AlCl et le Et_2BOTf du composé **5d** dans le CD_2Cl_2 à -40°C .



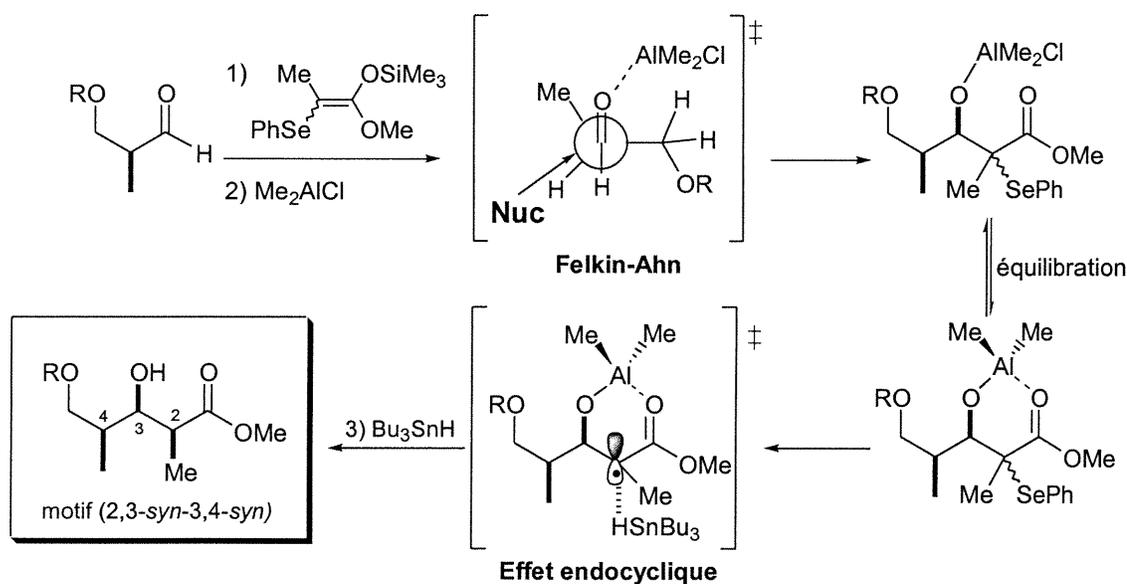
Chapitre 3

3.1 Réactions de Mukaiyama et de chimie radicalaire en tandem

3.1.1 Optimisation de la séquence tandem en vue de l'obtention du motif 2,3-*syn*-3,4-*syn*

Le Me_2AlCl , ayant donné les meilleurs sélectivités et rendements pour l'obtention des produits de Mukaiyama 3,4-*syn* ainsi que pour l'obtention des produits réduits 2,3-*syn*, a été sélectionné pour la séquence tandem (Schéma 23).

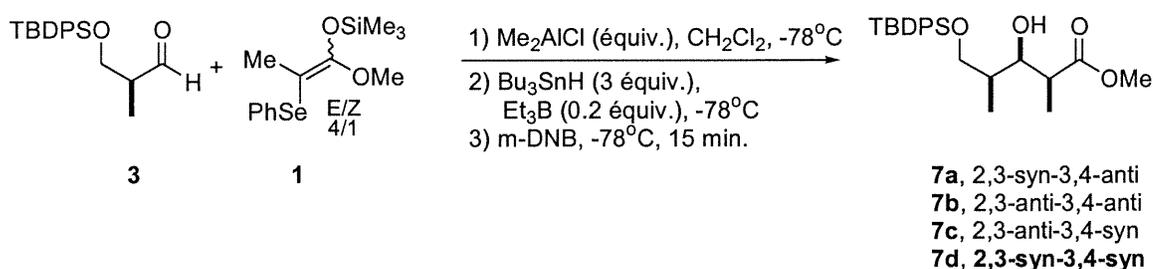
Schéma 23: Réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem avec le Me_2AlCl pour l'obtention du motif 2,3-*syn*-3,4-*syn*.



Nous avons fait varier le nombre d'équivalents de Me_2AlCl pour l'étude de la séquence en tandem (Tableau XI). L'acide de Lewis est mélangé à une solution de l'aldéhyde **3** et d'acétal de cétène silylé **1** pendant 15 minutes avant l'ajout de Bu_3SnH et de l'initiation de la réduction radicalaire. Un équivalent d'acide de Lewis ne suffit pas pour former complètement le complexe bidentate puisqu'un rapport endo/exo de 12/1 est obtenu. Avec 2 équivalents et plus, les rapports augmentent à >20 / 1 (Tableau XI, entrées 1-3). Un autre groupe de recherche a également constaté une baisse de sélectivité avec moins de deux équivalents de Me_2AlCl pour la formation d'un chélate.⁴¹ Avec un équivalent

de Me_2AlCl , environ 30 % de l'aldéhyde de départ n'a pas réagi d'après le spectre RMN du brut; tandis qu'avec deux équivalents d'acide de Lewis, la réaction est complète et un rendement isolé de 65% est obtenu (correspondant à un rendement de 85%, pour chaque étape séparément).

Tableau XI: Variation du nombre d'équivalents d'acide de Lewis pour les réactions de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem.



Entrée	Acide de Lewis (équiv.)	Ratios 7a / 7b / 7c / 7d	Ratios ⁱ Felkin / anti-Felkin (3,4-syn / 3,4-anti)	Ratios ⁱⁱ endo. / exo. (2,3-syn / 2,3-anti)	Rendement (%)
1	Me_2AlCl (1.0)	1.2 / 0 / 12 / 1	11 / 1	12 / 1	n.d. ⁱⁱⁱ
2	Me_2AlCl (2.0)	1 / 0 / 11 / 0.1	11 / 1	> 20 / 1	66
3	Me_2AlCl (2.5)	1 / 0 / 11 / 0.1	11 / 1	> 20 / 1	n.d.

ⁱ Ratios **7c+7d** / **7a+7b**

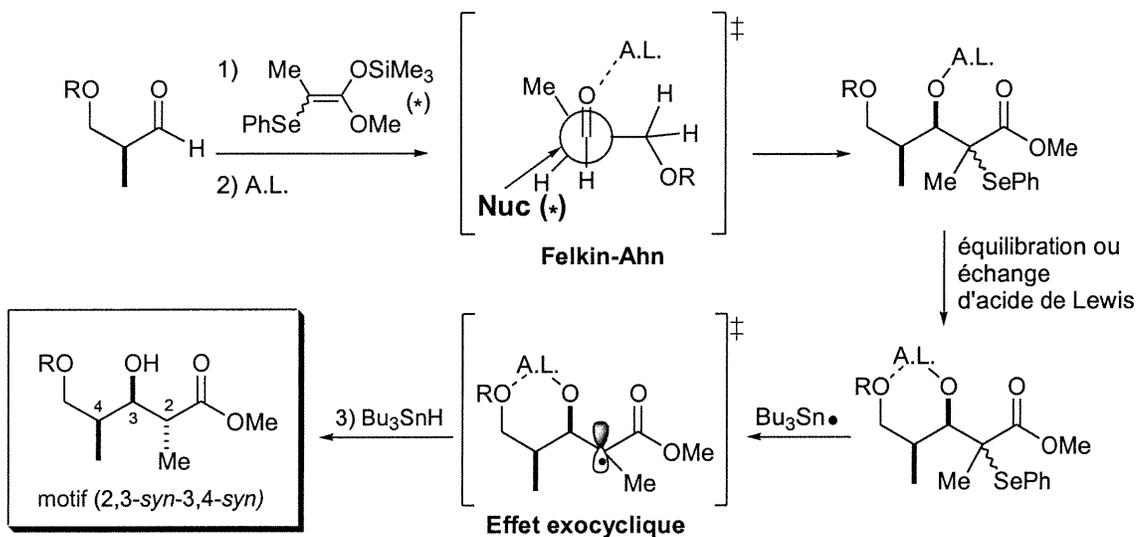
ⁱⁱ Ratios **7a+7d** / **7b+7c**

ⁱⁱⁱ Présence d'environ 30% d'aldéhyde de départ sur le brut

3.1.2 Optimisation de la réaction tandem en vue de l'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*

L'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*, par une réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem, était conceptuellement plus complexe que pour les autres motifs. Dans l'étape de la réaction de Mukaiyama la chélation avec le groupement en β doit être évitée pour pouvoir obtenir les produits Felkin-Anh, tandis que ce même groupement doit être chélaté pour l'obtention des produits *exo* par la réduction radicalaire en sous le contrôle de l'effet exocyclique (schéma 24).

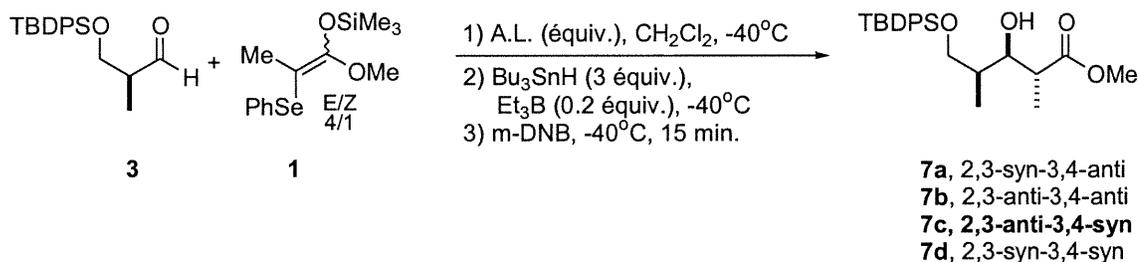
Schéma 24: Réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem pour l'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*.



Le Et₂BOTf employé pour la séquence tandem donne un ratio supérieur à 20/1 en faveur du produit *exo* pour l'étape de réduction radicalaire, mais ne donne qu'un ratio de 4.3/1 en faveur des produits Felkin-Anh pour l'étape de la réaction de Mukaiyama (Tableau XII, entrée 1). Nous avons donc effectué un échange *in situ* entre les acides de Lewis qui avaient donnés les meilleurs résultats pour chaque réaction séparément : le BF₃•OEt₂ pour le Mukaiyama et le Et₂BOTf pour la réduction radicalaire (voir sections précédentes). Ainsi, nous avons essayé de déplacer le BF₃•OEt₂ du complexe formé

après le Mukaiyama avec le Et₂BOTf, pariant que la formation du lien covalent borinate (Et₂BOR) pourrait être favorisée au lien de coordination du complexe BF₃•OEt₂. Après avoir fait réagir l'aldéhyde **3** et l'acétal cétène silylé **1** en présence de BF₃•OEt₂, le Et₂BOTf a été ajouté au mélange. Après avoir laissé réagir 1 heure à -40 °C pour favoriser la formation du borinate, le mélange a été exposé aux conditions de réduction radicalaire par l'ajout de Bu₃SnH et de la Et₃B.

Tableau XII: Réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem en vue de l'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* par déplacement du complexe BF₃•OEt₂ avec Et₃N.



Entrée	Acide de Lewis (équiv.)	Ratios 7a / 7b / 7c / 7d	Ratios ⁱ		Rend. (%)
			Felkin / <i>anti</i> -Felkin (3,4- <i>syn</i> / 3,4- <i>anti</i>)	Ratios ⁱⁱ endo. / exo. (2,3- <i>syn</i> / 2,3- <i>anti</i>)	
1	Et ₂ BOTf (1.2)	- / 4.9 / >20 / 1	4.3 / 1	< 1 / 20	62 ⁱⁱⁱ
2	BF ₃ •OEt ₂ (1.2)/ Et ₂ BOTf (1.5)	5.0 / 10 / 26 / 59	5.7 / 1	2 / 1	n.d.
3	BF ₃ •OEt ₂ (1.2)/ Et ₃ N (3.0)/ Et ₂ BOTf (1.5)	1.0 / 1.3 / 10 / 5.0	6.5 / 1	1 / 2	n.d.
4	BF ₃ •OEt ₂ (1.2)/ Et ₃ N (3.0)/ Et ₂ BOTf (1.5)	1.4 / 1.8 / 15 / 5.0	6.3 / 1	1 / 3	n.d. ^{iv}

ⁱ Ratios **7c**+**7d** / **7a**+**7b**

ⁱⁱ Ratios **7a**+**7d** / **7b**+**7c**

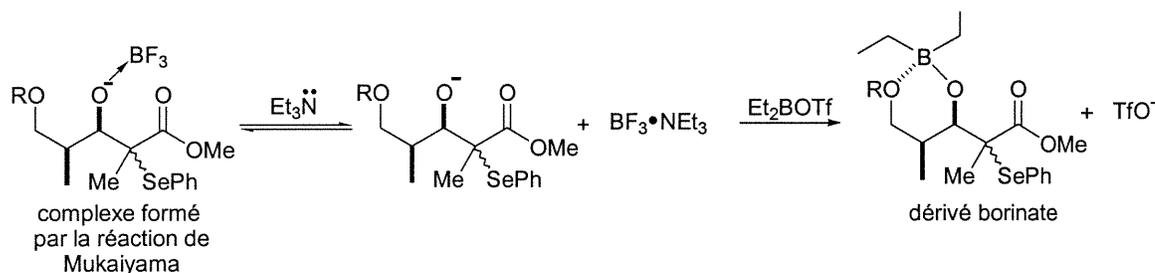
ⁱⁱⁱ Réaction effectuée à -78°C

^{iv} La réaction est réchauffée à la température de la pièce pendant 1heure après l'addition de BF₃•OEt₂ et de la Et₃N, pour ensuite être mise dans les conditions de réduction radicalaire à -78°C.

Le rapport *endo/exo* de 2/1 obtenu semble indiquer que le BF₃•OEt₂ n'est pas déplacé dans ces conditions réactionnelles et que donc le complexe exo ne peut se former

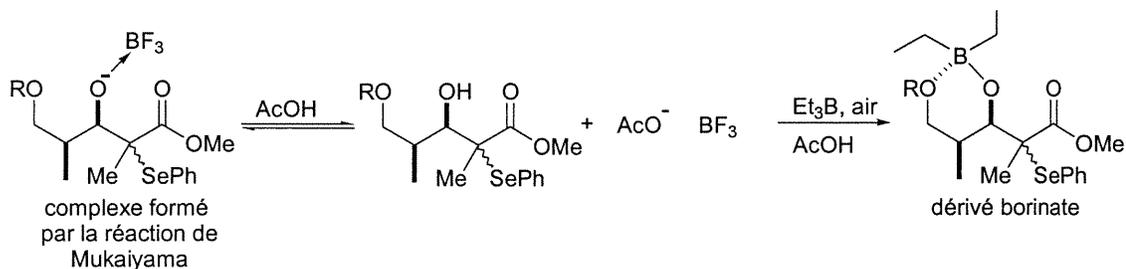
(Tableau XII, entrée 2). Pour forcer le départ du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 3.0 équivalents de Et_3N ont été ajoutés juste avant l'addition du Et_2BOTf (déplacement représenté au schéma 25). Le rapport endo/exo de 1/2 ainsi obtenu suggère que cet additif aide au déplacement du complexe formé avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Tableau XII, entrée 3). Mais ce ratio n'a pu être amélioré de façon importante, même en laissant le mélange réactionnel équilibrer à la température de la pièce pendant 1 heure avant la réduction radicalaire à -78°C (Tableau XII, entrée 4)

Schéma 25: Représentation du déplacement de BF_3 du complexe formé lors de la réaction de Mukaiyama et de la formation du dérivé borinate avec Et_2BOTf en vue de l'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*.



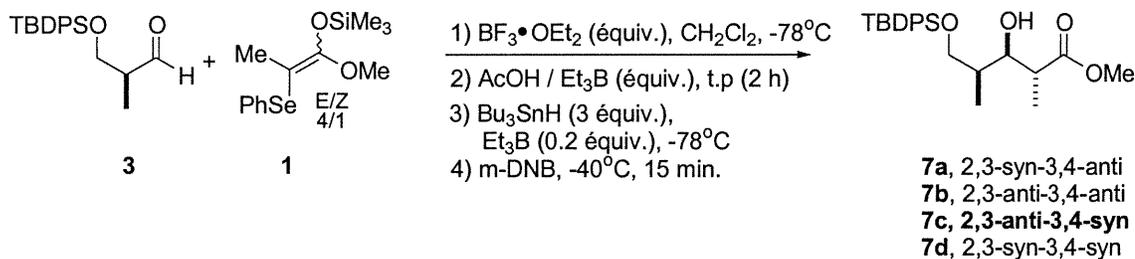
L'acide acétique, qui est essentiel pour activer la formation du borinate avec la Et_3B à partir du produit de Mukaiyama (Tableau IX, entrées 7 et 8) et qui c'est déjà montré efficace pour le déplacement du $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ⁴⁰ dans un autre séquence tandem, a ensuite été testé (Schéma 26).

Schéma 26: Représentation du déplacement de BF_3 du complexe formé lors de la réaction de Mukaiyama et de la formation du dérivé borinate avec $\text{Et}_3\text{B}/\text{AcOH}$ en vue de l'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*.



Après avoir fait réagir l'aldéhyde **3** et l'acétal cétène silylé **1** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, le AcOH et la Et_3B ont été ajoutés, le mélange réactionnel a ensuite été réchauffé à la température de la pièce pendant deux heures en présence d'air, pour ensuite être réduit à -78°C . Avec 1.5 équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (le nombre d'équivalent optimisé pour le Mukaiyama) le ratio endo/exo obtenu est de 1 / 6 (Tableau XIII, entrée 1). En réduisant le nombre d'équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ à 1.2, le produit 2,3-*anti*-3,4-*syn* est obtenu dans un rapport de 20 / 1 en faveur du produit exo désiré avec un bon rendement de 64% (Tableau XIII, entrée 2). Notons qu'environ 5-8 % d'aldéhyde de départ a été observé sur le spectre RMN'H du brut, indiquant que la réaction de Mukaiyama n'est pas complète. Mais la légère perte de rendement est largement compensée par les ratios élevés obtenus.

Tableau XIII: Réaction de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem en vue de l'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* par déplacement du complexe $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec AcOH.



Entrée	Acide de Lewis (équiv.)	Ratios 7a / 7b / 7c / 7d	Ratios ⁱ		Rend. (%)
			Felkin / <i>anti</i> -Felkin (3,4- <i>syn</i> / 3,4- <i>anti</i>)	Ratios ⁱⁱ endo. / exo. (2,3- <i>syn</i> / 2,3- <i>anti</i>)	
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5)/ AcOH (3.0)/ Et_3B (3.0)	- / 9.0 / 120 / 20	14 / 1	1 / 6	n.d.
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2)/ AcOH (3.0)/ Et_3B (3.0)	- / 1.5 / 20 / 1	14 / 1	1 / 20	64

ⁱ Ratios **7c+7d** / **7a+7b**

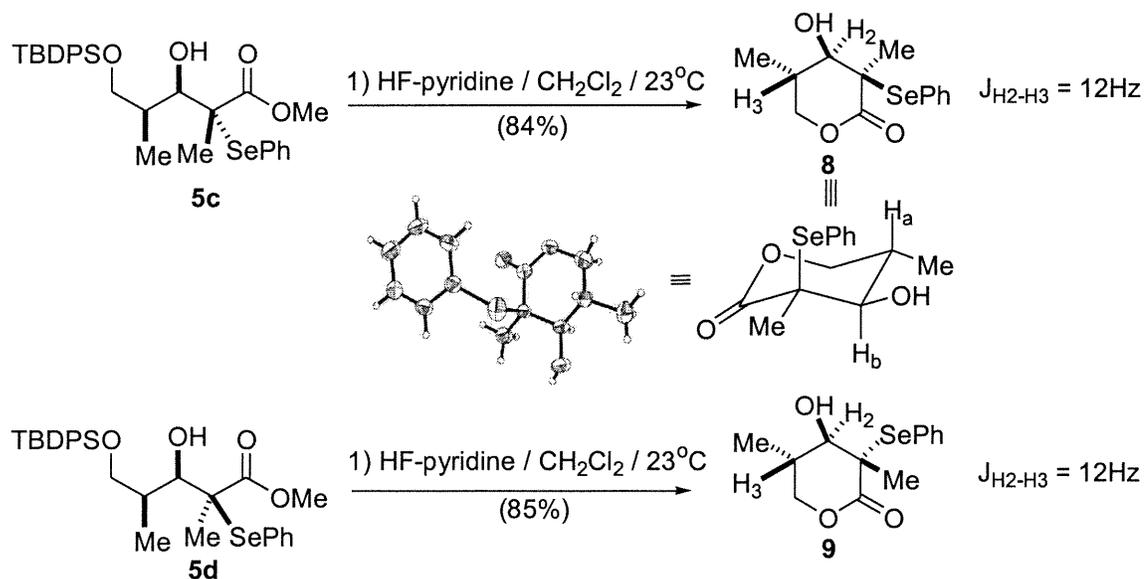
ⁱⁱ Ratios **7a+7d** / **7b+7c**

Chapitre 4

4.1 Preuves de structure

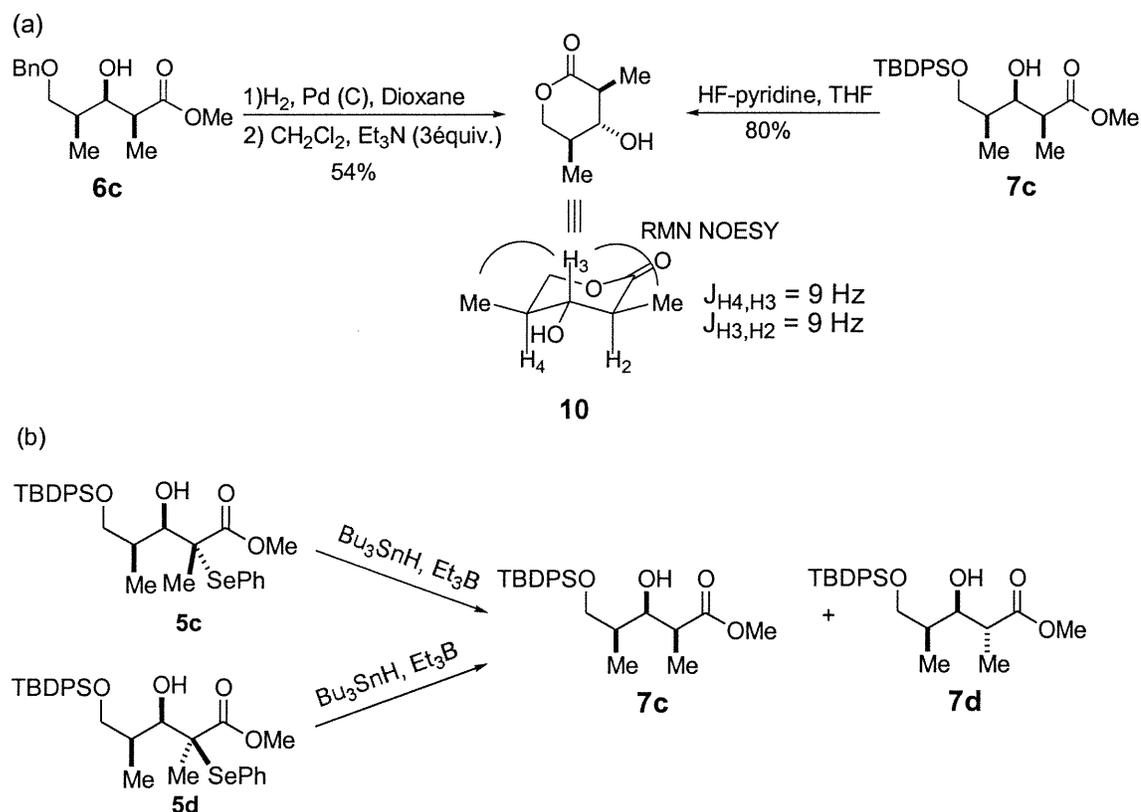
Les structures des composés **5c** et **5d** ont pu être déterminées rigoureusement par des analyses RMN ^1H et rayons X de leurs lactones correspondantes (Schéma 27). La lactonisation a été effectuée en clivant le groupement TBDS- par l'ajout de HF-pyridine à une solution des composés de Mukaiyama. Un rayon X du composé **5c** lactonisé (lactone **8**) confirme les relations 3,4-*syn* et 2,3-*anti*. La relation 3,4-*syn* du composé **5d** a pu être prouvée par l'obtention d'une constante de couplage de 12 Hz, déterminée en RMN ^1H entre les protons H_a et H_b , caractéristique d'un couplage trans diaxial de la lactone **8**. Notons que la réduction radicalaire de **5c** et **5d** génère les mêmes composés réduits **7c** et **7d** (dans un rapport de 2/1 à 0 °C), ce qui confirme que **5c** et **5d** sont bien des épimères en C2. Les preuves de structures pour les composés **4a,b,c,d** ont été rapportées précédemment dans la littérature par notre groupe de recherche ainsi que dans le mémoire de maîtrise de Karine Houde.^{40,15}

Schéma 27: Preuves de structure des lactones provenant des composés **5c** et **5d**.



La lactonisation des produits réduits **6c** et **7c**, après la déprotection des groupements silylés et benzylés, fournit la lactone **10** (Schéma 28). Cette lactone possède en RMN ^1H des constantes de couplage trans-diaxiales H(4)-H(3) et H(3)-(H2) de 9Hz correspondant bien au produit 2,3-*syn*-3,4-*syn*. L'analyse RMN NOESY montre des intensités identiques entre le H₃ et les deux méthyles adjacents, ce qui constitue une preuve supplémentaire de la stéréochimie relative des composés **6c** et **7c**. La réduction radicalaire des composés **5c** et **5d**, dont les structures ont été élucidées, fournit les mêmes deux composés **7c** et **7d** (rapport 2/1 à 0 °C, sans acide de Lewis) ce qui prouvent qu'ils sont également des épimères en C2 (Schéma 28b). La stéréochimie relative pour le composé **7d** serait donc 2,3-*anti*-3,4-*syn*. Les preuves de structure pour les composés **6a,b,d** ont été rapportées précédemment dans la littérature par notre groupe de recherche ainsi que dans le mémoire de maîtrise de Karine Houde.^{40,15}

Schéma 28: Preuve de structure par RMN ^1H , RMN NOESY et rayons X des lactones provenant des composés **6c** et **7c**.



Conclusion

En conclusion, cette étude a démontré que les motifs 2,3-*syn*-3,4-*syn* et 2,3-*anti*-3,4-*syn* peuvent être formés sélectivement par une séquence combinant la chimie anionique et la chimie radicalaire dans un même milieu réactionnel. Deux centres stéréogéniques contigus sont générés sélectivement à partir d'un seul centre chiral présent sur l'aldéhyde de départ et ce, sans avoir à contrôler la géométrie de l'acétal de cétène silylé employé pour la réaction de Mukaiyama.

Il a été démontré que l'utilisation d'un groupement protecteur silylé encombré lors de la complexation d'un l'aldéhyde β -alkoxy chiral par le Me_2AlCl donne un bon contrôle Felkin-Anh dans la réaction de Mukaiyama. Par la suite, une réduction radicalaire *in situ* de l'adduit de Mukaiyama généré permet un excellent contrôle par l'effet endocyclique pour donner sélectivement le motif 2,3-*syn*-3,4-*syn*.

Lors des études pour la formation du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*, l'ajout d'un premier acide de Lewis monodentate, le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, permet d'obtenir un bon contrôle Felkin-Anh par la réaction de Mukaiyama. Cet acide de Lewis a pu ensuite être substitué *in situ* sur le substrat par un acide bidentate de bore en ajoutant un mélange de Et_3B et d'acide acétique. La réduction radicalaire a pu ensuite être effectuée sous le contrôle de l'effet exocyclique pour donner une relation 2,3-*anti*. Ce résultat est particulièrement intéressant puisqu'il implique la complexation d'un éther silylé encombré et qu'il existe très peu d'exemples de chélation de ce type d'éther dans la littérature.

Des études RMN ^{13}C effectuées à basse température ont permis d'étudier la nature des complexes présents en solution. Les acides de Lewis d'aluminium montrent une grande affinité pour le groupement ester, tandis que les acides de Lewis de bore montrent une affinité importante pour l'éther silylé encombré.

Cette approche versatile qui permet la formation des quatre motifs propionates sera maintenant appliquée de façon itérative pour la formation de motifs polypropionates et dans la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

Partie expérimentale

1. Généralités

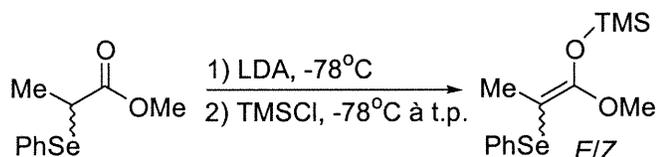
Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans des montages préalablement séchés selon les méthodes standards tout en appliquant les techniques conventionnelles de seringue⁵⁸. Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther (Et₂O) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous une atmosphère d'azote immédiatement avant usage. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂), le DMSO, le dioxane, la *i*-Pr₂NH, la *i*-Pr₂NEt, la Et₃N, le chlorure de triméthylsilane (TMSCl) et le toluène 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 avérée nécessaire. Le (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate, le LiAlH₄ (solution 1M/THF), le DIBAL-H (solution de 1M/hexane), le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle, le borohydrure de sodium (NaBH₄), le diphényldisélnure, le bromure de magnésium étherate (MgBr₂•OEt₂), le triméthylaluminium (Me₃Al, 2.0 M/hexane), le chlorure de diméthylaluminium (Me₂AlCl, 1.0 M/hexane), le triflate de dibutylborane (Bu₂BOTf, 1.0 M/CH₂Cl₂), le chlorure de le trifluoro étherate (BF₃•OEt₂), l'hydru de tributylétain, la triéthylborane (solution 1M/hexane), le chlorure de diphényl-*tert*-butylsilane, l'imidazole, le complexe acide fluoridrique/pyridine et le fluorure de tétrabutylamonium ont également achetés chez Aldrich et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le Et₂BOTf a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.⁵⁹ Le *n*-Butyllithium (solution 1.6 M/Hexane) a été acheté chez Aldrich et a été titré avant utilisation (point de virage de l'acide diphénylacétique dans du THF anhydre). Les chromatographies éclair ont été effectuées sur un gel de silice Merck 60 (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air comprimé. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F-254 de gel de silice Merck (0.25mm). 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-400S avec le pic résiduel de solvant (CHCl_3) 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 1dm de longueur et un volume de 1mL.

2. Protocoles

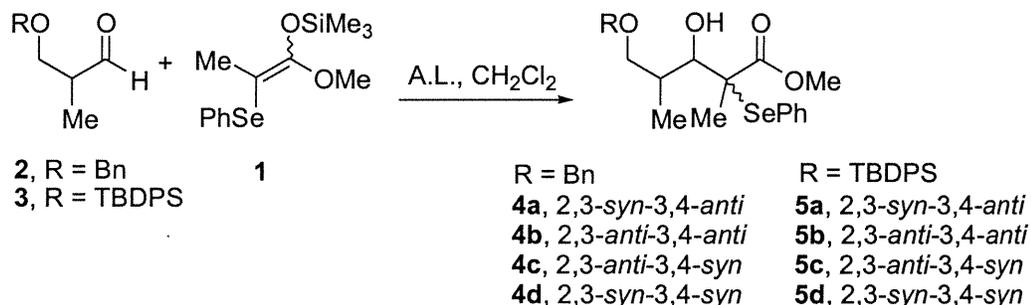
Préparation des composés de départ:

La préparation et les données de caractérisations des aldéhydes 2^{60} et 3^{61} ont déjà été rapportées.

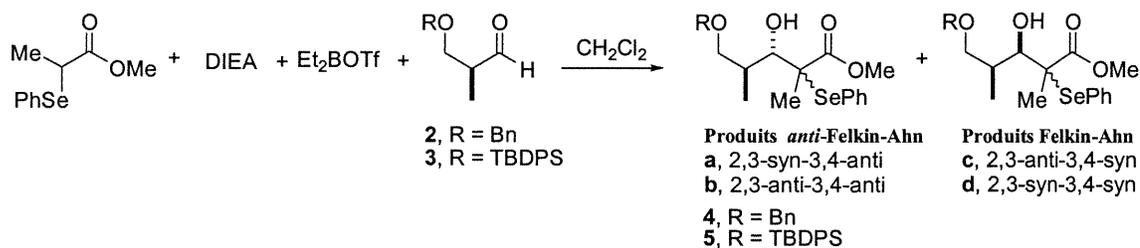


(1-Methoxy-2-phenylselanyl-propenyloxy)-trimethyl-silane (3). Une solution de LDA est préparée (1.4 M) en ajoutant le *n*-BuLi dans l'hexane (61mL, 88 mmol) à une solution refroidie (-78°C) de *i*-Pr₂NH (12 mL, 88 mmol) dans du THF fraîchement distillé (160 mL). Après avoir agité cette solution pendant 30 min à -78°C , une solution de α -(phénylséléno) propanoate de méthyle⁶² (19.3 g, 80 mmol) est ajoutée. Le mélange est agité pendant 1 h avant l'addition de Me₃SiCl (20 mL, 160 mmol). Le mélange est ensuite réchauffé à la température de la pièce et agité à cette température pendant 1 heure, avant d'être filtré et concentré sous vide. Le résidu est redissout dans l'hexane pour être ensuite filtré deux fois. Après l'évaporation de l'hexane sous pression réduite, l'acétal de cétène silylé est obtenu (24.6 g, 78 mmol, 97%) sous forme d'huile jaune (mixture de *E*:*Z* isomers (4:1)). *E*-silylcétène, ¹H NMR (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); ¹³C NMR (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. *Z*-silylketene, ¹H NMR (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); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 137.3, 135.8, 131.5, 130.3, 129.0, 125.8, 83.7, 57.2, 19.2, 0.2.



Procédure générale pour la préparation des δ -benzyloxy α -sélénio esters 4a,b,c,d et des 5-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)- α -sélénio esters 5a,b,c,d via la réaction de Mukaiyama. À une solution refroidie (-78°C) sous azote des aldéhydes 2 ou 3 dans le CH_2Cl_2 (1.0M) fraîchement distillé, on ajoute l'acétal de cétène silylé 1 (2.0 équiv.) et l'acide de Lewis approprié (1.5 équiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ou 2.0 équiv. de Me_2AlCl). La solution résultante est agitée pendant 10 min. à -78°C (jusqu'à la disparition du produit de départ, jugée par CCM). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO_3 , avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et R_2BOTf ; NH_4Cl , avec Me_2AlCl). Après avoir extrait la phase aqueuse avec CH_2Cl_2 (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Avec les acides de Lewis de bore, le résidu huileux résultant est passé sur un coussin de silice.



Procédure générale pour la préparation des δ -benzyloxy α -sélénio esters 4a,b,c,d et des 5-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)- α -sélénio esters 5a,b,c,d via une addition d'énolate de bore. À une solution refroidie (0 ou -78°C) sous azote du α -

(phénylsélénio) propanoate de méthyle (0.1 M dans CH_2Cl_2), la DIEA (1.1 équiv.) et le Et_2BOTf (1.1 équiv.) sont successivement ajoutés. La solution résultante est agitée 30 minutes, puis portée à la température de réaction désirée. L'aldéhyde dissout dans le CH_2Cl_2 (0.5M) est ensuite cannulé goutte-à-goutte dans le mélange réactionnel qui est ensuite laissé à réagir 2 heures. Une solution saturée de NaHCO_3 est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec CH_2Cl_2 (3 fois), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux résultant est passé sur un coussin de silice (2:8, EtOAc : Hexane).

Les 5-Benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyl-pentanoates de méthyle (4a, 4b, 4c, 4d). Les caractérisations des composés **4a,b,c,d** ont été rapportées précédemment dans la littérature par notre groupe de recherche ainsi que dans le mémoire de maîtrise de Karine Houde.^{40,15}

Les 5-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-hydroxy-2,4-diméthyl-2-phénylsélanyls (5a,5b, 5c,5d) Les ratios pour **5a**, **5b**, **5c**, et **5d** ont été déterminés par une analyse NMR ^1H des protons du groupement méthyl lié au C2 des produits de Mukaiyama (δ 1.62, 1.40, 1.46, 1.51) présents dans le mélange réactionnel brut provenant de la réaction de Mukaiyama de **11** avec le sélénio-énoxysilane **1**. Les composés ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant de 10% à 30% éther-hexane. Des mélanges inséparables de **5a:5d** (1:11) et **5b:5c** (1:11) ont été isolés avec un rendement de 78% avec 2 équiv. de Me_2AlCl . Notons que certains pics en RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés **5a** et **5b** n'ont pu être déterminés à partir du mélange.

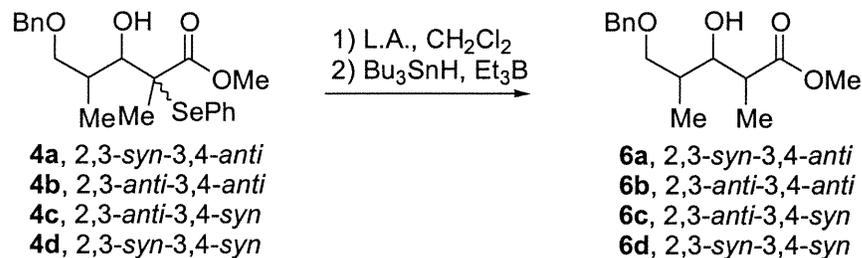
Composé 5a (2R,3S,4S): Huile jaunâtre; R_f 0.36 (Éther:Hexane, 3:7); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.27 (m, 15H), 4.30 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.1, 6.9$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.6

MHz, CDCl₃) δ 172.7, 138.2, 135.6, 128.7, 128.7, 127.8, 76.0, 69.0, 57.9, 51.5, 38.7, 26.6, 19.2, 16.8, 13.2.

Composé 5b (2S,3S,4S): Huile jaunâtre; R_f 0.23 (Éther:Hexane, 3:7); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.27 (m, 15H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.24-2.09 (m, 1H), **1.46 (s, 3H)**, 1.17 (d, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 138.2, 135.7, 135.6, 133.0, 129.8, 129.5, 128.8, 127.8, 126.8, 79.7, 66.4, 55.3, 52.1, 37.2, 26.9, 19.3, 19.2, 17.6.

Composé 5c (2R,3R,4S): Huile jaunâtre; R_f 0.23 (Éther:Hexane, 3:7); IR (pur) ν_{\max} 3500, 1730 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 571 (MH⁺, 12), 553 (25), 513 (10), 444 (26), 319 (27), 279 (32), 199 (96), 135 (100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.27 (m, 15H), 4.21 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 138.3, 135.7, 135.6, 133.7, 133.6, 129.7, 129.5, 128.9, 127.7, 126.7, 75.3, 67.7, 54.6, 52.3, 37.1, 26.9, 20.7, 19.3, 10.0. Analyse calculée pour C₃₀H₃₈O₄SeSi: C 63.25, H 6.72; trouvé: C 63.49, H 6.76.

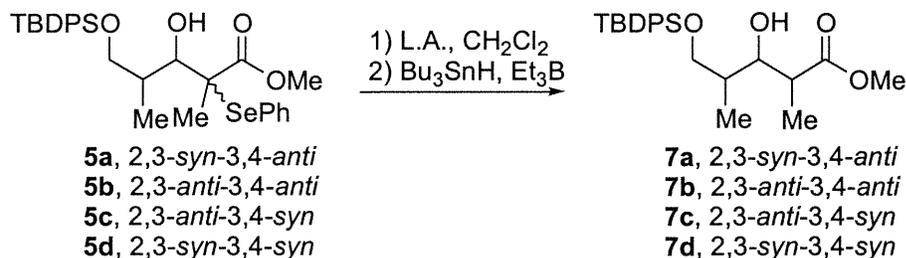
Composé 5d (2S,3R,4S): Huile jaunâtre; R_f 0.36 (Éther:Hexane, 3:7); IR (pur) ν_{\max} 3500, 1730cm⁻¹; MS (FAB) 571.2 (MH, 12), 553.2 (25), 513.2 (10), 444.3 (26), 319.2 (27), 279 (34), 199.1 (96), 135.1 (100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.27 (m, 15H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.98 (d, *J* = 2.6Hz, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.12-0.98 (m, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 138.1, 135.6, 134.8, 133.4, 129.7, 129.5, 128.9, 127.7, 72.6, 68.5, 57.8, 51.9, 37.8, 26.9, 26.6, 19.3, 18.1, 12.1. Analyse calculée pour C₃₀H₃₈O₄SeSi: C 63.25, H 6.72; trouvé: C 63.34, H 6.43.



Procédure générale pour la préparation des 5-benzyloxy-3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoates de méthyle (6a, 6b, 6c, 6d) par réduction radicalaire. Les caractérisations des composés **6a,b,c,d** ont été rapportées précédemment dans la littérature par notre groupe de recherche ainsi que dans le mémoire de maîtrise de Karine Houde.^{40,15}

Réduction radicalaire avec MgBr₂•OEt₂:

À une solution refroidie sous azote à -78 °C des sélénos esters **4** ou **5** dans le CH₂Cl₂ (0.1 M) fraîchement distillé, le MgBr₂•OEt₂ (5.0 équiv) est ajouté et la solution résultante est agitée pendant 30 minutes. Le Bu₃SnH (2.0 équiv.) et la Et₃B (0.2 équiv. toutes les 30 minutes) sont ensuite additionnés successivement. Le mélange est agité pendant 2 heures (jusqu'à la disparition du produit de départ, jugée par CCM, R_f = 0.23 dans un mélange AcOEt:Hexane, 20:80). Une solution saturée est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃). Après avoir extrait la phase aqueuse avec CH₂Cl₂ (3X), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.



Procédure générale pour la préparation des 5-(*tert*-Butyl-diphényl-silanyloxy)-3-hydroxy-2,4-diméthyl-pentanoates de méthyl (7a, 7b, 7c, 7d) par réduction radicalaire.

Réduction radicalaire avec Me₂AlCl, Et₂BOTf et Bu₂BOTf :

À une solution refroidie sous azote (-78 °C avec Me₂AlCl, 0 °C avec R₂BOTf) du sélénio ester **5** dans le CH₂Cl₂ (0.1 M) fraîchement distillé sont ajoutés la DIEA (2.0 équiv. avec Me₂AlCl, 1.5 équiv. avec R₂BOTf) et l'acide de Lewis approprié (2.0 équiv. de Me₂AlCl ou 1.5 équiv. de R₂BOTf). La solution résultante est agitée pendant 15 minutes. La solution refroidie à -78°C, puis le Bu₃SnH (2.0 équiv.) et la Et₃B (0.2 équiv. tout les 30 minutes) sont ajoutés successivement. Le mélange est agité pendant 2 heures (jusqu'à la disparition du produit de départ, jugée par CCM, R_f = 0.23 et 0.36 avec un mélange 30:70, Éther:Hexanes). Une solution saturée de NaCl est versée dans le mélange réactionnel (NaHCO₃, avec R₂BOTf; NH₄Cl, avec Me₂AlCl). Après avoir extrait la phase aqueuse avec CH₂Cl₂ (3X), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Avec les acides de Lewis de bore, le résidu huileux est passé à travers un coussin de silice (2:8, EtOAc : Hexane).

Réduction radicalaire avec Et₃B en tant qu'acide de Lewis :

À une solution refroidie à 0 °C sous azote de sélénio ester **4** ou **5** dans le CH₂Cl₂ (0.1 M) fraîchement distillé, sont ajoutés l'AcOH (3.0 équiv.) et la Et₃B (3.0 équiv.). La solution est réchauffée à la température de la pièce et une aiguille est plantée dans le septum pour

amener sous atmosphère d'air. Après avoir agité 2 heures, le mélange est placé sous azote et refroidi à -78°C . Le Bu_3SnH (2.0 équiv.) est ajouté, suivi de la Et_3B (0.2 équiv. toutes les 30 minutes). Après avoir agité 2 heures (jusqu'à la disparition du produit de départ, jugée par CCM, R_f 0.23 et 0.36 avec un mélange 30:70, Éther:Hexanes), une solution saturée de NaHCO_3 est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec CH_2Cl_2 (3X), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux résultant est passé à travers un coussin de silice (2:8, EtOAc : Hexane).

Procédure générale pour la préparation des 5-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-hydroxy-2,4-diméthyl-pentanoates de méthyle (7a, 7b, 7c, 7d) par les réactions de Mukaiyama et de réduction radicalaire en tandem.

Réaction en tandem avec Me_2AlCl :

À une solution refroidie sous azote (-78°C) de l'aldéhyde **3** dans le CH_2Cl_2 (0.1 M) fraîchement distillé, sont ajoutés l'acétale de cétène silylé **1** (2.0 équiv.) et le Me_2AlCl goutte-à-goutte (2.0 équiv.). La solution résultante est agitée pendant 30 minutes. Le Bu_3SnH (2.0 équiv.) et la Et_3B (0.2 équiv. tout les 30 minutes) sont successivement ajoutés et la solution résultante est agitée de 2 à 3 heures (jusqu'à la disparition du produit des produits de Mukaiyama **5**, jugée par CCM, $R_f = 0.23$ et 0.36 avec un mélange 30:70, Éther:Hexanes). Une solution saturée de NH_4Cl est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec CH_2Cl_2 (3X), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

Réaction en tandem avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et Et_3B en tant qu'acide de Lewis :

À une solution refroidie sous azote (-78°C) de l'aldéhyde **3** dans le CH_2Cl_2 (0.1M) fraîchement distillé, sont ajoutés l'acétale de cétène silylé **1** (2.0 équiv.) et le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

goutte-à-goutte (1.2 équiv.). La solution résultante est agitée pendant 15 minutes, puis l'acide acétique (3.0 équiv.) et la Et₃B (3.0 équiv.) sont successivement ajoutés. Le mélange réactionnel est amené à la température de la pièce. Une aiguille est piquée dans le septum pour amener le mélange sous atmosphère d'air. Après avoir été agité pendant 2 heures à la température de la pièce, le mélange est porté à -78 °C. Le Bu₃SnH (3.0 équiv.) et la Et₃B (0.2 équiv. tout les 30 minutes) sont successivement ajoutés et la solution résultante est agitée de 2 à 3 heures (jusqu'à la disparition des produits de Mukaiyama **5**, jugée par CCM, R_f = 0.23 et 0.36 avec un mélange 30:70, Éther:Hexanes). Une solution saturée de NaHCO₃ est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec CH₂Cl₂ (3X), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux résultant est passé à travers un coussin de silice (2:8, EtOAc : Hexane).

Les ratios pour **7a**, **7b**, **7c** et **7d** (1.0 : 0: 0.1: 11) ont été déterminés par une analyse ¹H NMR du mélange réactionnel brut provenant de la réduction radicalaire d'un mélange **5a:5d** (1:11) en présence de Me₂AlCl. Les composés ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant de 10 à 20% EtOAc-hexane pour donner **7a** et **7d** (75%).

Composé 7a (2R,3S,4S): huile incolore, [α]_D²⁵ 8.36° (*c* 0.7, CHCl₃); R_f 0.23 (Éther:Hexane, 3:7); IR (pur) ν_{\max} 3500, 1739cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.50 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 6H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 135.6, 132.9, 129.9, 127.8, 75.8, 68.3, 51.9, 42.4, 37.3, 26.9, 19.2, 13.6, 9.7; MS (FAB) 415 (MH, 11), 383 (7), 325 (8), 279 (23), 199 (100); HRMS trouvé pour C₂₄H₃₅O₄Si (MH): 415.2305, trouvé: 415.2294 (2.6 ppm).

Composé 7d (2*S*,3*R*,4*S*): huile incolore, $[\alpha]_D^{25}$ 2.33° (*c* 1.2, CHCl₃); R_f 0.19 (Éther:Hexane, 3/7); IR (pur) ν_{\max} 3500, 1739cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.64 (m, 4H), 7.48-7.36 (m, 6H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 135.7, 135.6, 133.0, 132.9, 129.9, 127.8, 75.0, 68.5, 51.7, 43.2, 37.4, 26.9, 19.2, 13.4, 10.8; MS (FAB) 415 (MH, 22), 383 (5), 279 (15), 199 (100), 135 (95); HRMS trouvé pour C₂₄H₃₅O₄Si (MH): 415.2305, trouvé: 415.2317 (-3.0 ppm). Analyse calculée pour C₂₄H₃₄O₄Si: C 69.52, H 8.27; trouvé: C 69.43, H 8.58.

Un mélange enrichi de **7b**, **7a** : **7b** : **7c** : **7d** (1.0 : 12 : 1.0 : 10), déterminés par une analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut, a été isolé dans un rendement de 66% par une réduction radicalaire de **5a** et **5d** (1:11) avec 7 équiv. de MgBr₂•OEt₂. Notons que certains pics en RMN ¹H du composé **7b** n'ont pu être déterminés à partir du mélange.

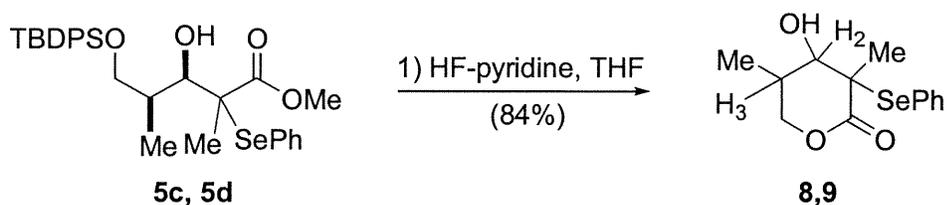
Composé 7b (2*S*,3*S*,4*S*): huile incolore, R_f 0.19 (Éther:Hexane, 3/7); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.63 (m, 4H), 7.48-7.35 (m, 6H), 3.71 (s, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

La réduction radicalaire d'un mélange **5a**:**5d** (1:11) en présence de Et₂BOTf a donné des ratios de **7a** : **7b** : **7c** : **7d** (0 : 1.5 : 20 : <1). Les composés ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice avec un mélange éluant de 10 à 20% EtOAc-hexane pour donner **7c** (75%).

Composé 7c (2*R*,3*R*,4*S*): huile incolore, R_f 0.19 (Éther:Hexane, 3/7); IR(pur) ν_{\max} 3512, 2956, 2933, 2859, 1735; MS (FAB) 415 *m/z* (MH⁺, 7), 383 (9), 325 (10), 279 (57), 259 (23) 239 (13), 199 (55), 159 (27), 135 (100); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.64 (m, 4H), 7.48-7.36 (m, 6H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.01 (bs, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05

(s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.8, 135.7, 135.6, 133.2, 133.0, 129.9, 129.8, 127.8, 74.9, 68.3, 51.9, 43.3, 36.3, 26.9, 19.2, 14.2, 9.4; HRMS calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}$ (MH), 415.2305, trouvé: 415.2302 (0.7 ppm);

Procédure générale pour la formation des lactones 8, 9, 10. Une solution dans le THF (0.1 M) du produit silylé approprié (1.0 equiv) et le complexe acide fluoridrique-pyridine (100 uL par mmol de produit silylé) sont agité 12 h à la température de la pièce. Une solution saturée de NaHCO_3 est versée dans le mélange réactionnel. Après avoir extrait la phase aqueuse avec AcOEt (3X), les phases organiques sont combinées, puis successivement lavées avec la saumure, séchées avec MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

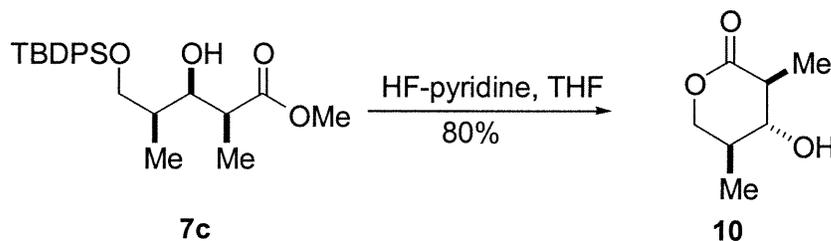


(3*R*,4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-5-phénylsélanyl-tétrahydro-pyran-2-one (8).

Le composé **8**, provenant de la lactonisation de **5c**, a été purifié par chromatographie éclair sur silice avec un mélange éluant 30% EtOAc-hexane. Solide blanc (87%): point de fusion 121 °C; $[\alpha]_D^{25}$ 38.2° (c 1.1, CHCl_3); R_f 0.42 (EtOAc:Hexane, 5:5); IR (pur) ν_{max} 1730 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 3H), 4.29 (dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.61 (bs, 1H), 2.20-1.32 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 138.4, 134.8, 130.0, 129.2, 127.7, 125.4, 71.1, 55.6, 34.3, 26.6, 22.2, 13.3; MS (EI) m/e 300.0 (MH, 100), 273.0 (36), 255.0 (22), 234.0 (27), 219.0 (30), 205.0 (55), 163.0 (26), 147.1 (40); HRMS calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Se}$: 300.0265 (MH), trouvé: 300.0255 (3.1 ppm).

(3R,4R,5S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-5-phénylsélanyl-tétrahydro-pyran-2-one (9).

Le composé **9**, provenant de la lactonisation de **5d**, a été purifié par chromatographie éclair sur silice avec un mélange éluant 30% EtOAc-hexane. Solide blanc (77%): mp 110 °C; $[\alpha]_D^{25} - 9.1$ (c 0.9, CHCl₃); R_f 0.36 (Etyl acetate / Hexane, 5/5); IR (neat) ν_{\max} 3500, 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.61 (m, 2H), 7.45-7.3 (m, 3H), 4.13 (dd, J = 11.4, 5.1 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 137.5, 129.9, 129.4, 126.0, 112.1, 75.8, 70.5, 54.3, 33.2, 20.4, 13.6; MS (FAB) (MH, 1); Anal. calcd for C₁₃H₁₇O₃Se: C 52.18, H 5.39; trouvé: C 51.99, H 5.51.



(3R,4R,5S)-4-Hydroxy-3,5-diméthyl-tétrahydro-pyran-2-one (10). le composé **10**, provenant de la lactonisation de **7d**, a été purifié par chromatographie éclair sur silice avec un mélange éluant 50% EtOAc-hexane. Solide blanc (80%); mp = 87; R_f 0.19 (hexane:éther, 3:7); $[\alpha]_D^{25} 9.6^\circ$ (c 1.3, CHCl₃); IR (pur) ν_{\max} 3450, 2980, 1730, 1270 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (dd, J = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 9.8, 11.3 Hz, 1H), 3.26-3.35 (m, 1H), 2.39-2.49 (m, 1H), 1.96-2.08 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 75.9, 70.6, 44.3, 36.6, 13.8, 13.6.; MS (EI) *m/e* 145 (M+1, 73), 126.1 (81), 98.1 (23), 87.1 (73); HRMS trouvé pour C₇H₁₃O₃ (MH): 145.0864, trouvé: 145.0857 (4.7 ppm). Analyse calculée pour C₇H₁₂O₃: C 58.32, H 8.39; trouvé: C 58.68, H 8.81.

Références

-
- 1) Exemples sélectionnés: (a) Iio, H.; Nagaoka, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965. (b) Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487. (c) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem.* **1985**, *97*,1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1. (d) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151. (e) Paterson, I.; Channon, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797. (f) Paterson, I.; Cumming, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2847. (g) Paterson, I.; Tillyer, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4233. (h) Harada, T.; Inoue, A.; Wada, I.; Uchimura, J.; Tanaka, S.; Oku, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7665. (i) Hoffmann, R. W.; Dahmann, G.; Anderson, M. W. *Synthesis* **1994**, 629. (j) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073. (k) Hanessian, S.; Gai, Y.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7473. (l) Roush, W. R.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3800.
 - 2) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3701.
 - 3) Marshall, J. A.; Wang, X.-j. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1242.
 - 4) Gennari, C.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1711
 - 5) Marshall, J. A.; Adams, N.D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812.
 - 6) Marshall, J. A.; Grant, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696.
 - 7) Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8976.
 - 8) Marshall, J. A.; Maxson K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 630.
 - 9) Marshall, J.A.; Schaaf, G.M. *J. Org. Chem.* **2001**; *66*(23); 7825.
 - 10) Narehkumar, F.J.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475.
 - 11) Panek, J. S.; Cirillo, P.F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 294-296.

-
- 12) (a) Heathcock, C. H. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1993; Vol.2, Chapter 2.4. (b) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.
- 13) (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.
- 14) (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 et les references incluses.
- 15) Mémoire de maîtrise de Karine Houde, Université de Montréal.
- 16) Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.*, 2002, *4*, 1019.
- 17) R. Kane, *Ann. Physik Chem.* **1838**, *44*, 475
- 18) Exemples sélectionnés: (a) Iio, H.; Nagaoka, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965 (b) Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487. (c) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem.* **1985**, *97*,1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1. (d) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151. (e) Paterson, I.; Channon, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797. (f) Paterson, I.; Cumming,

-
- J. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2847. (g) Paterson, I.; Tillyer, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4233. (h) Harada, T.; Inoue, A.; Wada, I.; Uchimura, J.; Tanaka, S.; Oku, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7665. (i) Hoffmann, R. W.; Dahmann, G.; Anderson, M. W. *Synthesis* **1994**, 629. (j) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073. (k) Hanessian, S.; Gai, Y.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7473. (l) Roush, W. R.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3800.
- 19) (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1012. (b) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989. (c) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
- 20) (a) Paterson, I. *Org. react.* **1997**, *51*, 1. (b) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1994**, *46*, 1. (c) Siegel, C.; Thorton, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5722. (d) Evans, D.A.; McGee, L.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876.
- 21) (a) Groger, H.; Vogel, E. M.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137. (b) Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357.
- 22) Eliel, E.L.; Wilen, S.H. in *Stereochemistry of Organic compounds*, Wiley: New York, **1994**, 835.
- 23) (a) Fleming I.; Trost B.M.; in *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: New York, **1989**, 629-660 et ref. 12 B
- 24) Yanahisawa, A.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Kageyama, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, *1*, 69-72.
- 25) (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., Perkins Trans* **1984**, *2*, 727. (d) Reetz, M. T.; Hullmann, 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.

26) Gennari, C. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Ed.; Pergamon: Oxford, **1993**; Vol. 2, Chapter 2.4, p 629.

27) voir référence 12a

28) Zimmermann, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

29) Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1735.

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

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

32) Dubois, J.-E; Axiotis, G.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4655.

33) Reetz, M.T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327.

34) Reetz, M. T.; Hullmann, M.; Massa, W.; Berger, S.; Rademacher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2405

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

36) (a) Anh, N.T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. de Chim.* **1977**, *1*, 61 (b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.

37) Burgi, H. B.; Dunitz, J.D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065.

-
- 38) Gennari, C.; Bernardi, A.; Poli, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4129.
- 39) Eliel, E.L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778 et les références de cette publication.
- 40) Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S.R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496.
- 41) (a) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *44*, 10840. (b) Evans, D. A.; Allison, B.; Yang, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 4457.
- 42) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Vogel, E.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.
- 43) Allinger, N. L.; Miller, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2145.
- 44) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151-4157.
- 45) (a) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions - Concepts, Guidelines and Synthetic Applications*; VCH: New York, 1996. (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) Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296. (g) Renaud, P.; Gerster, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2562.
- 46) Renaud, P.; Sibi, M.P. *Radicals in Organic Synthesis*, Volume 2: Applications, VHC: Weinheim, **2001**.

-
- 47) (a) Sibi, M.P.; C.P. Jasperse; J. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779 (b) Sibi, M. P.; Deshpande, P.K ; La Loggia, A. J.; Christensen, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8961. (c) Sibi, M.P. *Aldrichimica Acta*, **1999**, *32*, 93-103.
- 48) Sibi, M.P.; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472.
- 49) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1863
- 50) Hoffmann, R.W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- 51) Giese, M.; Bulliard, J.; Dickhaut, R.; Halbach, C.; Hassler, U.; Hoffmann, B.; Hinzen, M.; Senn *Synlett* **1995**, 116.
- 52) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701.
- 53) Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1998**, *3*, 213-220.
- 54) Bouvier, J.-P.; Jung G.; Ziping, L.; Guérin, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1391.
- 55) Voir le mémoire de Maîtrise de Karine Houde.
- 56) L'utilisation d'acide pivaloïque s'est déjà avéré efficace pour activer la formation d'un boronate avec la Et_3B . Voir : Koster, R.; Fenzl, W.; Seidel, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 352.
- 57) Chen, X.; Hortelano, E.R.; Eliel, E.L.; Frye, S.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778.
- 58) (a) Kramer, G.W.; Levy, A.B.; Midland, M.M. in *Organic Syntheses via Boranes*; John Wiley and Sons : New York **1975**, N.Y. (b) Voir Aldrich Technical Information Bulletin numéro AL-135, " Equipment for Handling Air-Sensitive Reagents." (c) Shriver, D.F. in *The Manipulation of Air-sensitive Compounds*"; McGraw-Hill Book Company: New York **1969**, N.Y.

-
- 59) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel E.; Taber T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.
- 60) Still, W. C.; Schneider, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1035.
- 61) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348.
- 62) Ryu, I.; Muraoka, H.; Kambe, N.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6396.