

Stéréospécificité de l'addition de Michael d'énethiolates avec les énones acycliques

Kafui KPEGBA, Patrick METZNER,* et Rosé RAKOTONIRINA

*Laboratoire de Chimie des Composés Thio-organiques (URA CNRS n° 480),
ISMRA, Université de Caen - Basse Normandie, 14032 Caen, France.*

(Received in Belgium 14 December 1988)

Abstract - 1,4-Addition reaction of lithiated dithioesters with acyclic β -substituted E enones affords diastereomeric 5-oxo-alkanedithioates. Anti configuration was assigned to the major diastereoisomer by chemical correlation. This stereochemistry depends on the configuration of the prochiral partners. The cis/trans ratio of intermediate enethiolates was analyzed by trapping experiments. Two cases of highly selective cis deprotonation of dithioesters were observed. Michael addition with E-enones (3-penten-2-one, chalcone) occurs with high stereospecificity: anti/syn product ratios are identical to the cis/trans enethiolate ratios. A pseudo-cyclic transition state is proposed with substituents of the enone C-C double bond occupying favorable equatorial positions. The 1,4-addition reaction is kinetically controlled. In contrast to ester enolates, enethiolates allow the use of enones without the need of tertibutyl or phenyl groups. The observed diastereoselectivity (ratio anti/syn up to 95 : 5) offers a new means of creation of two vicinal carbon substituted asymmetric centers by carbon-carbon bond formation in the acyclic series. Poor selectivities were however observed when using unsaturated diesters as acceptors.

Les réactions de Michael d'énolates ont longtemps été réalisées dans des conditions protiques sous contrôle thermodynamique. Malgré le développement de variantes de cette addition-1,4 utilisant des équivalents azotés ou silylés des énolates dans des conditions propices au contrôle stéréochimique, il a fallu attendre ces dernières années pour que soient réalisées des études extensives de la stéréochimie de l'addition de partenaires prochiraux.

Les accepteurs de Michael étudiés appartiennent essentiellement à trois classes : les nitroalcènes (1), les esters α -éthyléniques (2-9) et les cétones α -éthyléniques (10-19). Au début de notre étude l'utilisation des énones était limitée par : 1) les réactions concurrentes (notamment l'addition-1,2), 2) le recours nécessaire à des substituants *tert*ibutyle ou phényle sur l'énone. Plusieurs solutions ont été apportées depuis (13-16).

Notre étude prend appui sur des résultats antérieurs du laboratoire. Les énethiolates lithiés sont des nucléophiles mous qui conduisent à une addition-1,4 régiosélective avec des énones variées (20-26). Nous avons formulé l'hypothèse suivante : l'addition de Michael d'espèces lithiées serait stéréospécifique et la diastéréosélectivité serait possible en parvenant à contrôler la stéréochimie *Z* ou *E* des partenaires prochiraux.

Un travail récent de notre groupe a montré (27, 28) que la déprotonation cinétique des dithioesters conduit aux énethiolates *cis* (SLi et Me du même côté de la double liaison).

Nous avons donc entrepris cette étude en examinant des cétones éthyléniques acycliques et cycliques. Un travail préliminaire (22) a montré que les réactions réalisées avec les cyclène-2 ones et les énethiolates lithiés conduisent à une stéréosélectivité faible, au contraire de celles qui ont été réalisées avec les énones acycliques. Nous décrivons ci-dessous en détail les résultats observés dans ce dernier cas, l'attribution de la configuration *anti* aux isomères majoritaires, ainsi que de nouvelles observations.

Stéreochimie de la déprotonation de dithioesters

La déprotonation des dithioesters **1** à **14** est réalisée (22) dans le THF à basse température par action du diisopropylamidure de lithium (LDA) ou du méthyllithium. Pour s'assurer de la formation complète de l'énethiolate on traite le mélange réactionnel par l'iode de méthyle afin d'observer la conversion en dithioacétal de cétène résultant de la S-alkylation. Dans les cas comportant des groupes SCH₂Ar seul le méthyllithium assure un arrachement régiosélectif du proton en α du thiocarbonyle. Pour analyser le rapport *cis/trans* des énethiolates isomères **15** on utilise la méthode décrite antérieurement (27, 28) : piégeage par un halogénure d'alkyle R³X (R³ différent de R²) pour conduire aux dithioacétals de cétène **16** à **25** dissymétriques (schéma 1). La proportion de dithioacétals isomères est déterminée par RMN (tableau 1).

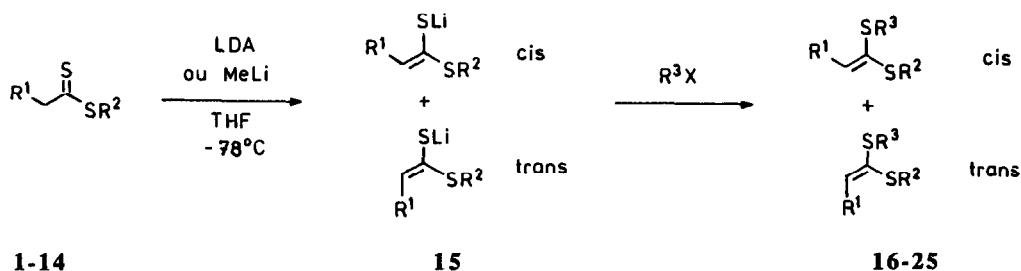


Schéma 1.

Nous avons cherché à améliorer la stéréosélectivité de la déprotonation de propanedithioates puis examiné celle d'alcanedithioates. Notre laboratoire a montré antérieurement (27, 28 ; voir aussi 30) que le dithiopropanoate de méthyle **1** conduit à un mélange 76/24 d'énethiolates **15** *cis* et *trans* (tableau 1, entrée 1). En utilisant les propanedithioates **2** et **3** comportant un groupe alkylthio = S(CH₂)₂NR₂, susceptible de coordination avec le lithium, on améliore légèrement le pourcentage de l'isomère *cis* : 81 % dans les 2 cas (entrées 4 et 6). La déprotonation du propanedithioate de benzyle **4** conduit à un intéressant rapport de 84/16 (entrée 7). Par contre le remplacement du groupe benzyle par un (triméthyl-2,4,6 phényl)méthyle ou par un naphthyle-2 méthyle n'entraîne pas d'amélioration (78/22, entrée 8 ; 76/24, entrée 9). Nous avons cherché à combiner les effets d'un groupe benzylique et la coordination d'un groupe azoté en utilisant le propanedithioate de picolyle-2 **7**. Les effets ne sont malheureusement pas cumulatifs : le rapport observé est de 62/58 (entrée 10).

Nous avons ensuite examiné l'influence des substituants de la chaîne principale. Un groupe phénoxy en position 2 conduit à une composition de 74/26 (entrée 11). Par contre les deux dithioesters **13** et **14** donnent lieu à une excellente sélectivité (entrées 12 et 13). La réaction du pentène-4 dithioate de méthyle **13** avec le LDA

Tableau 1. Stéréochimie de la déprotonation des dithioesters

Entrée	Dithioester		Base	Rapport des énethiolates cis/trans	Agent alkylant	Dithioacétal
1	EtCS ₂ Me	1	LDA	76/24 ^{a)}	-	
2			LDA	76/24	PhCOCl	16
3			LHMDS	58/42 ^{a)}	-	
4	EtCS ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	2	MeLi	81/19	MeI	17
5	EtCS ₂ Me	1	MeLi	75/25 ^{b)}	ClCH ₂ CH ₂ NMe ₂	17
6	EtCS ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄	3	MeLi	81/19	MeI	18
7	EtCS ₂ CH ₂ Ph	4	MeLi	84/16	MeI	19
8	EtCS ₂ CH ₂ (2,4,6-Me-C ₆ H ₂)	5	MeLi	78/22	MeI	20
9	EtCS ₂ CH ₂ (2-Napht)	6	MeLi	76/24	MeI	21
10	EtCS ₂ CH ₂ (2-Pyr)	7	MeLi	62/38	MeI	22
11	PhOCH ₂ CS ₂ Me	9	LDA	74/26	iPrI	23
12	H ₂ C=CHCH ₂ CH ₂ CS ₂ Me	13	LDA	≥ 95/5	iPrI	24
13	iPrCH ₂ CS ₂ Me	14	LDA ^{c)}	≥ 90/10	PhCH ₂ Br	25

a) Résultats antérieurs (27, 28). b) Cette réaction, utilisant un énethiolate de stéréochimie *cis* connue (27, 28), permet de confirmer la stéréochimie du dithioacétal 17 de l'entrée 4 et donc la déprotonation *cis* du dithioester 2. c) En présence de HMPA.

conduit à un rapport supérieur ou égal à 95/5. Ce résultat peut-être relié à la présence de la double liaison susceptible de coordination avec le lithium ; toutefois un tel effet, fréquent avec des groupes OR ou NR₂, se rencontre peu avec les doubles liaisons carbone-carbone. Nous avons ensuite souhaité déterminer l'effet de l'encombrement sur le carbone 3. La déprotonation du méthyl-3 butanedithioate de méthyle 14 ne se fait pas dans les conditions habituelles (THF, -78°C). Il a fallu élever la température et utiliser du HMPA comme co-solvant pour parvenir à une déprotonation quantitative. Le rapport *cis/trans* des énethiolates ainsi formés est supérieur ou égal à 90/10 (entrée 13). L'encombrement de la chaîne principale en α du CH acide entraîne donc une grande sélectivité.

L'originalité de ces déprotonations, qui se confirme ici (27, 28), est la prédominance de l'énethiolate *cis*, au contraire de ce qui est observé en série oxygénée avec les esters dont la déprotonation cinétique conduit aux énolates *trans* (31).

Addition-1,4 des énethiolates

Résultats

La déprotonation des dithioesters 1, 2, 4, 5, 9-11 est réalisée comme ci-dessus. Les énethiolates résultant sont soumis à l'action de la pentène-3 one-2 26 ou de la chalcone 27. Les additions sont réalisées aux températures les plus basses possibles pour avoir un contrôle cinétique et une bonne conversion. Les oxo-5 dithioesters 31-41, résultant de l'addition de Michael, sont obtenus avec de bons rendements chimiques (schéma 2, tableau 2). Seul l'énethiolate encombré issu du dithioester 14 n'a pas conduit à un rendement acceptable.

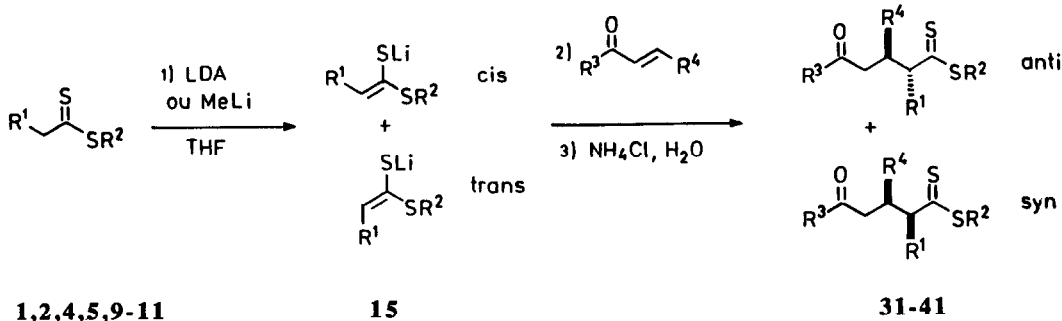


Schéma 2.

Les dithioesters **31-41** se présentent sous deux formes diastéréoisomères que nous désignerons par *syn* et *anti*, selon la convention de Masamune (32). Ces diastéréoisomères sont différenciés en RMN ^1H et ^{13}C et les mélanges peuvent ainsi être analysés. La configuration relative *anti* de l'isomère majoritaire sera attribuée ci-dessous par corrélation chimique.

Trois expériences réalisées avec l'ènethiolate du dithiopropanoate de méthyle **1** ont permis de préparer des mélanges d'isomères en différentes proportions et de démontrer la stéréospécificité de l'addition-1,4. Les deux premières font intervenir la déprotonation du dithioester **1** par le LDA (rapport *cis/trans* des ènethiolates : 76/24 ; entrée 1) et par l'hexaméthylidisilamidure de lithium (LHMDS) (rapport *cis/trans* : 58/42 ; entrée 2). Pour la troisième nous avons recherché, dans ce cas de substitution, une méthode d'accès au même ènethiolate mais avec une bonne pureté en isomère *cis*. La chromatographie liquide du mélange de dithioacétals **16** *cis* et *trans* permet la séparation de l'isomère **16** *cis* avec une pureté de 96 %. Le traitement de ce thiolester insaturé par deux équivalents de méthyllithium donne lieu à l'addition nucléophile sur le carbonyle et conduit à la formation d'un alcoolate **45** et de l'ènethiolate **15** (schéma 3). Le piégeage de cette dernière espèce par le chlorure de benzoyle régénère le dithioacétal **16** de stéréochimie *cis*. Il y a bien rétention de la configuration de l'ènethiolate **15**.

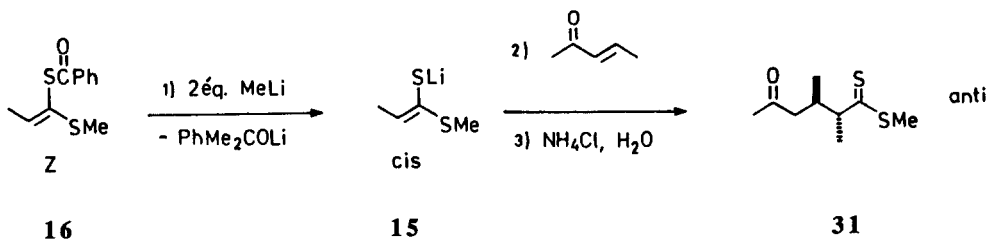


Schéma 3.

Ceci confirme la stabilité configurationnelle des ènethiolates (28). L'ènethiolate **15** obtenu lors de ces trois expériences (tableau 1, entrées 1 à 3) a pu alors être soumis à l'action de la pentène-3 one-2 **26** à -50°C . L'oxo-5 dithioester **31** a été isolé et les compositions isomériques analysées. Les rapports *anti/syn* des diastéréoisomères **31** sont pratiquement les mêmes que ceux des ènethiolates **15** intermédiaires. L'addition de Michael est donc stéréospécifique.

Cette réaction a d'abord été étendue à une autre énone acyclique : la chalcone **27** conduit à l'oxodithioester **32** avec le même rapport *anti/syn* (entrée 4).

L'addition a ensuite été réalisée avec les dithiopropanoates de S-alkyle **2**, **4** et **5** (entrées 7, 8, 9). La composition en diastéréoisomères est dans les trois cas supérieures à 4/1 et proche de celle des ènethiolates

Tableau 2. Stéréospécificité de l'addition de Michael

Entrée	Substrat	Base	Rapport des éne-thiolates <i>cis/trans</i>	Enone ou énoate	Addition		Produit ^{a)}	Rapport des diastéréoisomères <i>anti/syn</i>	Rdt %	
					temp. °C	temps mn				
Addition avec les cétones éthyléniques										
1		1 LDA	76/24		26	-50 10		31 75/25	66	
2		LHMDS	58/42					57/43	85	
3		14 2 MeLi ^{b)}	96/4					92/8	59	
4		1 LDA	76/24		27	-70 10		32 72/28	69	
5						-20 30		58/42	82	
6						-20 puis +20 30		39/61	81	
7		2 MeLi	81/19		26	-40 30		33 81/19	(quant.)	
8		4 MeLi	84/16			-40 30		34 85/15	42	
9		5 MeLi	78/22			-40 30		35 86/14	67	
10		8 LDA	-			-30 25		36 64/36	70	
11		9 LDA	74/26			-78 15		37 83/17	73	
12		10 LDA	-			-40 30		38 64/36	70	
13		11 LDA	-			-30 30		39 80/20	57	
14		12 LDA	-			-10 15		40 86/14	76	
15		13 LDA	≥95/5			-5 30		41 95/5	61	
Addition avec les esters éthyléniques										
16		1 MeLi	75/25		28	-30 30		42 56/44	52	
17		MeLi	75/25		29			53/47	59	
19		MeLi	75/25		30	-10 20		43 55/45	65	
19		4 MeLi	84/16			-11 20		44 53/47	51	

a) Seul l'isomère majoritaire est représenté. b) Nucléophilie dans ce cas.

intermédiaires. La réaction réalisée avec des hétérosubstituants (MeO et PhO en 2, PhS en S) présents sur la chaîne principale (entrées 10 à 12) conduit à un bon contrôle pour le groupe PhO (entrée 11).

Les derniers exemples concernent des chaînes principales carbonées (entrées 13 à 15). Un groupe phényle situé en 3 conduit à un rapport de 80/20 (entrée 13). Une chaîne carbonée linéaire amène à une composition de 86/14 (entrée 14). Enfin une excellente diastéréosélectivité est observée pour le dithioester *gamma*-éthylénique **13** : 95/5. Cette sélectivité trouve elle aussi son origine dans la déprotonation (> 95/5) et la stéréosélectivité de l'addition de Michael.

Nous avons souhaité étendre ces résultats aux esters éthyléniques. Des rendements chimiques insuffisants ont été obtenus avec des composés tels que le crotonate de méthyle. Nous avons cependant pu réaliser cette réaction avec des diesters éthyléniques (tableau 2) : les maléates et fumarates de méthyle **28** et **29** (entrées 16 et 17), et l'éthylidène malonate de méthyle **30** (entrées 18 et 19) fournissent les oxodithioesters attendus **42** à **44** avec des rendements moyens. Toutefois les diastéréoisomères produits sont en abondance à peu près égale et indépendante de la stéréochimie des composés de départ. Le maléate *Z* **28** et le fumarate *E* **29** conduisent au même mélange (entrées 16 et 17). Des compositions différentes d'énethiolates ne changent pas le rapport final (entrées 18 et 19). Ces résultats concernant les diesters peuvent s'expliquer par une absence de stéréosélectivité ou par une équilibration thermodynamique des produits.

Ceci nous a incité à montrer la nature cinétique du contrôle observé (tableau 2) avec les énones. Nous avons d'abord réalisé l'expérience de l'entrée 1 en élevant la température avant ou après addition de l'énone **26** et constaté que le rapport des diastéréoisomères est inchangé. Par contre l'expérience 5 réalisée avec la chalcone **27** à la température de -20°C montre une variation du rapport isomérique du produit **32**. A +20°C on a la variation maximum (entrée 6) : le rapport observé est de 39/61 au lieu de 72/28 à -70°C (entrée 4). Dans ce cas il y a eu équilibration thermodynamique soit au niveau des énoles résultant, soit au niveau de l'étape d'addition-1,4. On retrouve ici la facilité d'équilibration des énoles substitués par un radical phényle.

Enfin nous avons précisé la stabilité relative des diastéréoisomères obtenus après hydrolyse. Les oxodithioesters **31**, **39** et **40** ont été traités par la triéthylamine à température ambiante jusqu'à ce que l'on ne constate plus d'évolution de la composition du mélange. On observe alors des rapports d'environ 50/50. Les stabilités thermodynamiques des isomères *anti* et *syn* sont donc proches. Ce résultat met en lumière l'intérêt du contrôle cinétique.

Attribution de la stéréochimie

Nous avons procédé par corrélation chimique de l'oxodithioester **31** avec les diméthyl-2,3 butanediols-1,4, obtenus par réduction des acides diméthyl-2,3 succiniques *méso* et DL **49** commerciaux.

L'oxo-5 hexanedithioate **31** (rapport des isomères de l'échantillon utilisé : 85/15) est traité par le trifluoroacétate mercurique dans le méthanol (26, 33) pour conduire à l'oxoester **46** (schéma 4). Ce dernier a été soumis à la réaction de Baeyer-Villiger à l'aide de l'acide trifluoroacétique. Nous avons obtenu le diester **47** qui a été ensuite réduit par LiAlH₄ en diol **48**. L'examen des spectres de RMN du carbone 13 des produits **46** à **48** montre qu'il n'y a pas de variation du pourcentage des diastéréoisomères : il n'y a pas eu d'épimérisation.

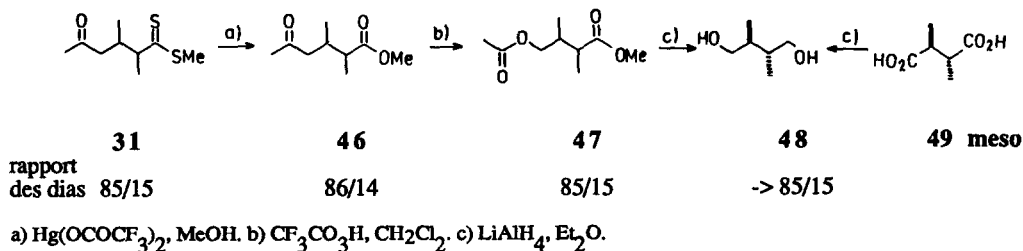


Schéma 4.

Nous avons ensuite effectué la réduction des acides diméthyl-2,3 succiniques **49 méso** et **49 DL** par LiAlH_4 (schéma 4). Les diols **48 méso** et **48 DL** ainsi obtenus sont différenciés par RMN ^{13}C . La comparaison de leurs spectres avec celui du produit **48** résultant de la réduction du diester **47** montre qu'il s'agit d'un mélange 85/15 de diols *méso*/DL. La séquence de transformation **31** à **48** s'effectuant avec rétention de configuration, le composé **31** initial a la structure *anti*.

Par analogie nous proposons d'attribuer la configuration *anti* aux diastéréoisomères majoritaires obtenus dans cette série (tableau 2).

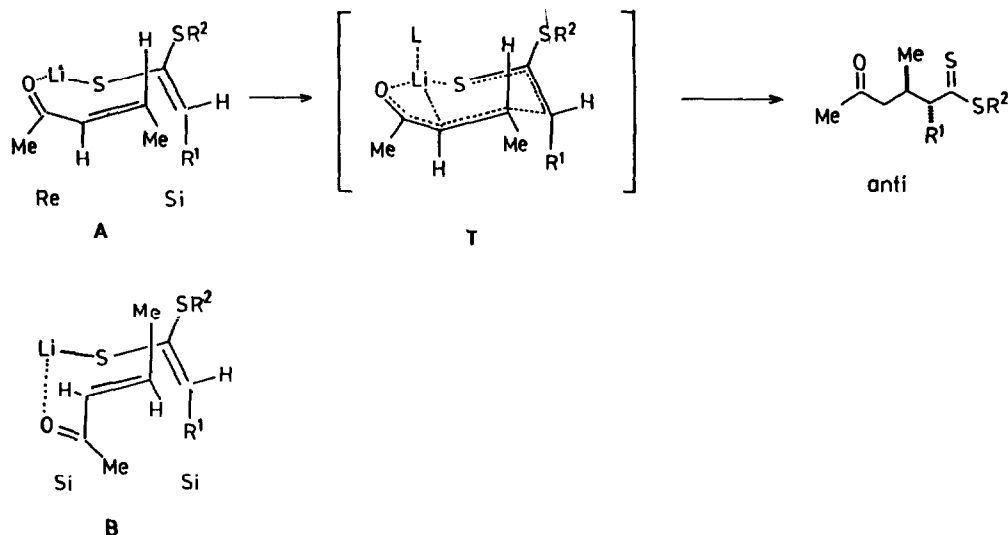
Discussion

La régiosélectivité-1,4 de l'addition d'énethiolates avec les cétones éthyléniques est ici confirmée : aucun produit d'attaque-1,2 ou de S-addition n'a pu être mis en évidence.

Une diastéréosélectivité intéressante en synthèse est observée dans plusieurs cas : 6 exemples conduisent à des rapports *anti/syn* égaux ou supérieurs à 4/1 (entrées 7 à 9, 11, 13, 14) et deux réactions permettent l'accès aux stéréoisomères avec une pureté supérieure à 90 % (entrées 3 et 15).

De telles sélectivités n'ont pas été atteintes jusqu'à présent avec des énolates lithiés et des cétones éthyléniques acycliques non encombrées. Les réactions stéréosélectives décrites récemment dans la littérature font intervenir : -1) des énolates lithiés avec des cétones encombrées (11, 12), -2) des éthers d'énol silylés ou des acétals de cétène silylés opposés à des énonés (10, 13-15), -3) des énolates ou hydrazones métallées soumis à des esters éthyléniques (2-4, 6-8). Ces réactions offrent une nouvelle voie de contrôle stéréochimique de la synthèse de systèmes acycliques (34) comportant deux centres asymétriques vicinaux substitués par des groupes carbonés : l'addition de Michael de partenaires prochiraux.

La stéréospécificité de l'addition de Michael d'énethiolates avec des énonés acycliques *E* a été clairement établie ci-dessus à l'aide de nombreux exemples. L'examen des modèles moléculaires nous a amené à proposer le modèle suivant l'état de transition pour l'addition d'un énethiolate *cis* avec une énone *E* conduisant à un adduit *anti*. Ce modèle a une structure pseudocyclique chaise incluant l'énethiolate et la double liaison carbone-carbone de l'énone (comme pour les additions-3,4). La coordination du lithium devra être réalisée avec le soufre, l'oxygène et le carbone 3 de l'énone (schéma 5). Le groupe R^1 de l'énethiolate doit se placer en position axiale de l'état de transition. Les deux approches possibles pour les réactifs sont A (face *re* de l'énone et face *si* de l'énethiolate) et B (*si si*). L'approche B oblige à placer les groupes acétyle et méthyle de l'énone en position axiales entraînant des interactions diaxiales-1,3. Au contraire l'approche A permet de placer avantageusement ces substituants en positions équatoriales, et d'éviter les interactions diaxiales. On préférera ainsi l'état de transition T qui conduit au stéréoisomère *anti*.



Un tel modèle permet d'expliquer la sélectivité médiocre observée avec les énonés cycliques. Leur double liaison carbone-carbone *Z* oblige à placer un substituant en position axiale.

Cette stéréospécificité a déjà observée par Yamaguchi et coll. (2) lors de l'addition de Michael d'énolates avec des esters éthyléniques. Elle est établie ici pour la première fois avec des cétones éthyléniques.

Conclusion

Notre étude confirme qu'il est possible de réaliser des réactions de Michael diastéréosélectives sous contrôle cinétique avec des réactifs du type énoates. La stéréospécificité a pu être établie en utilisant des énonés acycliques simples comme accepteurs. Notre méthode apporte un complément aux réactions permettant le contrôle stéréochimique en série acyclique (34). Les composés obtenus sont susceptibles d'être transformés et élaborés (20, 28) en faisant appel aux réactions spécifiques (35) du groupe dithioester. Une autre perspective est l'utilisation pour l'addition-1,4 de partenaires comportant une chiralité auxiliaire.

Partie expérimentale

Conditions générales

Toutes les manipulations ont été effectuées sous atmosphère inerte d'azote, sous légère pression positive, dans une verrerie permettant l'usage de septums en caoutchouc. Le tétrahydrofurane a été distillé avant usage sur sodium et benzophénone en contrôlant la couleur caractéristique de l'anion radical cétyle.

Les chromatographies liquides préparatives ont été effectuées sur un appareil Jobin-Yvon Chromatospac Prep 10. La colonne est préparée par tassement de 8 à 9 bars d'une suspension de 50 à 180 g de gel de silice Merck 60H (5-40 microns) dans le solvant d'éluion : mélange cyclohexane et acétate d'éthyle dans les proportions indiquées ci-dessous. L'injection de l'échantillon est faite sous pression de 1 à 2 bars et l'éluion est effectuée sous pression de 5 à 7 bars (débit d'environ 10 cm³/mn). L'éluat est analysé par détection

refractométrique et collecté automatiquement. Les spectres de RMN ^1H ont été réalisés avec des échantillons dissout dans le tétrachlorure de carbone, sauf indication contraire. Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés avec des échantillons dissout dans le deutériochloroforme.

Les microanalyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central d'Analyse du CNRS à Vernaison. Les résultats sont exprimés en pourcentage. Les dithioacétals de cétène 16 à 25, thermiquement instables, n'ont pu être analysés.

Préparation des composés de départ

Accepteurs de Michael

La chalcone 27, le maléate de méthyle 28 et le fumarate de méthyle 29 sont des composés commerciaux. La pentène-3 one-2 26 commerciale étant de mauvaise qualité (présence d'oxyde de mésityle) et difficile à purifier, nous avons préparé cette énone par réaction de Wittig de la triphénylphosphoranylidène acétone avec l'acétaldéhyde (36-38). L'éthylidène malonate de méthyle 30 a été synthétisé par condensation du malonate de méthyle avec l'acétaldéhyde en s'inspirant d'un mode opératoire décrit (39).

Dithioesters

Le propanedithioate de méthyle 1 a été préparé selon (40) ou (41, 42).

Le propanedithioate de diméthylamino-2 éthyle 2 a été synthétisé en s'inspirant d'une méthode décrite (43). La chromatographie (cyclohexane acétate d'éthyle 80/20) permet d'isoler ce dithioester avec un rendement de 46 %. RMN ^1H : 1,35 (t, $J = 7$ Hz, Me-CH_2); 2,20 (s, Me_2N); 2,50 (t, $J = 7$ Hz, CH_2N); 2,95 (q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Me}$); 3,3 (t, $J = 7$ Hz, CH_2S). RMN ^{13}C : 15,4; 34,6; 45,3; 56,7; 240,9. Masse: 42 (14); 58 (100); 71 (30); 133 (3); 144 (3); 177 (3). Analyse, calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{S}_2\text{N}$: C 47,41; H 8,53; N 7,90; trouvé: C 47,68; H 8,51; N 7,46.

Le propanedithioate de pyrrolidyl-2 éthyle 3 a été obtenu en s'inspirant de la méthode précédente (43): alkylation de l'éthanedithioate de sodium par la (chloro-2 éthyl)-1 pyrrolidine. La chromatographie (cyclohexane acétate d'éthyle 80/20) conduit au dithioester 3 avec un rendement de 19 %. RMN ^1H : 1,40 (t, $J = 7$ Hz, Me-CH_2); 2,65 (t, $J = 7$ Hz, CH_2N); 2,95 (t, $J = 7$ Hz, SCH_2); 3,3 (q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Me}$). Masse: 43 (40); 58 (14); 69 (17); 73 (10); 84 (100); 97 (68); 117 (2); 203 (2).

Le propanedithioate de benzyle 4 a été préparé en s'inspirant de (40). L'utilisation du bromure de benzyle, au lieu du chlorure, permet d'augmenter le rendement jusqu'à 78 %.

Propanedithioate de (triméthyl-2,4,6 phényl)méthyle 5. Réaction du bromure d'éthylmagnésium avec CS_2 puis avec le chlorure de (triméthyl-2,4,6 phényl)méthyle dans le THF selon la référence (40), échelle de 13,1 mmoles. On isole le dithioester 5 (2,44 g; 10,3 mmoles) par chromatographie liquide (cyclohexane acétate d'éthyle 99/1). Rdt = 82 %. $F = 36\text{-}40^\circ\text{C}$. RMN ^1H : 1,45 (t, $J = 7$ Hz, Me-CH_2); 2,32 (s, Me-C=O); 3,08 (q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Me}$); 4,40 (s, CH_2S). Masse: 91 (14); 117 (11); 133 (100); 134 (15); 238 (14). Analyse, calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{S}_2$: C 65,49; H 7,61; S 26,89; trouvé: C 65,40; H 7,47; S 26,29.

Propanedithioate de (naphtyl-2) méthyle 6. Obtenu par réaction (40) du bromure d'éthylmagnésium avec le sulfure de carbone puis avec le (bromométhyl)-2 naphtalène à l'échelle de 12,2 mmoles puis chromatographie (99/1). On isole le dithioester 6 (2,100 g; 8,53 mmoles). Rdt = 70 %. RMN ^1H : 1,45 (t, $J = 7$ Hz, Me-CH_2); 3,10 (q, $J = 7$ Hz; $\text{CH}_2\text{-Me}$); 4,65 (s, CH_2S). Masse: 115 (24); 139 (14); 141 (90); 142 (14); 246 (8). Analyse, calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{S}_2$: C 68,24; H 5,72; trouvé: C 68,23; H 5,60.

Propanedithioate de picolyle-2 7. Synthétisé par action du bromure d'éthylmagnésium avec CS_2 puis le chlorure de picolyle-2, sur une échelle de 13,1 mmoles. La chromatographie liquide (cyclohexane acétate d'éthyle 80/20) permet d'isoler le dithioester 7 (647 mg; 3,28 mmoles). Rdt = 25 %. RMN ^1H : 1,40 (t, $J = 7$ Hz, MeCH_2); 3,00 (q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Me}$); 4,60 (CH_2S); 7,00 (m, H aromatiques). RMN ^{13}C : 15,4; 42,8; 44,9; 122,4; 123,5; 136,6; 149,6; 155,8; 239,4. Masse: 45 (69); 65 (59); 73 (56); 92 (40); 124 (100); 125 (45); 164 (51); 197 (20).

Les méthoxy-2 dithioacétate de méthyle 8 et phénylthio-3 propanedithioate de méthyle 10 ont été préparés (44) par addition du méthane-thiol sur le nitrile correspondant puis sulphydrolyse du thioimidoester résultant (45).

Les phénoxy-2 dithioacétate de méthyle 9 et phényl-3 propanedithioate de méthyle 11 ont été synthétisés par action du réactif de Davy sur les acides carboxyliques correspondants (42).

L'heptanedithioate de méthyle 12 a été obtenu par réaction de l'acide heptanoïque avec le tétrathiophosphate de triméthyle puis avec le décasulfure de tétraphosphore (46).

L'hexène-4 dithioate de méthyle 13 (47) a été synthétisé par S-allylation de l'énethiolate lithié du dithioacétate de méthyle (27, 28), puis thio-réarrangement de Claisen (28, 48) à température ambiante du dithioacétal de cétène obtenu. Le dithioester 13 est isolé par distillation avec un rendement de 85 %. E_{b10} = 85-87°C. Le spectre de RMN 1H est identique à celui qui est décrit (47). RMN ^{13}C : 19,9 ; 34,9 ; 50,8 ; 115,8 ; 136,3 ; 238,3.

Le méthyl-3 butanedithioate de méthyle 14 (49) a été préparé par action de CS_2 sur le bromure d'isobutylmagnésium et traitement par l'iodure de méthyle. E_{b20} = 86°C. Rdt = 33 %.

Stéreochimie de la déprotonation de dithioesters

Mode opératoire général. A une solution de LDA ou de méthyllithium (1 équivalent) dans le THF refroidie à -78°C, on ajoute goutte à goutte le dithioester et on laisse réagir 5 à 10 mn à -78°C (dans le cas de l'iodure de méthyle et du chlorure de benzoyle), ou bien on amène le mélange réactionnel à température ambiante durant 10 mn (pour l'iodure d'isopropyle), ou durant 48 h (pour le chlorure de diméthylaminométhyle). On hydrolyse à cette température en ajoutant une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. L'extraction est réalisée par partage entre l'éther et l'eau salée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis concentrée. Le produit brut est analysé rapidement par RMN. Les dithioacétals de cétène sont obtenus avec un rendement quantitatif et une pureté supérieure à 95 % mais ne peuvent généralement pas donner lieu à des analyses élémentaires satisfaisantes en raison de leur fragilité thermique.

Benzoylthio-1 méthylthio-1 propène 16. Réaction réalisée avec 8,32 mmoles de propanedithioate de méthyle et 16,64 mmoles de chlorure de benzoyle. La RMN 1H du produit brut indique un mélange 16 dans un rapport d'environ 80/20 (signaux de Me-C=). RMN 1H : 1,80 (d, J = 7 Hz, Me-C= du Z) ; 2,08 (d, J = 7 Hz, Me-C= du E) ; 2,32 (s, MeS) ; 6,58 (q, J = 7 Hz, HC= du Z). IR ($CDCl_3$) : 1680 cm^{-1} (O=C-Ph). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 16,6 (E) ; 16,9 (Z) ; 17,1 (E) ; 17,2 (Z) ; 124,6 (Z) ; 124,9 (E) ; 127,5 (E) ; 127,7 (Z) ; 128,8 (Z) ; 129,0 (E) ; 131,4 (E) ; 133,6 (Z) ; 135,9 (E) ; 136,7 (Z) ; 132,4 (Z) ; 144,9 (E) ; 187,6 (Z et E). Le produit brut a été chromatographié (cyclohexane acétate d'éthyle 95/5). On isole le composé 16 Z qui cristallise à froid (1,180 g ; 5,26 mmoles). Rdt = 63 % ; pureté isomérique = 96 % (RMN 1H : Me-C=).

(Diméthylamino-2 éthylthio)-1 méthylthio-1 propène 17. Réaction du propanedithioate de (diméthylamino-2 éthyle) 2 avec le méthyllithium, puis l'iodure de méthyle. La RMN 1H à 200 MHz du composé brut 17 indique un rapport E/Z de 81/19. RMN 1H 60 MHz. RMN 1H à 200 MHz ($CDCl_3$) : 1,82 (d, J = 6 Hz, Me-CH=) ; 2,20 (s, MeS) ; 2,28 (s, Me₂N) ; 2,50 (t, J = 7 Hz, CH₂N) ; 2,77 (t, J = 7 Hz, CH₂S) ; 5,85 (q, J = 6,8 Hz, HC= du Z) ; 6,15 (q, J = 7 Hz, HC= du E). RMN ^{13}C : 16,5 (E) ; 17,1 (Z) ; 30,6 ; 45,3 ; 58,9 (E) ; 59,4 (Z) ; 131,7 ; 131,9 ; 133,9. Masse : 42 (19) ; 45 (11) ; 58 (100) ; 71 (13) ; 72 (8) ; 87 (5) ; 144 (2) ; 191 (3).

La réaction du propanedithioate de méthyle 1 avec le méthyllithium, puis le chlorure de diméthylaminométhyle conduit au composé 17 avec un rapport d'isomères E/Z de 25/75.

(Pyrrolidyl-2 éthylthio)-1 méthylthio-1 propène 18. La réaction du propanedithioate de pyrrolidyl-2 éthyle 3 avec le méthyllithium, puis l'iodure de méthyle conduit au composé 18. La RMN 1H à 200 MHz du produit brut indique un rapport d'isomères E/Z de 81/19. RMN 1H à 200 MHz : 1,89 (d, J = 7 Hz, Me-CH=) ; 2,26 s, (SMe) ; 6,05 (q, J = 7 Hz, HC= du Z) ; 6,17 (q, J = 7 Hz HC= du E). Masse : 42 (12) ; 45 (8) ; 84 (100) ; 97 (26) ; 115 (4) ; 131 (5) ; 157 (4) ; 217 (3).

Benzylthio-1 méthylthio-1 propène 19. La réaction du propanedithioate de benzyle 4 avec le méthyllithium, puis l'iodure de méthyle, permet d'obtenir le composé 19 brut (30, 40) dont la RMN 1H indique un rapport d'isomères E/Z de 84/16. RMN 1H : 1,60 (d, J = 7 Hz, Me-C=) ; 1,88 (d, J = 7 Hz, Me-C= du E) ; 2,30 (s, MeS) ; 3,87 (s, CH₂S) ; 5,98 (q, J = 6 Hz, HC=). RMN ^{13}C (C_6D_6) : 16,3 ; 16,4 ; 38,1 ; 127,1 ; 128,6 ; 128,7 ; 135,2. Masse : 45 (22) ; 57 (50) ; 65 (20) ; 91 (100) ; 180 (19).

(Triméthyl-2,4,6 phényl)méthylthio-1 méthylthio-1 propène 20. Réaction du propanedithioate de (triméthyl-2,4,6 phényl)méthyle 5 avec le méthyllithium puis avec l'iodure de méthyle. La RMN 1H du

composé **20** brut obtenu indique un rapport d'isomère avec *E/Z* >80/20. RMN ¹H : 1,78 (d, J = 7 Hz, Me-C= du Z) ; 1,88 (d, J = 7 Hz, Me-C du E) ; 2,20 (s, MeS) ; 2,36 (s, 3 Me-Ph) ; 3,90 (s, CH₂S) ; 6,06 (q, J = 7 Hz, HC=). RMN ¹³C (C₆D₆) : 19,6 ; 20,9 ; 21,0 ; 127,2 ; 127,3 ; 128,5 ; 129,5.

(Naphtyl-2)méthylthio-4 méthylthio-1 propène **21**. La réaction du propanedithioate de (naphtyl-2) méthyle **6** avec le méthyllithium, puis l'iodure de méthyle, conduit au composé **21**. La RMN ¹H révèle la présence de deux isomères dans un rapport *E/Z* de 76/24. RMN ¹H : 1,58 (d, J = 7 Hz, Me-C= du E) ; 1,85 (d, J = 7 Hz, Me-C= du Z) ; 2,20 (s, MeS du E) ; 2,25 (s, MeS du Z) ; 4,00 (s, CH₂S) ; 6,00 (q, J = 7 Hz ; HC=).

Méthylthio-1 (picolyl-2)thio-1 propène **22**. La réaction du propanedithioate de picolyle-2 **7** avec le méthyllithium, puis l'iodure de méthyle, conduit au composé **22**. La RMN ¹H du composé brut indique un rapport d'isomère *E/Z* de 62/38. RMN ¹H : 1,82 (d, J = 7 Hz, Me-C= du E) ; 1,97 (d, J = 7 Hz, Me-C= du Z) ; 2,18 (s, MeS du Z) ; 2,32 (s, MeS du E) ; 4,02 (s, SCH₂ du E) ; 4,35 (s, SCH₂ du Z), 7,5 et 8,6 (m, H aromatiques).

Isopropylthio-1 méthylthio-1 phénoxy-2 éthylène **23**. La réaction du phénoxyéthanedithioate de méthyle **9** avec le LDA, puis l'iodure d'isopropyle, conduit au composé **23** dont la RMN ¹H révèle la présence de deux isomères dans un rapport *E/Z* de 24/76. RMN ¹H : 1,25 (d, J = 7 Hz ; 2 Me de iPr) ; 2,23 (s, SMe du E) ; 2,30 (s, SMe du Z) ; 3,15 (m, SCH) ; 5,8 (s, =CH) ; 7,0 (m, PhO). Le pourcentage des isomères Z et E est déterminé par mesure de la hauteur des pics des méthylthio.

Isopropylthio-1 méthylthio-1 pentadiène-1,4 **24**. La réaction du pentène-4 dithioate de méthyle **13** avec le LDA puis l'iodure d'isopropyle, conduit au composé **24**. la RMN ¹H du produit brut indique un rapport d'isomères *Z/E* ≥ 95/5. RMN ¹H : 1,25 (d, J = 7 Hz ; Me de iPr) ; 2,23 (s, SMe) ; 3,14 (m, CH₂ en 3) ; 3,38 (m, SCH) ; 5,00 m, =CH₂) ; 5,80 (m, =CH en 2 et =CH en 4).

Benzylthio-1 méthylthio-1 méthyl-3 butène-1 **25**. A une solution de LDA dans le THF à -20°C on ajoute goutte à goutte le méthyl-3 butène-1 dithioate de méthyle **14** (50 mg ; 0,337 mmol) puis le bromure de benzyle (56,7 ; 0,337 mmol) et ensuite le HMPA (302 mg ; 1,685 mmol). On laisse la température monter progressivement jusqu'à +20°C. Après 10 à 15 mn d'agitation à +20°C on hydrolyse avec du chlorure d'ammonium aqueux, puis on extrait avec de l'éther et de l'eau salée et on sèche la phase organique par du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant on obtient le composé **25** brut dont le spectre de RMN ¹H à 200 MHz indique un rapport d'isomères *Z/E* >90/10. RMN ¹H à 200 MHz (CCl₄ + 10 % C₆D₆) : 0,70 (d, J = 7 Hz, Me₂CH du Z) ; 0,86 (d, J = 7 Hz, Me₂CH du E) ; 2,21 (s, SMe) ; 3,84 (s, SCH₂) ; (d, J = 8 Hz, HC=) ; 7,20 (m, Ph).

Addition-1,4

Mode opératoire général. A une solution refroidie à -78°C de LDA ou de méthyllithium (1-6 mmol ; 1 équivalent) dans le THF, on ajoute goutte à goutte le dithioester (1 équivalent) et on laisse réagir 5 à 10 mn. On ajoute alors la cétone éthylénique, ou l'ester insaturé, à la température indiquée ci-dessous. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement durant le temps indiqué ci-dessous. On hydrolyse par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. L'extraction est réalisée par partage entre l'éther et une solution aqueuse de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le résidu est chromatographié.

Diméthyl-2,3 oxo-5 hexanedithioate de méthyle 31. Addition réalisée à -50°C pendant 10 mn sur une échelle de 5 mmol. Eluant de chromatographie : éther de pétrole acétate d'éthyle : 90/10. On isole une fraction éluee en tête (0,110 g ; 0,5 mmol) qui est constituée de l'isomère *syn* pur, des fractions intermédiaires (0,282 g ; 1,4 mmol) qui sont des mélanges des deux isomères *syn* et *anti* puis une fraction éluee en queue (0,281 g ; 1,4 mmol) constituée de l'isomère *anti* pur. Rendement global : 66 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti* et *syn* : 75/25. Diastéréoisomère **31 syn** : RMN ¹H : 0,95 (d, J = 6 Hz, Me en 3) ; 1,30 (d, J = 6 Hz, Me en 2) ; 1,97 (s, MeC=O) ; 2,58 (s, SMe) ; 3,20 (m, CH en 2). IR (CCl₄) : 1720 cm⁻¹ (C=O). Analyse, calculé pour C₉H₁₆OS₂ : C 52,90 ; H 7,88 ; trouvé : C 53,02 ; H 7,91. Diastéréoisomère **31 anti** : RMN ¹H : 0,87 (d, J = 6 Hz, Me en 3) ; 1,23 (d, J = 6 Hz, Me en 2) ; 2,00 (s, MeC=O) ; 2,2 (m, CH en 3 et CH₂ en 4) ; 2,55 (s, SMe) ; 3,20 (m, CH en 2). RMN ¹³C (C₆D₆) : 18,3 ; 19,0 ; 19,9 ; 29,9 ; 35,7 ; 47,2 ; 59,6 ; 205,6 ; 244,6. IR (film) : 1720 cm⁻¹ (C=O). Analyse, calculé pour C₉H₁₆OS₂ : C 52,90 ; ; H 7,88 ; trouvé : C 53,12 ; H 7,65.

Utilisation du LHMDS comme base. Addition réalisée à -50°C pendant 15 mn sur une échelle de 3 mmol en utilisant le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LHMDS) à la place du LDA. Eluant de chromatographie :

cyclohexane acétate d'éthyle : 90/10. On isole une fraction (0,522 g ; 2,55 mmol) constituée par le mélange des deux isomères **31 anti** et **31 syn**. Rdt = 85 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 57/43.

Préparation de l'oxodithioester 31 à partir du dithioacétal de cétène 14. On traite le benzoylthio-1 méthylthio-1 propène **14 Z** (197 mg ; 0,878 mmol) par 2 équivalents de méthyllithium (1,756 mmol dans l'éther) dans le THF (10 cm³). Après 1 h, on porte la température à -50°C et on ajoute goutte à goutte la pentène-3 one-2 **26** (74 mg ; 0,876 mmol). On laisse agir pendant 15 mn. Après traitement classique on effectue une chromatographie liquide sous moyenne pression avec un mélange cyclohexane acétate d'éthyle 80/20. On isole le dithioester **31** (105 mg ; 0,52 mmol). Rdt = 59 %. La RMN ¹³C permet de déterminer le rapport des isomères *anti* et *syn* qui est de 92/8.

Diphényl-3,5 méthyl-2 oxo-5 pentanedithioate de méthyle 32.

- *Addition réalisée à -70°C pendant 10 mn* sur une échelle de 5 mmoles. Eluant de chromatographie : éther de pétrole acétate d'éthyle : 90/10. On obtient le dithioester **32** (1,133 g ; 3,5 mmol). Rdt = 69 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 72/28. RMN ¹H : 1,03 (d, J = 6 Hz, Me en 2 du *syn*) ; 1,35 (d, J = 6 Hz, Me en 2 de l'*anti*) ; 2,30 (s, SMe de l'*anti*) ; 2,58 (s, SMe du *syn*) ; 7,5 (M, H aromatiques). IR (film) : 1685 cm⁻¹ (C=O). Analyse, calculé pour C₁₉H₂₀OS₂ : C 69,47 ; H 6,13 ; trouvé : C 69,60 ; H 6,09.

- *Addition réalisée à -20°C pendant 30 mn* sur une échelle de 5 mmol. On obtient un mélange des deux isomères **32** (1,347 g ; 4,1 mmol). Rdt = 82 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 58/42.

- *Addition réalisée à -20°C pendant 30 mn puis à +20°C pendant 30 mn* sur une échelle de 5 mmol. On isole le mélange des deux isomères **32** (1,330 g ; 4 mmol). Rdt = 81 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 39/61

Diméthyl-2,3 oxo-5 hexanedithioate de diméthylamino-2 éthyle 33. Addition réalisée à -40°C pendant 30 mn sur une échelle de 5,64 mmol. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 80/20. On obtient le composé **33** (0,619 g ; 2,368 mmol) avec un rendement de 42 %. La RMN ¹H à 200 MHz indique un rapport de diastéréoisomères *anti/syn* de 81/19. RMN ¹H à 200 MHz (CCl₄ + C₆D₆ : 50/50) : 0,87 (d, J = 5 Hz, Me en 3 de l'*anti*) ; 0,91 (d, J = 5 Hz, Me en 3 du *syn*) ; 1,19 (d, J = 5 Hz, Me en 2 de l'*anti*) ; 1,23 (d, J = 5 Hz, Me en 2 du *syn*) ; 1,86 (s, MeC=O du *syn*) ; 1,90 (s, MeC=O de l'*anti*) ; 2,11 (s, Me₂N) ; 2,40 (t, J = 5 Hz, CH₂N) ; 3,24 (t, J = 7 Hz, CH₂S). RMN ¹³C (C₆D₆) : 17,0 (*anti*) ; 18,3 (*syn*) ; 19,8 (*syn*) ; 20,0 (*anti*) ; 29,6 (*anti*) ; 29,9 (*syn*) ; 34,4 ; 35,7 (*anti*) ; 35,9 (*syn*) ; 45,0 (*anti*) ; 244,4 (*anti*) ; 244,9 (*syn*). Masse : 43 (25) ; 58 (100) ; 71 (60) ; 99 (4) ; 131 (4) ; 159 (7) ; 193 (10) ; 261 (7). Analyse, calculé pour C₁₂H₂₃S₂NO : C 53,13 ; H 8,87 ; S 24,53 ; N 5,36 ; trouvé : C 55,29 ; H 8,95 ; S 23,86 ; N 5,16.

Diméthyl-2,3 oxo-5 hexanedithioate de benzyle 34. A une solution de méthyllithium (2,547 mmoles) dans le THF (20 cm³) à -78°C, on ajoute goutte à goutte du propanedithioate de benzyle **4** (500 mg ; 2,547 mmol). Le mélange devient incolore et après 5 mn on ajoute doucement à -40°C de la pentène-3 one-2 **26** (214 mg ; 2,547 mmol). On laisse réagir 30 mn puis, après traitement classique et concentration, on obtient un résidu que l'on chromatographie en utilisant un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 80/20 comme solvant d'éluion. On isole l'oxodithioester **34** (300 mg ; 1,07 mmol). Rdt = 42 %. La RMN ¹³C révèle la présence de deux diastéréoisomères dans une proportion *anti/syn* de 85/15. RMN ¹H : 0,90 (d, J = 6 Hz, Me en 3) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, Me en 2) ; 2,04 (s, Me-C=O) ; 4,40 (s, CH₂S). IR (CCl₄) : 1720 cm⁻¹ (C=O). RMN ¹³C (CDCl₃) : 17,0 (*syn*) ; 18,2 (*anti*) ; 19,5 (*anti*) ; 20,0 (*syn*) ; 29,9 (*syn*) ; 30,3 (*anti*) ; 35,4 (*anti*) ; 35,8 (*syn*) ; 40,5 (*anti*) ; 47,4 (*anti*) ; 48,6 (*syn*) ; 59,1 (*anti*) ; 59,5 (*syn*) ; 12,6 (*anti* et *syn*) ; 128,6 (*anti* et *syn*) ; 242,7 (*anti* et *syn*). Analyse, calculé pour C₁₅H₂₀S₂O : C 64,25 ; H 7,18 ; S 22,87 ; trouvé : C 63,89 ; H 6,86 ; S 22,50.

Diméthyl-2,3 oxo-3 hexanedithioate de (triméthyl-2,4,6 phényl)méthyle 35. Après déprotonation du propanedithioate de (triméthyl-2,4,6 phényl)méthyle **5** (500 mg ; 2,10 mmoles) par le méthyllithium (2,10 mmol) dans le THF (10 cm³) à -78°C en 5 mn, on ramène la température du milieu réactionnel à -40°C et on ajoute doucement la pentène-3 one-2 **26** (176,4 mg ; 210 mmol). On laisse réagir pendant 30 mn. Après traitement classique et concentration, on obtient un résidu que l'on chromatographie avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 50/50. On isole ainsi le dithioester **35** (4,57 mg ; 1,42 mmol). Rdt = 67 %. La RMN ¹³C indique la présence de deux diastéréoisomères *anti* et *syn* dans un rapport de 86/14. RMN ¹H : 0,90 (d, J = 7 Hz, Me en 3) ; 1,28 (d, J = 7 Hz, Me en 2) ; 2,20 (s, 3 Me-Ph) ; 2,35 (s, Me-C=O) ; 4,35 (s, CH₂S). IR (CCl₄) : 1720 cm⁻¹ (C=O). RMN ¹³C (CDCl₃) : 17,0 (*syn*) ; 18,3 (*anti*) ; 19,6 (*anti*) ; 19,7 (*anti*) ; 20,9 (*anti*) ; 27,0 (*anti*) ; 30,3 (*anti*) ; 35,5 (*anti*) ; 47,6 (*anti*) ; 48,8 (*syn*) ; 59,5 (*anti*) ; 127,6 (*anti* et *syn*) ; 129,1 (*anti* et *syn*).

Méthoxy-2 méthyl-3 oxo-5 hexanedithioate de méthyle 36. Addition réalisée à -30°C pendant 25 mn sur une échelle de 3 mmol. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 95/5. On isole le

dithioester **36** (0,463 g ; 2,1 mmol). Rdt = 70 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 64/36. RMN ^1H : 0,85 (d, $J = 6$ Hz, Me en 3 de l'*anti*) ; 0,90 (d, $J = 6$ Hz, Me en 3 du *syn*) ; 2,00 (s, Me en 6 du *syn*) ; 2,05 (s, Me en 6 de l'*anti*) ; 2,55 (s, SMe) ; 3,37 (s, OMe) ; 4,00 (m, CH en 2). RMN ^{13}C : 14,1 ; 16,9 ; 18,4 ; 30,2 ; 35,9 ; 46,0 ; 58,5 ; 59,1 ; 96,9 ; 97,9 ; 207,4 ; 240,2 ; 241,0. IR (film) : 1710 cm^{-1} (C=O). Masse 43 (93) ; 55 (100) ; 91 (21) ; 97 (23) ; 129 (96) ; 130 (11) ; 188 (1) ; 220 (3). Analyse, calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{OS}_2$: C 49,06 ; H 7,31 ; S 29,10 ; trouvé : C 48,88 ; H 7,39 ; S 29,39.

Méthyl-3 oxo-5 phénoxy-2 hexanedithioate de méthyle 37. Addition réalisée à -78°C pendant 15 mn sur une échelle de 5 mmol. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 95/5. On isole le dithioester **37** (1,031 g ; 3,6 mmol). Rdt = 73 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 80/20. RMN ^1H (CCl_4) : 1,00 (d, $J = 7$ Hz, Me en 3) ; 1,98 (s, Me en 6 de l'*anti*) ; 2,00 (s, Me en 6 du *syn*) ; 2,45 (s, SMe) ; 5,05 (d, $J = 4$ Hz ; CH en 2) ; 6,6-7,3 (M ; Ph). RMN ^{13}C : 14,1 ; 17,2 ; 18,6 ; 30,2 ; 35,9 ; 45,5 ; 47,1 ; 92,5 ; 93,5 ; 115,5 ; 121,8 ; 129,5 ; 158,1 ; 206,8 ; 237,7 ; 238,5. IR (film) : 1715 cm^{-1} (C=O). Masse : 18 (95) ; 28 (100) ; 32 (28) ; 43 (34) ; 189 (5) ; 191 (31) ; 282 (10). Analyse, calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$: C 59,54 ; H 6,41 ; S 22,70 ; trouvé : C 59,37 ; H 6,61 ; S 23,01.

Méthyl-3 oxo-5 (phénylthio-méthyl)-2 hexanedithioate de méthyle 38. Addition réalisée à -40°C pendant 30 mn sur une échelle de 5 mmol. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 95/5. On isole le dithioester **38** (0,906 g ; 2,9 mmol). Rdt = 58 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 68/32. RMN ^1H : 0,90 (d, $J = 6$ Hz, Me en 3 du *syn*) ; 0,95 (d, $J = 6$ Hz ; Me en 3 de l'*anti*) ; 1,95 (s ; Me en 6 du *syn*) ; 2,00 (s, Me en 6 de l'*anti*) ; 2,60 (s, SMe) ; 7,0-7,4 (M ; Ph). RMN ^{13}C : 17,5 ; 19,7 ; 30,3 ; 34,1 ; 34,6 ; 37,6 ; 47,6 ; 62,8 ; 63,4 ; 126,4 ; 128,9 ; 129,9 ; 135,9 ; 207,0 ; 239,3 ; 240,0. IR (film) : 1710 cm^{-1} (C=O). Analyse, calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{OS}_2$: C 57,65 ; H 6,44 ; S 30,78 ; trouvé : C 57,33 ; H 6,24 ; S 29,71.

Benzyl-2 méthyl-2 oxo-5 hexanedithioate de méthyle 39. Addition réalisée à -30°C pendant 30 mn sur une échelle de 6 mmol. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 95/5. On isole le dithioester **39** (0,95 g ; 3,4 mmol). Rdt = 57 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 80/20. RMN ^1H : 0,98 (d, $J = 6$ Hz ; Me en 3 du *syn*) ; 1,05 (d, $J = 6$ Hz ; Me en 3 de l'*anti*) ; 1,98 (s, Me en 6 du *syn*) ; 2,00 (s, Me en 6 de l'*anti*) ; 2,40 (s, SMe) ; 3,00 (m, CH_2 -Ph) ; 3,40 (m, CH en 2) ; 7,03 (M, Ph). RMN ^{13}C : 17,7 ; 19,4 ; 30,1 ; 30,5 ; 34,4 ; 34,8 ; 39,8 ; 40,2 ; 47,7 ; 48,1 ; 66,0 ; 67,0 ; 126,2 ; 128,1 ; 128,9 ; 139,3 ; Analyse, calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{OS}_2$: C 64,24 ; H 7,18 ; S 22,86 ; trouvé : C 64,07 ; H 7,42 ; S 22,61.

(Méthyl-1 oxo-3 butyl)-2 heptanedithioate de méthyle 40. Addition réalisée à -50°C pendant 10 mn sur une échelle de 6 mmol. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 95/5. On isole le composé **40** (1,191 g ; 4,6 mmol). Rdt = 76 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 86/14. RMN ^1H : 0,93 (d, $J = 6$ Hz, Me-CH) ; 1,98 (s, MeC=O du *syn*) ; 2,03 (s, MeC=O de l'*anti*) ; 2,60 (s, SMe) ; 3,15 (m, CH en 2). RMN ^{13}C : 13,9 ; 17,5 ; 19,3 ; 22,3 ; 26,9 ; 30,3 ; 31,8 ; 33,5 ; 34,6 ; 35,1 ; 47,8 ; 48,2 ; 64,8 ; 65,4 ; 207,3 ; 242,8. IR (film) : 1715 cm^{-1} (C=O). Masse : 143 (43) ; 155 (81) ; 162 (54) ; 213 (71) ; 227 (9) ; 245 (18) ; 260 (100). Analyse, calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{OS}_2$: C 59,95 ; H 9,27 ; S 24,62 ; trouvé : C 60,10 ; H 9,30 ; S 24,42.

Allyl-2 méthyl-3 oxo-5 hexanedithioate de méthyle 41. Addition réalisée à -5°C pendant 10 mn sur une échelle de 7 mmol. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 90/10. On isole le dithioester **41** (0,984 g ; 4,3 mmol). Rdt = 61 %. Pourcentage des diastéréoisomères *anti/syn* : 95/5. RMN ^1H à 350 MHz (CDCl_3) : 0,96 (d, $J = 7$ Hz, Me en 3 de l'isomère *syn*) ; 1,02 (d, $J = 7$ Hz ; Me en 3 de l'isomère *anti*) ; 2,09 (s, Me en 6 de l'isomère *syn*) ; 2,13 (s, Me en 6 de l'isomère *anti*) ; 2,45 (m, CH_2 -C=) ; 2,60 (s, SMe) ; 3,25 (m, CH en 2) ; 4,97 (m, = CH_2) ; 5,66 (m, =CH) ; RMN ^{13}C : 17,6 ; 19,4 ; 30,5 ; 34,1 ; 38,0 ; 47,7 ; 64,1 ; 116,8 ; 135,4 ; 207,5 ; 241,3. IR (film) : 1713 cm^{-1} (C=O). Analyse, calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OS}_2$: C 57,35 ; H 7,86 ; S 27,83 ; trouvé : C 57,8 ; H 7,31 ; S 27,66.

(Méthyl-1 dithioacétate de méthyle)yl-2 butanedioate de méthyle 42. Addition réalisée à -30°C pendant 30 mn sur une échelle de 4,16 mmol dans le cas du maléate et 2,08 mmol dans celui du fumarate. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 80/20. On isole le composé **42**.
- *Cas du maléate* (75 mg ; 2,18 mmol). Rdt = 52 % et un rapport de diastéréoisomères maj/min : 56/44 (RMN ^1H à 200 MHz).

- *Cas du fumarate* (323 mg ; 1,22 mmol). Rdt = 59 % avec un rapport de diastéréoisomère maj/min : 53/47. RMN ^1H à 200 MHz (CDCl_3) : 1,29 (d, $J = 6,5$ Hz, Me en 2 du maj.) ; 1,32 (d, $J = 6,5$ Hz, Me en 2 du min.) ; 2,62 (s, SMe du maj.) ; 2,63 (s, SMe du min.) ; 3,63 (s, MeO du min.) ; 3,67 (s, MeO du maj.) ; 3,68 (s, MeO du maj.) ; 3,74 (s, MeO du min.). RMN ^{13}C : 18,6 (min.) ; 19,4 (maj.) ; 21,3 ; 32,5 ; 34,8 ; 47,2 (maj.) ; 47,8 (min.) ; 54,1 (maj.) ; 56,7 (min.) ; 96,2 ; 171,5 (maj.) ; 171,8 (min.) ; 173,0 (maj.) ;

173,7 (min.); 240,5 (min.); 241,2 (maj.). IR (CCl₄): 1750 cm⁻¹ (C=O). Masse : 91 (68) ; 113 (65) ; 141 (100) ; 157 (89) ; 173 (62) ; 185 (48) ; 233 (30) ; 264 (56). Analyse, calculé pour C₁₀H₁₆O₄S₂ : C 45,44 ; H 6,10 ; trouvé : C 45,80 ; H 6,29.

(Diméthyl-1,2 propanedithioate de benzyle)yl-2 propanedioate d'éthyle 43. Addition réalisée à -10°C pendant 20 mn sur une échelle de 2,55 mmol. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 90/10. On isole le composé 43 (631 mg ; 1,650 mmol). Rdt = 65 % avec un rapport de diastéréoisomères maj./min. : 55/45 (RMN ¹³C). RMN ¹H à 200 MHz (CCl₄ + 5 % C₆D₆) : 1,03 (d, J = 7 Hz, Me en 2) ; 1,14 (d, J = 7 Hz, Me en 3) ; 1,26 (M, Me-CH₂) ; 4,17 (M, CH₂O) ; 4,43 (s, SCH₂) ; 7,2 (s, Ph). RMN ¹³C : 13,1 ; 14,1 ; 14,5 ; 19,7 (min.) ; 21,1 (maj.) ; 39,4 ; 40,6 (maj.) ; 40,7 (min.) ; 53,7 ; 54,2 ; 56,6 (min.) ; 57,5 (maj.) ; 61,0 ; 61,1 (min.) ; 61,3 (maj.) ; 127,6 ; 128,7 ; 129,1 ; 135,2 ; 168,3 ; 168,9 (maj.) ; 169,0 (min.) ; 242,1 (maj.) ; 242,9 (min.) ; IR (CCl₄) : 1740 cm⁻¹ (C=O). Masse : 91 (100) ; 99 (43) ; 141 (22) ; 187 (17) ; 259 (11) ; 291 (11) ; 337 (7) ; 382 (14). Analyse, calculé pour C₁₉H₂₆O₄S₂ : C 59,65 ; H 6,85 ; S 16,76 ; trouvé : C 59,75 ; H 6,81 ; S 16,12.

(Diméthyl-1,2 propanedithioate de benzyle)yl-2 propanedioate de méthyle 44. Addition réalisée à -11°C pendant 20 mn sur une échelle de 2,547 mmol. Eluant de chromatographie : cyclohexane acétate d'éthyle : 90/10. On isole le composé 44 (1,295 mmol). Rdt = 51 %. Rapport de diastéréoisomères maj./min. : 55/45 (d'après la RMN ¹³C). RMN ¹H à 200 MHz (CCl₄ + 5 % C₆D₆) : 1,07 (d, J = 7 Hz, Me en 2 du maj.) ; 1,14 (d, J = 7 Hz, Me en 2 du min.) ; 1,26 (d, J = 6 Hz, Me en 3 du maj.) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, Me en 3 du min.) ; 3,50 (4S ; Me-O) ; 4,31 (s, SCH₂ du maj.) ; 4,34 (s, SCH₂ du min.) ; 7,09 (s, Ph). RMN ¹³C (CCl₄ + 5 % C₆D₆) : 13,1 ; 14,5 ; 19,9 (min.) ; 20,9 (maj.) ; 39,3 ; 40,4 ; 51,29 (min.) ; 51,5 (maj.) ; 51,7 ; 53,0 (maj.) ; 53,4 (min.) ; 56,6 (min.) ; 57,3 (maj.) ; 126,9 ; 127,5 ; 128,5 ; 135,1 ; 167,84 (maj.) ; 168,4 (min.) ; 241,5 (maj.) ; 242,3 (min.) ; IR (CCl₄) : 1750 cm⁻¹ (C=O). Masse : 59 (48) ; 72 (44) ; 91 (89) ; 99 (100) ; 159 (44) ; 231 (22) ; 278 (22) ; 354 (41).

Epimérisation des dithioesters

Un échantillon de diméthyl-2,3 oxo-5 hexanedithioate de méthyle 31 (enrichi en isomère *anti* : proportion *anti/syn* de 85/15) est traité par 2 équivalents de triéthylamine dans le THF durant 17 h à température ambiante. Après concentration, la RMN ¹H indique un rapport de diastéréoisomères *anti/syn* de 53/47.

Le benzyl-2 méthyl-3 oxo-5 hexanedithioate de méthyle 39 (proportion de diastéréoisomères *anti/syn* de 80/20) est traité par 5 équivalents de triéthylamine dans le THF durant 8 jours à température ambiante. La RMN ¹H du résidu montre la présence des isomères 39 *anti* et *syn* dans le rapport 51/49.

Le méthyl-3 pentyl-2 oxo-5 hexanedithioate de méthyle 40 (proportion *anti/syn* de 81/14) est traité de la même façon que le composé 39. L'analyse du résidu par RMN conduit à une composition *anti/syn* de 49/51.

Détermination des structures des diastéréoisomères 31

L'oxodithioester 31 a été préparé par addition de l'énethiolate lithié du propanedithioate de méthyle 1 avec la pentène-3 one-2 26 à -40°C. Il a été enrichi par chromatographie liquide avec un mélange cyclohexane acétate d'éthyle 80/20. Le composé 31 obtenu a été analysé par RMN ¹H. Le rapport des diastéréoisomères est d'environ 85/15.

Diméthyl-2,3 oxo-5 hexanoate de méthyle 46 (*anti* majoritaire). A une solution d'oxodithioester 31 (500 mg ; 2,63 mmol) dans du méthanol anhydre (40 cm³) on ajoute le trifluoroacétate mercurique (2,240 g ; 5,26 mmoles). On laisse agir pendant 10 mn puis on extrait avec de l'éther et on sèche sur sulfate de magnésium. On obtient l'ester 46 (315 mg). Rdt = 70 %. La RMN ¹³C révèle la présence de deux diastéréoisomères *anti* et *syn* dans la proportion de 86/14 (signaux de Me en 2 et 3). RMN ¹H : 0,87 (d, J = 7 Hz, Me en 3 de l'*anti*) ; 1,08 (d, J = 6 Hz, Me en 2 de l'*anti*) ; 2,04 (s, Me-C=O de l'*anti* et du *syn*) ; 3,60 (s, MeO de l'*anti* et du *syn*). IR (CCl₄) : 1720 cm⁻¹ (C=O) ; 1740 cm⁻¹ (CO₂Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,3 (*syn*) ; 13,9 (*anti*) ; 16,9 (*syn*) ; 17,3 (*anti*) ; 30,4 (*anti*) ; 31,9 (*anti*) ; 43,9 (*anti*) ; 47,8 (*anti*) ; 48,4 (*syn*) ; 51,4 (*anti*) ; 175,8 (*anti* et *syn*) ; 207,7 (*anti* et *syn*).

Acétoxy-4 diméthyl-2,5 butanoate de éthyle 47 (*anti* majoritaire). On prépare une solution d'acide trifluoropercétique en ajoutant doucement de l'anhydride trifluoroacétique (1,788 g ; 13,7 mmol) à un

mélange d'eau oxygénée à 30 % (480 microlitres ; 4,125 mmol) et de dichlorométhane (570 microlitres) refroidi à 0°C. On agite le mélange durant 10 mn. On ajoute l'oxoester **46** (213 mg ; 1,24 mmol). On laisse réagir 1 h à 0°C. On extrait avec du dichlorométhane et on lave avec une solution aqueuse d'hydrogénéocarbonate de sodium puis de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée. On obtient le diester **47** (142 mg ; 0,75 mmol). Rdt = 61 %. La RMN ¹³C indique la présence de deux diastéréoisomères *anti* et *syn* dans le rapport 85/15 (signaux de OCH₂). RMN ¹H : 0,92 (d, J = 7 Hz, Me en 3 de l'*anti*) ; 1,10 (d, J = 7 Hz, Me en 2 de l'*anti*) ; 1,96 (s, Me-C=O) ; 3,60 (s, MeO) ; 3,94 (d, J = 6 Hz, CH₂O). IR (CCl₄) : 1710 cm⁻¹ (CO₂Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,1 (*anti*) ; 14,7 (*anti*) ; 20,8 (*anti*) ; 35,0 (*syn*) ; 35,8 (*anti*) ; 41,9 (*anti*) ; 51,4 (*anti*) ; 66,7 (*anti*) ; 83,3 (*syn*) ; 170,9 (*anti* et *syn*) ; 175,7 (*anti* et *syn*).

Diméthyl-2,3 butanediol-1,4 48 (*anti* majoritaire). On ajoute goutte à goutte une solution de diester **47** (102 mg ; 0,54 mmol) dans l'éther (0,5 cm³) à une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (41 mg ; 1,08 mmol) dans l'éther (4 cm³) à la température ambiante. On agite le mélange durant une période de 30 mn. On ajoute doucement du sulfate de sodium légèrement humide jusqu'à obtention d'un précipité homogène qui se rassemble sur les parois du ballon. Après séparation de la solution étherée limpide on lave le précipité à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées après filtration sur Célite. On obtient ainsi le diol **48** brut (62 mg ; 0,52 mmol). Rdt quantitatif. La RMN ¹³C montre la présence des deux diastéréoisomères *anti* et *syn* dans la proportion de 85/15 (signaux de CH). RMN ¹H : 0,94 (d, J = 6 Hz, 2 Me) ; 3,5 (d, J = 6 Hz, 2 CH₂) ; 4,74 (s, OH). IR (CCl₄) : 3260 cm⁻¹ (OH) ; RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,6 (*anti*) ; 13,7 (*anti*) ; 37,9 (*syn*) ; 38,8 (*anti*) ; 65,6 (*anti*) ; 66 (*syn*). Masse : 55 (52) ; 58 (21) ; 70 (100) ; 71 (17) ; 99 (17) ; pic parent absent. On attribue la configuration *anti* au diastéréoisomère majoritaire par comparaison avec les diols suivants obtenus par réduction des acides diméthyl-2,3 succiniques *méso* (*anti*) et DL (*syn*).

Acide diméthyl-2,3 succinique 49 *méso* (ou *anti*). La stéréochimie du composé commercial (Aldrich) a été contrôlée par RMN ¹³C (acétone hexadeutériée). Il présente les signaux suivants : 15,4 ; 43,0 ; 176,0. Ils sont analogues à ceux du spectre décrit dans la littérature (50, 51).

Réduction de l'acide diméthyl-2,3 succinique méso 49 en diol 48 méso (ou anti). La réaction est réalisée sur une échelle de 2,053 mmol avec LiAlH₄ dans l'éther. On isole le diol **48 anti** (60 mg ; 0,508 mmol). Rdt = 25 %. RMN ¹H : 0,90 (d, J = 7 Hz, Me en 2 et 3) ; 3,72 (d, J = 6 Hz, CH₂ en 1 et 4) ; 5 (se, OH). RMN ¹³C : 13,6 ; 38,8 ; 65,7. IR (CCl₄) : 3260 cm⁻¹ (OH). Masse : 18 (26) ; 31 (45) ; 41 (56) ; 45 (48) ; 55 (63) ; 58 (32) ; 69 (20) ; 70 (100) ; pic parent absent.

Acide diméthyl-2,3 succinique 50 DL (ou *syn*). Le composé vendu par Aldrich comme étant un mélange d'acides DL et *méso* a été analysé par RMN ¹³C (acétone hexadeutériée). Nous avons observé uniquement les signaux de l'isomère DL (49, 50) : RMN ¹³C : 13,6 ; 41,9 ; 177,3.

Réduction de l'acide diméthyl-2,3 succinique DL 50 en diol 48 DL (ou syn). La réaction est réalisée sur une échelle de 2,053 mmol avec LiAlH₄ dans l'éther. On isole le diol **48 syn** (58 mg, 0,491 mmol). Rdt = 24 %. RMN ¹H : 0,91 (m, Me en 2 et 3) ; 1,80 (m, CH en 2 et 3) ; 3,58 (m, CH₂) ; 4,28 (se, OH). RMN ¹³C : 13,8 ; 38,0 ; 66,2. IR (CCl₄) : 3360 cm⁻¹ (OH). Masse 31 (27) ; 41 (45) ; 43 (41) ; 55 (53) ; 70 (58) ; 71 (13) ; 83 (15) ; 89 (100) ; pic parent absent.

Références bibliographiques

1. Barrett A. G. M., Graboski G. G., *Chem. Rev.*, 1986, **86**, 751-762.
2. Yamaguchi M., Tsukamoto M., Tanaka S., Hirao I., *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 5661-5664.
3. Corey E. J., Peterson R. T., *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 5025-5028.
4. Mulzer J., Chucholowski A., Lammer O., Jibril I., Huttner G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 869-871.
5. Stefanovsky Y. N., Gospodova T., Viteva L., *Tetrahedron*, 1986, **42**, 5355-5362.
6. Enders D., Rendenbach B. E. M., *Tetrahedron*, 1986, **42**, 2235-2242.
7. Enders D., Papadopoulos K., Rendenbach B. E. M., Appel R., Knoch F., *Tetrahedron Lett.*, 1986, **30**, 3491-3494.

8. Tomioka K., Yasuda K., Koga K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1345-1346.
9. Kawai M., Onaka M., Izumi Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1203-1204.
10. Heathcock C. H., Norman M. H., Uehling D. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 2797-2799.
11. Heathcock C. H., Henderson M. A., Oare D. A., Sanner M. A., *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3019-3022.
12. Heathcock C. H., Oare D. A., *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3022-3024.
13. Mukaiyama T., Tamura M., Kobayashi S., *Chem. Lett.*, 1986, 1017-1020.
14. Mukaiyama T., Tamura M., Kobayashi S., *Chem. Lett.*, 1986, 1817-1820.
15. Mukaiyama T., Tamura M., Kobayashi S., *Chem. Lett.*, 1987, 743-746.
16. Yura T., Iwasawa N., Mukaiyama T., *Chem. Lett.*, 1987, 791-794.
17. Goasdoué C., Goasdoué N., Gaudemar M., *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 537-540.
18. Bertrand J., Gorrichon L., Maroni P., *Tetrahedron*, 1984, **20**, 4127-4140.
19. Baradel A.-M., Dreux J., Longera Y., Laszlo P., Rivière H., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1966, 3543-3548.
20. Metzner P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 335-336.
21. Metzner P., Rakotonirina R., *Tetrahedron*, 1985, **41**, 1289-1298.
22. Berrada S., Metzner P., Rakotonirina R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1985, 881-890.
23. Berrada S., Metzner P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1986, 817-821.
24. Metzner P., Rakotonirina R., *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 4203-4206.
25. Berrada S., Metzner P., *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 409-412.
26. Berrada S., Désert S., Metzner P., *Tetrahedron*, 1988, **44**, 3575-3586.
27. Beslin P., Metzner P., Vallée Y., Vialle J., *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 3617-3620.
28. Beslin P., Vallée Y., *Tetrahedron*, 1985, **41**, 2691-2705.
29. Kpegba K., Metzner P., Rakotonirina R., *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 1505-1508.
30. Villemin D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 870.
31. Evans D. A., dans, "Asymmetric Synthesis", Morrison J. D., Academic Press, New-York, 1984, Vol. 3, Part B, p. 1-110.
32. Masamune S., Ali S. A., Snitman D. L., Garvey D. S., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1980, **19**, 557-558.
33. Masamune S., Kamata S., Schilling W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 3515-3516.
34. Bartlett P. A., *Tetrahedron*, 1980, **36**, 2-72.
35. Thuillier A., *Phosphorus Sulfur*, 1985, **23**, 253.
36. House H. O., Respass W. L., Whitesides G. M., *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 3128-3141.
37. Ramirez F., Dershowitz S., *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 41-45.
38. Font J., De March P., *Tetrahedron*, 1981, **37**, 2391-2396.
39. Fones W. S., *Org. Synth.*, 1952, **32**, 54-55.
40. Beiner J.-M., Thuillier A., *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, 1972, **274**, 642-645.
41. Davy H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 457-458.
42. Davy H., Metzner P., *J. Chem. Res.*, 1985, (S) 272; (M) 2701-2712.
43. Bost R. W., Shealy O. L., *J. Org. Chem.*, 1951, **73**, 24-25.
44. Beslin P., Dlubala A., résultats à paraître.
45. Marvel C. S., De Radzitzky P., Brader J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5997-5999.
46. Davy H., Metzner P., *Chem. Ind. (London)*, 1985, 824.
47. Seebach D., Pohmakotr M., *Tetrahedron*, 1981, **37**, 4047-4058.
48. Schuijij P. J. W., Brandsma L., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1968, **87**, 929-939.
49. Gosselin P., Masson S., Thuillier A., *Tetrahedron Lett.*, 1978, 2715-2716.
50. Hasan M., *Org. Magn. Reson.*, 1980, **14**, 309-311.
51. Ernst L., Trowitzsch W., *Chem. Ber.*, 1974, **107**, 3771-3779.