



Synthèse de CF -carbasucres par cyclisation radicalaire et application à la synthèse d'analogues de glycoconjugués à visée thérapeutique

Gaëlle Fourrière

► To cite this version:

Gaëlle Fourrière. Synthèse de CF -carbasucres par cyclisation radicalaire et application à la synthèse d'analogues de glycoconjugués à visée thérapeutique. Autre. INSA de Rouen, 2010. Français. NNT : 2010ISAM0026 . tel-00559649

HAL Id: tel-00559649

<https://theses.hal.science/tel-00559649>

Submitted on 26 Jan 2011

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

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



Thèse

Présentée par

Gaëlle FOURRIERE

Pour l'obtention du

Doctorat ès Sciences

Spécialité : chimie organique

**Synthèse de CF_2 -carbasucres par cyclisation
radicalaire et application à la synthèse
d'analogues de glycoconjugués à visée
thérapeutique**

Soutenue le 29 novembre 2010

Rapporteurs :

Pr. Louis Fensterbank, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Dr. Frédéric Leroux, Directeur de Recherche CNRS, ECPM Strasbourg.

Examineurs :

Pr. Matthieu Sollogoub, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Pr. Jean-Charles Quirion, Professeur à l'INSA de Rouen.

Dr. Eric Leclerc, Chargé de recherche CNRS, INSA Rouen.

COBRA - CNRS UMR 6014, rue Lucien Tesnière, 76130 Mont-Saint-Aignan.

Remerciements

Je souhaite exprimer ma gratitude à Monsieur Louis Fensterbank, professeur à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris, Monsieur Frédéric Leroux, directeur de recherche CNRS à l'ECPM de Strasbourg, et Monsieur Matthieu Sollogoub, professeur à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail.

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire d'Hétérochimie Organique de l'Institut de Recherche en Chimie Organique Fine (IRCOF, UMR CNRS 6014 COBRA) sous la direction du Professeur Jean-Charles Quirion. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour m'avoir permis d'effectuer cette thèse.

Je remercie également le Docteur Eric Leclerc, chargé de recherche CNRS, pour avoir suivi mon travail durant ces trois années, ainsi que pour sa disponibilité, sa pédagogie et sa bonne humeur.

Je désire aussi remercier le Docteur Jérôme Lalot, ancien post-doctorant au laboratoire qui était à la base de ce projet, ainsi que Nathalie Van Hijfte, Bruno Fragnet et Julien Korac, anciens stagiaires au laboratoire qui ont contribué à l'avancement de ce sujet de recherche.

Un grand merci également au personnel du Laboratoire de Chimie et Biologie Structurale de Rouen, et en particulier au Professeur Hassan Oulyaldi, au Docteur Pedro Lameiras, et au Docteur Gaël Coadou pour avoir participé à ce projet en effectuant les analyses structurales des produits relatifs à ce sujet de recherche.

Je remercie le personnel de l'IRCOF, particulièrement le Docteur Anthony Romieu et Laëtitia Bailly pour les analyses de masse, Annick Leboisselier pour les analyses élémentaires, Elisabeth Roger pour les analyses par infrarouge, Jean-Luc Lecat pour la gestion du laboratoire, Roland Viallon pour la réparation de verrerie, et Laurent Croguennoc pour l'informatique.

Je tiens également à remercier mes différents collègues de laboratoire pour leur sympathie et les bons moments passés en leur compagnie. Un merci tout particulier à Guillaume, Sophie, Camille, Emilie et Johan, et un merci encore plus spécial pour Virgile.

Sommaire

Liste des abréviations.....	1
1 Introduction	5
1.1 Les carbohydrates et les glycoconjugués : un rôle crucial dans de nombreuses fonctions biologiques.....	6
1.2 Le fluor et son utilisation en chimie médicinale	9
1.2.1 Propriétés de l'élément fluor.....	10
1.2.2 La liaison C-F.....	10
1.2.3 Effet du fluor sur la réactivité des molécules organiques	11
1.2.4 Le groupement CF ₂ comme mime d'un oxygène	12
1.2.5 Utilisation de groupements fluorés pour moduler les propriétés pharmacologiques de molécules bioactives.....	13
1.2.6 Le fluor : intérêt industriel	14
1.3 Les glycomimétiques fluorés métaboliquement stables : état de l'art.....	15
1.3.1 Les C-glycosides et les carbasucres non-fluorés.....	15
1.3.2 Les C-glycosides et les carbasucres fluorés.....	19
1.3.2.1 Les analogues de nucléosides fluorés sur le squelette osidique.....	19
1.3.2.2 Les CF ₂ -glycosides : travaux du laboratoire	21
1.3.2.3 Synthèse de carbasucres fluorés : précédents	24
1.3.2.4 Synthèse de CF ₂ -carbasucres : stratégie envisagée	26
2 Synthèse de 5-désoxy-CF₂-carbasucres.....	31
2.1 Synthèse d'aldéhydes dérivés de sucres	31
2.1.1 Bibliographie	31
2.1.2 Synthèse des aldéhydes	33
2.1.2.1 Aldéhydes dérivés de D-ribose	34
2.1.2.2 Aldéhydes dérivés de D-xylose.....	36
2.1.2.3 Aldéhydes dérivés de D-arabinose	36
2.1.2.4 Aldéhydes dérivés de D-glucose.....	37
2.2 Addition de PhSeCF₂TMS sur les aldéhydes obtenus.....	38
2.2.1 Bibliographie	38
2.2.1.1 Réactifs de fluoration pour la construction d'un groupement gem-difluoré.....	38

2.2.1.2	Insertion du groupement <i>gem</i> -difluoré par addition d'un synthon fluoré....	40
2.2.1.3	Synthèse et réactivité des [difluoro(phénylchalcogéno)méthyl]triméthylsilanes	45
2.2.2	Addition de [difluoro(phénylséléno)méthyl]triméthylsilane sur des aldéhydes insaturés	49
2.2.2.1	Synthèse de PhSeCF ₂ TMS et recherche des conditions optimales d'addition.....	49
2.2.2.2	Synthèse d'alcools α- <i>gem</i> -difluorés dérivés de sucres et diastéréosélectivité	51
2.3	Cyclisation radicalaire 5-exo-trig : obtention de 5-désoxy-CF₂-carbasucres...	53
2.3.1	Bibliographie	53
2.3.2	Cyclisation radicalaire en conditions réductrices : obtention de 5-désoxy-CF ₂ - carbasucres.....	57
2.4	Etude des configurations relatives des 5-désoxy-CF₂-carbasucres obtenus et interprétation.....	60
2.4.1	Détermination des configurations relatives	60
2.4.2	Etude de la diastéréosélectivité de la cyclisation radicalaire 5-exo-trig.....	63
2.4.3	Etude de la diastéréosélectivité de l'addition de PhSeCF ₂ TMS sur des aldéhydes α-chiraux.....	66
2.5	Essais d'introduction de thymine sur l'alcool anomérique des 5-désoxy-CF₂- carbasucres.....	69
2.6	Conclusions.....	71
3	Vers la synthèse de CF₂-carbasucres	75
3.1	Synthèse de CF₂-carbasucres via une cyclisation radicalaire 5-exo-dig	76
3.1.1	Bibliographie	76
3.1.1.1	Synthèse des aldéhydes insaturés.....	76
3.1.1.2	Hydroboration-oxydation	78
3.1.2	Synthèse de l'analogue CF ₂ -carbocyclique du 1-O-acétyl-2,3-di-O-benzyl-D- arabinose	81
3.1.2.1	Synthèse de l'aldéhyde substrat pour l'addition de PhSeCF ₂ TMS.....	81
3.1.2.2	Addition de PhSeCF ₂ TMS sur le (2S,3R)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-ynal..	83
3.1.2.3	Cyclisation radicalaire 5-exo-dig en conditions réductrices.....	85
3.1.3	Synthèse de l'analogue CF ₂ -carbocyclique du D-arabinose	86
3.1.3.1	Synthèse du 1,1-difluoro-5-méthylènegclopentane-2,3,4-triol	86
3.1.3.2	Essais d'hydroboration-oxydation du difluorocyclopentane 79.....	87

3.2 Synthèse de CF₂-carbasucres via une cyclisation radicalaire 5-exo-trig avec transfert de groupe	89
3.2.1 Bibliographie	89
3.2.2 Essais de cyclisation radicalaire avec transfert de groupement phénylsélénium	94
3.3 Synthèse de CF₂-carbasucres via une cyclisation radicalaire 5-exo-trig de vinylsilanes	96
3.3.1 Bibliographie	96
3.3.2 Essais de métathèse de vinylsilanes sur les produits de l'addition de PhSeCF ₂ TMS	99
3.4 Synthèse de CF₂-carbasucres via une cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions oxydantes	100
3.4.1 Bibliographie	100
3.4.2 Essais de cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions oxydantes	103
3.5 Conclusions	106
4 Synthèse de 2-amino-CF₂-carbasucres	111
4.1 Synthèse des tert-butanesulfinylimines et addition de PhSeCF₂TMS	112
4.1.1 Synthèse des tert-butanesulfinylimines	112
4.1.2 Addition de PhSeCF ₂ TMS sur des tert-butanesulfinylimines	113
4.2 Cyclisation radicalaire en conditions réductrices et diastéréosélectivité	115
4.2.1 Cyclisation radicalaire 5-exo-trig et 5-exo-dig en conditions réductrices	115
4.2.2 Etude de la configuration relative des produits de cyclisation	117
4.3 Essai d'insertion d'uracile sur les 2-amino-5-désoxy-CF₂-carbasucres	117
4.4 Conclusions	119
5 Conclusion et perspectives	123
5.1 Conclusion	123
5.2 Perspectives	124
6 Experimental section	129
6.1 General methods	129
6.2 Synthesis of 5-deoxy-CF₂-carbasugars	130
6.2.1 Use of benzyl protecting groups: synthesis of the 5-iododerivatives	130
6.2.2 Methylation and iodation of sugars	132
6.2.3 Protection of secondary alcohols	133
6.2.4 Preparation of the aldehydes	135

6.2.5	<i>Addition of PhSeCF₂TMS on aldehydes and deprotection of TMS</i>	137
6.2.6	<i>Procedures for the acetylation reactions</i>	146
6.2.7	<i>General procedure for radical cyclisation under reductive conditions</i>	152
6.3	<i>5-exo-dig radical cyclisation and synthesis of the precursors</i>	157
6.3.1	<i>Synthesis of benzyl derivatives</i>	157
6.3.2	<i>Synthesis of isopropylidene derivatives</i>	165
6.4	<i>Radical cyclisation using TEMPO as a trapping agent</i>	172
6.5	<i>Synthesis of 2-amino-CF₂-carbasugars derivatives</i>	173
6.5.1	<i>Synthesis of tert-buthanesulfinylimines</i>	173
6.5.2	<i>Addition of PhSeCF₂TMS on tert-buthanesulfinylimines</i>	176
6.5.3	<i>Cleavage of the chiral auxiliary and acetylation</i>	178
6.5.4	<i>Radical cyclisation</i>	180

Liste des abréviations

Ac : acétyle

ADN : acide désoxyribonucléique

ADP : adénosine diphosphate

AIBN : azobisisobutyronitrile

Alk : alkyle

ARN : acide ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butyloxycarbonyle

Bz : benzoyle

CAN : nitrate de cérium et d'ammonium

CCM : chromatographie sur couche mince

COD : cyclooctadiène

DEAD : azadicarboxylate de diéthyle

DIAD : azadicarboxylate de diisopropyle

DMAP : diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide

DMP : Dess-Martin periodinane

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppb : 1,4-bis(diphénylphosphino)butane

dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

E1_{CB} : élimination monomoléculaire par condensation basique

ee : excès énantiomérique

équiv. : équivalents

Et : éthyle

FDA : food and drug administration

FDG : 2-fluor-2-déoxy-D-glucose

HOMO : plus haute orbitale moléculaire occupée (highest occupied molecular orbital)

IBX : acide 2-iodoxybenzoïque

***i*-Pr** : *iso*-propyle

LAH : hydrure de lithium et d'aluminium

LHMDS : lithium bis(triméthylsilyl)amide

LUMO : plus basse orbitale moléculaire vacante (lowest unoccupied molecular orbital)

***m*-CPBA** : acide méta-chloroperbenzoïque
Me: méthyle
MOM: éther méthoxyméthylque
Ms : mésyle
MS : tamis moléculaire
***n*-Bu** : *n*-butyle
NMO: *N*-méthylmorpholine-*N*-oxide
NOESY : nuclear overhauser enhancement spectroscopy
Nu : nucléophile
Ph : phényle
***p*-Tol**: *para*-toluidine
r.d. : rapport diastéréomérique
rdt : rendement
RMN : résonance magnétique nucléaire
S_N1 : substitution nucléophile monomoléculaire
S_N2 : substitution nucléophile bimoléculaire
SOMO : orbitale moléculaire occupée par un seul électron (singly occupied molecular orbital)
TA : température ambiante
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBAT : triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium
TBDMS/TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS : *tert*-butyldiphénysilyle
***t*-Bu** : *tert*-butyle
TEMPO : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl
Tf : triflate
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TIBAL : triisobutylaluminium
TIPS : triisopropylsilyl
TMAF : fluorure de tétraméthylammonium
TMS : triméthylsilyle
Tr : trityle
Ts : tosyle
UV : ultra-violet
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
vit. : vitamine
9-BBN : 9-borabicyclo(3.3.1)nonane

Introduction

1 Introduction

L'introduction d'atomes de fluor dans des biomolécules ou dans des molécules synthétiques possédant des activités biologiques importantes a fait l'objet d'intenses efforts de recherche depuis deux ou trois décennies. Les propriétés uniques du fluor (taille, électronégativité) et de la liaison C-F (énergie, longueur) permettent en effet de moduler considérablement les propriétés biologiques de ces molécules (affinité avec le récepteur, stabilité métabolique, vectorisation) tout en minimisant les modifications structurales.

D'autre part, les *O*-glycoconjugués, et d'une manière générale les dérivés glycosidiques, ont suscité un engouement équivalent dans le domaine de l'identification de nouveaux principes actifs. En effet, leur implication dans de nombreux processus biologiques, comme la reconnaissance intercellulaire ou les réponses immunitaires, leur confère des propriétés inédites et une efficacité vis-à-vis d'un large spectre de pathologies. Cependant, ces remarquables propriétés sont grevées par la médiocre stabilité *in vivo* des *O*-glycoconjugués (coupure du lien osidique). La conception de glycomimétiques non hydrolysables afin de stabiliser ces structures tout en conservant leur activité originale se révèle donc cruciale.

Parmi les analogues envisageables, les *C*-glycosides et les carbasucres ont particulièrement retenu notre attention. Le remplacement d'un atome d'oxygène de la fonction acétalique par un lien carboné (CH_2) assure en effet une grande stabilité chimique et enzymatique. Cependant, il nous a paru judicieux d'envisager l'utilisation du groupement CF_2 comme mime de l'oxygène, l'électronégativité des atomes de fluor devant assurer une meilleure équivalence entre les deux groupements.

Les travaux réalisés au laboratoire ont en premier lieu porté sur la synthèse et l'utilisation des CF_2 -glycosides comme glycomimétiques. Le potentiel de ces *C*-glycosides fluorés dans le cadre d'applications pharmaceutiques ou cosmétiques nous a incités à envisager l'autre aspect de cette stratégie, à savoir le développement de CF_2 -carbasucres comme nouveaux glycomimétiques fluorés. En effet, les CH_2 -carbasucres classiques ont été largement utilisés comme inhibiteurs de glycosidases ou glycosyltransférases et l'obtention de nouveaux glycomimétiques fluorés permettrait peut-être d'en élargir le champ d'application. La synthèse et l'évaluation de cibles thérapeutiques potentielles permettront de plus de comparer ces nouveaux glycomimétiques à ceux obtenus dans le cadre du premier axe de recherche.

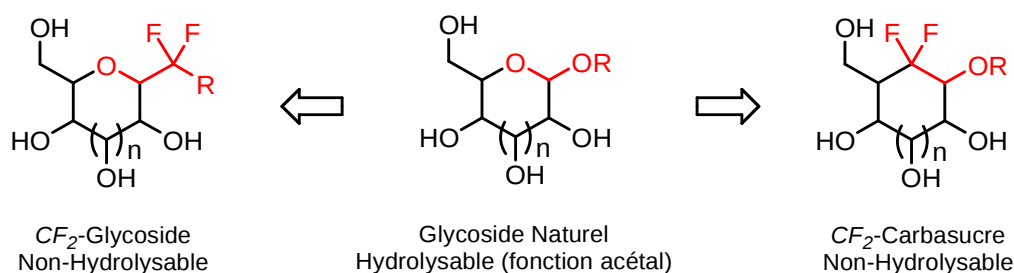


Schéma 1.1 : Analogues fluorés de glycosides

Afin de mieux comprendre le contexte de cette étude, les carbohydrates et leur rôle dans diverses fonctions biologiques seront présentés, ainsi que les différentes propriétés du fluor et son utilisation en chimie médicinale. Les précédents bibliographiques sur les glycomimétiques fluorés et leur synthèse seront ensuite discutés, puis la stratégie de synthèse que nous envisageons pour l'obtention de CF₂-carbasucres sera exposée.

1.1 Les carbohydrates et les glycoconjugués : un rôle crucial dans de nombreuses fonctions biologiques

Les sucres, ou carbohydrates, sont parmi les composés naturels complexes les plus répandus et jouent un rôle très important dans de très diverses fonctions biologiques. Les fonctions énergétiques (transport, stockage, production par le biais de polysaccharides type amidon ou glycogène) et structurelles (cellulose chez les végétaux et chitine chez les arthropodes) sont largement connues. L'utilisation des carbohydrates issus de l'agriculture pour la production industrielle d'énergie connaît également un nouvel essor dans le cadre des efforts de remplacement des énergies fossiles. Mais c'est surtout à l'échelle de la biologie moléculaire que les fonctions des composés glycosidiques se multiplient, notamment par le biais de leur conjugaison avec des protéines ou des lipides et ce, bien au delà de leur participation bien connue à la transmission de l'information génétique (structure des nucléosides composant l'ADN et l'ARN). D'une manière générale, la partie saccharidique des glycoprotéines permet de moduler les propriétés physico-chimiques ou dynamiques intrinsèques des protéines correspondantes. Les glycolipides qui sont présents sur la membrane cellulaire peuvent également jouer un rôle dans la perméabilité cellulaire. Plus spécifiquement, les glycosides composant les glycoconjugués jouent un rôle majeur dans les processus de reconnaissance inter-cellulaire et notamment dans le fonctionnement du système immunitaire. Les membranes cellulaires présentent en effet sur leur surface des

glycoprotéines complexes dont la partie saccharidique peut constituer le motif antigénique, ou bien peut être simplement reconnue par des récepteurs spécifiques appelés lectines.

Cette implication dans de nombreux processus biologiques confère bien sûr aux glycoconjugués un potentiel thérapeutique élevé.¹ Certaines structures glycopeptidiques ou glycolipidiques jouent un rôle important et constituent des cibles thérapeutiques de choix dans des domaines aussi variés que les dérèglements immunologiques (notamment le traitement de certaines maladies auto-immunes), les atteintes dermatologiques, certaines atteintes virales ou infectieuses et quelques types de cancer. A titre d'exemple, certains antigènes caractéristiques de cellules cancéreuses (tel l'antigène T_N) ont suscité de nombreux travaux depuis une vingtaine d'années.² Les glycosphingolipides (GSL) sont également un sujet d'étude très prisé, tant cette famille de molécules est impliquée ou révèle des propriétés intéressantes dans de nombreux types de pathologies.³ Les α -galactosylcéramides, une sous-famille de GSL, ont par exemple montré des propriétés immunorégulatrices et immunostimulantes remarquables et une activité surprenante à l'égard de certains types de cancer, de maladies infectieuses et de maladies auto-immunes.^{4,5} Ces glycolipides, pourtant extraits d'éponges et absents chez les mammifères, sont exceptionnellement bien reconnus par certaines cellules du système immunitaire humain et animal (cellules iNKT) et déclenchent des processus de régulation ou de stimulation aux effets notables.⁶

¹ (a) *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 2nd ed.; Lindhorst, T. K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002. (b) *Carbohydrate-Based Drug Discovery*; Wong, C.-H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003.

² (a) Keding, S. J.; Danishefsky, S. J. Synthetic Carbohydrate Vaccines. In *Carbohydrate-Based Drug Discovery*; Wong, C.-H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003; Vol. 1, pp 381. (b) Danishefsky, S. J.; Allen, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 836. (c) Dziadek, S.; Hobel, A.; Schmitt, E.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7630. (d) Buskas, T.; Ingale, S.; Boons, G.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5985.

³ Wennekes, T.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Boot, R. G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Aerts, J. M. F. *G. Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8848.

⁴ (a) Natori, T.; Morita, M.; Akimoto, K.; Koezuka, Y. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2771. (b) Morita, M.; Motoki, K.; Akimoto, K.; Natori, T.; Sakai, T.; Sawa, E.; Yamaji, K.; Koezuka, Y.; Kobayashi, E.; Fukushima, H. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2176. (c) Giaccone, G.; Punt, C. J. A.; Ando, Y.; Ruijter, R.; Nishi, N.; Peters, M.; von Blomberg, B. M. E.; Scheper, R. J.; van der Vliet, H. J. J.; van den Eertwegh, A. J. M.; Roelvink, M.; Beijnen, J.; Zwierzina, H.; Pinedo, H. M. *Clin. Cancer Res.* **2002**, 8, 3702.

⁵ (a) Grubor-Bauk, B.; Simmons, A.; Mayrhofer, G.; Speck, P. G. *J. Immunol.* **2003**, 170, 1430. (b) Nieuwenhuis, E. E.; Matsumoto, T.; Exley, M.; Schleipman, R. A.; Glickman, J.; Bailey, D. T.; Corazza, N.; Colgan, S. P.; Onderdonk, A. B.; Blumberg, R. S. *Nat. Med.* **2002**, 8, 588. (c) Hong, S.; Wilson, M. T.; Serizawa, I.; Wu, L.; Singh, N.; Naidenko, O. V.; Miura, T.; Haba, T.; Scherer, D. C.; Wei, J.; Kronenberg, M.; Koezuka, Y.; Van Kaer, L. *Nat. Med.* **2001**, 7, 1052.

⁶ Kronenberg, M. *Annu. Rev. Immunol.* **2005**, 23, 877.

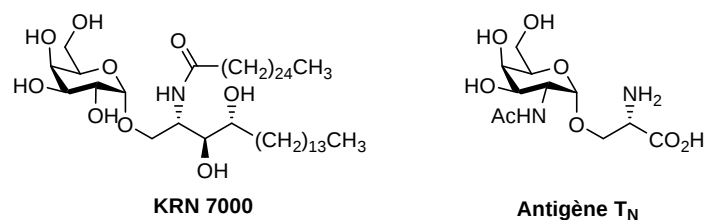


Figure 1.1 : Exemples de principes actifs O-glycoconjugués

Parmi les glycoconjugués à fort potentiel thérapeutique, on peut également citer les nucléosides et leurs analogues. Ces molécules sont en effet utilisées dans le traitement de diverses pathologies virales (herpès, hépatite B ou VIH) et cancéreuses. Ces espèces agissent en inhibant la biosynthèse des acides nucléiques cellulaires (antitumoraux) ou viraux (antiviraux) *via* l'un de leurs métabolites mono, di ou triphosphorylé par des kinases cellulaires.⁷ Par exemple, la 1-β-D-arabinofuranosyladénine (Vidarabine), analogue de l'adénosine dans lequel le motif D-ribose est remplacé par un D-arabinose, est un antiviral utilisé entre autres dans le traitement de l'herpès.⁸ En effet, sa forme triphosphate se fixe sur la polymérase virale à la place du nucléoside naturel, et inhibe donc la synthèse de l'ADN viral. Un autre analogue de nucléoside utilisé cette fois comme antimétabolique est la 1-β-arabinofuranosylcytosine (Cytarabine), analogue de la cytidine où le motif D-ribose est remplacé par un motif D-arabinose. Celui-ci est un agent de chimiothérapie utilisé notamment dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë.⁹ Par ailleurs, le premier médicament approuvé dans le traitement du sida est également un analogue de nucléoside : la Zidovudine ou azidothymidine (AZT). Il s'agit d'un analogue de la thymidine dans laquelle le groupement alcool en 3' du désoxyribose a été remplacé par un groupement azoture. Sa première synthèse a été publiée en 1964 par Horwitz,¹⁰ puis la substance a été brevetée en 1985 par la firme Burroughs Wellcome (actuellement GlaxoSmithKline), et son utilisation contre le VIH en trithérapie fut approuvée par la FDA en 1987. Il s'agit d'un antirétroviral, dont la forme triphosphate inhibe la transcriptase inverse, enzyme qui est employée par le VIH pour synthétiser un brin d'ADN à partir de son ARN, cet ADN étant le précurseur de la réplication du VIH dans la cellule.¹¹ Cette molécule est commercialisée sous le nom de Retrovir®, et également en association avec d'autres molécules sous le nom de Combivir® ou Tritivir®.

⁷ (a) Mathé, C.; Gosselin, G. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 276. (b) Matsuda, A.; Sasaki, T. *Cancer Sci.* **2004**, *95*, 105.

⁸ (a) Maitre, S.; Cossentin, S. *Mol. Biol. Res.* **2006**, 11, 270. (b) Matsuda, A.; Sasaki, T. *Cancer Sci.* **2004**, 95, 100. (c) Shen, W.; Kim, J.-S.; Kish, P.E.; Zhang, J.; Mitchell, S.; Gentry, B.G.; Breitenbach, J.M.; Drach, J.C.; Hilfinger, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 792.

⁹ Liu, B.; Cui, C.; Duan, W.; Zhao, M.; Peng, S.; Wang, L.; Liu, H.; Cui, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3596.

¹⁰ Horwitz, J. P.; Chua, J.; Noel, M. J. *Org. Chem.* **1964**, 29, 2076.

¹¹ Mitsuya, H.; Yarchoan, R.; Broder, S. *Science* **1990**, 249, 1533.

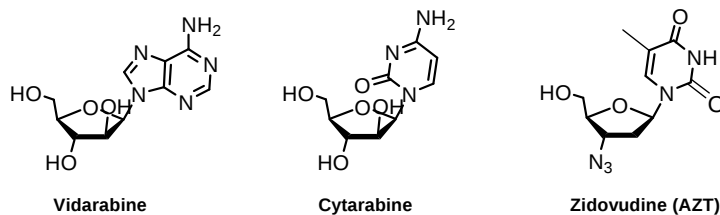


Figure 1.2 : Principes actifs nucléosidiques

Malgré ces nombreuses applications potentielles, l'utilisation des glycoconjugués comme agents thérapeutiques est limitée par deux inconvénients majeurs. Le premier concerne la synthèse de ces composés qui, dans le cas de structures polysaccharidiques complexes, peut se révéler longue et fastidieuse malgré les progrès notables faits dans ce domaine depuis quelques années. Mais la limitation la plus importante demeure la faible stabilité métabolique de ces structures et par conséquent une biodisponibilité souvent trop médiocre pour une utilisation thérapeutique efficace. Les glycosidases et les glycanases présentes en milieu biologique ont en effet pour fonction de couper le lien osidique reliant la partie saccharidique à l'aglycone, ce qui aboutit généralement à une perte totale de l'information biologique ou immunogénique.

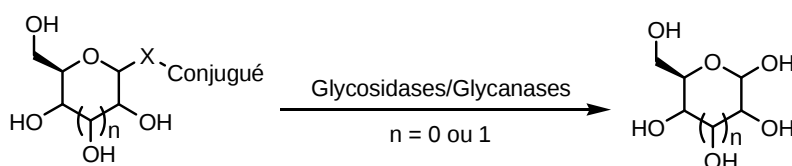


Schéma 1.2 : Hydrolyse de glycoconjugués *in vivo*

Le concept de glycomimétisme est alors apparu pour qualifier les composés pouvant remplacer les glycosides naturels et présentant l'avantage d'une structure plus simple, d'une synthèse plus aisée ou d'une meilleure stabilité métabolique (idéalement, les trois à la fois) tout en conservant leur activité biologique.¹²

1.2 Le fluor et son utilisation en chimie médicinale

Ces dernières années le nombre de publications ayant trait aux molécules organiques fluorées s'est considérablement accru.¹³ Cet enthousiasme s'explique par la reconnaissance

¹² Sears, P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2300.

¹³ Shimizu M.; Hiyama T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 214.

de l'impact du fluor sur l'activité biologique des molécules.¹⁴ En effet les propriétés pharmacocinétiques et dynamiques des composés bioactifs sont modulées par l'introduction du fluor du fait des modifications structurales et électroniques intéressantes qu'il apporte. Pour mieux comprendre l'intérêt de la fluoration de composés biologiques, la présentation des propriétés physicochimiques de cet élément est nécessaire.¹⁵ Nous montrerons donc les caractéristiques de l'élément fluor, de la liaison C-F,¹⁶ puis nous justifierons l'utilisation d'un groupement difluorométhyle comme mime d'un oxygène. Nous évoquerons ensuite les conséquences de ces propriétés singulières sur l'activité des molécules à visée thérapeutique et nous montrerons l'essor des molécules fluorées dans le domaine industriel.

1.2.1 Propriétés de l'élément fluor

L'atome de fluor se caractérise par l'électronégativité la plus élevée de tous les éléments ($\chi = 4$ selon Pauling). Le noyau atomique est composé de neuf protons (le nombre le plus élevé pour la période 2) et le nuage électronique est de structure $1s^2 2s^2 2p^5$. Il résulte de cette forte charge positive nucléaire une contraction de l'atome (le rayon atomique est le plus petit de cette période avec un rayon de Van der Waals de 1.47Å) et, de ces deux propriétés, une forte propension du fluor à attirer les électrons. Pour les mêmes raisons, l'énergie d'ionisation est extrêmement élevée (énergie nécessaire pour arracher un électron, $I = -401.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) et l'affinité électronique au contraire très grande (absorption d'un électron fortement exothermique : $E_{\text{ea}} = + 79.5 \text{ kcal mol}^{-1}$).

1.2.2 La liaison C-F

Les propriétés de la liaison C–F découlent de ces caractéristiques. Du fait de la forte attraction qu'il exerce, la densité électronique est largement localisée sur l'atome de fluor, polarisant à l'extrême la liaison. Celle-ci possède alors un caractère ionique très marqué et pourrait presque être décrite comme une forte attraction électrostatique entre un $F^{\delta-}$ et un $C^{\delta+}$ plutôt que comme une liaison covalente. Ceci se traduit par une liaison courte (en moyenne 1.35 Å) et de très haute énergie (en moyenne $105.4 \text{ kcal mol}^{-1}$, la plus forte liaison de la chimie organique). Une conséquence plus inattendue est le renforcement de cette liaison

¹⁴ Ojima, I.; McCarthy, J.R.; Welch, J.T. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS Symposium Series 639, **1996**, 2.

¹⁵ (a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308. (b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2008**, pp 72 et pp 279.

¹⁶ Numéro complet du *ChemBioChem* **2004**, 5, 557.

lorsque le degré de fluoration du carbone augmente (de 1.39 à 1.33 Å et de 107 à 116 kcal mol⁻¹ en passant de CH₃F à CF₄). Ceci provient d'un accroissement de la charge partielle positive sur l'atome de carbone et donc un accroissement de l'attraction électrostatique avec les atomes de fluor qui lui sont liés.

X	H	C	O	F	Cl
Electronégativité (Pauling)	2.1	2.5	3.5	4.0	3.0
Rayon de Van der Waals (Å)	1.2	1.7	1.52	1.47	1.74
Potentiel d'ionisation (kcal mol ⁻¹)	313.6	240.5	314.0	401.2	299.0
Affinité électronique (kcal mol ⁻¹)	17.7	29.0	33.8	79.5	83.3
Polarisabilité atomique (Å ³)	0.667	1.76	0.82	0.557	2.18
Longueur C–X (Å)	1.09	1.54	1.43	1.35	1.77
Energies de dissociation C–X (kcal mol ⁻¹)	98.8	83.1	84.0	105.4	78.5

Tableau 1.1: Quelques données relatives

1.2.3 Effet du fluor sur la réactivité des molécules organiques

La réactivité des molécules fluorées est alors fortement influencée par ces différentes caractéristiques. Ainsi, un composé fluoré (même substitué par un seul atome de fluor) est un fort mauvais substrat pour les réactions de substitution nucléophile type S_N1 ou S_N2 et ce malgré la forte polarisation de la liaison C–F. Les réactions d'élimination type E1_{CB} sont au contraire plutôt favorisées. La contradiction n'est qu'apparente : une charge partielle négative en β de l'atome de fluor est considérablement stabilisée par l'effet électroattracteur du fluor et la neutralisation des charges partielles des atomes de carbone par le biais d'une élimination irréversible d'un ion fluorure est assez favorable.

Si un atome de fluor accroît l'acidité des protons en β, il n'en va pas de même pour les protons en α. L'effet électroattracteur qui pourrait favoriser la naissance d'une charge partielle négative en cette position est en effet fortement compensé par la répulsion avec les doublets non liants du fluor que cette charge engendrerait (c'est d'ailleurs cette répulsion qui aboutit à la pyramidalisation de l'anion dérivé du fluorobenzène). La présence de paires libres suggère la possibilité d'un effet π-donneur marqué du fluor qui permettrait de stabiliser les charges partielles positives en α. Si cette stabilisation existe, son amplitude est modeste comme l'atteste la très légère activation du fluorobenzène vis-à-vis des réactions de substitution électrophile,¹⁷ et l'absence totale de résonance des doublets du fluor dans la

¹⁷ L'étude de la réaction de nitration du toluène, du fluorobenzène et du chlorobenzène a en effet montré que la formation de l'intermédiaire de Wheland est 5 fois plus rapide dans le cas du fluorobenzène que du

liaison carbonyle des fluorures d'acide.¹⁸ Les effets électroattracteurs du fluor vont par contre très fortement déstabiliser les charges partielles positives en β . L'effet du fluor en chimie radicalaire et la réactivité des radicaux fluorométhylés seront discutés plus en détail dans l'exposé de nos travaux. Comme on peut le constater, les interactions électrostatiques, les effets électroattracteurs, π -donneurs, σ^* -accepteurs ou les interactions dipôle-dipôle engendrés par les atomes de fluor vont tour à tour régir la réactivité et les propriétés de la molécule. C'est cette diversité qui prête aux molécules fluorées cette apparente inconstance et ces comportements parfois contradictoires. Les interactions électrostatiques et dipôle-dipôle ou l'effet σ^* -accepteur des liaisons C–F sont à l'origine d'autres propriétés des molécules fluorées qui ne seront pas discutées ici en raison du faible éclairage qu'elles apporteraient sur la problématique qui nous intéresse.

1.2.4 Le groupement CF₂ comme mime d'un oxygène

La forte électronégativité du fluor laisse entrevoir au chimiste organicien la possibilité de mimer des groupes fonctionnels ou des atomes tout aussi électronégatifs. Le rayon de Van der Waals de l'oxygène étant comparable à celui du fluor (1.52Å vs 1.47Å) et son électronégativité étant proche de celle du groupement CF₂ (3.5 vs 3.3),¹⁹ ce dernier s'avère donc être un candidat particulièrement attrayant pour le remplacement d'un oxygène. En effet, lors des premières études menées en 1984 en remplaçant l'oxygène d'un analogue de phosphate dans des structures de type ADP, Blackburn a montré que le groupe CF₂ est un équivalent tétraédrique de l'oxygène (par la disposition spatiale des deux fluors).²⁰ De plus, le groupement CF₂ est un groupe particulièrement résistant, qui permet donc la synthèse de structures non hydrolysables.

chlorobenzène mais 163 fois moins rapide que dans le cas du toluène. Un groupement méthyle reste donc bien plus activant qu'un fluor : Rosenthal, J.; Schuster, D. I. *J. Chem. Educ.* **2003**, *80*, 679.

¹⁸ La ν_{CO} (IR) d'un fluorure d'acide (environ 1867 cm⁻¹) est en effet plus élevée que celle d'un aldéhyde (environ 1747 cm⁻¹). L'effet électroattracteur l'emporte donc largement sur une éventuelle délocalisation des électrons dans la liaison carbonyle qui aboutirait, comme dans le cas des amides (environ 1645 cm⁻¹), à une diminution du nombre d'onde.

¹⁹ Wells, P.R. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1968**, *6*, 111.

²⁰ (a) Blackburn, G.M. *Chem. Ind. (London)*, **1981**, 184. (b) Blackburn, G.M.; Kent, D.E.; Kolkmann, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1984**, *1*, 1119.

1.2.5 Utilisation de groupements fluorés pour moduler les propriétés pharmacologiques de molécules bioactives

Les propriétés physicochimiques du fluor et de la liaison C–F induisent évidemment des modifications des propriétés pharmacodynamiques et cinétiques des principes actifs fluorés. Sans dresser de liste exhaustive, nous avons répertorié les principaux domaines dans lesquels ces modulations interviennent.

- *Augmentation de la lipophilie* : la substitution de groupements aromatiques par des atomes de fluor ou des groupements fluorocarbonés permet généralement d'augmenter la lipophilie de la molécule. Les membranes biologiques étant constituées de bicouches lipidiques, cette augmentation peut permettre d'améliorer la pénétration cellulaire ou tout simplement le cheminement dans l'organisme des principes actifs. Ce principe n'est cependant pas général : une fluoration extensive d'une molécule, notamment de ses chaînes aliphatiques, augmente son hydrophobie tout en diminuant sa lipophilie. Les molécules perfluorées sont en effet souvent solubles uniquement dans des solvants fluorés.

- *Modulation des propriétés acido-basiques* : de par l'effet fortement électroattracteur des groupements fluorés, le pK_A des fonctions acides voisines est généralement diminué. Par exemple, l'acide acétique est un acide faible dans l'eau ($pK_A = 4.8$) alors que ses analogues mono, di et tri fluorés sont bien plus forts ($pK_A = 2,59, 1,24$ et 0.23 respectivement). Ceci peut se traduire par exemple par l'augmentation de la biodisponibilité par voie orale d'une molécule grâce à l'abaissement de la basicité de fonctions type amine. A l'inverse, les analogues difluorophosphonates de phosphotyrosines sont de meilleurs analogues que leurs équivalents hydrogénés : l'augmentation de l'acidité induite par les atomes de fluor permet à l'acide phosphonique d'être dans la même zone de pK_A que la fonction qu'il mime.²¹

- *Blocage des dégradations métaboliques* : la petite taille de l'atome de fluor et la force de la liaison C–F ont souvent été utilisées pour substituer des positions normalement non fonctionnalisées (typiquement des liaisons C–H aromatiques) mais sujettes à des dégradations métaboliques oxydantes qui diminuent la biodisponibilité de la molécule non fluorée. Une dégradation hydrolytique peut également être inhibée par la fluoration d'une position voisine de la fonction touchée, comme dans le cas des 2-déoxy-2-fluoroglycosides dont la stabilité vis-à-vis des glycosidases est grandement renforcée.²² Le fluor joue dans ce cas le rôle de mime d'un groupement hydroxyle dont il est finalement plus proche en taille que d'un atome d'hydrogène, considérablement plus petit. Le volume stérique généré par les

²¹ Smyth, M.S.; Burke, T.R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 551.

²² (a) Withers, S. G.; Street, I. P.; Bird, P.; Dolphin, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7530. (b) Withers, S. G.; Rupitz, K.; Street, I. P. *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 7929.

groupements fluorés a d'ailleurs été sous-estimé pendant longtemps et des études récentes ont permis de corriger ces approximations.²³ Un groupement CF₃ est beaucoup plus comparable à un groupement *iso*-propyle qu'à un groupement méthyle.²⁴ Considérer qu'une double liaison fluorée puisse être un isostérique d'une fonction carbonyle ou qu'un groupement difluorométhylène puisse être celui d'une fonction éther serait une erreur considérable. Il n'en reste pas moins vrai que les propriétés stéréoelectroniques de ces différents groupements en font des remplacements qui, loin d'être parfaits, sont certainement les plus pertinents et ont montré leur efficacité dans plusieurs exemples.

On pourrait également mentionner l'utilisation du ¹⁸F en imagerie (FDG),²⁵ la conception d'inhibiteur par stabilisation ou déstabilisation d'intermédiaire de mécanismes biologiques ou la synthèse de substrats suicides (analogues de nucléosides). L'ensemble de ces propriétés (et d'autres encore non mentionnées ici) a contribué à populariser l'utilisation du fluor en chimie médicinale et il est de plus en plus fréquent qu'un "lead" contienne au moins un atome de fluor.

1.2.6 Le fluor : intérêt industriel

La chimie du fluor est en pleine expansion aussi bien dans le domaine de la chimie pharmaceutique que dans l'agrochimie. Les études bibliométriques montrent que le nombre de molécules fluorées en études précliniques et cliniques est passé de 8% à 20% du total des molécules en développement de 1980 à 2000. Les principales familles de synthons utilisés sont les trifluorométhoxylés aromatiques (40%), les composés trifluoroaromatiques (35%), les composés trifluorométhylés aliphatiques (17%) et enfin les composés mono ou difluoro aromatiques (8%). Tous ces éléments confirment l'intérêt du secteur industriel pour de nouvelles molécules fluorées et indiquent la faible représentation des dérivés mono et difluorés non aromatiques, ce qui est dû au manque de synthons mono et difluorés et à leurs difficultés de synthèse.

²³ (a) Schlosser, M.; Michel, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 99. (b) Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1.

²⁴ (a) Wolf, C.; König, W. A.; Roussel, C. *Liebigs Ann.* **1995**, 781. (b) Leroux, F. *ChemBioChem* **2004**, 5, 644.

²⁵ (a) Alavi A, Reivich M. *Semin Nucl Med* **2002** ; 32, 2. (b) Warburg O. *Science* **1956**, 123, 309. (c) Warburg O. *The metabolism of tumors*. London : Arnold Constable; 1930. (c) Beuthien-Baumann, B.; Hamacher, K.; Oberdorfer, F.; Steinbach, J. *Carbohydrate Res.* **2000**, 327, 107.

1.3 Les glycomimétiques fluorés métaboliquement stables : état de l'art

L'atome de fluor possède donc une taille et une électronégativité semblables à celles de l'oxygène, et il confère à la liaison C-F une forte stabilité permettant la synthèse de molécules aux propriétés nouvelles. En reliant ces propriétés à celles des dérivés glycosidiques décrites précédemment, il en découle que le remplacement d'un atome d'oxygène par un groupement difluorométhyle sur les dérivés glycosidiques pourraient permettre l'obtention d'analogues de glycoconjugués dont la structure serait stabilisée, et ceci sans que leurs propriétés d'origine ne soient altérées. Le remplacement d'un oxygène en position anomérique ou intracyclique par un groupement CF_2 pourrait notamment permettre l'obtention de glycomimétiques non hydrolysables par les glycosidases et glycanases présentes *in vivo*, qui possèderaient ainsi une meilleure stabilité métabolique et une biodisponibilité plus importante, et par conséquent une efficacité thérapeutique améliorée. En effet, le remplacement d'un oxygène en ces positions par un groupement CH_2 a déjà été effectué, et les molécules obtenues ont effectivement présenté des activités biologiques améliorées. Une brève présentation des C-glycosides et plus particulièrement des carbasucres sera effectuée, puis quelques exemples d'analogues fluorés de glycoconjugués présentant un intérêt thérapeutique seront évoqués. Enfin les travaux du groupe sur la synthèse de CF_2 -glycosides puis les précédents bibliographiques sur la synthèse de CF_2 -carbasucres seront exposés.

1.3.1 Les C-glycosides et les carbasucres non-fluorés

Les travaux concernant les C-glycosides ont été en premier lieu dirigés vers la synthèse de composés naturels tels que certains C-nucléosides (pseudouridine, showdomycine) ou aryl-C-glycosides (gilvocarcines M et V, vineomycinone B2) ainsi que vers les motifs tétrahydropyraniques (parfois abusivement assimilés à des C-glycosides) contenus dans certains produits naturels (monensine, palytoxine...).^{26,27} Le potentiel glycomimétique de ces composés et la synthèse d'analogues C-glycosidiques d'oligosaccharides ou de glycoconjugués n'ont été explorés que plus tard. L'hypothèse selon laquelle les conformations bioactives et l'activité biologique des O-glycosides devraient être

²⁶ Stambasky, J.; Hock, M.; Kocovsky, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729.

²⁷ (a) C-Glycosylation : Nishikawa, T.; Adachi, M.; Isobe, M. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*; Fraser Reid, B., Tatstuta, K., Thiem, J., Côté, G. L., Flitsch, S., Ito, Y., Kondo, H., Nishimura, S., Yu, B., Eds.; Springer: Berlin Heidelberg, 2nd ed., 2008; Vol. 3, pp 755. (b) C-Glycosyl Analogs of Oligosaccharide: Vauzeilles, B.; Urban, D.; Doisneau, G.; Beau, J. M. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*. (c) Fraser Reid, B., Tatstuta, K., Thiem, J., Côté, G. L., Flitsch, S., Ito, Y., Kondo, H., Nishimura, S., Yu, B., Eds.; Springer: Berlin Heidelberg, 2nd ed., 2008; Vol. 9, pp 2021 et références incluses.

conservées dans ces structures métaboliquement stables a en effet suscité de nombreux travaux concernant leur synthèse. Ceux-ci ont déjà été largement détaillés dans plusieurs revues et ne seront pas abordés ici.²⁷

Les travaux concernant la synthèse de carbasucres ont, quant à eux, été initiés en 1966 dans le groupe de Mc Casland.²⁸ Ceux-ci ont synthétisé une série de dérivés monosaccharidiques où l'atome d'oxygène intracyclique a été remplacé par un groupement méthylène, qu'ils ont nommés pseudosucres. Quarante ans plus tard, les synthèses ainsi que les aspects biologiques et conformationnels des carbasucres ont été beaucoup étudiés, et ne seront donc pas détaillés dans cette introduction.²⁹ Quelques exemples de carbasucres et analogues présentant une activité biologique et un potentiel thérapeutique seront cependant présentés afin de justifier l'intérêt de la synthèse de ces molécules.

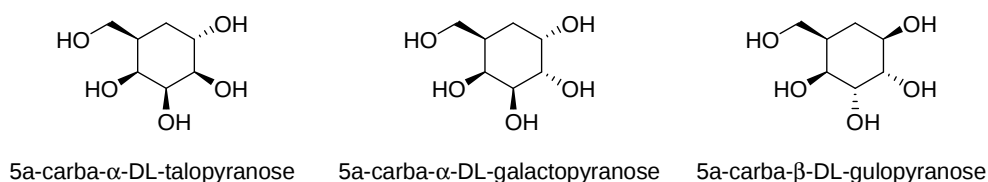


Figure 1.3 : Les premiers carbasucres de Mc Casland

Mc Casland avait déjà postulé que les carbasucres pourraient avoir une activité similaire à celle du « vrai » sucre correspondant vis-à-vis de certains systèmes biologiques ou enzymatiques. En effet, certaines observations confirment cette hypothèse : par exemple, les goûts du carba-β-DL-glucopyranose et du 6a-carba-β-DL-fructopyranose sont similaires voire identiques à ceux du D-glucose et du D-fructose respectivement.³⁰ Depuis, de nombreux carbapyranoses et dérivés (aminocarbapyranoses, carbaglycosylcéramides...) ont été synthétisés et ont montré des activités biologiques intéressantes vis-à-vis de substrats tels les glycosidases, glycosyltransférases, glycocérébrosidases...²⁹ Ces activités sont souvent semblables à celles observées lors de l'utilisation de "vrais" sucres.

Concernant les carbafuranoses, de nombreux composés dotés de propriétés biologiques ont également été synthétisés. L'un d'entre eux est l'analogue carbocyclique du

²⁸ (a) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516. (b) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2841. (c) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2835.

²⁹ Arjona, O. ; Gómez, A.M.; López, J.C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919.

³⁰ (a) Suami, T.; Ogawa, S.; Toyokuni, T. *Chem. Lett.* **1983**, 611. (b) Suami, T.; Ogawa, S.; Takata, M.; Yasuda, K.; Suga, A.; Takei, K.; Uematsu, Y. *Chem. Lett.* **1985**, 719. (c) Suami, T.; Ogawa, S.; Takata, M.; Yasuda, K.; Takei, K.; Suga, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 819. (d) Ogawa, S.; Uematsu, Y.; Yoshida, S.; Sasaki, N.; Suami, T. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 471.

5-phosphoribosyl- α -1-pyrophosphate (cPRPP) qui présente une activité antinéoplasique.³¹ Il inhibe la PRPP synthétase, enzyme possédant une activité élevée au sein de tumeurs cancéreuses, qui, comme son nom l'indique, synthétise le PRPP, substance impliquée dans la biosynthèse d'histidine et de tryptophane.

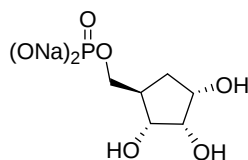


Figure 1.4 : Analogue carbocyclique du 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (cPRPP)

Les carbanucléosides sont également des molécules à potentiel thérapeutique élevé. En 1966, alors que Shealy achevait la première synthèse de l'analogue carbocyclique de l'adénosine,³² les propriétés antibiotiques et antitumorales de deux analogues carbocycliques de nucléosides naturels, l'aristeromycine (isolé de *Streptomyces citricolor*) et la neplanocine A (isolé de *Ampullariella regularis*) ont été découvertes.³³ En effet, ces deux composés inhibent les effets de l'enzyme cellulaire S-adénosyl-L-homocystéine hydrolase (AdoHcy hydrolase) qui est essentielle à l'encapsulation de l'ARNm de nombreux virus à ADN ou ARN chez les animaux.³⁴ Cependant, le potentiel antiviral de ces molécules est limité par une toxicité élevée.³⁵

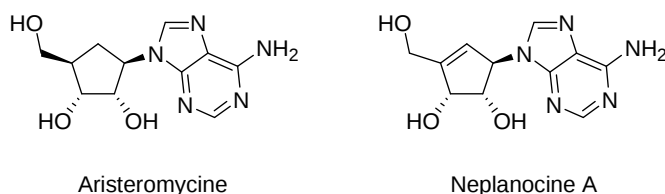


Figure 1.5 : Les premiers carbanucléosides antiviraux

³¹ (a) Parry, R. J.; Burns, M. R.; Skae, P. N.; Hoyt, J. C.; Pal, B. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1077. (b) Kim, J. H.; Wolle, D.; Haridas, K.; Parry, R. J.; Smith, J. L.; Zalkin, H. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 17394.

³² (a) Shealy, Y.F.; Clayton, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3885. (b) Shealy, Y.F.; Clayton, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3075. (c) Shealy, Y.F.; Clayton, J. D. *J. Pharm. Sci.* **1973**, *62*, 1432.

³³ (a) Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizuno, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255. (b) Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359.

³⁴ (a) De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1395. (b) Cantoni, G. L. *In Biological Methylation and Drug Design*; Borchardt, R. T.; Creveling, C. R.; Ueland, P. M., Eds.; Humana Press: Clifton NJ, **1986**, 227. (c) Turner, M. A.; Yang, X. D.; Kuczera, K.; Borchardt, R. T.; Howell, P. L. *Cell Biochem. Biophys.* **2000**, *33*, 101.

³⁵ (a) Bennet, L. L. Jr.; Brockman, R. W.; Rose, L. M.; Allan, P. W.; Shaddix, S. C.; Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *Mol. Pharmacol.* **1985**, *27*, 666. (b) Wolfe, M. S.; Borchardt, R. T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1521.

La découverte des activités biologiques de ces carbanucléosides a incité les chercheurs à synthétiser d'autres structures afin d'en analyser le potentiel thérapeutique. Désormais certains de ces carbanucléosides sont commercialisés dans le but de traiter diverses pathologies. Par exemple, l'abacavir, inhibiteur puissant de la transcriptase inverse, est utilisé dans le traitement de l'infection à VIH et possède une grande biodisponibilité, avec peu d'effets secondaires.³⁶ Il est commercialisé par GlaxoSmithKline sous la marque Ziagen[®], et en association avec d'autres principes actifs sous les marques Trizivir[®] et Kivexa[®]. L'entecavir, quant à lui, permet le blocage de la réplication et de la transcription de l'ADN viral de l'hépatite B.³⁷ Il a été approuvé par la FDA en mars 1995 et est aujourd'hui commercialisé par Bristol-Myers Squibb sous le nom Baraclude[®].

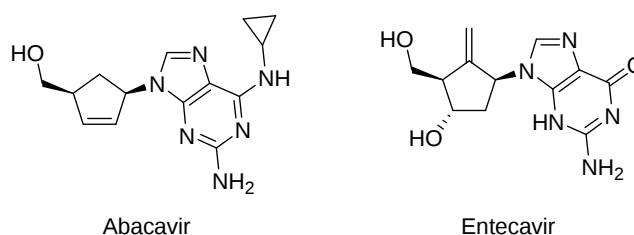


Figure 1.6 : Principes actifs carbanucléosidiques commercialisés

Les CH_2 -carbasucres ont donc prouvé leur potentiel thérapeutique. Depuis ces résultats prometteurs, la substitution de l'oxygène intracyclique de carbohydrates par d'autres hétéroatomes a été envisagée. Les iminosucres démontrent notamment un fort potentiel d'inhibition de glycosidases,³⁸ et les thiosucres sont également très étudiés.³⁹ En revanche, malgré l'engouement actuel pour la synthèse de molécules fluorées à visée thérapeutique, peu de synthèses de CF_2 -carbasucres sont décrites à ce jour.

³⁶ (a) S. M. Daluge, US Pat., 5034394, 1991. (b) S. S. Good, S. M. Daluge, S. V. Ching, K. M. Ayers, W. B. Mahony, M. B. Faletto, B. A. Domin, B. S. Owens, R. E. Dornsife, J. A. McDowell, S. W. LaFon and W. T. Symonds, *Antiviral Res.*, **1995**, 26, 229. (c) S.M. Daluge, S. S. Good, M. B. Faletto, W. H. Miller, M. H. St. Clair, L. R. Boone, M. Tisdale, N. R. Parry, J. E. Reardon, R. E. Dornsife, D. R. Averett and T. A. Krenitsky *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997**, 41, 1082. (d) S. M. Daluge, M. T. Martin, B. R. Sickles and D. A. Livingston, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **2000**, 19, 297.

³⁷ G. S. Bisacchi, S. T. Chao, C. Bachard, J. P. Daris, S. F. Innaimo, J. A. Jacobs, O. Kocy, P. Lapointe, A. Martel, Z. Merchant, W. A. Slusarchyk, J. E. Sundeen, M. G. Young, R. Colonno, R. Zahler *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 127.

³⁸ *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications* P. Compain, O. R. Martin, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007.

³⁹ (a) Driguez, H. *ChemBioChem.* **2001**, 2, 311. (b) Jahn, M.; Marles, J.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 352. (c) Uhrig, M. L.; Manzano, V. E.; Varela, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 162.

1.3.2 Les C-glycosides et les carbasucres fluorés

Le fluor, comme nous l'avons dit précédemment, intéresse de plus en plus l'industrie pharmaceutique, du fait de sa capacité à moduler les propriétés biologiques de molécules d'intérêt thérapeutique. Concernant les dérivés saccharidiques, il existe déjà quelques molécules portant des atomes de fluor sur leur partie osidique qui présentent des activités biologiques intéressantes. Nous nous intéresserons particulièrement ici aux principaux analogues fluorés de nucléosides qui sont commercialisés ou en phase clinique.

1.3.2.1 Les analogues de nucléosides fluorés sur le squelette osidique

Le premier analogue de nucléoside fluoré, la nucléocidine, est un des dix-huit produits naturels contenant un atome de fluor. Il a été isolé pour la première fois en 1957 de cultures de *Streptomyces Clavus*, une bactérie du sol qui a été trouvée en Inde. Il s'agit d'un antibiotique antitrypanosomal dont la structure a été élucidée en 1969.⁴⁰ Le premier analogue de synthèse, la 2'-désoxy-2'-fluorouridine, a quant à lui été obtenu par Codington en 1961.⁴¹

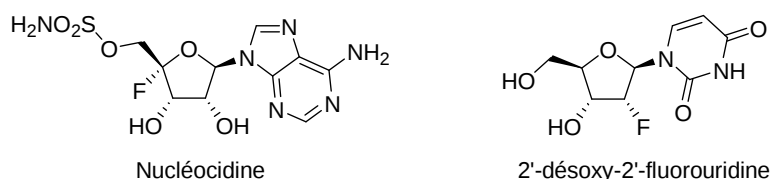


Figure 1.7 : Les premiers analogues fluorés de nucléosides

En 1988, le groupe de Prisbe a effectué la synthèse de six analogues d'aristeromycine, et le meilleur inhibiteur de l'AdoHcy hydrolase fut la 6' β -fluoroaristeromycine, ce qui confirme l'intérêt de l'incorporation de fluor sur des molécules biologiquement actives.⁴² Depuis, de nombreuses synthèses d'analogues de nucléosides fluorés sur diverses positions du squelette saccharidique ont été publiées, et certains sont actuellement commercialisés ou en phase clinique comme antimétaboliques ou comme antiviraux.⁴³

⁴⁰ Morton, G. O.; Lancaster, J. E.; VanLear, G. E.; Fulmor, W.; Meyer, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1535.

⁴¹ Codington, J.F.; Doerr, I.; Van Praag, D.; Bendich, A.; Fox, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 5030.

⁴² Madhavan, G. V. B.; McGee, D. P. C.; Rydzewski, R. M.; Boehme, R.; Martin, J. C.; Prisbe, E. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1798.

⁴³ (a) Pankiewicz, K. W. *Carbohydrate Res.* **2000**, *327*, 87. (b) Qiu, X.-L.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 789.

Concernant les analogues possédant une activité antimétabolique, la gemcitabine ou 2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine, commercialisée par la firme Eli Lilly sous le nom Gemzar[®], est utilisée pour le traitement du cancer du pancréas, ou en association avec d'autres traitements pour lutter contre le cancer de l'ovaire, du poumon et du sein. Elle agit en inhibant la ribonucléotide réductase, et interagit également avec d'autres enzymes participant à la biosynthèse de l'ADN, d'où sa grande efficacité. La Clofarabine, quant à elle, est vendue par la société Genzyme sous la marque Clolar[®] en Amérique du Nord et sous la marque Evoltra[®], en Australie et Nouvelle Zélande, et depuis 2006 ce médicament a obtenu son autorisation de mise sur le marché par la Commission Européenne. Cet analogue d'adénosine possède des propriétés antinéoplasiques et est utilisé dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute ou réfractaires aux autres traitements.

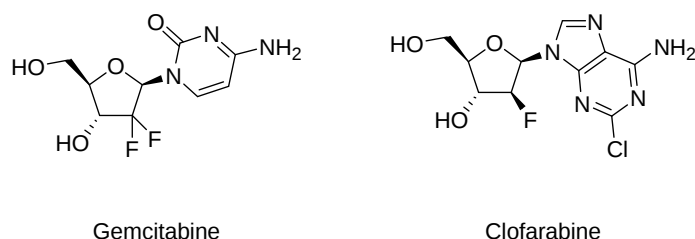


Figure 1.8 : Analogues fluorés de nucléosides aux propriétés antimétaboliques

Parmi les analogues de nucléosides fluorés à propriétés antivirales se trouve le Clevudine, analogue de thymidine utilisé dans le traitement de l'hépatite B. Cette molécule est commercialisée en Corée du Sud par la firme Bukwang pharmaceuticals sous les noms de Levovir[®] et Revovir[®]. En accord avec cette compagnie, la société Pharmasset a effectué les tests cliniques sur cette molécule et les a abandonnés en phase III pour cause de cas de myopathie chez certains patients. D'autres analogues de nucléosides sont en étude clinique, comme le Lagociclovir, analogue fluoré de guanosine qui est actif contre le virus de l'hépatite B. Le lagociclovir valactate (MIV-210) est actuellement en phase II de développement clinique dans les laboratoires Medivir. Le R7128 (Roche-Pharmasset) et le PSI7977 (Pharmasset) sont, quant à eux étudiés en phase II dans le cadre du traitement de l'hépatite C, en association avec d'autres traitements déjà commercialisés chez Roche, le Pegasys[®] et le Copegus[®].

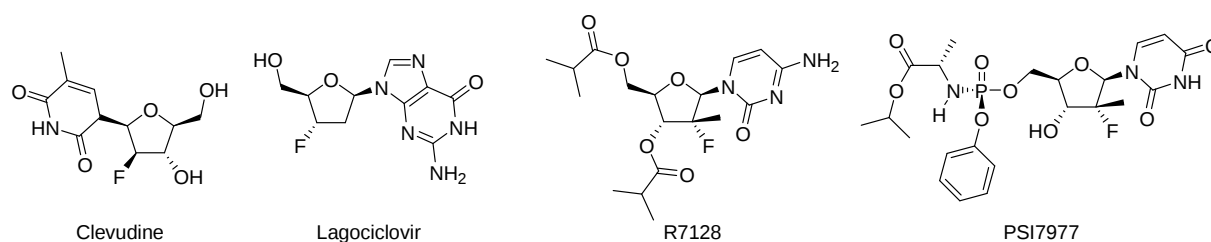


Figure 1.9 : Analogues fluorés de nucléosides aux propriétés antivirales

Il existe donc divers analogues de nucléosides fluorés qui sont à ce jour utilisés pour traiter des pathologies variées telles que les hépatites ou les cancers. De manière plus générale, un grand nombre de dérivés saccharidiques fluorés sur différentes positions du squelette osidique ont été synthétisés, les plus décrits étant les dérivés fluorés en position 2, car la fluoration en cette position ralentit la métabolisation du composé *in vivo*.⁴⁴ Cependant, les C-glycosides et les carbasucres fluorés ne sont pas les plus décrits, bien qu'ils présentent l'avantage, contrairement aux analogues fluorés dans d'autres positions, d'être des glycomimétiques non hydrolysables au sens strict du terme. En effet, le remplacement, soit de l'oxygène anomérique, soit de l'oxygène intracyclique du sucre par un groupement CF_2 , qui est un bon mime d'oxygène comme nous l'avons justifié précédemment, permettrait d'éviter l'hydrolyse *in vivo* de la fonction acétal du saccharide, source de la médiocre stabilité métabolique de ces composés. Notre laboratoire s'est donc penché sur la synthèse de ces glycomimétiques.

1.3.2.2 Les CF_2 -glycosides : travaux du laboratoire

L'utilisation du groupement difluorométhylène comme remplacement de l'atome d'oxygène anomérique a été explorée pour la première fois par le groupe de Motherwell en 1989.⁴⁵ Le seul précédent pour ce type de transposition était le travail de Blackburn concernant la synthèse et les propriétés de composés difluorophosphonylés comme analogues de triphosphates de nucléotides.²⁰ Le concept était donc assez nouveau, ouvrait de nouvelles perspectives aux C-glycosides et s'appuyait essentiellement sur les propriétés stéréoelectroniques de l'atome de fluor ainsi que sur son utilisation de plus en plus fréquente en pharmacologie. D'un point de vue glycomimétique, peu d'hypothèses ou d'études

⁴⁴ (a) Dax, K.; Albert, M.; Ortner, J.; Paul, B. J. *Carbohydrate Res.* **2000**, 327, 47. (b) Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Carbohydrate Res.* **2000**, 327, 119.

⁴⁵ Motherwell, W. B.; Tozer, M. J.; Ross, B. C. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1437.

venaient nourrir ce choix mais la synthèse de ces CF_2 -glycosides n'en fut pas moins considérablement étudiée par le groupe de Motherwell.⁴⁶

Au laboratoire, les travaux sur les CF_2 -glycosides ont commencé avec la thèse de Marcotte qui a synthétisé un analogue *gem*-difluoré du galactose. L'obtention de ce composé s'est faite par ouverture du cycle pyranosique afin d'obtenir un aldéhyde sur lequel l'introduction du groupement CF_2 est effectuée par réaction de Reformatsky.⁴⁷

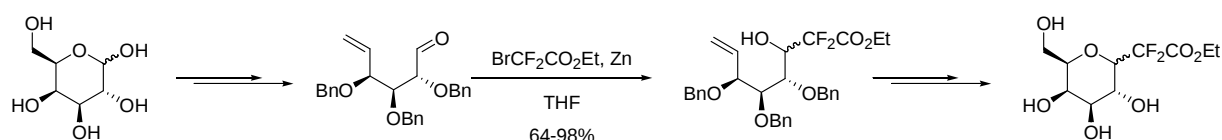


Schéma 1.3 : Synthèse d'analogue *gem*-difluoré du galactose

Cette méthode présente cependant quelques défauts, comme le manque de diastéréosélectivité de l'addition de l'organozincique sur l'aldéhyde, et la formation du centre asymétrique en C-5 dont la configuration est dépendante de la configuration du centre en C-4. Le groupe a depuis développé diverses méthodes de synthèse de CF_2 -D-glycopyranosylesters. Les analogues fluorés de β -D-mannopyranosides et de β -D-galactopyranosides ont été obtenus par addition de Reformatsky de bromodifluoroacétate d'éthyle sur des 5-cétohexoses dérivés des sucres correspondants.⁴⁸ L' α - CF_2 -D-mannopyranosylester a quant à lui été synthétisé par addition de difluoroénoxysilane sur le glycal dérivé du mannose suivie d'une dihydroxylation de la double liaison cyclique.⁴⁹ L'époxydation de cette même double liaison suivie d'une ouverture par le $TMSN_3$ permet également l'obtention d'analogues de 2-désoxy-2-aminoglycosides.⁵⁰ Enfin, les α - CF_2 -D-glucopyranosylester et α - CF_2 -D-galactopyranosylester ont pu être obtenus par addition radicalaire de bromodifluoroacétate d'éthyle sur des 2-benzyloxyglycals suivie de la réduction des 2-oxoglycosides obtenus.⁵¹

⁴⁶ Motherwell, W. B.; Ross, B. C.; Tozer, M. J. *Synlett* **1989**, 68. (b) Houlton, J. S.; Motherwell, W. B.; Ross, B. C.; Tozer, M. J.; Williams, D. J.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8087. (c) Herpin, T. F.; Motherwell, W. B.; Weibel, J.-M. *Chem. Commun.* **1997**, 923. (d) Herpin, T. F.; Motherwell, W. B.; Roberts, B. P.; Roland, S.; Weibel, J.-M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15085.

⁴⁷ Marcotte, S.; D'Hooge, F.; Ramadas, S.; Feasson, C.; Pannecoucke, X.; Quirion, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5879.

⁴⁸ Karche, N. P.; Pierry, C.; Poulain, F.; Oulyadi, H.; Leclerc, E.; Pannecoucke, X.; Quirion, J.-C. *Synlett* **2007**, 123.

⁴⁹ Poulain, F.; Serre, A.-L.; Lalot, J.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2435.

⁵⁰ Poulain, F.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1803.

⁵¹ Moreno, B.; Quehen, C.; Rose-Hélène, M.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2477.

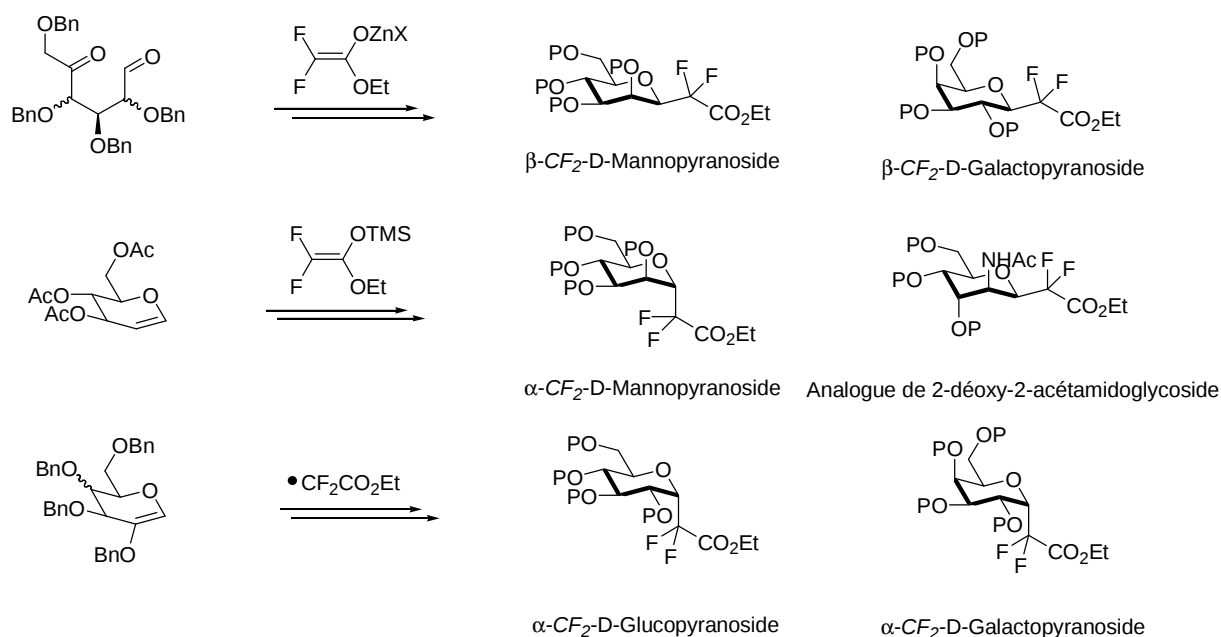


Schéma 1.4 : Les analogues obtenus au laboratoire

Cependant, l'inconvénient de ces CF₂-glycosides est leur fonctionnalisation parfois délicate. Une élongation de la chaîne latérale a été réalisée par oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons puis hydrogénation de la double liaison formée.⁵¹ Des analogues de glycopeptides ont également pu être synthétisés : un couplage peptidique des analogues de D-mannose et D-hydroxymannose avec le glutamate ou l'éthyl-3-aminobenzoate a permis l'obtention d'une nouvelle famille d'inhibiteurs de sélectines.⁵² Le groupe s'intéresse actuellement à la synthèse d'analogues d' α -galactosylcéramides, notamment du KRN7000. En effet, un mime type C-glycoside a été récemment synthétisé par une équipe américaine et a montré une activité antitumorale 100 à 1000 fois plus importante que celle du O-glycolipide naturel ; il serait donc intéressant de voir si l'analogue CF₂-glycosidique présenterait une activité encore améliorée.⁵³

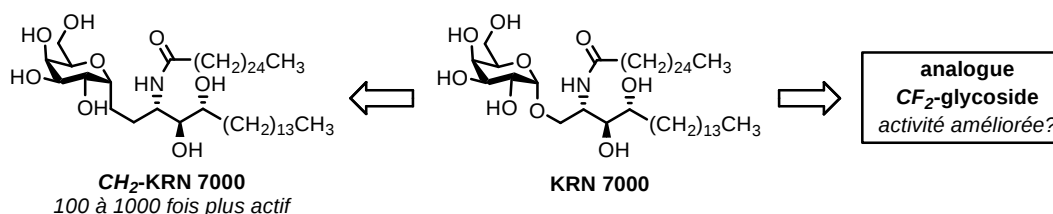


Schéma 1.5 : Le KRN7000 et son analogue C-glycosidique

⁵² Gouge-Ibert, V. ; Pierry, C. ; Poulain, F. ; Serre, A.-L. ; Largeau, C. ; Escriou, V. ; Scherman, D. ; Jubault, P. ; Leclerc, E. ; Quirion, J.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1957.

⁵³ Yang, G. ; Schmieg, J. ; Tsuji, M. ; Franck, R.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3818.

1.3.2.3 Synthèse de carbasucres fluorés : précédents

Afin d'obtenir des glycomimétiques non hydrolysables dont la fonctionnalisation serait plus aisée, l'utilisation du groupement difluorométhyle comme mime de l'oxygène intracyclique des sucres a été envisagée. Si des approches à des cyclopentanes ou cyclohexanes difluorés polyhydroxylés avaient déjà été publiées, les travaux les plus aboutis concernant la synthèse de CF_2 -carbasucres étaient ceux de Sinaÿ et Sollogoub.⁵⁴ En effet, le réarrangement "sucre à carbocycle", développé en série hydrogénée, a été appliqué avec succès à un difluorométhylène *exo*-glycal et a permis la préparation des analogues fluorocarbocycliques du D-glucose, du D-mannose et du D-galactose. Cette méthode n'a cependant pas été appliquée à la synthèse d'analogues de pentoses.

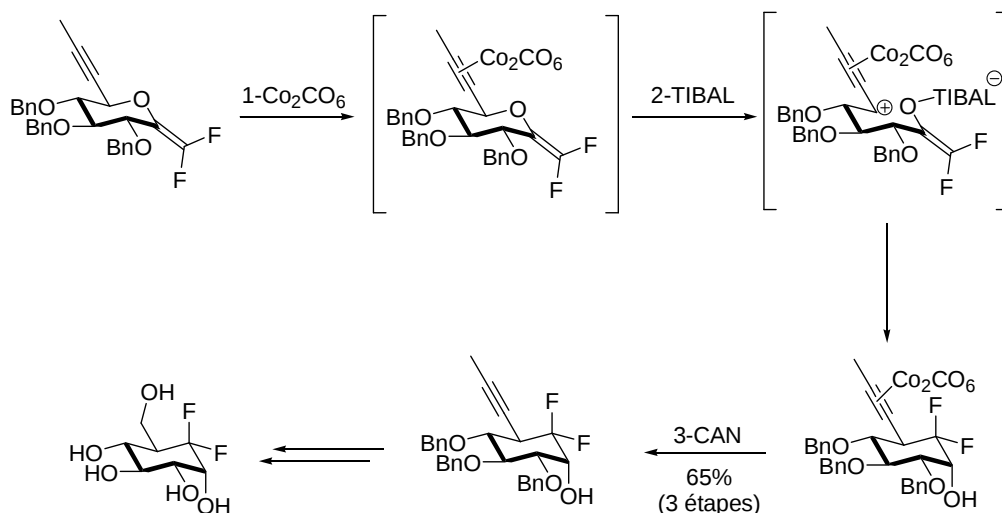


Schéma 1.6 : Les difluorocarbasucres de Sinaÿ et Sollogoub

Auparavant, plusieurs approches à des analogues fluorocarbocycliques de déoxypentoses ou déoxyhexoses avaient été publiées.⁵⁵ Ainsi, les équipes de O-Yang et de Bravo/Cavicchio ont rapporté au début des années 90 des réactions de cyclisations de radicaux difluorométhyles qui permettent une approche à des analogues déoxygenés de sucres.

⁵⁴ (a) Deleuze, A.; Menozzi, C.; Sollogoub, M.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6680. (b) Sardinha, J.; Guieu, S.; Deleuze, A.; Fernández-Alonso, M. C.; Rauter, A. P.; Sinaÿ, P.; Marrot, J.; Jiménez-Barbero, J.; Sollogoub, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1689. (c) Sardinha, J.; Rauter, A. P.; Sollogoub, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5548.

⁵⁵ (a) Barth, F.; O-Yang, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5873. (b) Arnone, A.; Bravo, P.; Cavicchio, G.; Frigerio, M.; Viani, F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8523.

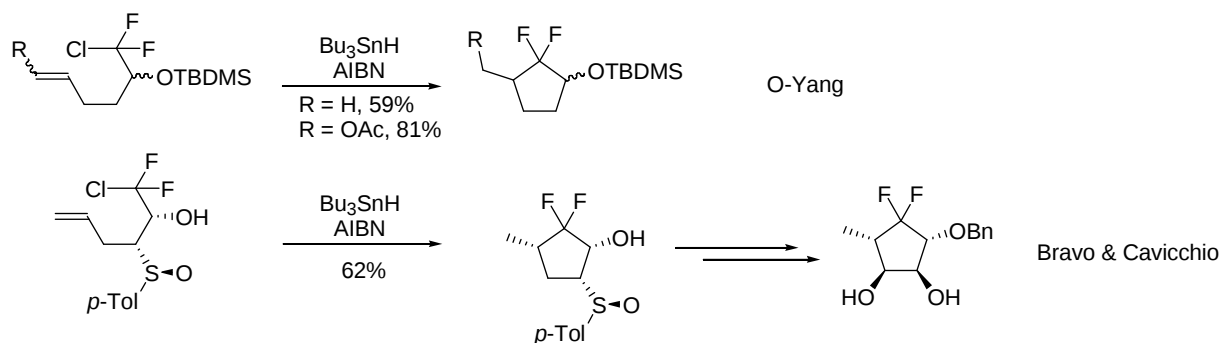


Schéma 1.7 : Les premières approches de O-Yang et Bravo/Cavicchio

Toujours en série pentose, des travaux plus récents montrent une utilisation de ces structures difluorocyclopentaniques comme analogues de nucléosides modifiés.⁵⁶ Une approche par métathèse cyclisante d'un synthon difluoré ou une fluoration électrophile d'une cyclopentenone sont les étapes clés de ces synthèses racémiques qui en comportent sept à onze.

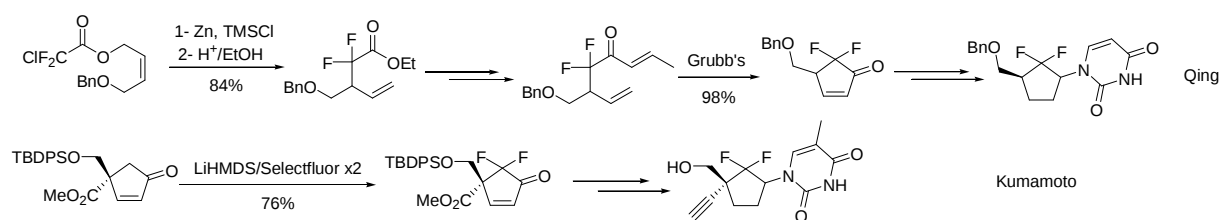


Schéma 1.8 : La synthèse d'analogues de nucléosides modifiés par Qing et Kumamoto

Des synthèses de mimes fluorocarbocycliques d'hexoses avaient également été déjà publiées. Ces travaux aboutirent à la préparation d'analogues d'aminosucres inhabituels ou de 6-déoxysucres en série racémique.⁵⁷ L'approche de Singh fait intervenir une réaction de cycloaddition [3+2] d'une nitroène obtenue après difluoroallylation d'une D-ribonolactone. L'équipe de Percy a quant à elle utilisé un réarrangement de Claisen suivi d'une métathèse cyclisante pour construire le squelette carbo sucre.

⁵⁶ (a) Yang, Y.-Y.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4257. (b) Kumamoto, H.; Haraguchi, K.; Ida, M.; Nakamura, K. T.; Kitagawa, Y.; Hamasaki, T.; Baba, M.; Matsubayashi, S. S.; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7630.

⁵⁷ (a) Jiang, S.; Singh, G.; Batsanov, A. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3873. (b) Audouard, C.; Fawcett, J.; Griffith, G. A.; Kérourédan, E.; Miah, A.; Percy, J. M.; Yang, H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4269. (c) Anderl, T.; Audouard, C.; Miah, A.; Percy, J. M.; Rinaudo, G.; Singh, K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 5200.

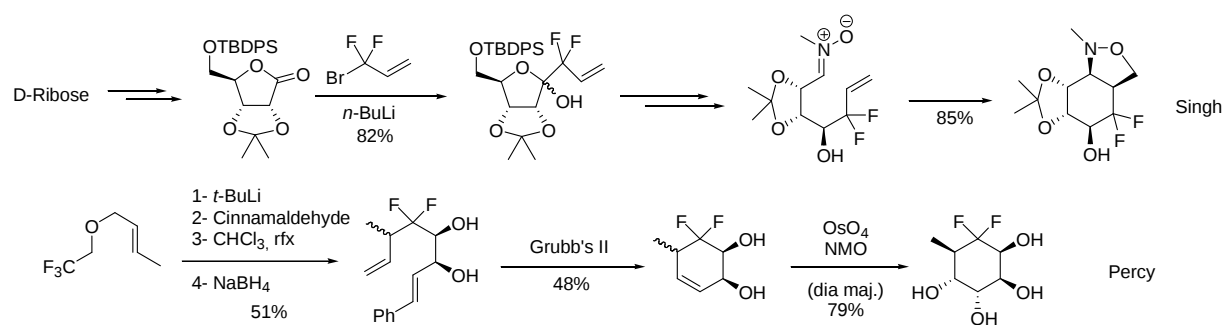


Schéma 1.9 : Les analogues d'hexoses de Singh et Percy

A notre connaissance, seuls les travaux de Sinaÿ et Sollogoub en série hexose proposent donc un accès à des analogues fluorocarbocycliques exacts de sucres. Aucune synthèse n'est décrite en série pentose et les travaux présentés proposent donc soit un accès au squelette carbasucre fluoré ou la préparation d'analogues de nucléosides modifiés connus pour leurs activités anti-virales. Il n'existe aucune voie générale de synthèse permettant l'accès à des analogues de carbohydrates pour diverses séries.

1.3.2.4 Synthèse de CF_2 -carbasucres : stratégie envisagée

Nous avons pour objectif le développement d'une méthodologie de synthèse originale et générale qui permettrait l'accès à des analogues d'hexoses et de pentoses, et ce pour plusieurs séries de sucres (ribose, arabinose, xylose, glucose, galactose,...). A plus long terme, nous souhaiterions synthétiser des analogues de nucléosides à partir de ces CF_2 -carbasucres, et notamment des analogues de la Vidarabine et de la Cytarabine afin de voir si la substitution de leur oxygène intracyclique par un groupement CF_2 améliorerait leur potentiel thérapeutique. La voie de synthèse que nous proposons permet d'accéder à l'analogue souhaité en partant du saccharide correspondant : par exemple, un analogue CF_2 -carbocyclique d'arabinose pourra être obtenu à partir de l'arabinose lui-même. Ainsi la même voie de synthèse peut être appliquée pour l'obtention de différents analogues de pentoses et d'hexoses. Notre approche est basée sur l'obtention du difluorocyclopentane **II** comme intermédiaire clé, portant soit une double liaison exocyclique, soit un groupement phénylsélanyl ou tétraméthylpiperidinoxyl en C-5 afin de permettre l'introduction d'une fonction hydroxyle en cette position. Cet intermédiaire peut être obtenu par une cyclisation radicalaire 5-exo d'un radical difluorométhyle sur une double ou une triple liaison, en conditions réductrices, *via* un transfert de groupe ou en présence d'un agent piègeur de radicaux. Le précurseur de cyclisation **III** peut être préparé par addition d'un synthon fluoré, le [difluoro(phénylséléno)méthyl]triméthylsilane ($PhSeCF_2TMS$) sur des aldéhydes **IV** ($Z = O$)

portant soit une double, soit une triple liaison en C-4. La synthèse des aldéhydes porteurs d'une triple liaison peut être réalisée à partir de dérivés d'acide tartrique **VI**, et les aldéhydes portant une double liaison en C-4 peuvent quant à eux être obtenus à partir des sucres correspondants **V**. Afin d'envisager l'obtention d'analogues de nucléosides, l'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ pourra également être effectuée sur des *tert*-butanesulfinylimines afin de donner accès à des analogues de 2-aminocarbasucres **IV** ($Z = \text{NH}$), la présence de la fonction amine pouvant faciliter la construction de la base azotée. Les deux étapes clés de la synthèse, à savoir l'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ et la cyclisation radicalaire donnant chacune lieu à la formation d'un centre asymétrique, la diastéréosélectivité de ces réactions sera étudiée par analyse de la configuration relative des produits obtenus.

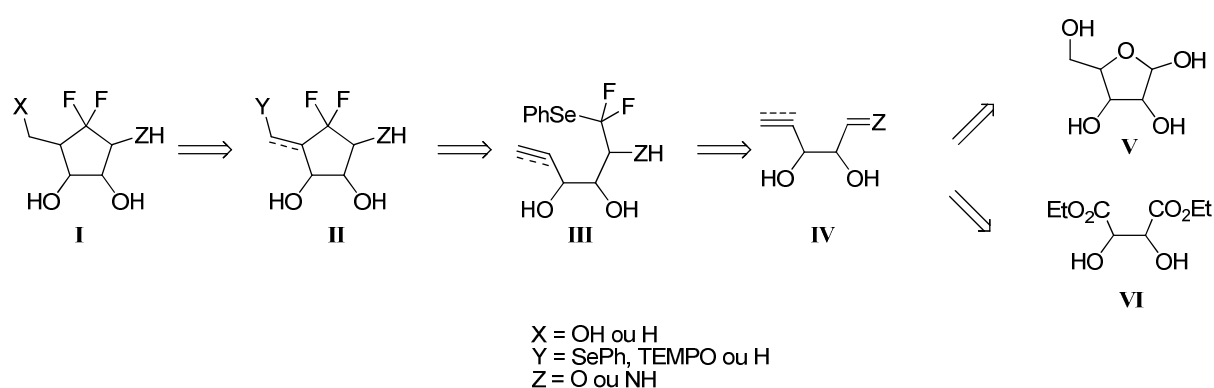


Schéma 1.10 : Schéma rétrosynthétique général

Cependant, les cyclisations radicalaires 5-exo ou 6-exo de radicaux difluorométhyles avec transfert de groupe ou en conditions oxydantes sont très peu décrites dans la littérature. C'est pourquoi, dans un premier temps, nous avons préféré effectuer la synthèse de 5-désoxypentoses et 6-désoxyhexoses, ceux-ci pouvant être obtenus par une cyclisation radicalaire en conditions réductrices des précurseurs **III** portant une double liaison en C-4. En effet, ce type de cyclisation est en revanche bien décrit et nous permettrait de valider le principe de notre stratégie. Les analogues de désoxysucres qui seraient obtenus restent également des structures intéressantes. Dans le chapitre suivant, nous allons donc décrire l'accès à ces désoxy- CF_2 -carbasucres *via* notre stratégie de synthèse, et plus particulièrement l'accès aux analogues de 5-désoxypentoses.

**Synthèse de 5-
désoxy- CF_2 -
carbasucres**

2 Synthèse de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres

La synthèse de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres a donc été réalisée en suivant le schéma rétrosynthétique précédent, dans le but de valider notre stratégie d'obtention de carbasucres *gem*-difluorés et d'en mesurer le champ d'application. La synthèse des aldéhydes à partir de divers carbohydrates, puis l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur ces aldéhydes et enfin la cyclisation radicalaire en conditions réductrices des produits obtenus seront présentées. L'étude des configurations relatives des produits de cyclisation sera également exposée, ainsi que la diastéréosélectivité des réactions de cyclisation radicalaire et d'addition de $PhSeCF_2TMS$. Enfin, les essais d'introduction d'une base azotée sur les produits obtenus afin d'obtenir des analogues de nucléosides seront décrits.

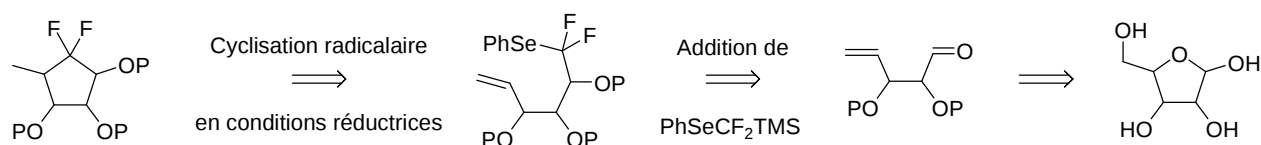


Schéma 2.1 : Obtention de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres

2.1 Synthèse d'aldéhydes dérivés de sucres

2.1.1 Bibliographie

La synthèse des aldéhydes précurseurs de l'addition de $PhSeCF_2TMS$ a été effectuée à partir de carbohydrates. Cette voie de synthèse a été largement décrite pour différents sucres et divers groupements protecteurs. L'étape clé est dans tous les cas une élimination réductrice en présence de zinc d'un dérivé iodé en C-5 qui conduit à l'aldéhyde insaturé souhaité.

En 1995, Paquette et Bailey ont décrit une synthèse d'aldéhyde insaturé à partir du D-ribose.⁵⁸ Après une méthylation de l'alcool anomérique et la protection des alcools secondaires par un groupement acétonide en une seule étape, l'iodation de l'alcool primaire est effectuée en présence de triphénylphosphine et d'imidazole, puis cet iode est éliminé par réduction en présence de zinc à reflux du méthanol.

⁵⁸ Paquette, L.A. ; Bailey, S. J. *Org. Chem.* **1995**, 60, 7849.

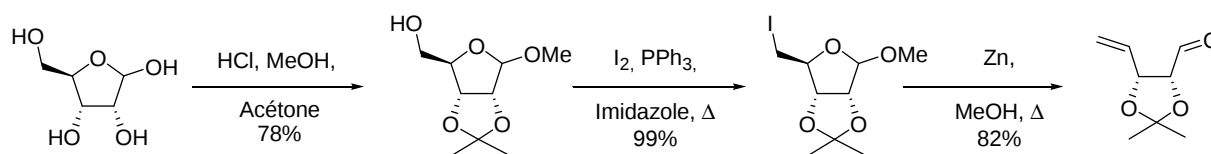


Schéma 2.2 : Synthèse du (2*R*,4*R*)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carboxaldéhyde par Paquette et Bailey

En 2003, Uenishi et Ohmiya ont publié une synthèse de ces aldéhydes à partir de D-xylose et D-arabinose, sur lesquels les alcools secondaires sont protégés cette fois par des groupements TBS.⁵⁹ Après une glycosylation de Fischer, ils effectuent l'iodation de l'alcool primaire en deux étapes : en effet l'iode est introduit par utilisation d'iodure de sodium après tosylation de l'alcool primaire. L'élimination réductrice est ensuite effectuée après protection des alcools secondaires par le TBSOTf en présence de pyridine. Ils utilisent pour cela du zinc et de l'acide acétique, qui va permettre d'activer le zinc, et obtiennent un rendement de 92% sur cette étape.

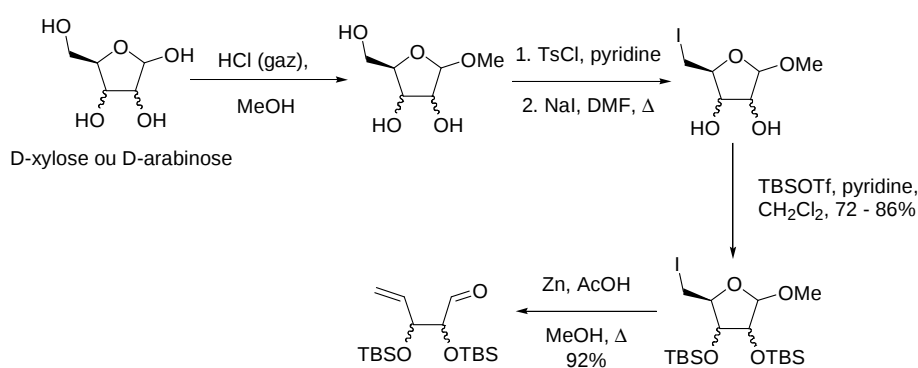


Schéma 2.3 : Synthèse du (2*R*,3*S*)-2,3-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-4-pentenal et de son énantiomère

L'aldéhyde dérivé de xylose benzylé a également été obtenu par le groupe de Madsen.⁶⁰ La stratégie de synthèse est la même que pour les autres dérivés : méthylation de l'alcool anomérique, iodation de l'alcool primaire, protection des alcools secondaires, (ici il s'agit d'une benzylation en milieu acide à partir de trichloroacétimide de benzyle), puis élimination réductrice. Elle est cette fois-ci effectuée sous ultrasons dans un mélange THF/eau.

⁵⁹ Uenishi, J. ; Ohmiya, H. ; *Tetrahedron* **2003**, 59, 7011.

⁶⁰ Hansen G.F. ; Bundgaard, E. ; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10139.

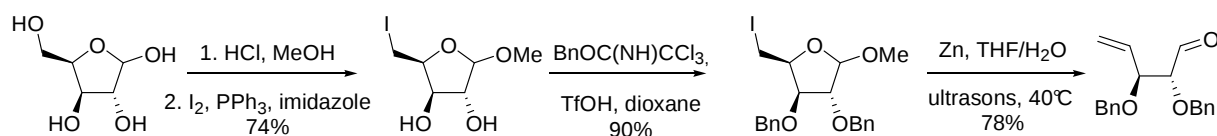


Schéma 2.4 : Synthèse du (2R,3S)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-énal par Madsen

Concernant la série hexose, et plus particulièrement l'analogue de D-glucose, l'aldéhyde correspondant a déjà été synthétisé dans notre groupe de recherche par Marcotte, qui s'est inspiré des travaux de Vasella et Ganem.⁶¹ Celui-ci effectue, après une protection des alcools secondaires sous forme d'éther de benzyle, une substitution de l'alcool primaire par un brome. L'élimination réductrice du produit obtenu, réalisée en présence de zinc et de chlorure de cérium, conduit à l'aldéhyde souhaité avec un rendement de 81%

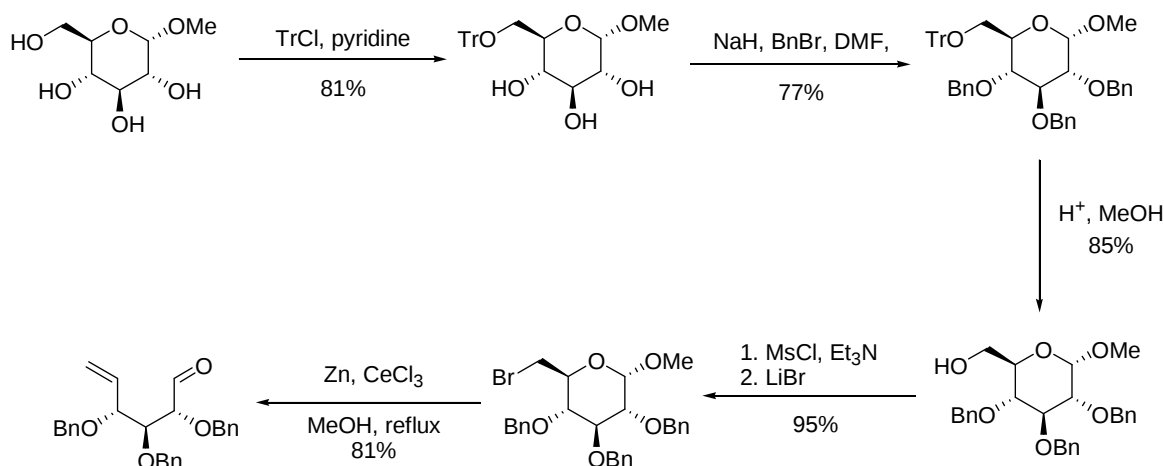


Schéma 2.5 : Synthèse du (2R,3S,4R)-2,3,4-tri(benzyloxy)hex-5-énal

La synthèse d'aldéhydes insaturés à partir de sucres a donc été largement décrite. Nous nous sommes inspirés de ces synthèses pour obtenir un maximum d'analogues de sucres portant une gamme de groupements protecteurs la plus variée possible.

2.1.2 Synthèse des aldéhydes

Les aldéhydes insaturés ont donc été synthétisés suivant les méthodes décrites précédemment. Nous nous sommes dans un premier temps intéressés aux dérivés de

⁶¹ (a) Bernet, B.; Vasella, A.; *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990. (b) Liotta, L.J.; Lee, J.; Ganem, B.; *Tetrahedron* **1991**, 47, 2433.

pentose, particulièrement au D-ribose, D-xylose et D-arabinose. Nous avons également appliqué cette synthèse à des dérivés de D-glucose afin de vérifier que notre stratégie pouvait être employée pour la synthèse de CF_2 -carbahexoses. Les travaux effectués sur le D-ribose et le D-xylose ont été effectués par Jérôme Lalot, en poste d'ATER au laboratoire.

2.1.2.1 Aldéhydes dérivés de D-ribose

La première synthèse d'aldéhyde dérivé de D-ribose a été réalisée en utilisant un groupement protecteur acétonide sur les alcools secondaires, comme publié par Paquette et Bailey. L'utilisation de ce groupement protecteur ne pourra d'ailleurs être effectuée que sur ce dérivé car c'est le seul sur lequel les groupements hydroxyles en C-2 et C-3 sont en position *cis*. La méthylation de la fonction anomérique et la formation de l'acétonide ont été réalisées en conditions acides, en présence d'acétone et de méthanol, puis l'alcool primaire a été iodé en présence de triphénylphosphine et d'imidazole au reflux du THF. Le produit attendu **3** a été obtenu avec un rendement de 68% sur ces deux premières étapes. L'aldéhyde **4** a ensuite été synthétisé par élimination réductrice en présence de zinc préalablement activé et au reflux du méthanol. En une heure l'aldéhyde souhaité est obtenu avec un rendement de 79%.

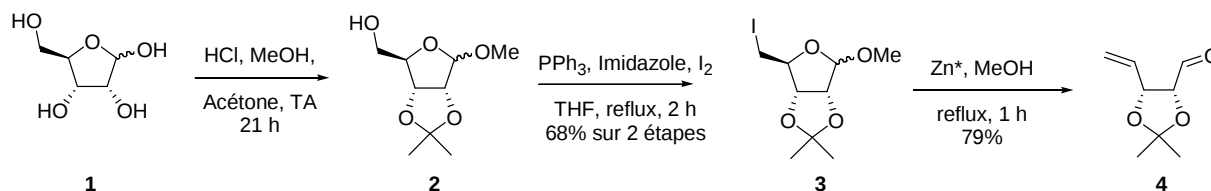


Schéma 2.6 : Synthèse du (2*R*,4*R*)-2,2-diméthyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carboxaldéhyde

La synthèse de l'aldéhyde dérivé du D-ribose a également été réalisée avec des groupements protecteurs benzyles sur les alcools secondaires. Nous avons, dans un premier temps, essayé d'effectuer la glycosylation de Fischer, l'iodation de l'alcool primaire, puis une benzylation des alcools secondaires en milieu acide, comme le groupe de Madsen. Si les deux premières étapes se sont déroulées avec succès, la benzylation a en revanche donné lieu à la formation de nombreux produits de dégradation, et le produit souhaité n'a pas pu être isolé. Nous avons donc décidé de protéger les alcools secondaires avant d'ioler l'alcool primaire. La première étape consiste toujours à méthyler l'alcool anomérique. La réaction a cette fois été réalisée en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'acétyle permettant de générer de l'acide chlorhydrique *in situ*. L'alcool primaire a ensuite été protégé par un groupement trityle, puis les alcools secondaires ont été benzylés en milieu basique.

Le groupement protecteur trityle a ensuite été clivé par hydrolyse acide, puis l'alcool résultant a été iodé par la même méthode que précédemment. L'étape d'élimination réductrice a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment, cependant le brut n'a pas pu être purifié à cause de son instabilité sur gel de silice.

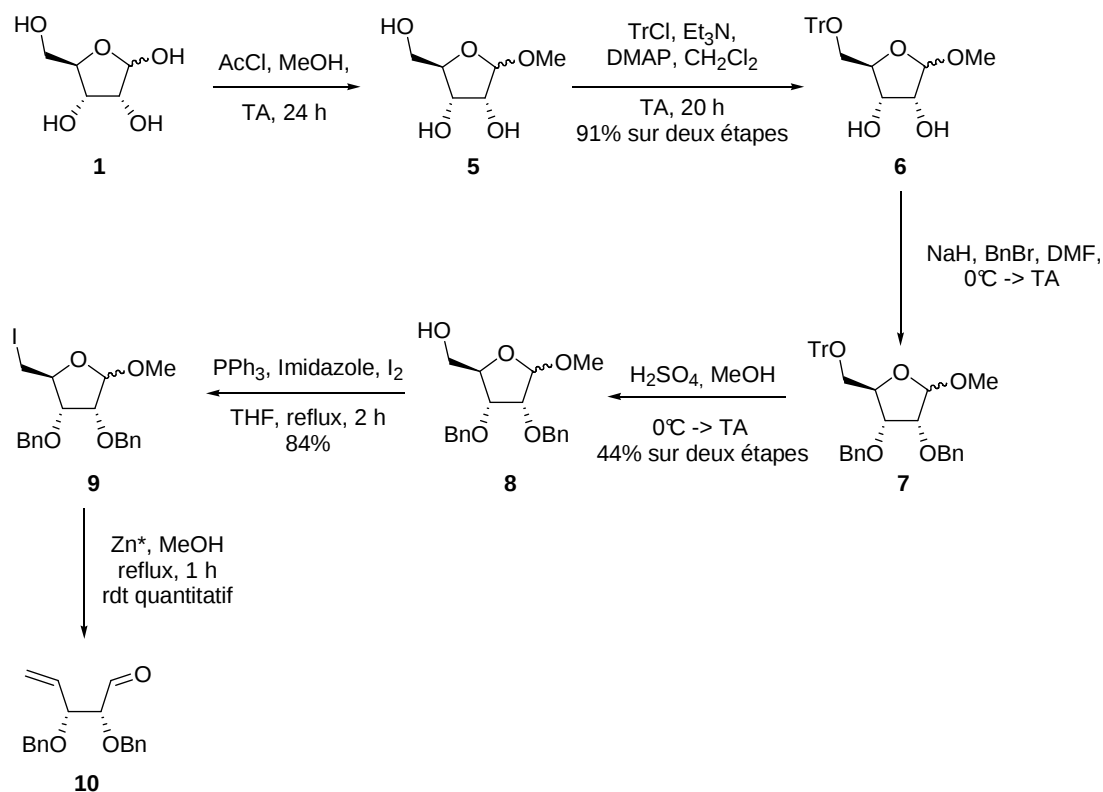


Schéma 2.7 : Synthèse du (2R,3R)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-enal

Nous avons également tenté de synthétiser l'aldéhyde portant des groupements protecteurs acétates sur ses alcools secondaires. Après glycosylation de Fischer puis iodation de l'alcool primaire dans les mêmes conditions que précédemment, les alcools secondaires ont été acétylés en milieu basique. L'élimination réductrice dans les conditions classiques a été testée sur le produit **12**, mais elle a donné lieu à la dégradation du produit de départ.

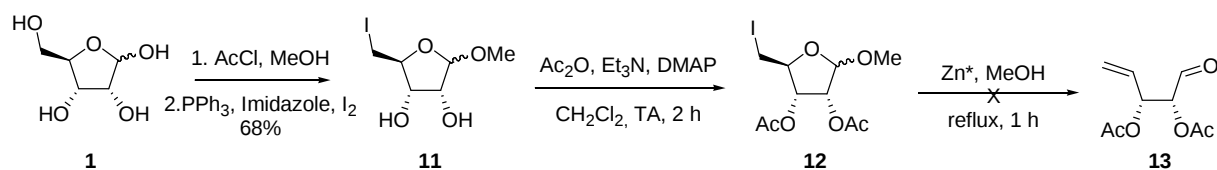


Schéma 2.8 : Synthèse du (2R,3R)-2,3-bis(O-acétyl)pent-4-enal

2.1.2.2 Aldéhydes dérivés de D-xylose

L'aldéhyde dérivé de D-xylose portant des groupements protecteurs benzyles a été obtenu de la même manière que le dérivé du D-ribose. Nous l'avons également synthétisé avec des groupements protecteurs MOM sur les alcools secondaires. Pour cela, l'alcool anomérique a été méthylé puis l'alcool primaire a été iodé dans les conditions habituelles, et les alcools secondaires ont ensuite été protégés en conditions acides avec du diméthoxyméthane. L'aldéhyde **17** a ensuite été synthétisé comme précédemment et a été obtenu avec un rendement de 83%.

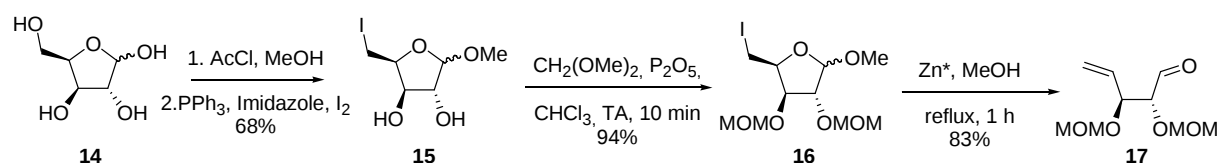
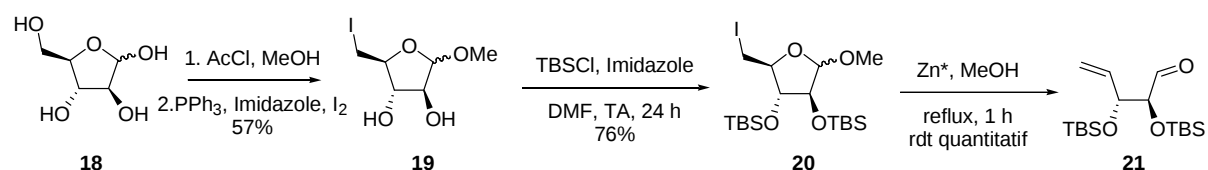


Schéma 2.9 : Synthèse du (2R,3S)-2,3-bis(O-méthoxyméthyl)pent-4-enal

2.1.2.3 Aldéhydes dérivés de D-arabinose

L'aldéhyde dérivé du D-arabinose portant des groupements protecteurs benzyles a été obtenu de la même manière que ceux dérivés de D-ribose et D-xylose par Guy Dutech, stagiaire au laboratoire. Cet aldéhyde a également été synthétisé avec des groupements protecteurs silylés : à partir de l'intermédiaire **19**, les alcools secondaires ont été protégés par utilisation du *tert*-butyldiméthylchlorosilane en présence d'imidazole et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine, puis l'élimination réductrice en conditions usuelles donne l'aldéhyde **21**.

Schéma 2.10 : Synthèse du (2S,3R)-2,3-bis(O-*tert*-butyldiméthylsilyl)pent-4-enal

Les groupements protecteurs benzyles ont également été utilisés pour la synthèse d'aldéhydes dérivés du D-arabinose. Les fonctions alcools du dérivé **19** ont été protégées par le chlorure de benzoyle en présence de diméthylaminopyridine, puis l'élimination réductrice a été réalisée dans les conditions habituelles, cependant le produit attendu a été obtenu avec un faible rendement et accompagné de nombreux produits de dégradation. Afin

de limiter la formation de ces derniers, nous avons tenté d'effectuer la réaction au reflux de l'éther diéthylique, ceci permettant d'abaisser la température du milieu réactionnel, mais aucune réaction n'a eu lieu dans ces conditions.⁶² Nous avons donc essayé d'appliquer la méthode décrite par Jäger, qui utilise du zinc en présence de chlorure d'ammonium et d'une quantité catalytique de vitamine B₁₂ et effectue la réaction à température ambiante.⁶³ Dans ces conditions nous avons obtenu le produit souhaité avec un rendement de 78%.

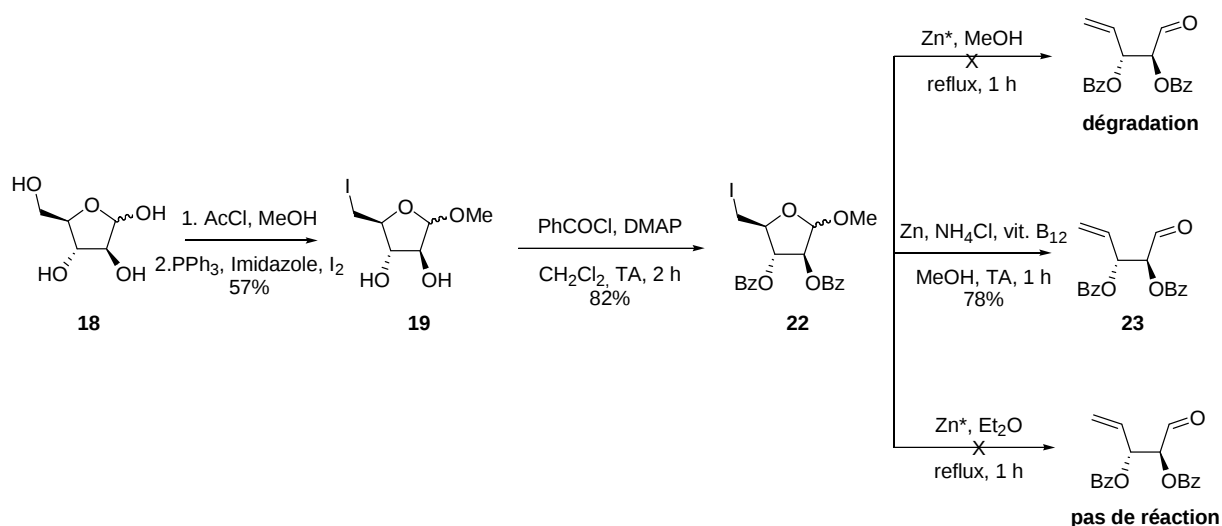


Schéma 2.11 : Synthèse du (2*S*,3*R*)-2,3-bis(*O*-benzoyl)pent-4-enal

2.1.2.4 Aldéhydes dérivés de *D*-glucose

L'aldéhyde dérivé de *D*-glucose portant des groupements benzyles sur ses alcools secondaires a été synthétisé par Bruno Fragnet, stagiaire au laboratoire. La protection des alcools secondaires a été réalisée de la même manière que précédemment, puis l'iodation de l'alcool primaire s'effectue par le système classique PPh_3/I_2 . L'élimination réductrice en conditions classiques n'a donné le produit attendu qu'avec un rendement de 29%, du fait notamment de la formation de produit de réduction et de dégradation. La réaction a donc été réalisée dans les mêmes conditions que Marcotte, en présence de chlorure de cérium, et l'aldéhyde **29** a été cette fois obtenu de manière quantitative.

⁶² Koboni, Y.; Myles, D. C.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5899.

⁶³ (a) Kleban, M.; Kautz, U.; Greul, J.; Hilgers, P.; Kugler, R.; Dong, H-Q.; Jäger, V. *Synthesis* **2000**, 1027. (b) Moutel, S.; Shipman, M.; Martin, O.R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 487.

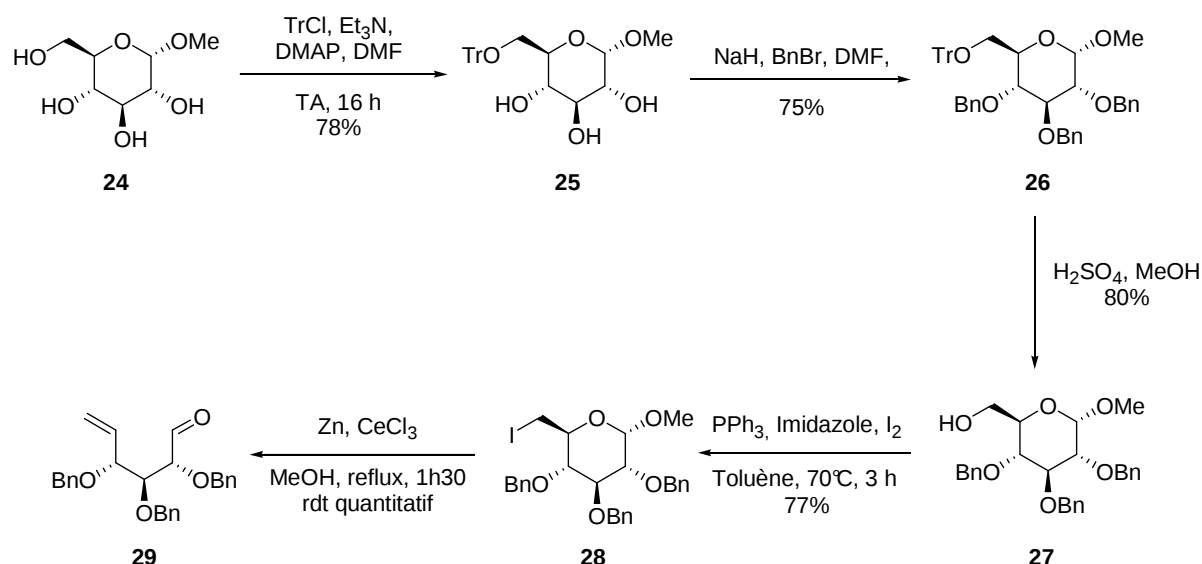


Schéma 2.12 : Synthèse du (2R,3S,4R)-2,3,4-tri(benzyloxy)hex-5-enal

Nous avons donc synthétisé un grand nombre d'aldéhydes dérivés de divers saccharides et portant des groupements protecteurs variés, sur lesquels l'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ va pouvoir être étudiée.

2.2 Addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ sur les aldéhydes obtenus

2.2.1 Bibliographie

L'introduction sélective du fluor dans des molécules organiques s'est surtout développée à partir des années 80. Bien que la plupart des travaux réalisés à ce jour aient porté sur la monofluoruration et la trifluorométhylation, de nombreux réactifs de difluoruration ont également été développés. Ces réactifs peuvent être classés selon deux catégories : d'un côté se trouvent les réactifs permettant une insertion directe de l'élément fluor, et de l'autre les synthons fluorés introduits sur la molécule permettant l'incorporation de groupes fluorés par création d'une liaison C-C. Après une présentation de quelques-uns de ces réactifs, nous justifierons le choix de l'utilisation du $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ comme agent de fluoruration dans le cadre de notre synthèse.

2.2.1.1 Réactifs de fluoruration pour la construction d'un groupement gem-difluoré

La *gem*-difluoruration directe d'une molécule peut être réalisée par fluoruration nucléophile de diverses fonctions. Le groupe de Himaya a réalisé cette réaction sur une

fonction thioacétal en utilisant le *N*-iodosuccinimide, qui permet l'ouverture du thioacétal, et le dihydrogène trifluorure de tétrabutylammonium, source de fluorure qui va s'additionner sur le carbocation résultant.⁶⁴

Les fonctions aldéhyde et cétone peuvent également être converties en groupement difluorométhylène en utilisant des réactifs de déoxofluoration comme le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) et le trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)aminosulfure (Déoxo-Fluor), réactifs couramment utilisés pour la monofluoration nucléophile d'alcools.⁶⁵ Les sels d'aminodifluorosulfonium XTalFluor-E et XTalFluor-M, qui sont des dérivés des deux réactifs précédents ayant une stabilité thermique améliorée, peuvent aussi être utilisés pour effectuer cette conversion.⁶⁶

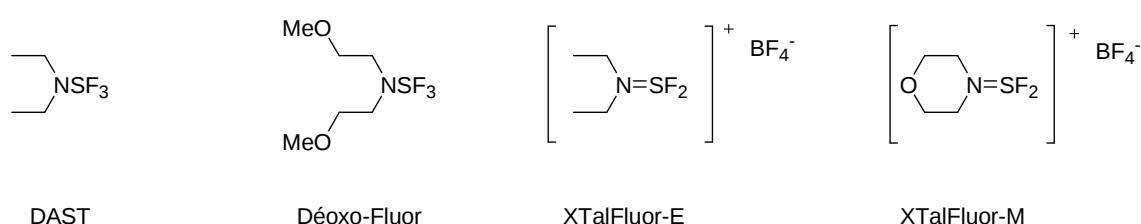


Figure 2.1 : Réactifs de fluoration nucléophile

Le groupement difluorométhylène peut également être introduit sur des β -cétamides ou en α de cétones, *via* la formation d'une imine intermédiaire au moyen de réactifs de fluoration électrophile comme le Selectfluor.⁶⁷

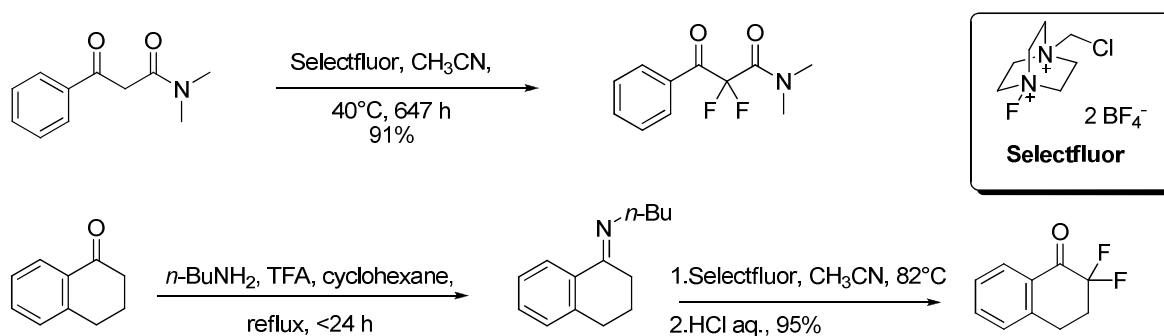


Schéma 2.13 : Exemples de difluorations électrophiles

⁶⁴ (a) Kuroboshi, M. ; Himaya, T. *Synlett* **1991**, 909. (b) Tozer, M.J. ; Herpin, T.F. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8619.

⁶⁵ (a) Singh, R.P. ; Shreeve, J.M. *Synthesis* **2002**, 2561. (b) Matsumura, Y. ; Mori, N. ; Nakano, T. ; Sasakura, H. ; Matsugi, T. ; Hara, H. ; Morizaw, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1527. (c) McDonald, I.A. ; Nyce, P.L. ; Jung, M.J. ; Saboi, J.S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 887. (d) Lal, G.S. ; Pez, G.P. ; Pesaresi, R.J. ; Prozonic, F.M. ; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048.

⁶⁶ (a) Beaulieu, F. ; Beaugard, L-P. ; Courchesne, G. ; Couturier, M. ; LaFlamme, F. ; L'Heureux, A. *Org. Lett.* **2009**, 21, 5050. (b) L'Heureux, A. ; Beaulieu, F. ; Bennett, C. ; Bill, D.R. ; Clayton, S. ; LaFlamme, F. ; Mirmehrabi, M. ; Tadayon, S. ; Tovell, D. ; Couturier, M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3401.

⁶⁷ (a) Banks, R.E. ; Lawrence, N.J. ; Popplewell, A. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 343 (b) Pravst, I. ; Zupan, M. ; Stavber, S. *Synthesis* **2005**, 3140.

2.2.1.2 Insertion du groupement *gem*-difluoré par addition d'un synthon fluoré

Il existe différentes petites molécules permettant l'incorporation de groupements *gem*-difluorés avec création d'une liaison C-C. Un exemple est l'insertion d'un carbène difluoré. Celui-ci peut notamment réagir avec une oléfine afin de former un cyclopropane difluoré, ou s'insérer dans une liaison nucléophile - hydrogène. Le groupe de Koch a par exemple effectué cette insertion sur la 5-hydroxy-2-(4-nitrophénylazo)pyridine en utilisant le chlorodifluorométhane en présence de carbonate de potassium.⁶⁸ La formation du carbène se fait par déprotonation du chlorodifluorométhane puis élimination α de chlorure.

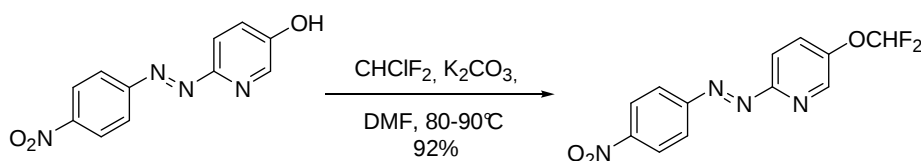
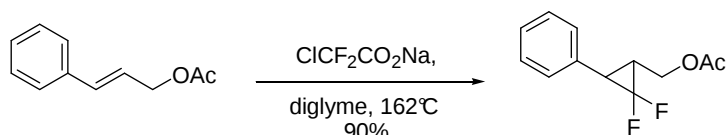


Schéma 2.14 : Difluoration de la 5-hydroxy-2-(4-nitrophénylazo)pyridine

Concernant la formation de cyclopropanes *gem*-difluorés par insertion de carbène difluoré sur une oléfine, le groupe de Kobayashi a effectué cette réaction sur divers acétates allyliques en utilisant le chlorodifluoroacétate de sodium pour générer le carbène difluoré.⁶⁹ Celui-ci est obtenu par décarboxylation du réactif puis élimination du chlorure.

Schéma 2.15 : Synthèse de *gem*-difluorocyclopropanes

Un autre exemple est l'addition de *gem*-difluoroallylmétaux et de *gem*-difluoropropargylmétaux sur des aldéhydes, conduisant à la formation d'alcools α -*gem*-difluorés. Cette addition a notamment été réalisée sur le benzaldéhyde avec des dérivés zinciques ou d'indium.⁷⁰

⁶⁸ Fuss, A. ; Koch, V. *Synthesis*, **1990**, 681.

⁶⁹ Kobayashi, Y. ; Taguchi, T. ; Morikawa, T. ; Takase, T.; Takanashi, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3232.

⁷⁰ (a) Yang, Z.-Y. ; Burton, D.J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1037. (b) Kirihaara, M.; Takuwa, T.; Takizawa, S.; Momose, T.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8275. (c) Arimitsu, S.; Jacobsen, J.M.; Hammond, G.B. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48*, 1625. (d) Arimitsu, S.; Hammond, G.B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8665. (e) Wang, Z.; Hammond, G.B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6547.

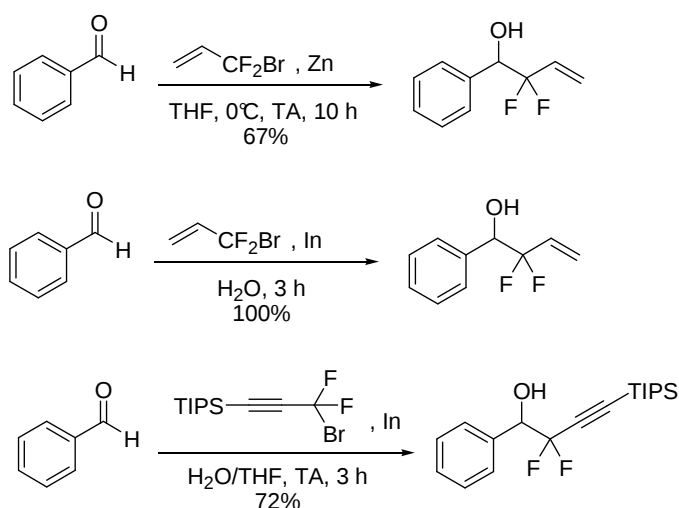


Schéma 2.16 : Exemples d'addition de *gem*-difluoroallylmétaux et de *gem*-difluoropropargylmétaux sur le benzaldéhyde

La réaction de Reformatsky permet également l'introduction de synthons difluorés sur des molécules organiques. Le groupe de Knochel a d'ailleurs développé une version énantiosélective de cette réaction en utilisant le (-)-*N,N*-diméthylaminoisobornéol ((-)-DAIB) comme ligand chiral.⁷¹

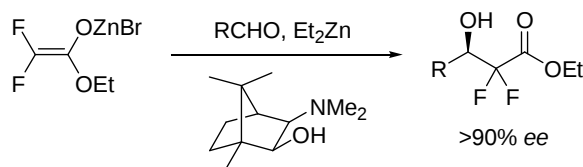


Schéma 2.17 : Insertion d'un groupement *gem*-difluoré par réaction de Reformatsky énantiosélective

De nombreuses autres additions de dérivés organométalliques difluorés sur des centres électrophiles ont été décrites, mais ces réactifs présentent de nombreux inconvénients.⁷² En effet, les fluoroalkyllithiens et les réactifs de Grignard fluorés sont thermiquement instables, subissant une α ou β -élimination de l'ion fluorure, tandis que les fluoroalkylzinciques, -cuprates et -mercuriques sont stables mais possèdent une faible nucléophilie. Le groupe de Yoshida a développé de nouvelles méthodes d'introduction nucléophile de groupement difluoroalkyle sur des molécules organiques en présence d'un bromo- ou chlorodifluoroalkyle et d'iodure de samarium.⁷³ En effet, ce réactif permet la coupure réductrice de la liaison C-Cl ou C-Br, donnant l'anion halogénure et le radical

⁷¹ Kloetzing, R. ; Thaler, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1125.

⁷² (a) Burton, D.J.; Yang, Z.-Y. *Tetrahedron* **1992**, 48, 189. (b) Uno, H.; Suzuki, H. *Synlett*, **1993**, 91.

⁷³ Yoshida, M.; Suzuki, D.; Iyoda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, 1, 643.

difluoroalkyle, qui va être réduit à nouveau par l'iodure de samarium pour donner l'anion correspondant. Des réactions de type Reformatsky en présence de chloro- ou bromodifluoroacétate d'éthyle ont été développées suivant cette méthodologie. En revanche, l'addition de chlorodifluorométhylbenzène sur des cétones ou des aldéhydes par cette méthode est limitée. En effet, l'espèce anionique $PhCF_2^-$ attaque à la fois le carbone de la fonction carbonyle et l'hydrogène en α du carbonyle, donnant lieu à la formation du produit désiré et de difluorométhylbenzène. De plus, le système Sml_2 - HMPA (l'hexaméthylphosphoramide permettant d'augmenter le potentiel de réduction de l'iodure de samarium) réagit plus rapidement sur les fonctions carbonyles que sur le chlorodifluorométhylbenzène et limite donc l'obtention du produit souhaité.

Cependant, l'addition de cet anion sur le triméthylchlorosilane est quantitative, et le produit formé peut ensuite être additionné sur des aldéhydes en présence d'une quantité catalytique de fluorure de tétrabutylammonium. Cette source de fluorure permet le clivage du groupement silylé et ainsi la libération de l'anion $PhCF_2^-$ pour donner des alcools α -gem-difluorés avec de bons rendements.

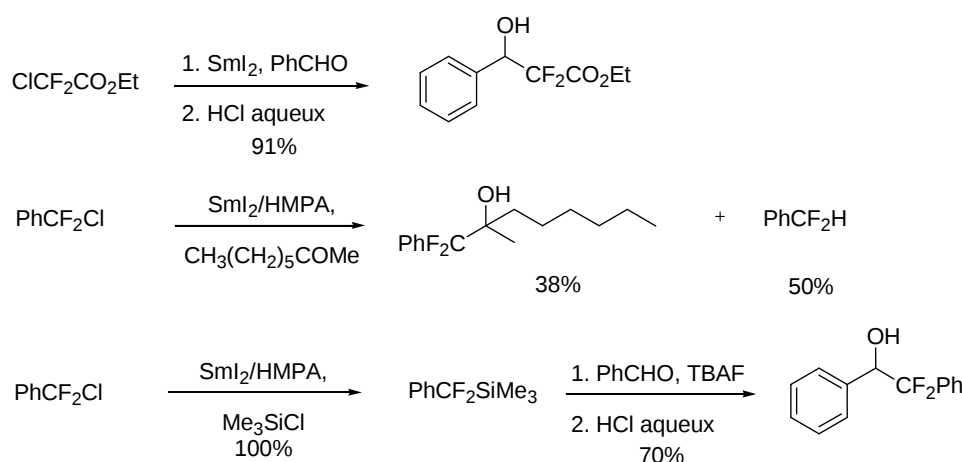
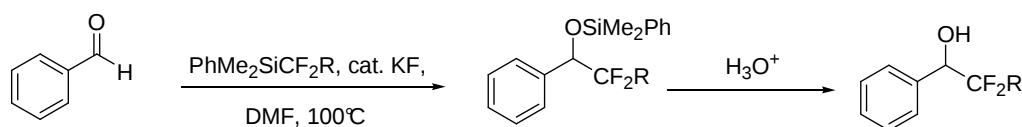


Schéma 2.18 : Les travaux de Yoshida

L'addition de fluoroalkylsilanes sur des aldéhydes est donc une méthode efficace d'introduction de fluor sur des molécules organiques. L'utilisation du réactif de Ruppert, ou (trifluorométhyl)triméthylsilane a en effet été largement décrite.⁷⁴ L'étude de nombreux difluoroalkylsilanes s'en est suivie. En 1995, le groupe de Fuchikami a effectué l'addition de

⁷⁴ (a) Singh, R.P. ; Shreeve, J.M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7613. (b) Grobe, J. ; J. Hegge, J. *Synlett* **1995**, 641. (c) Aymard, F. ; Nedelec, J.Y. ; J. Perichon, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8623. (d) Iseki, K. ; Nagai T. ; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3137. (e) Prakash, G.K.S. ; Deffieux, D. ; Yudin, A.K. ; Olah, G.A. *Synlett.* **1994**, 1057. (f) Prakash, G.K.S. ; Krishnamurti, R. ; Olah, G.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 393. (g) Krishnamurti, R. ; Bellew, D.R. ; Prakash, G.K.S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984. (h) Stahly, G.P. ; Bell, D.R. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2873. (i) Ruppert, I. ; Schlich, K. ; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2195.

(difluorométhyl)-, (1,1-difluoropropyl)- et (1,1-difluoro-2-méthylpropyl)diméthylphénylsilane sur divers aldéhydes, en utilisant le fluorure de potassium en quantité catalytique comme source de fluorure.⁷⁵ Cependant la réaction n'a lieu qu'à température élevée, et ne donne que de faibles rendements lorsqu'elle est réalisée sur des cétones.



R	rdt (%)
H	82
Et	70
<i>i</i> -Pr	71

Schéma 2.19 : Les additions de difluoroalkylsilanes de Fuchikami

La synthèse et l'addition de (phénoxy-difluorométhyl)triméthylsilane a ensuite été décrite par le groupe de Wakselman.⁷⁶ Le dérivé silylé a cette fois été synthétisé par addition du réactif de Grignard correspondant sur le triméthylchlorosilane. L'addition du composé obtenu a été réalisée sur des aldéhydes avec succès, mais n'a donné que de faibles rendements lorsqu'elle est effectuée sur des isocyanates.

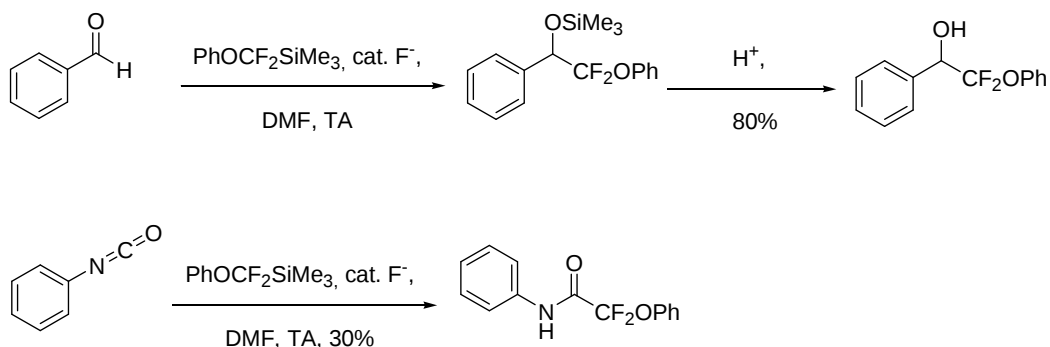


Schéma 2.20 : Addition de (phénoxy-difluorométhyl)triméthylsilane sur divers électrophiles

L'utilisation de difluoroalkylsilanes sur des centres électrophiles permet donc une introduction aisée du groupement CF_2 sur des molécules organiques, et plus particulièrement la synthèse d'alcools α -difluorométhylés. Cependant avec les réactifs évoqués précédemment, l'addition ne peut se faire que sur des aldéhydes. Le groupe de Hu

⁷⁵ Hagiwara, T., Fuchikami, T. *Synlett*, **1995**, 717.

⁷⁶ Metz, F. ; Tordeux, M. ; Wakselman, C. *Synlett*, **2004**, 1759.

a donc développé la synthèse d'un nouveau réactif permettant l'insertion du motif difluoré sur des aldéhydes et des cétones, le [(phénylesulfonyl)difluorométhyl]triméthylsilane (TMSCF₂SO₂Ph). Ils ont d'abord effectué l'addition de la difluorométhylsulfone sur des aldéhydes et cétones en présence de LHMS, base forte permettant de générer l'anion PhSO₂CF₂⁻.⁷⁷ Cette addition a été réalisée sur de nombreux aldéhydes et cétones, certains possédant des structures complexes comme les stéroïdes, et les produits attendus ont été obtenus avec de très bons rendements. La désulfonylation de ces produits en présence d'un amalgame sodium-mercure et d'hydrogénophosphate de sodium se fait également avec de bons rendements.

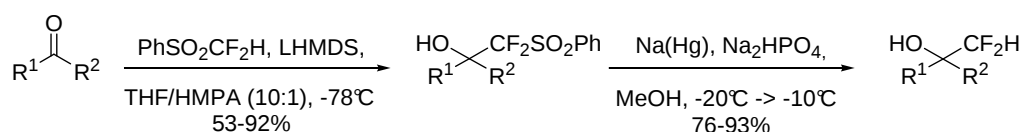


Schéma 2.21 : Addition de difluorométhylsulfone sur des carbonyles

Cependant, cette méthode présente quelques inconvénients, notamment la nécessité d'un excès de LHMS et de carbonyle pour avoir de bons rendements, et son inefficacité sur les aldéhydes énolisables. Pour remédier à ces problèmes, l'addition de [(phénylesulfonyl)difluorométhyl]triméthylsilane en présence de TBAT ou de fluorure de césium en quantités catalytiques a été développée.⁷⁸ Elle donne effectivement de bons résultats, et est également efficace sur les aldéhydes énolisables. La désulfonylation se fait ensuite avec un système Mg/AcOH/AcONa, moins toxique que l'amalgame Na(Hg).

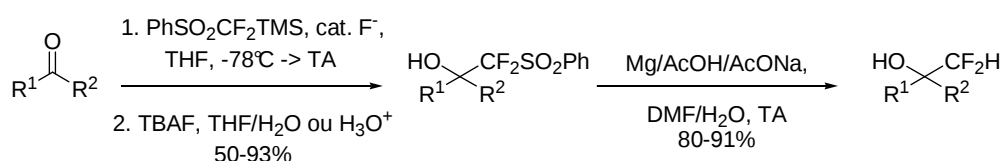


Schéma 2.22 : Addition de [(phénylesulfonyl)difluorométhyl]triméthylsilane sur des carbonyles

Une autre catégorie de difluoroalkylsilanes permettant la synthèse d'alcools α-gem-difluorométhylés a été étudiée : il s'agit des [difluoro(phénylchalcogéno)méthyl]triméthylsilanes. En effet, ces réactifs peuvent s'additionner sur des aldéhydes et cétones, énolisables ou non, avec de bons rendements. Le groupement phénylchalcogène peut ensuite être éliminé ou, ce qui dans notre cas est intéressant, subir une rupture homolytique

⁷⁷ Prakash, G.K.S. ; Hu, J. ; Wang, Y. ; Olah, G.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2218.

⁷⁸ Ni, C. ; Hu, J. ; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8273.

permettant de générer un radical difluorométhyle. Ces réactifs semblent être les plus appropriés pour l'insertion du groupement *gem*-difluoré sur nos aldéhydes insaturés, leur synthèse et leur utilisation déjà décrites dans la littérature vont être développées plus en détail ci-dessous.

2.2.1.3 Synthèse et réactivité des [difluoro(phénylchalcogéno)méthyl]triméthylsilanes

Le groupe de Prakash et Hu a développé la première synthèse du [difluoro(phénylchalcogéno)méthyl]triméthylsilane en effectuant une réaction de Barbier entre le chlorotriméthylsilane, le magnésium et le PhSCF₂Br, lui-même obtenu par réaction entre le dibromodifluorométhane et le benzénethiolate de sodium.⁷⁹ Ce réactif a ensuite pu être additionné sur divers aldéhydes et cétones en utilisant le triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium en quantité catalytique comme source de fluorure. Les éthers silylés obtenus ont ensuite été clivés pour donner une large gamme d'alcools α -*gem*-difluorés.

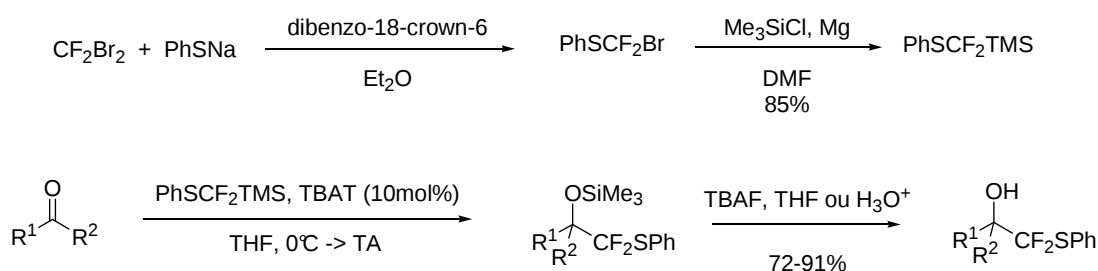


Schéma 2.23 : Synthèse du PhSCF₂TMS et (phénylthio)difluorométhylation nucléophile

Un mécanisme a été proposé pour cette réaction, faisant intervenir une espèce anionique portant un silicium pentavalent **A** formée par réaction entre le PhSCF₂TMS et le TBAT. Cette espèce agit comme agent de (phénylthio)difluorométhylation en transférant l'anion PhSCF₂⁻ sur le composé carbonylé **B** pour donner l'alcoolate **C**. Celui-ci va réagir avec le PhSCF₂TMS pour former une autre espèce anionique **D** portant un silicium pentavalent, qui va également permettre le transfert de PhSCF₂⁻ sur un autre équivalent de composé carbonylé **B** pour libérer l'éther silylé **E** et régénérer l'alcoolate **C** dans le cycle catalytique.

⁷⁹ Prakash, G.S.K.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G.A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 529.

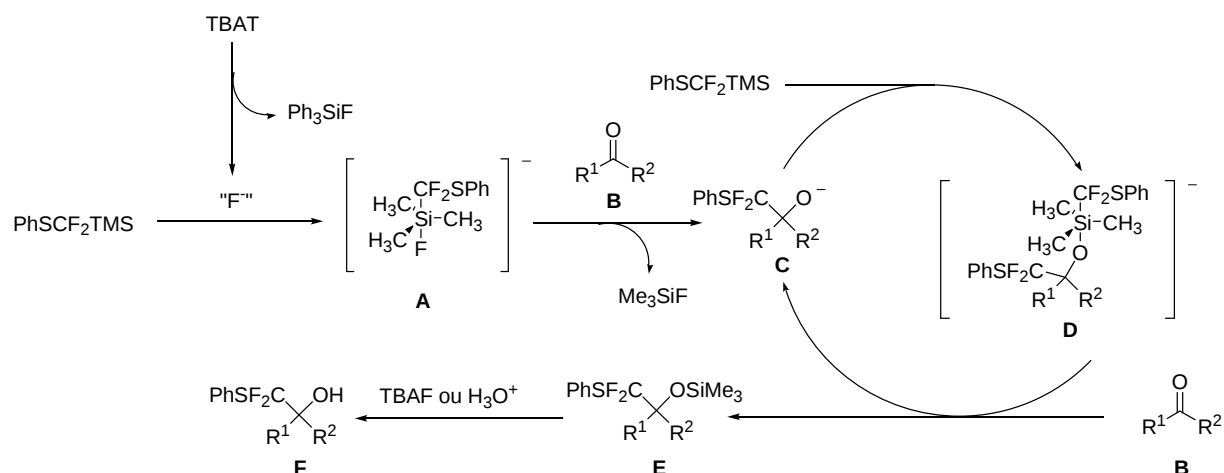


Schéma 2.24 : Mécanisme proposé pour la (phénylthio)difluorométhylation de composés carbonylés avec le $PhSCF_2TMS$

L'addition de $PhSCF_2TMS$ a également été testée sur d'autres systèmes comme les composés disulfures et les esters. La (phénylthio)difluorométhylation a été réalisée sur le diphényldisulfure, en utilisant un excès de *tert*-butylate de potassium et a donné le produit souhaité avec un rendement de 85%. En revanche, l'addition de $PhSCF_2TMS$ sur le benzoate de méthyle a été réalisée dans différents solvants et n'a donné le produit attendu qu'avec de faibles rendements.

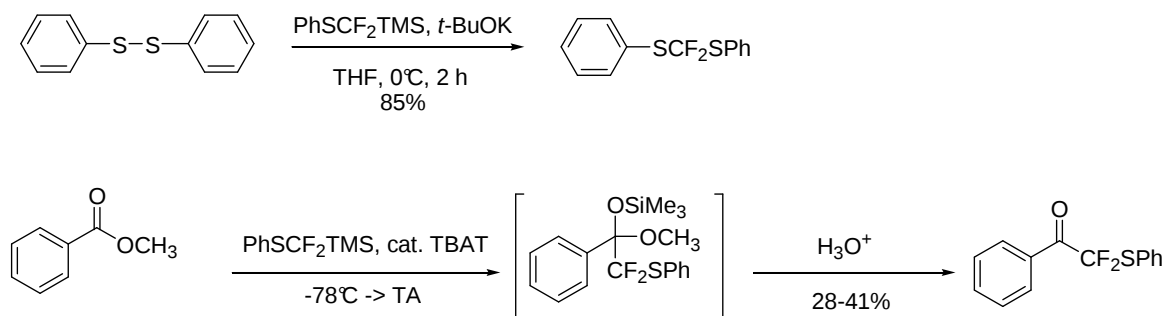


Schéma 2.25 : (Phénylthio)difluorométhylation du diphénylsulfure et du benzoate de méthyle

Le groupe de Pohmakotr et Reutrakul a voulu réaliser l'addition de $PhSCF_2TMS$ et le clivage de l'éther silylé obtenu en une seule étape, en utilisant du fluorure de tétrabutylammonium en quantité catalytique comme source de fluorure.⁸⁰ Lorsque la réaction est réalisée sur des aldéhydes aromatiques, un mélange d'éther silylé et d'alcool avec des ratios très variables est obtenu avec de bons rendements. En revanche, lorsqu'elle est

⁸⁰ Pohmakotr, M.; Boonkitpattarakul, K.; Jeawsuwan, W.; Jarussophon, S.; Duangdee, N.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5973.

effectuée sur des cétones aromatiques, les rendements sont plus modestes, compris entre 39 et 51%. Sur les aldéhydes et cétones aliphatiques, l'alcool est le seul produit formé. Cette synthèse a également été réalisée sur des α - et γ -cétoesters, et a ainsi permis la synthèse d' α -hydroxyesters et de γ -butyrolactones *gem*-difluorés.⁸¹

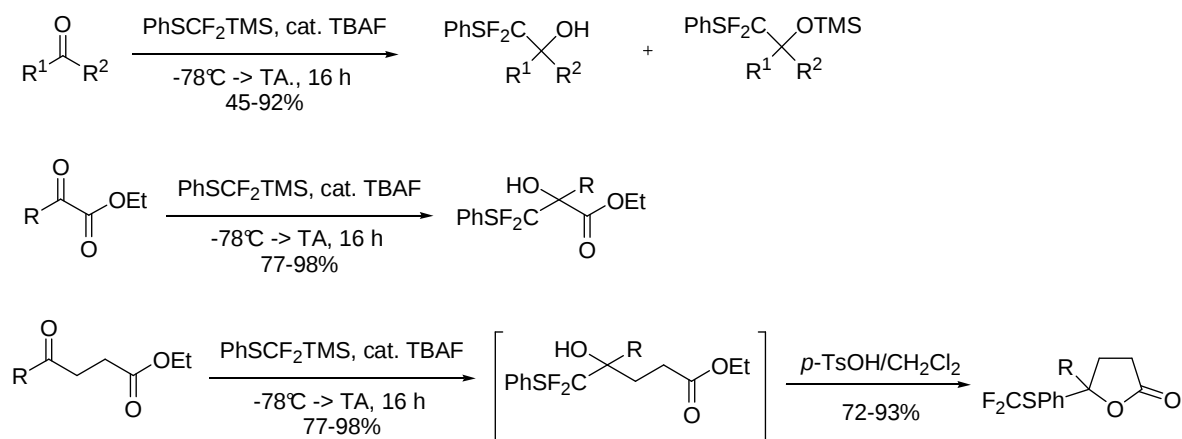


Schéma 2.26 : (Phénylthio)difluorométhylation initiée par le fluorure de tétrabutylammonium

Cette (phénylthio)difluorométhylation peut également être réalisée sur des aldéhydes en utilisant un acide de Lewis comme catalyseur. Le groupe de Shibata et Toru a en effet développé une synthèse d'alcools *gem*-difluorés par la même méthode que précédemment, mais en utilisant le couple acétate de cuivre/bis(diphénylphosphino)éthane comme catalyseur. Ils ont également utilisé comme agent de difluorométhylation le [difluoro(phénylsélénométhyl)]triméthylsilane et ont obtenu de bons rendements avec ce substrat.

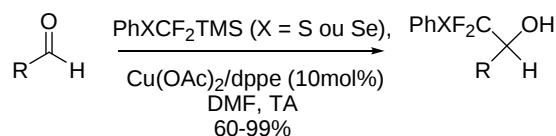


Schéma 2.27 : (Phénylchalcogène)difluorométhylation d'aldéhydes catalysée par un acide de Lewis

La synthèse et l'utilisation de [difluoro(phénylsélénométhyl)]triméthylsilane ont été étudiées par le groupe de Qing.⁸² Pour la synthèse de ce réactif, le couplage entre le $PhSeCF_2Br$ et le $TMSCl$ est réalisé de la même manière que pour la synthèse du $PhSCF_2TMS$. Le dérivé bromé peut quant à lui être obtenu par deux méthodes différentes.

⁸¹ Pohmakotr, M. ; Panichakul, D. ; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9429.

⁸² Qin, Y.-Y. ; Qiu, X.-L. ; Yang, Y.-Y. ; Meng, W.-D. ; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9040.

La première consiste à faire réagir le phénylsélénol et le dibromodifluorométhane en présence d'hydruure de sodium et de borohydrure de sodium, qui permet la réduction du $PhSeSePh$, sous-produit de la réaction afin d'obtenir l'anion phénylsélénié souhaité. La seconde consiste à réaliser directement la réduction du $PhSeSePh$ par le borohydrure de sodium pour former l'anion $PhSe^-$ puis à additionner le dibromodifluorométhane.

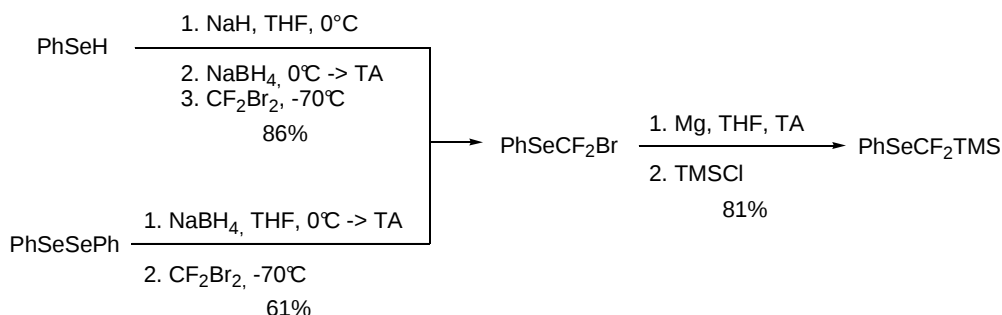


Schéma 2.28 : Synthèse du [difluoro(phénylséléno)méthyl]triméthylsilane par Qing

L'addition de $PhSeCF_2TMS$ a ensuite été réalisée sur des aldéhydes et des cétones. La réaction est effectuée en présence de tamis moléculaire, car l'eau présente dans le TBAF est susceptible de réagir avec l'anion intermédiaire pour former du $PhSeCF_2H$ dans le milieu réactionnel, et ainsi diminuer le rendement de la formation de l'alcool *gem*-difluoré. Si la réaction donne de bons rendements lorsqu'elle est effectuée sur des aldéhydes, ceux obtenus sur les cétones sont beaucoup plus modestes, probablement du fait de leur plus faible réactivité.

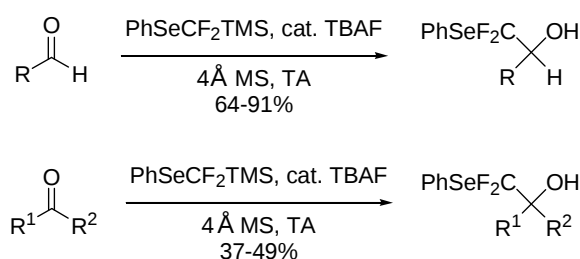


Schéma 2.29 : Addition de [difluoro(phénylséléno)méthyl]triméthylsilane sur des carbonyles

L'addition de [difluoro(phénylsélénio)méthyl]triméthylsilane sur des aldéhydes est donc une méthode efficace pour accéder à des alcools α -*gem*-difluorés. Dans le cadre de notre synthèse, cette réaction nous permet d'introduire à la fois le motif *gem*-difluoré et la liaison carbone-soufre ou carbone-sélénium qui nous permettra ensuite de générer un radical difluorométhyle et de réaliser l'étape de cyclisation. Nous avons choisi d'effectuer

l'addition de [difluoro(phénylsélénio)méthyl]triméthylsilane sur nos aldéhydes insaturés du fait de la plus grande réactivité d'un point de vue radicalaire de la liaison C-Se comparée à la liaison C-S.

2.2.2 Addition de [difluoro(phénylsélénio)méthyl]triméthylsilane sur des aldéhydes insaturés

Une fois les aldéhydes insaturés synthétisés, nous avons donc cherché les conditions réactionnelles optimales pour effectuer l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur l'aldéhyde dérivé de ribose dont les alcools secondaires sont protégés par un acétonide. Les conditions optimisées ont ensuite été appliquées aux autres aldéhydes obtenus. L'optimisation des conditions et l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur les aldéhydes dérivés de ribose, xylose et arabinose protégé par des éthers benzyliques ont été réalisées par Jérôme Lalot.

2.2.2.1 Synthèse de $PhSeCF_2TMS$ et recherche des conditions optimales d'addition

Nous avons synthétisé le [difluoro(phénylsélénio)méthyl]triméthylsilane en partant de diphényle disélénure en suivant la méthode décrite par Qing.⁸² Le diphényle disélénure est donc réduit par le borohydrure de sodium pour former l'anion $PhSe^-$ qui va s'additionner sur le dibromodifluorométhane ajouté ensuite dans le milieu pour former le $PhSeCF_2Br$. Celui-ci est ensuite couplé avec le chlorotriméthylsilane en présence de magnésium pour former le $PhSeCF_2TMS$.

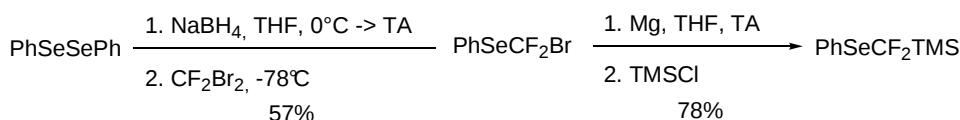
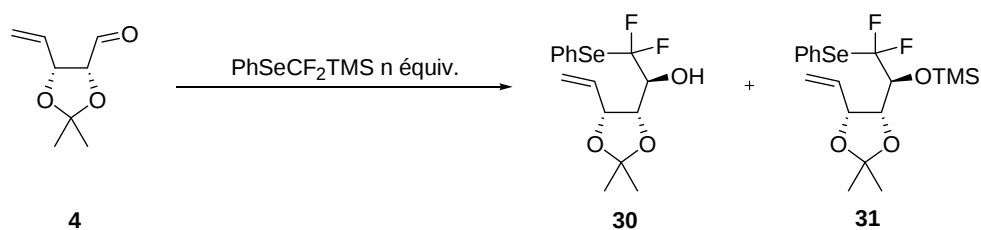


Schéma 2.30 : Synthèse du [difluoro(phénylsélénio)méthyl]triméthylsilane

Une fois le $PhSeCF_2TMS$ obtenu, nous avons pu essayer de l'additionner sur nos aldéhydes insaturés, et pour commencer sur l'aldéhyde dérivé de ribose et portant un groupement protecteur acétonide **4**. Nous avons dans un premier temps tenté d'appliquer la méthode décrite par Qing, utilisant une quantité catalytique de TBAF comme initiateur de la réaction. Cependant celle-ci n'a donné les produits attendus (l'éther silylé et l'alcool libre) qu'avec de faibles rendements, du fait de la formation de nombreux sous-produits due à l'énolisation de l'aldéhyde en milieu basique. La diminution de la quantité de TBAF ou de la température du milieu réactionnel n'ont pas permis de résoudre ce problème. Nous avons

donc voulu appliquer la méthode de Shibata et Toru, en se servant cette fois d'un acide de Lewis pour initier la réaction. Nous avons comme eux utilisé le couple acétate de cuivre/1,2-bis(diphénylphosphino)éthane, et la réaction aboutit cette fois à la seule formation de l'alcool libre, mais avec un faible rendement et une faible diastéréosélectivité. Nous avons alors testé d'autres conditions mises au point par le même groupe de recherche pour effectuer des trifluorométhylations asymétriques.⁸³ Ils ont dans ce cas utilisé comme initiateur de la réaction 3 équivalents de fluorure de tétraméthylammonium, en présence de tamis moléculaire dans le dichlorométhane à $-78^\circ C$, et également 3 équivalents de $PhSeCF_2TMS$. Nous avons donc appliqué ces conditions à l'aldéhyde **4**, et le produit a été obtenu avec un meilleur rendement et une diastéréosélectivité plus acceptable. Malgré l'excès de réactifs utilisé, aucun sous-produit n'a été observé. Nous avons justement tenté de diminuer cet excès ensuite, pour n'utiliser qu'un équivalent de TMAF et 1.5 équivalents de $PhSeCF_2TMS$, et nous avons obtenu dans ce cas un mélange d'éther silylé et d'alcool.



Entrée	n	Conditions ^a	30	31	rd ^b
1	1	TBAF 0.1 équiv., THF, $-20^\circ C$	26%	27%	9:1
2	2.5	$Cu(OAc)_2/dppe$ 0.1 équiv., DMF, TA	47%	/	7:3
3	3	TMAF 3 équiv., CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$	58%	/	8:2
4	1.5	TMAF 1 équiv., CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$	36%	27%	8:2

^a Rendements isolés.

^b Rapports diastéréomériques pour **30**, estimés sur le spectre RMN 1H ou ^{19}F du brut réactionnel.

Tableau 2.1 : Optimisation des conditions d'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur l'aldéhyde **4**

Le TMAF semble donc être le meilleur initiateur pour l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur l'aldéhyde **4**, qu'il soit utilisé en excès ou en quantité stoechiométrique. Nous avons donc décidé d'employer cette méthode sur tous les aldéhydes que nous avons synthétisés afin de voir si elle est généralisable.

⁸³ Sugimoto, H. ; Nakamura, S. ; Shibata, Y. ; Shibata, N. ; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1337.

2.2.2.2 Synthèse d'alcools α -gem-difluorés dérivés de sucres et diastéréosélectivité

Les conditions d'addition de $PhSeCF_2TMS$ optimisées ont donc été étudiées sur les différents aldéhydes obtenus. Par souci d'économie de réactifs, nous avons souhaité appliquer la méthode utilisant 1.5 équivalents de $PhSeCF_2TMS$ et 1 équivalent de TMAF, qui aboutit à la formation d'un mélange d'alcool libre et d'éther silylé qui pourra être déprotégé par réaction avec le TBAF. Cette procédure en deux étapes a été appliquée sur l'aldéhyde **4**, et a donné l'alcool libre **30** avec un rendement de 48% sur les deux étapes.

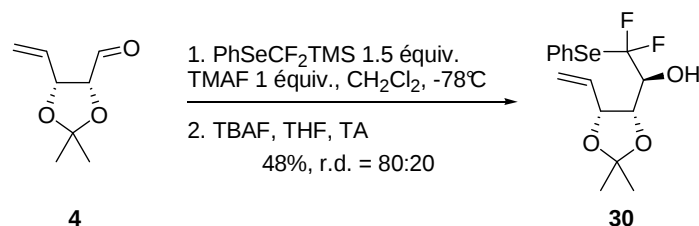


Schéma 2.31 : Synthèse du (2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-*O*-isopropylidène-1,1-difluoro-1-phénylsélanyl-hex-5-en-2,3,4-triol

Nous avons également appliqué cette procédure sur les aldéhydes dérivés de ribose, xylose et arabinose portant des groupements protecteurs benzyles et sur le dérivé de xylose portant les groupements MOM. Sur ces substrats une simple remontée du milieu réactionnel à température ambiante permet la déprotection de l'éther silylé. En revanche, lorsque nous avons tenté de réaliser la même opération sur l'aldéhyde **4**, nous n'avons obtenu qu'un très faible rendement à cause de la dégradation des produits formés lors de la remontée en température du milieu.

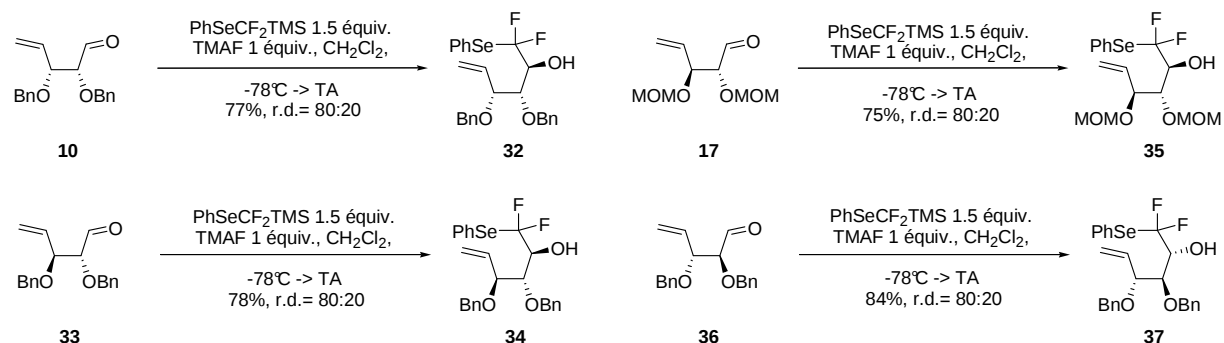


Schéma 2.32 : Addition de $PhSeCF_2TMS$ et déprotection de l'éther silylé formé en une seule étape

L'addition de $PhSeCF_2TMS$ dans ces mêmes conditions a été réalisée sur l'aldéhyde **21**, mais elle n'a donné qu'un mélange de produits dont les groupements protecteurs silylés

ont été partiellement déprotégés. Nous avons donc réalisé l'addition de $PhSeCF_2TMS$ dans les mêmes conditions, mais sans effectuer de remontée à température ambiante, afin d'obtenir un mélange d'alcool libre et d'éther silylé, et nous avons testé différentes conditions de déprotection sélective du groupement triméthylsilane. L'utilisation d'acide acétique n'a produit aucune réaction et la déprotection au moyen de carbonate de potassium n'a conduit qu'à un mélange de produits partiellement déprotégés. Nous avons également essayé d'utiliser du TBAF en présence d'acide acétique, qui permettrait de neutraliser les ions hydroxyles présents dans la solution de TBAF, mais cette méthode s'est avérée peu reproductible. Nous avons donc finalement décidé de déprotéger tous les groupements silylés pour obtenir le triol **40**, dont les alcools pourront être protégés ultérieurement et sur lequel il pourrait aussi être intéressant d'étudier la cyclisation radicalaire.

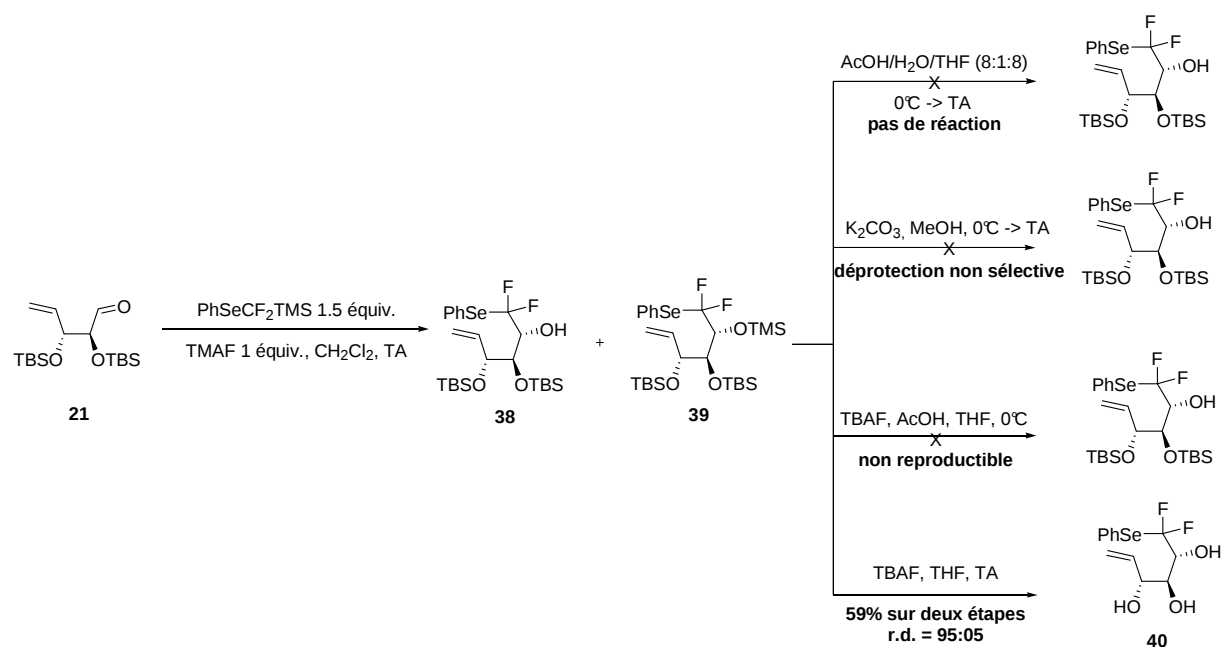
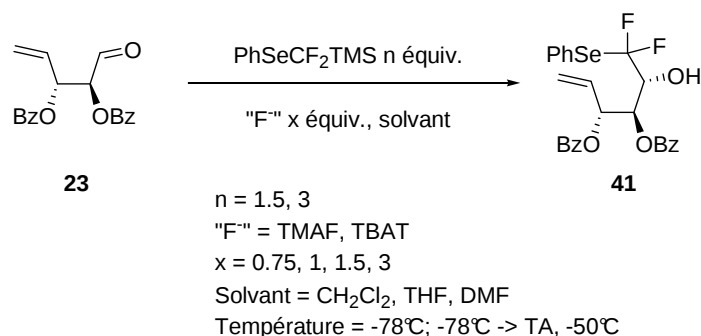
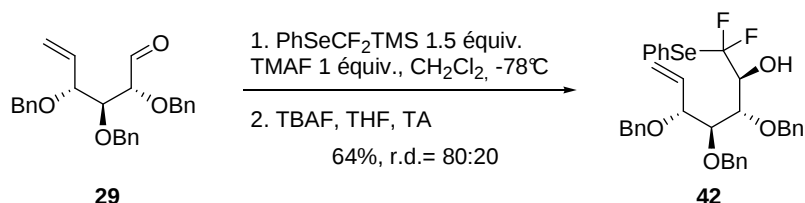


Schéma 2.33 : Addition de $PhSeCF_2TMS$ sur l'aldéhyde **21** et essais de déprotection sélective du TMS

L'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur l'aldéhyde **23** a été beaucoup plus difficile que pour les autres composés. En effet de nombreuses conditions ont été testées, et celles donnant les meilleurs résultats ne mènent qu'à un rendement de 27% et à un rapport diastéréomérique de 75:25. Ce rendement est obtenu en utilisant 3 équivalents de $PhSeCF_2TMS$, 1.5 équivalents de TBAT comme source de fluorure, le THF comme solvant et en restant à -78°C .

Schéma 2.34 : Conditions testées pour l'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ sur l'aldéhyde 23

L'aldéhyde dérivé de glucose **29** a également été soumis à l'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$, suivant la procédure en deux étapes, et a donné le produit attendu avec un rendement de 64%.

Schéma 2.35 : Addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ sur l'aldéhyde 29

Nous avons donc pu réaliser l'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ sur tous les aldéhydes que nous avons synthétisés. La réaction a donné les alcools α -gem-difluorés attendus avec, à l'exception de l'aldéhyde **23**, de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. L'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ en utilisant une source de fluorure comme initiateur de la réaction est donc applicable à divers aldéhydes dérivés de sucres et portant des groupements protecteurs variés. Nous allons maintenant pouvoir engager ces produits dans l'étape clé de cyclisation radicalaire.

2.3 Cyclisation radicalaire 5-exo-trig : obtention de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres

2.3.1 Bibliographie

Les radicaux difluorométhylés possèdent des propriétés particulières, de par l'influence des atomes de fluor. La structure d'un radical est par exemple affectée par la présence d'atomes de fluor en α . En effet, si le radical méthyle est plan, les radicaux

fluorométhylés prennent quant à eux une forme pyramidale due à l'électronégativité du fluor.⁸⁴ Concernant la stabilité de ces radicaux, un radical trifluorométhylé va être déstabilisé du fait de l'effet inductif du fluor. En revanche, une stabilisation des radicaux mono- et difluorométhylés par résonance est rendue possible par une faible barrière d'inversion. Ces radicaux possèdent également une réactivité accrue par rapport à leurs analogues hydrocarbonés dans diverses réactions telles les additions sur des liaisons π , et plus particulièrement les additions sur des alcènes. Ceci peut s'expliquer entre autres par une exothermicité plus élevée de ces réactions lorsqu'elles sont réalisées sur des radicaux fluorés et par la forte électronégativité de ces derniers, qui permet de stabiliser la polarisation des états de transition formés au cours de ces réactions.

Les radicaux fluorés, et plus particulièrement les radicaux difluoroalkyles peuvent également être utilisés dans des processus de cyclisation par addition intramoléculaire sur une double liaison. Certains exemples de cyclisation 5-exo et 6-exo ont d'ailleurs déjà été décrits dans la littérature. En 1991, le groupe de Bravo et Cavicchio a publié une synthèse asymétrique de *gem*-difluorocyclohexanols portant un sulfoxyde chiral par cyclisation 5 ou 6-exo-trig d'un radical *gem*-difluoré.^{55b,85} Ils ont également appliqué cette méthode à la synthèse de 3,3-difluorotétrahydrofuranes disubstitués en effectuant une cyclisation radicalaire 5-exo-trig.⁸⁶

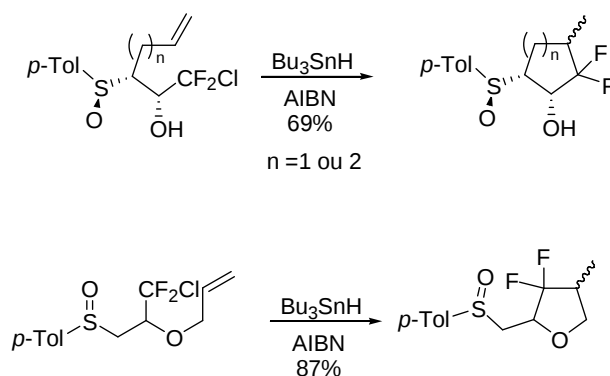


Schéma 2.36 : Les travaux de Bravo/Cavicchio sur les cyclisations de radicaux *gem*-difluorométhylés

Le groupe de Motherwell a également étudié cette cyclisation radicalaire 5-exo-trig, et il a constaté l'obtention de meilleurs rendements lorsqu'elle est effectuée sur une double liaison portant un groupement électroattracteur.⁸⁷ Ceci va à l'encontre du principe communément admis selon lequel un radical fluorométhyle aurait un caractère électrophile

⁸⁴ Dolbier, W. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557.

⁸⁵ (a) Arnone, A. ; Bravo, P. ; Viani, F. ; Cavicchio, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 399. (b) Arnone, A. ; Bravo, P. ; Frigerio, M. ; Viani, F. ; Cavicchio, G. ; Crucianelli, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3459.

⁸⁶ Cavicchio, G. ; Marchetti, V. ; Arnone, A. ; Bravo, P. ; Viani, F. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9439.

⁸⁷ Buttle, L.A. ; Motherwell, W.B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3995.

du fait de l'effet inductif des atomes de fluor. La présence de paires libres d'électrons adjacentes au carbone porteur du radical joue certainement un rôle majeur pour contrer cet effet inductif de sorte que l'énergie de la HOMO d'un radical difluoroalkyle est probablement similaire à celle d'un radical alkyle nucléophile. Des études récentes ont montré qu'un radical trifluorométhyle est moins électrophile qu'un radical *tert*-butoxycarbonylméthyle, et est même classé comme nucléophile faible.⁸⁸ Aucune étude n'a été réalisée sur des radicaux difluorométhyles mais on peut raisonnablement supposer qu'ils ne sont pas plus électrophiles que le radical trifluorométhyle. Ces études montrent donc que le caractère électrophile ou nucléophile de ces radicaux n'est pas clairement défini.

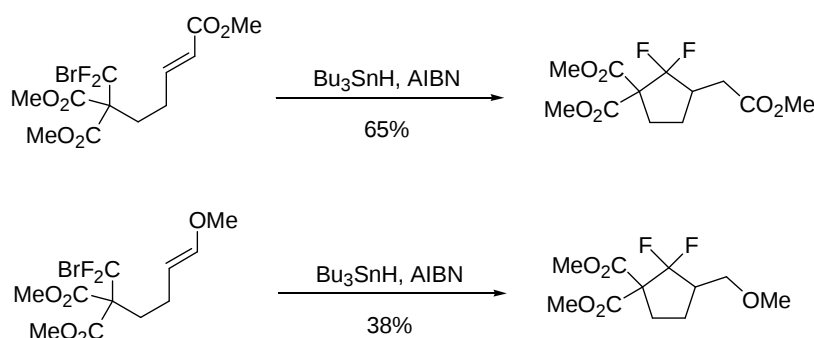


Schéma 2.37 : Les travaux de Motherwell sur les cyclisations de radicaux *gem*-difluorométhylés

Le groupe de Itoh a également appliqué cette méthodologie à la synthèse d' α,α -difluoro- γ -lactones.⁸⁹

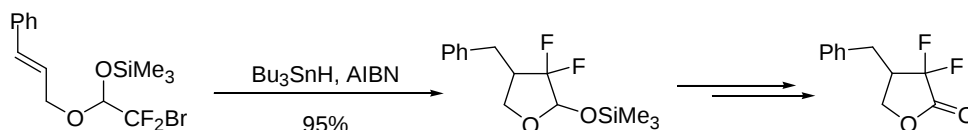


Schéma 2.38 : Synthèse d' α,α -difluoro- γ -lactones par cyclisation radicalaire intramoléculaire

Les cyclisations intramoléculaires 5-exo-trig et 6-exo-trig de radicaux *gem*-difluorométhylés sur une double liaison sont donc bien décrits. Cependant, dans les exemples précédents, le radical est toujours généré par coupure homolytique d'une liaison carbone-halogène, et non d'une liaison carbone-sélénium. Des additions de radicaux difluorométhyles générés par clivage de liaison carbone-sélénium sur des oléfines ont

⁸⁸ (a) De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Michel Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2721. (b) De Vleeschouwer, F.; Jaque, P.; Geerlings, P.; Toro-Labbé, A.; De Proft, F. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4964.

⁸⁹ Itoh, T.; Sakabe, K.; Kudo, K.; Ohara, H.; Takagi, Y.; Kihara, H.; Zagatti, P.; Renou, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 252.

toutefois déjà été publiées. Par exemple, l'addition d' α,α -difluoro- α -(phénylsélénio)acétate d'éthyle sur des aromatiques a été réalisée par le groupe de Fuchigami.⁹⁰ Dans ce cas la coupure de la liaison C-Se est réalisée par photoactivation. Le groupe de Piettre a quant à lui effectué l'addition de (phénylsélénio)difluorométhylphosphonate sur divers alcènes en utilisant le couple $Bu_3SnH/AIBN$ pour générer le radical difluoré.⁹¹

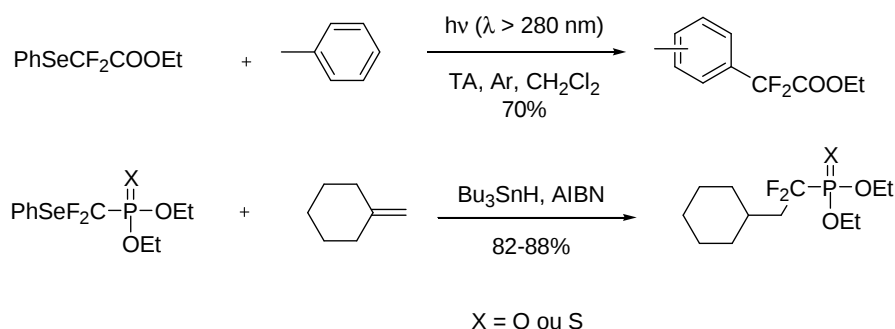


Schéma 2.39 : Addition de phénylsélénodifluoroalkyles sur des oléfines

Ces additions de radicaux difluorométhyles générés par clivage d'une liaison C-Se ont également été réalisées de manière intramoléculaire. Le groupe de Qing a décrit une voie d'accès à des tétrahydropyranes *gem*-difluorés substitués par cyclisation radicalaire 5-exo-trig d'un précurseur phénylsélenié.⁹² Ils utilisent dans ce cas un système réducteur borohydrure de sodium - chlorure d'indium pour générer le radical difluorométhyle. Ce type de cyclisation a également été réalisé par clivage homolytique d'une liaison carbone-soufre effectué cette fois par le système classique $Bu_3SnH-AIBN$.⁹³

⁹⁰ Murakami, S.; Kim, S.; Ishii, H.; Fuchigami, T. *Synlett* **2004**, 815.

⁹¹ Pignard, S.; Lopin, C.; Gouhier, G.; Piettre, S.R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 31.

⁹² Yang, Y. Y.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Synthesis* **2006**, 1475.

⁹³ Bootwicha, T.; Panichakul, D.; Kuhakarn, C.; Prabpai, S.; Kongsaeree, P.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3798.

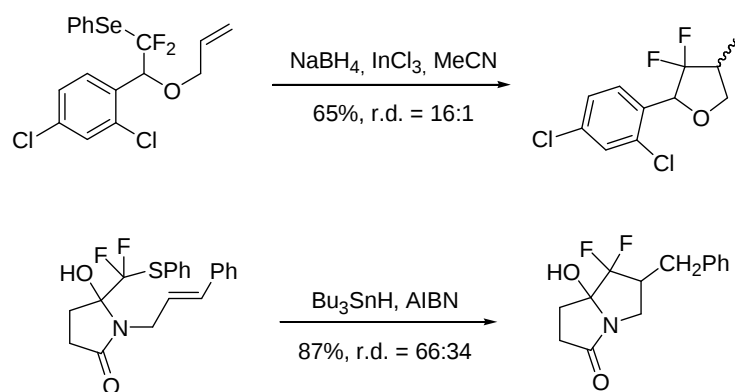
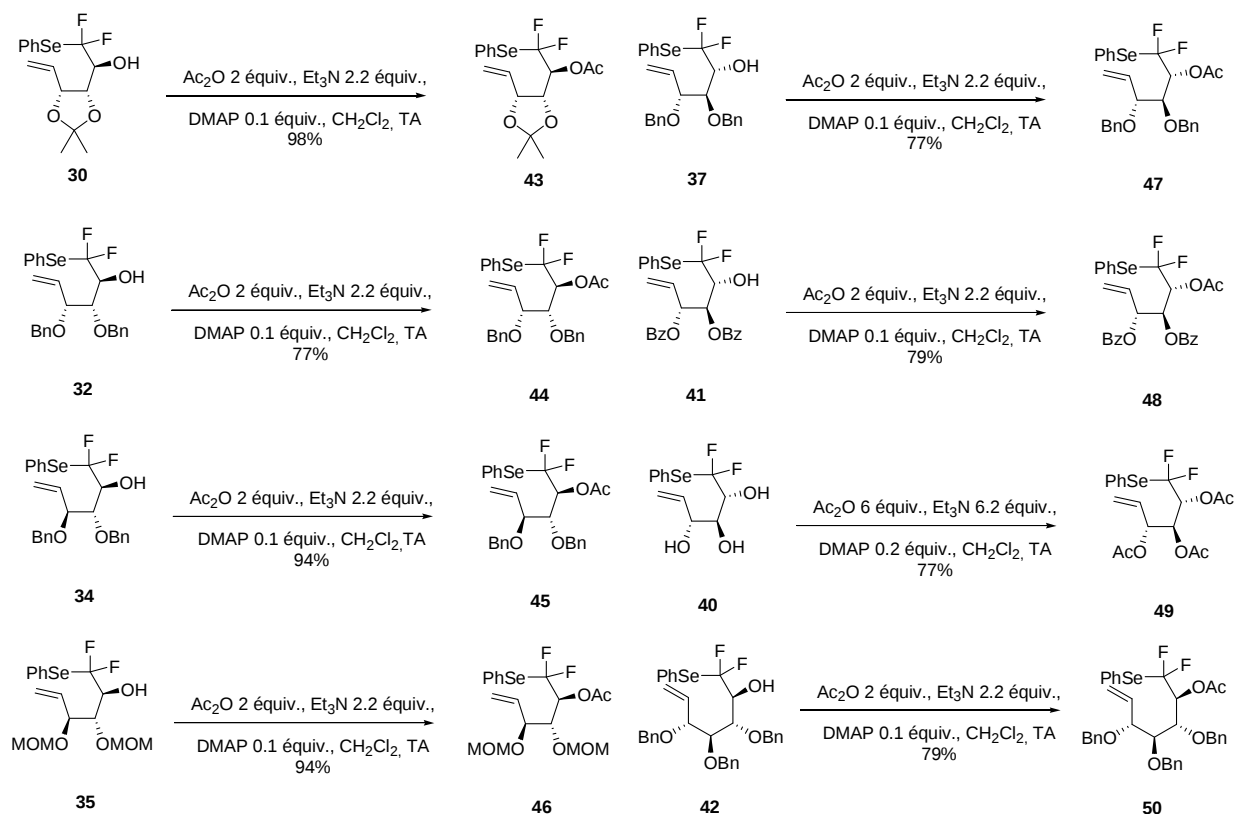


Schéma 2.40 : Cyclisation de radicaux *gem*-difluorométhyles générés par clivage homolytique d'une liaison carbone - chalcogène

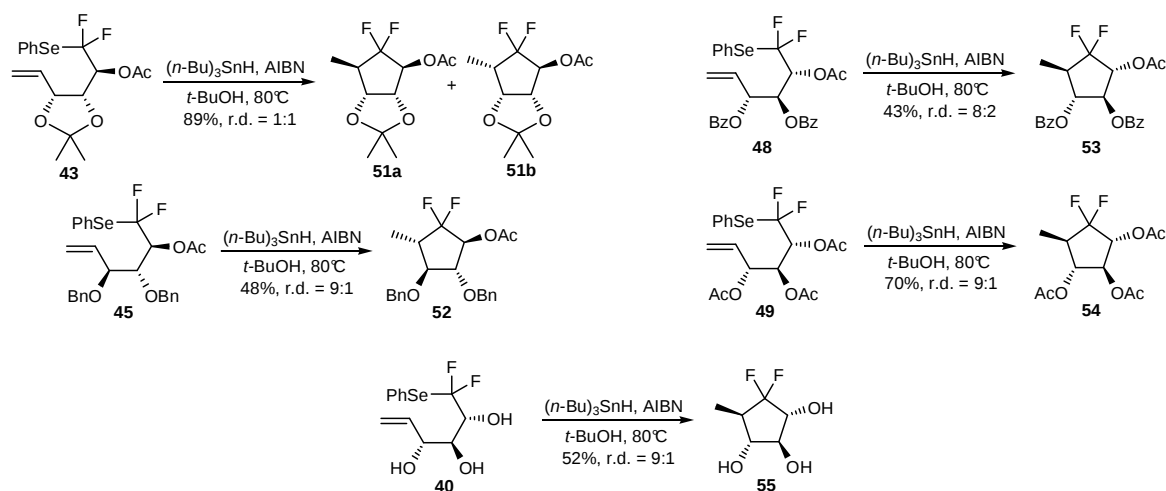
L'addition intramoléculaire de radicaux *gem*-difluorés sur des oléfines a donc été largement décrite. Lors de ces réactions, le radical est souvent généré par clivage d'une liaison carbone-halogène. Cependant, l'addition de radicaux difluorométhyles issus d'une coupure homolytique d'une liaison C-Se sur des alcènes a déjà été étudiée et a donné des résultats concluants. Quelques exemples de cyclisation radicalaire 5-exo-trig de radicaux difluorés générés par clivage d'une liaison carbone - chalcogène ont également été récemment décrits. Nous avons donc tenté de réaliser cette cyclisation radicalaire sur les alcools obtenus précédemment afin d'obtenir les 5-désoxy- CF_2 -carbasucres souhaités.

2.3.2 Cyclisation radicalaire en conditions réductrices : obtention de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres

Ayant synthétisé de nombreux précurseurs, nous avons donc envisagé la cyclisation radicalaire permettant d'aboutir aux 5-désoxy- CF_2 -carbasucres attendus, et surtout de valider la stratégie établie pour l'obtention de CF_2 -carbasucres. Nous avons, dans un premier temps, décidé de protéger les fonctions alcools libres de nos précurseurs par un groupement acétate avant de les engager dans la réaction de cyclisation. Seuls les diastéréomères majoritaires obtenus lors de l'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ ont été engagés dans cette réaction. Cette acétylation se fait dans des conditions classiques, en présence d'anhydride acétique, de triéthylamine et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine, et les produits attendus sont obtenus avec de bons rendements.

Schéma 2.41 : Acétylation des produits d'addition de $PhSeCF_2TMS$

Une fois acétylés, ces produits ont été engagés dans des réactions de cyclisation radicalaire en conditions réductrices. Nous avons dans un premier temps effectué la réaction dans des conditions classiques, utilisant l'azo-*bis*-isobutyronitrile comme initiateur de radicaux, l'hydruure de tributylétain comme donneur d'hydrogène et le *tert*-butanol comme solvant. Dans la majorité des cas, la conversion du précurseur en produit attendu est totale au bout d'environ deux heures d'après les suivis de réaction réalisés par analyse de prélèvements du milieu réactionnel par RMN ^{19}F . Cependant, les rendements obtenus sont dans certains cas plutôt modestes. Ceci s'explique par la difficulté de séparer les produits obtenus des dérivés de tributylétain présents dans le milieu. La protection des alcools libres par des groupements acétates s'avère inutile puisque le triol **40** a pu être cyclisé et a donné le produit attendu avec un rendement de 52%.

Schéma 2.42 : Cyclisation radicalaire en conditions réductrices : synthèse de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres

La réaction de cyclisation radicalaire est donc compatible avec diverses catégories de sucres et peut être réalisée soit sans groupements protecteurs sur les alcools secondaires ou avec des groupements protecteurs variés. Cependant, le groupement MOM ne semble pas compatible avec ces conditions réactionnelles. En effet, la cyclisation du précurseur **46** n'a pas permis d'obtenir le produit souhaité du fait d'une conversion incomplète du produit de départ. Ceci peut éventuellement s'expliquer par le fait qu'un transfert-1,5 d'hydrogène particulièrement favorable est possible dans le cas où ce groupement protecteur est utilisé. La cyclisation radicalaire 6-exo-trig a également été tentée sur le précurseur **50**. Dans ce cas, le produit attendu n'a été obtenu qu'avec un faible rendement et avec beaucoup d'impuretés. Les cyclisations 6-exo-trig sont de manière générale moins rapides que les cyclisations 5-exo-trig, ce qui peut favoriser la formation de produits secondaires et donc expliquer ce résultat. De plus, si dans le cas des cyclisations de radicaux 5-hexenyl, la cyclisation 5-exo est 50 fois plus rapide que la cyclisation 6-endo, dans le cas des radicaux 6-heptenyl, la cyclisation 6-exo n'est que 6 fois plus rapide que la réaction 7-endo, ce qui défavorise d'autant plus la formation de produit attendu.⁹⁴

⁹⁴ Jasperse, C. P. ; Curran, D. P. ; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237.

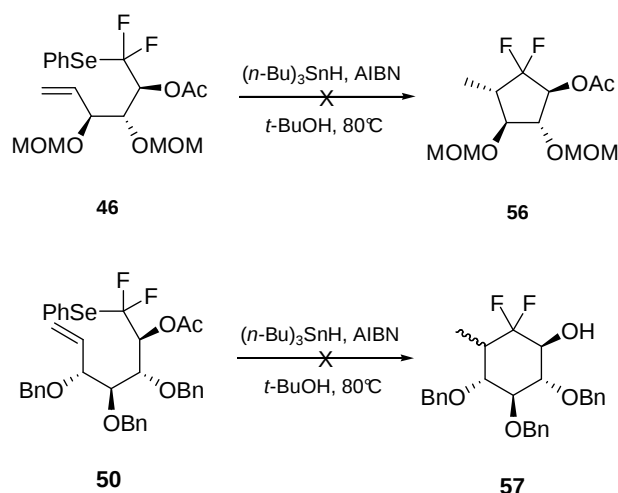


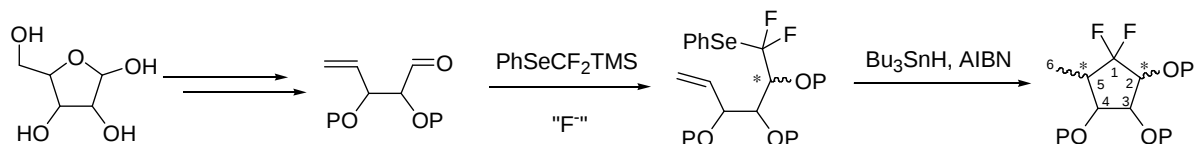
Schéma 2.43 : Limites des cyclisations radicalaires en conditions réductrices

Nous avons donc pu obtenir divers 5-désoxy- CF_2 -carbasucres par addition intramoléculaire d'un radical difluorométhyle sur une double liaison. Cette réaction est compatible avec de nombreux groupements protecteurs des alcools secondaires. Les produits souhaités sont obtenus avec de bons rendements. En revanche, les diastéréosélectivités sont variables selon le type de sucre et le groupement protecteur utilisé. Pour comprendre ces différences, les configurations relatives des différents produits obtenus ont été déterminées et les résultats obtenus nous ont permis d'étudier la stéréosélectivité des réactions de cyclisation radicalaire et d'addition de $PhSeCF_2TMS$.

2.4 Etude des configurations relatives des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres obtenus et interprétation

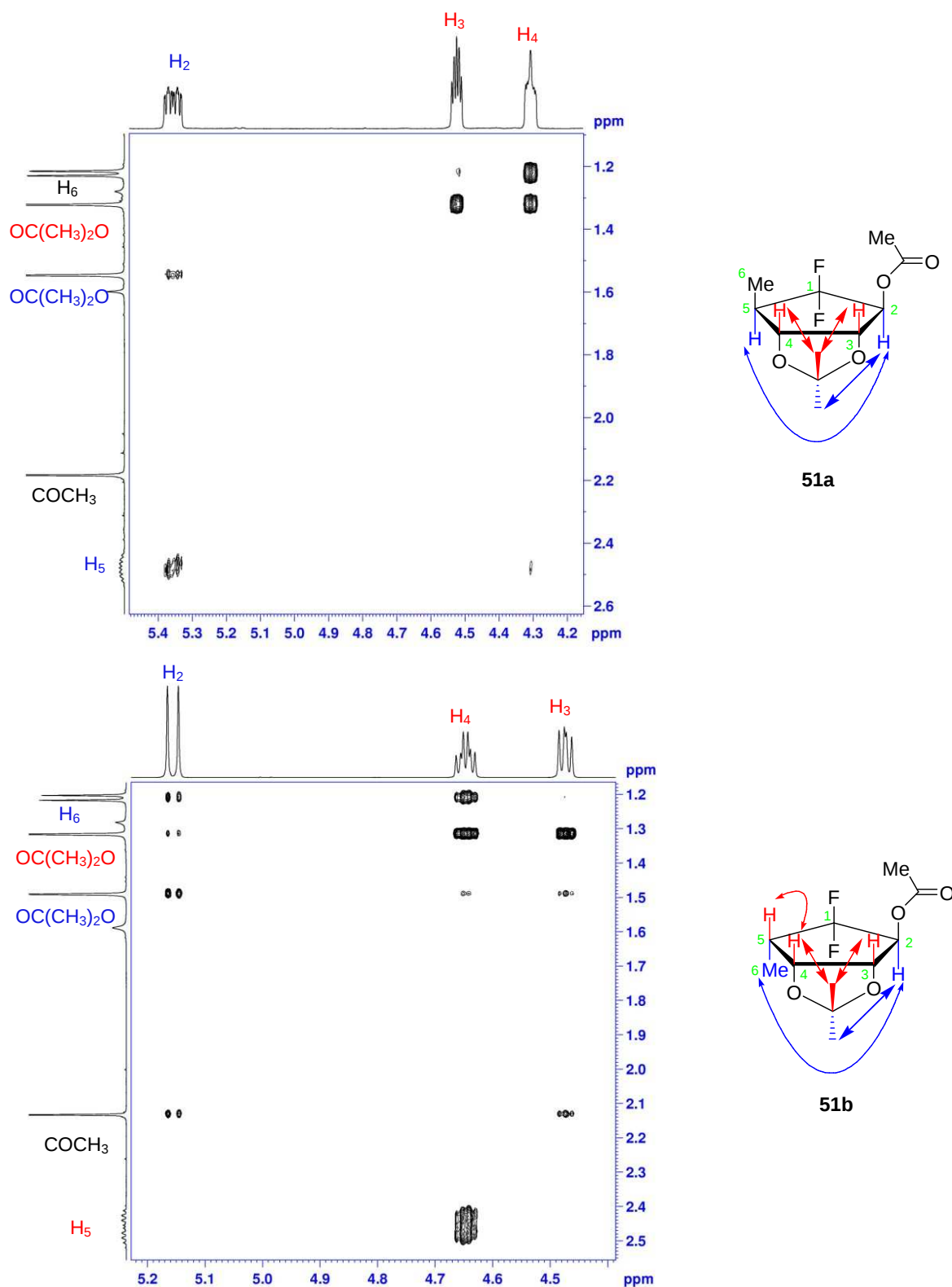
2.4.1 Détermination des configurations relatives

Lors de notre synthèse de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres, deux nouveaux centres stéréogènes sont créés : le centre asymétrique en C-2 est dû à l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur les aldéhydes insaturés, et le centre en C-5 est créé lors de l'étape de cyclisation radicalaire.

Schéma 2.44 : Synthèse de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres : création de centres asymétriques

Lors de l'étape d'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur les différents aldéhydes obtenus, des rapports diastéréomériques acceptables (compris entre 80:20 et 95:05) ont été obtenus quelle que soit la configuration relative de l'aldéhyde et les groupements protecteurs qu'il porte. Concernant l'étape finale de cyclisation radicalaire, celle-ci montre également un bon niveau de stéréosélectivité, puisque les produits attendus sont obtenus avec des rapports diastéréomériques compris entre 90:10 et 80:20. La seule exception est la cyclisation radicalaire du précurseur **43**, dérivé de ribose portant un groupement protecteur acétonide, pour laquelle aucune stéréosélectivité n'a été observée. Afin de comprendre quels sont les paramètres qui dirigent cette sélectivité, nous avons dans un premier temps déterminé la configuration relative des produits obtenus. Cette étude a été réalisée sur un échantillon représentatif de sucres et de groupements protecteurs, à savoir l'analogue de ribose protégé par un acétonide **51**, l'analogue de xylose protégé sous forme d'éther de benzyle **52**, et l'analogue d'arabinose peracétylé **54**.

Les configurations relatives de ces molécules ont été déterminées par des expériences RMN NOESY, en collaboration avec Pedro Lameiras et Hassan Oulyadi, du Laboratoire de Chimie Organique et Biologie Structurale (LCOBS) de l'UMR CNRS 6014. En effet, les configurations des centres asymétriques en C-3 et C-4 étant connues, la présence ou l'absence de corrélation entre les protons portés par ces centres et les protons portés par les carbones C-2, C-5 et C-6 va nous permettre de déterminer les configurations inconnues. Nous avons d'abord effectué ces expériences NOESY sur les deux diastéréomères **51a** et **51b**. Le spectre de **51b** montre une corrélation entre le proton H-5 et H-4, ce qui indique que le centre C-5 est de configuration S. La présence d'une corrélation entre H-2 et H-6 ajoutée au fait que H-2 ne corrèle pas avec le même groupement méthyle de l'acétonide qu'H-3 et H-4 montrent que le carbone C-2 est de configuration S. En toute logique, seule la configuration de C-5 devrait différer entre **51a** et **51b**. Ceci est bien confirmé par le spectre NOESY de **51a** : en effet H-2 corrèle toujours avec un groupement méthyle de l'acétonide alors qu'H-3 et H-4 corréleront avec l'autre, donc le C-2 est bien de configuration S. On peut observer une corrélation entre H-2 et H-5 ainsi que l'absence de corrélation entre H-4 et H-5, ainsi le centre C-5 est bien de configuration R.


 Figure 2.2 : Spectres RMN NOESY des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres **51a** et **51b**

Pour les dérivés **52** et **54**, seuls les diastéréomères obtenus majoritairement à l'issue de l'étape de cyclisation radicalaire ont été étudiés. Sur le spectre RMN NOESY du 5-62

désoxy- CF_2 -carbasucre dérivé de xylose **52** figurent des corrélations entre H-3 et H-5 et entre H-4 et H-6, ce qui prouve que le carbone C-5 est de configuration S, et l'on peut déduire de la corrélation entre H-2 et H-6 que le centre C-2 est de configuration S. Concernant le dérivé d'arabinose **54** l'observation d'une corrélation entre H-3 et H-5 ainsi qu'entre H-4 et H-6 nous permet d'affirmer que le carbone C-5 est de configuration R, et la corrélation entre H-2 et H-6 montre que C-2 est de configuration R. Le composé **54** est donc bien, aux groupements protecteurs près, l'énantiomère de **52** et la diastéréosélectivité des deux réactions indépendante des groupements protecteurs utilisés.

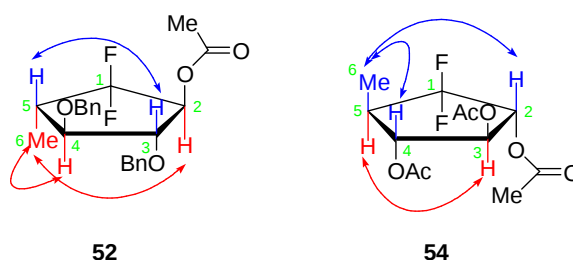


Figure 2.3 : Corrélations NOE observées sur les 5-désoxy- CF_2 -carbasucres **52** et **54**

Nous avons donc pu, grâce à des analyses RMN NOESY, déterminer les configurations relatives des centres asymétriques créés lors de la synthèse des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres. Cette étude a été réalisée sur les analogues de ribose, de xylose et d'arabinose. Les résultats obtenus vont permettre de nous renseigner à la fois sur la stéréosélectivité de l'addition de $PhSeCF_2TMS$ et de la cyclisation radicalaire.

2.4.2 Etude de la diastéréosélectivité de la cyclisation radicalaire 5-exo-trig

L'étude de la configuration relative des produits obtenus va donc nous permettre de comprendre la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation radicalaire 5-exo-trig. Nous avons pu constater une différence de sélectivité selon les substrats : en effet, si la cyclisation sur le dérivé de ribose **43** ne montre aucune stéréosélectivité, les dérivés de xylose **45** et d'arabinose **49** présentent une sélectivité importante. Ces résultats peuvent s'expliquer par le passage par un état de transition de type Beckwith-Houk.⁹⁵

Le modèle de l'état de transition de Beckwith-Houk permet en effet d'expliquer la stéréosélectivité de la majeure partie des cyclisations radicalaires 5-exo. Selon ce modèle, l'état de transition le plus stable a une conformation de type chaise, car celle-ci permet

⁹⁵ (a) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3073. (b) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959. (c) Bar, G.; Parsons, A. F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 251.

d'obtenir un meilleur recouvrement entre l'orbitale SOMO du radical et la HOMO de l'alcène. De plus, dans cette conformation, l'angle d'attaque du radical sur l'alcène est de 106° , ce qui est proche de l'angle d'attaque d'un radical carboné sur une oléfine lors d'une réaction intermoléculaire, donc non contrainte, qui est de 109° . Dans cet état de transition, tous ou la majorité des substituants sont en position pseudo-équatoriale afin d'éviter les interactions-1,3 diaxiales ; c'est pourquoi les configurations relatives des substituants en C-2, C-3 et C-4 vont orienter la stéréochimie du carbone C-5 formé à l'issue de la cyclisation. Une des limites de ce modèle est la cyclisation radicalaire de haloacétals ou réaction d'Ueno-Stork.⁹⁶ En effet, les diastéréosélectivités observées lors de ces réactions sont opposées à celles prédites par le modèle de Beckwith-Houk car le radical intermédiaire préfère adopter un état de transition dans lequel le groupement alkoxy se place en position axiale. Ceci s'explique par une stabilisation du type anomérique dans cette conformation : quand le groupement OR est axial, l'orbitale σ^* de la liaison C-OR peut avoir une forte interaction avec une des paires libres de l'oxygène, ce qui va stabiliser cette conformation.

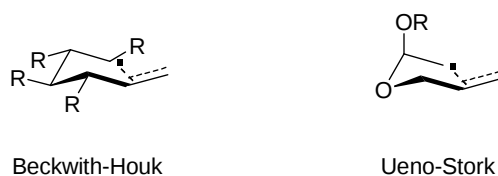


Figure 2.4 : L'état de transition de Beckwith-Houk et de la réaction d'Ueno-Stork

Dans le cas de nos produits, les configurations relatives et les diastéréosélectivités observées sont conformes avec le passage par un état de transition de type Beckwith-Houk. Dans le cas des dérivés de xylose **52** et d'arabinose **54** (énantiomères l'un de l'autre), la diastéréosélectivité élevée observée lors de leur formation s'explique par la possibilité d'un état de transition dans lequel tous les substituants sont placés en position pseudo-équatoriale.

⁹⁶ Bowman, W. R. ; Cloonan, M. O. ; Krintel, S. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2885.

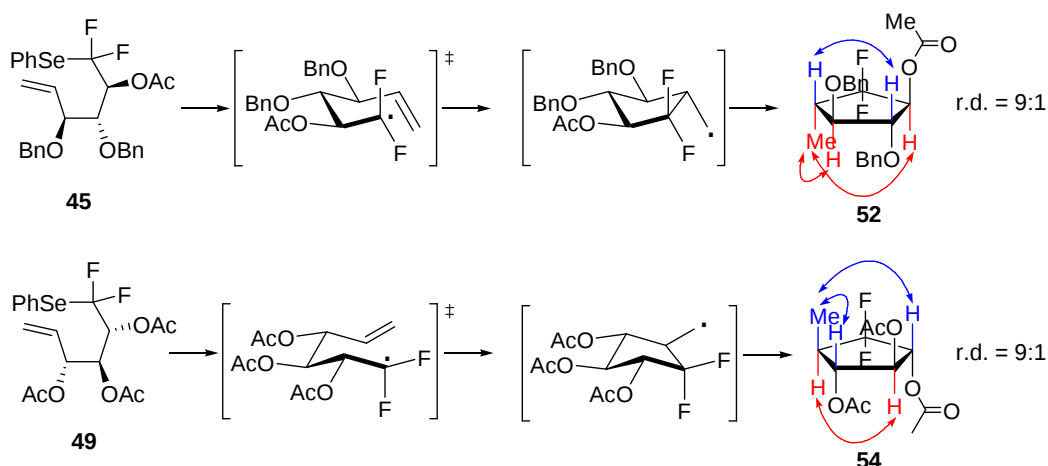


Schéma 2.45 : Diastéréosélectivité de la cyclisation radicalaire des composés 45 et 49

Concernant la cyclisation du dérivé de ribose **43**, l'absence de diastéréosélectivité s'explique par le manque de discrimination évidente entre les deux états de transition possibles. En effet, l'état de transition menant au diastéréoisomère **51a** possède deux substituants en position équatoriale. Celui menant à la formation de **51b** n'en possède qu'un, mais les groupements méthyle de l'acétonide se placent "sous" le cycle, apportant une contrainte peut-être importante à cette conformation. De ce fait aucun des deux états de transition n'est favorisé, d'où l'obtention d'un rapport diastéréomérique de 1:1.

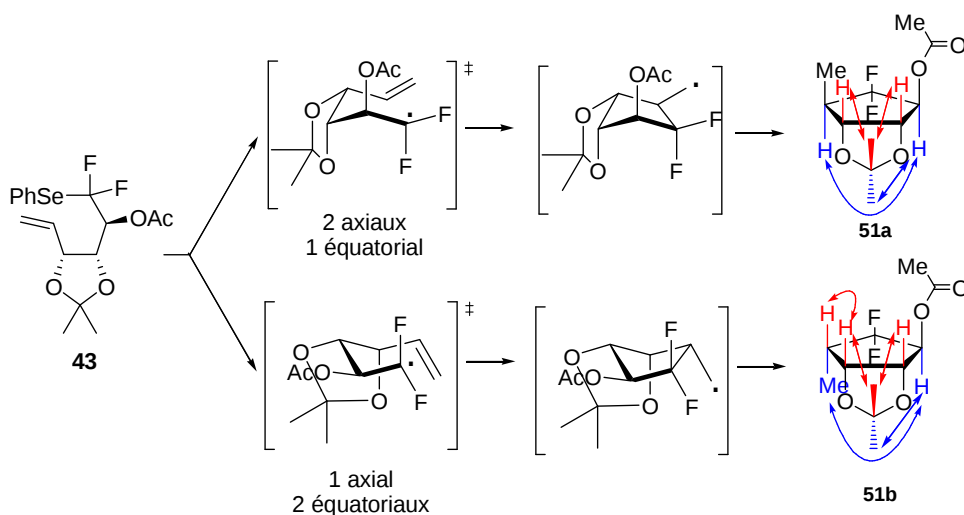


Schéma 2.46 : Diastéréosélectivité de la cyclisation radicalaire du composé 43

Les rapports diastéréomériques et la configuration relative des carbones C-5 des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres obtenus nous permettent donc d'affirmer que la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation radicalaire 5-exo-trig est régie par le passage par un état de

transition de Beckwith-Houk. Les études de configuration relative vont également nous permettre de comprendre la diastéréosélectivité de l'addition de $PhSeCF_2TMS$, puisque les stéréochimies des carbones C-2 ont aussi été déterminées.

2.4.3 Etude de la diastéréosélectivité de l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur des aldéhydes α -chiraux

Les additions de $PhSeCF_2TMS$ sur les aldéhydes insaturés ont toutes donné les produits attendus avec des diastéréosélectivités intéressantes, comprises entre 75:25 et 95:05. Cependant, les configurations relatives des carbones C-2 des différents analogues obtenus sont opposées à celles attendues. En effet, la diastéréosélectivité de l'addition d'un nucléophile non chélatant sur un carbonyle α -chiral suit généralement le modèle de Felkin-Anh.⁹⁷ Selon ce modèle, le produit de départ adopte dans l'état de transition une conformation qui place le substituant le plus électronégatif (-OR) du carbone chiral perpendiculaire au carbonyle, plaçant ainsi les deux autres substituants de part et d'autre de celui-ci. Le nucléophile attaque ensuite sur la face la moins encombrée, en faisant un angle de 107° avec le carbonyle, appelé angle de Bürgi-Dunitz. En effet, cette conformation permet d'avoir, en plus de l'interaction principale entre la HOMO du nucléophile et la LUMO du carbonyle, un recouvrement entre les orbitales σ^* de l'éther silylé et l'orbitale π^* du carbonyle. Cet effet d'hyperconjugaison entraîne un abaissement de l'énergie de la LUMO et une stabilisation globale de l'état de transition.⁹⁸

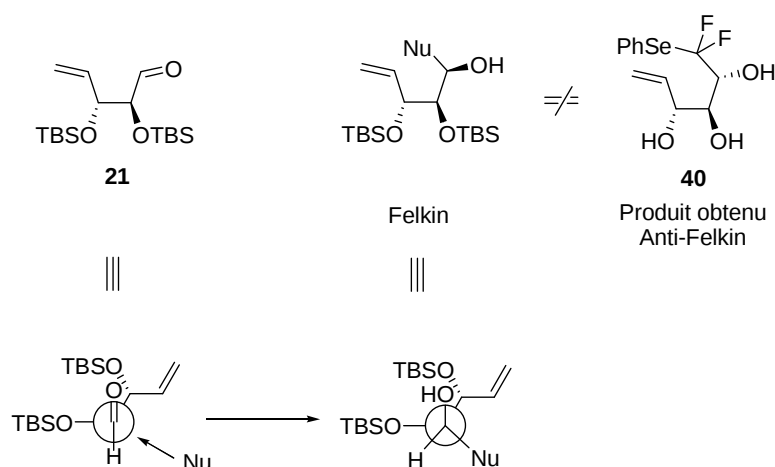


Schéma 2.47 : Addition d'un nucléophile sur l'aldéhyde 21 suivant le modèle de Felkin-Anh-Eisenstein

⁹⁷ (a) Andrés, José M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 1558. (b) Liu, J.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1605. (c) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191-1224.

⁹⁸ Anh *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61.

Un autre modèle possible se basant sur la stabilisation par hyperconjugaison est le modèle de Cieplak, qui postule que l'attaque d'un nucléophile sur un carbonyle est antipériplanaire au substituant le plus riche en électrons porté en α du carbonyle.⁹⁹ Ceci permet un recouvrement entre l'orbitale σ de ce substituant et l'orbitale σ^* de liaison C-Nu qui se forme, ainsi qu'une rétro-donation entre le doublet non-liant de l'éther silylé et l'orbitale σ^* de la chaîne alkyle dans notre cas, permettent d'abaisser l'énergie de l'état de transition. Cependant, le produit majoritaire obtenu selon ce modèle est le même que dans le cas d'une sélectivité Felkin ; il ne nous permet donc pas d'interpréter la diastéréosélectivité de l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur nos aldéhydes insaturés.

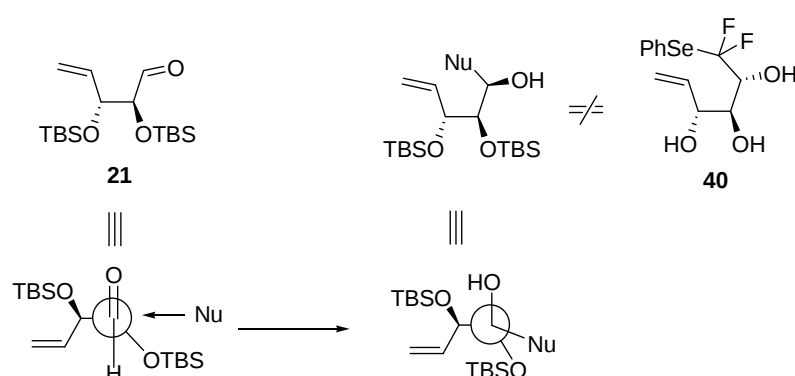


Schéma 2.48 : Addition d'un nucléophile sur l'aldéhyde 21 suivant le modèle de Cieplak

L'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur des aldéhydes α -chiraux se fait donc suivant une diastéréosélectivité anti-Felkin. Ce type de sélectivité aurait pu s'expliquer lors de l'utilisation du couple $Cu(OAc)_2/dppe$ par le passage par un état de transition de type Cram-chélate, mais dans le cas où la réaction est initiée par les ions fluorures cette hypothèse ne peut pas être vérifiée. Ce type de diastéréosélectivité a déjà été observé par le groupe de Portella lors de l'addition de fluoroalkylsilanes sur des aldéhydes dérivés de sucres.¹⁰⁰ Selon eux, cette stéréosélectivité inhabituelle s'explique par les tailles importantes de l'espèce nucléophile et de l'aldéhyde qui défavorisent le passage par un état de transition classique. En effet, la défavorisation de l'état de transition de type Felkin peut s'expliquer par la répulsion stérique entre le nucléophile formé intermédiairement et la chaîne alkyle, tous deux exceptionnellement volumineux. Nous avons donc proposé deux états de transition possibles, menant chacun à un produit majoritaire anti-Felkin et minimisant la gêne stérique entre les différents groupements.

⁹⁹ Cieplak, A.S. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1265.

¹⁰⁰ Lavare, S.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 213.

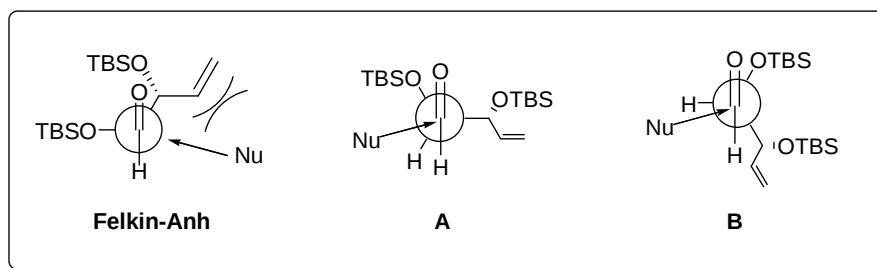


Figure 2.5 : Les états de transition possibles lors de l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur l'aldéhyde **21**

Le modèle **A** est basé sur une conformation de type Felkin mais où le groupement le plus encombré prend la place du substituant électronégatif. Il avait en effet été proposé par Heathcock que des effets stériques pouvaient contrebalancer la stabilisation par hyperconjugaison du modèle de Felkin-Anh.¹⁰¹ Cette conformation s'est d'ailleurs avérée être la plus stable lors d'une étude de minimisation d'énergie sur l'aldéhyde **21** avec le logiciel Discover/Insight II, réalisée par Gaël Coadou au LCOBS.

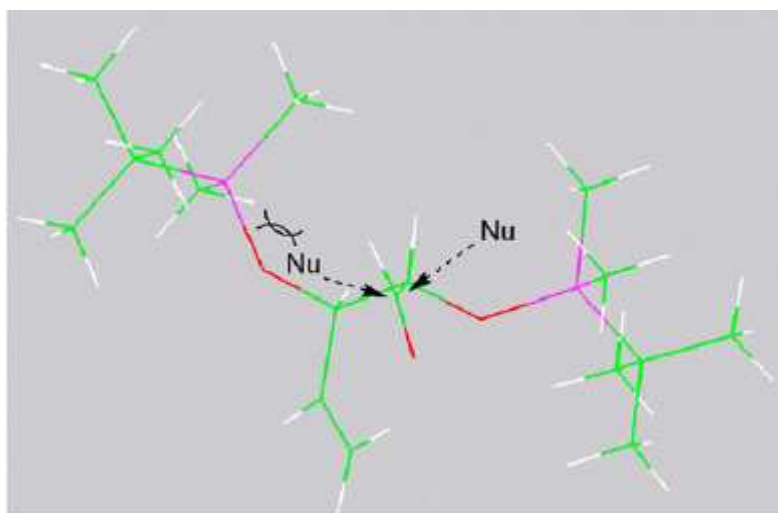


Figure 2.6 : Conformation la plus stable de l'aldéhyde **21** déterminée par Insight II

Cependant, ces aldéhydes sont très flexibles, et raisonner sur leur conformation la plus stable peut être trompeur. L'état de transition **B**, déjà proposé par Portella, peut également être pris en considération car, malgré une conformation *gauche* inhabituelle, il permet de diminuer considérablement les répulsions stériques lors de l'approche du nucléophile. De plus, les orientations relatives de la liaison C-OR et du nucléophile

¹⁰¹ Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.

permettent une minimisation du moment dipolaire, et donc une stabilisation supplémentaire de cette conformation.¹⁰²

Nous avons donc synthétisé avec succès divers 5-désoxy- CF_2 -carbasucres, déterminé les configurations relatives des centres asymétriques créés lors de cette synthèse et nous en avons déduit la diastéréosélectivité des deux étapes-clés de la réaction. Si l'étape de cyclisation radicalaire suit le modèle classique de Beckwith-Houk, l'addition de $PhSeCF_2TMS$ présente quant à elle une sélectivité anti-Felkin plus surprenante due aux encombrements stériques générés par le nucléophile et par le substrat lui-même. Ayant ces 5-désoxy- CF_2 -carbasucres à notre portée, nous avons décidé de réaliser quelques essais préliminaires de fonctionnalisation de l'alcool anomérique, et plus particulièrement de l'introduction de bases azotées dans l'optique de synthétiser des analogues de nucléosides.

2.5 Essais d'introduction de thymine sur l'alcool anomérique des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres

Une des possibilités d'introduction directe d'une base azotée sur un carbocycle est l'utilisation de la réaction de Mitsunobu. Elle a déjà été étudiée par le groupe de Linclau, lors de la synthèse de 2',3'-didésoxycarbathymidine.¹⁰³ Cependant cette addition de la N^3 -benzoylthymine conduit à la fois à des rendements modestes et à la formation des produits 1- N et 2- O -alkylés, ceci même après optimisation des conditions réactionnelles. L'introduction de la N^3 -benzoylthymine par réaction de Mitsunobu a également été réalisée sur un alcool en α d'un groupement *gem*-difluoré par le groupe de Kumamoto, lors de la synthèse de l'analogue *gem*-difluoré de l'Ed4T, agent anti-VIH.^{56b} Cependant, une compétition entre la S_N2 et la S_N2' est observée.

¹⁰² Wipf, P.; Jung, J.-K. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1469.

¹⁰³ Leung, L.M.H.; Gibson, V.; Linclau, B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9197.

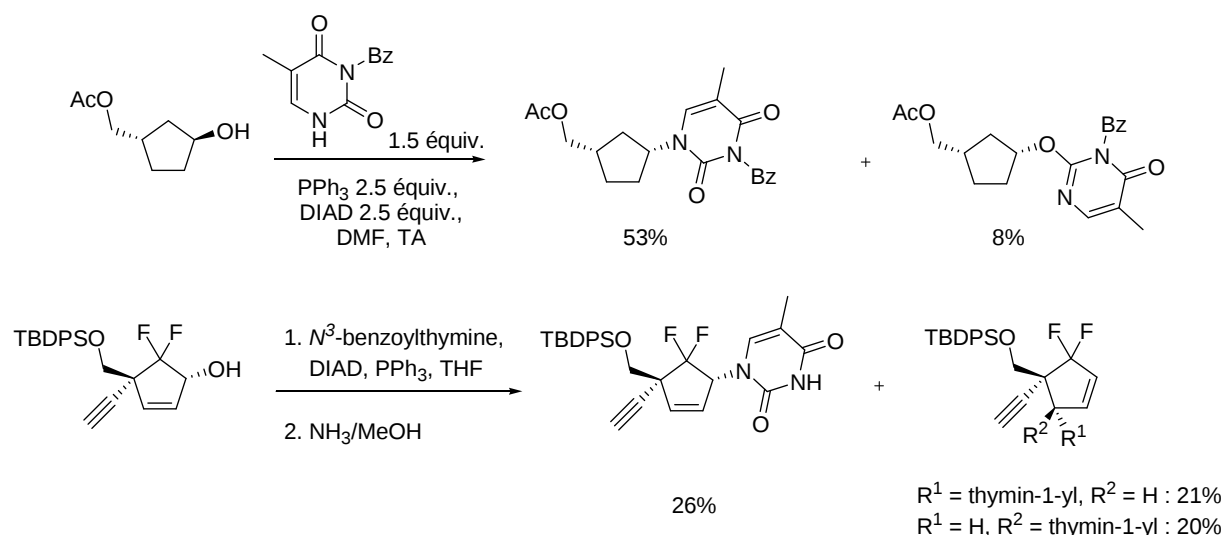
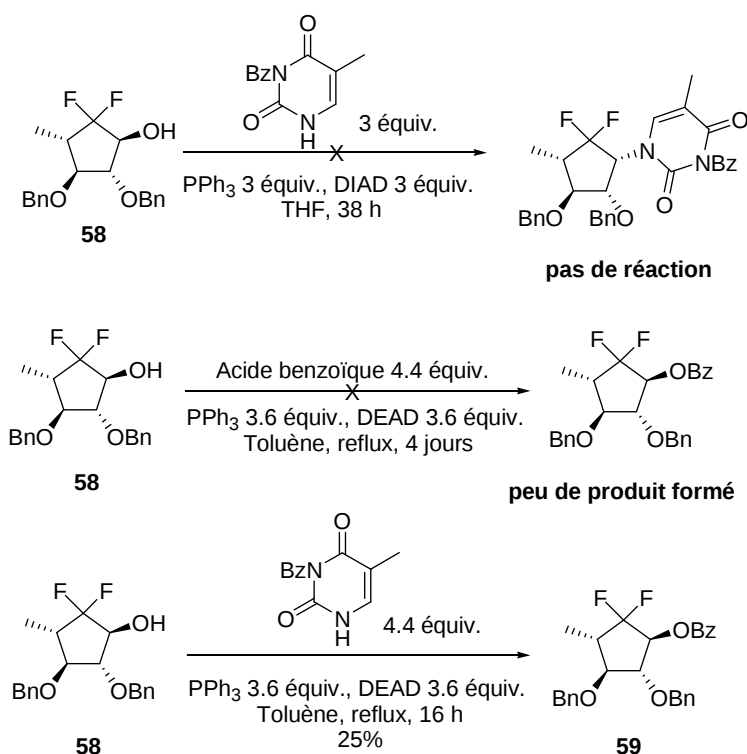


Schéma 2.49 : Les travaux de Linclau et Kumamoto sur l'insertion de thymine par réaction de Mitsunobu

Malgré les difficultés observées dans la littérature lors de l'application de cette réaction, nous avons tenté, après désacétylation du dérivé **52**, de reprendre les conditions décrites par Kumamoto pour insérer la N^3 -benzoylthymine obtenue suivant le protocole de Reese sur l'alcool **58**.¹⁰⁴ Malgré l'augmentation de la durée de la réaction et de la température par rapport au protocole décrit, aucune réaction n'a eu lieu sur notre substrat plus encombré que le carbasucre insaturé de Kumamoto. Nous avons alors voulu tester un nucléophile plus petit en nous inspirant des travaux de Qing concernant la benzoylation d'analogues difluorés de nucléosides par réaction de Mitsunobu.¹⁰⁵ Il effectue en effet cette réaction sur des 3'-désoxy-3',3'-difluorocarbohydrites, substrats de structure beaucoup plus proche des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres que ceux de Kumamoto. La reproduction de ces conditions sur nos molécules n'a cependant pas donné de résultats concluants : en effet, au bout de quatre heures de reflux, seule une faible quantité de produit de départ a été consommée d'après les suivis réactionnels par RMN ^{19}F . L'introduction de N^3 -benzoylthymine en utilisant les mêmes conditions n'a abouti qu'à la benzoylation de l'alcool anomérique.

¹⁰⁴ Cruickshank, K.A. ; Jiricny, J. ; Reese, C.B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 681.

¹⁰⁵ Xu, X.-H., Qiu, X.-L., Zhang, X. ; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2820.

Schéma 2.50 : Essais de fonctionnalisation du 5-désoxy- CF_2 -carbasucre 58 par réaction de Mitsunobu

Nous n'avons donc pas pu fonctionnaliser les 5-désoxy- CF_2 -carbasucres en utilisant la réaction de Mitsunobu. Ceci peut être dû à la présence de substituants trop volumineux autour de l'alcool anomérique sur lequel on souhaite introduire la thymine. D'autres méthodes d'introduction de bases azotées devront donc être testées sur nos produits.

2.6 Conclusions

Nous avons mis en place une stratégie de synthèse générale et efficace de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres. La voie de synthèse comprend l'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ sur des énaux dérivés de carbohydrates, suivie d'une cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions réductrices. La diastéréosélectivité de l'étape de cyclisation radicalaire suit le modèle classique de Beckwith-Houk alors que celle de l'addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$, plus inhabituelle, donne majoritairement accès à des produits de type anti-Felkin. Cette synthèse nous a fourni des analogues de ribose, xylose et arabinose portant divers groupements protecteurs sur leurs alcools secondaires, ce qui valide le principe de notre stratégie de synthèse de CF_2 -carbasucres. L'obtention de ces derniers pourra donc se faire en utilisant une synthèse similaire, au cours de laquelle aura lieu une étape de cyclisation radicalaire en conditions oxydantes ou avec transfert de groupement phénylselanyl sur les mêmes substrats. Une

cyclisation radicalaire 5-exo-dig en conditions réductrices de substrats portant une triple liaison terminale est également envisageable. En revanche, la fonctionnalisation des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres dans le but d'obtenir des analogues de nucléosides n'a pas abouti, probablement à cause de l'encombrement stérique généré par les substituants du cycle, et d'autres essais devront être réalisés.

Vers la synthèse de CF_2 -carbasucres

3 Vers la synthèse de CF_2 -carbasucres

L'obtention des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres nous a permis de valider le principe de notre stratégie de synthèse. Celle-ci va donc pouvoir être appliquée à la synthèse de CF_2 -carbasucres. Il est pour cela nécessaire de faire varier la voie de synthèse et plusieurs possibilités s'offrent à nous. La cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions réductrices ayant donné les produits souhaités avec de bons rendements, il serait possible de réaliser dans les mêmes conditions une cyclisation radicalaire 5-exo-dig sur des substrats portant cette fois une triple liaison terminale. Ceci nous permettrait d'obtenir un intermédiaire CF_2 -carbocyclique portant une double liaison exocyclique en position 5, qui pourra, suite à une séquence hydroboration-oxydation, nous donner le CF_2 -carbasucre souhaité. Cette approche nous oblige cependant à revoir la synthèse des aldéhydes précurseurs de l'addition de $PhSeCF_2TMS$, car l'introduction d'une triple liaison terminale ne peut se faire par la voie développée précédemment.

L'autre possibilité serait d'utiliser les mêmes précurseurs de cyclisation radicalaire que précédemment mais en réalisant la cyclisation en conditions non-réductrices. Une étape de cyclisation radicalaire avec transfert de groupe permettrait par exemple de transférer le groupement $-SePh$ en position C-5. Diverses transformations sont envisageables pour convertir ce groupement en la fonction hydroxyle requise en cette position. L'alcool primaire en C-5 pourrait également être obtenu par une oxydation de Tamao d'un groupement silylé qui serait introduit sur les précurseurs de cyclisation synthétisés précédemment par réaction de métathèse croisée avec un vinylsilane. Une dernière possibilité serait d'effectuer une cyclisation radicalaire en conditions oxydantes qui permettrait une introduction directe du groupement $-CH_2OH$ en C-5. Ces dernières voies d'accès nous permettraient de pouvoir utiliser les mêmes précurseurs de cyclisation et donc de n'apporter que peu de modifications à la synthèse existante. La métathèse croisée de vinylsilanes et les cyclisations radicalaires en conditions oxydantes ou avec transfert de groupe sont cependant peu répandues voire assez peu décrites et une étude méthodologique s'impose donc sur ces différentes étapes.

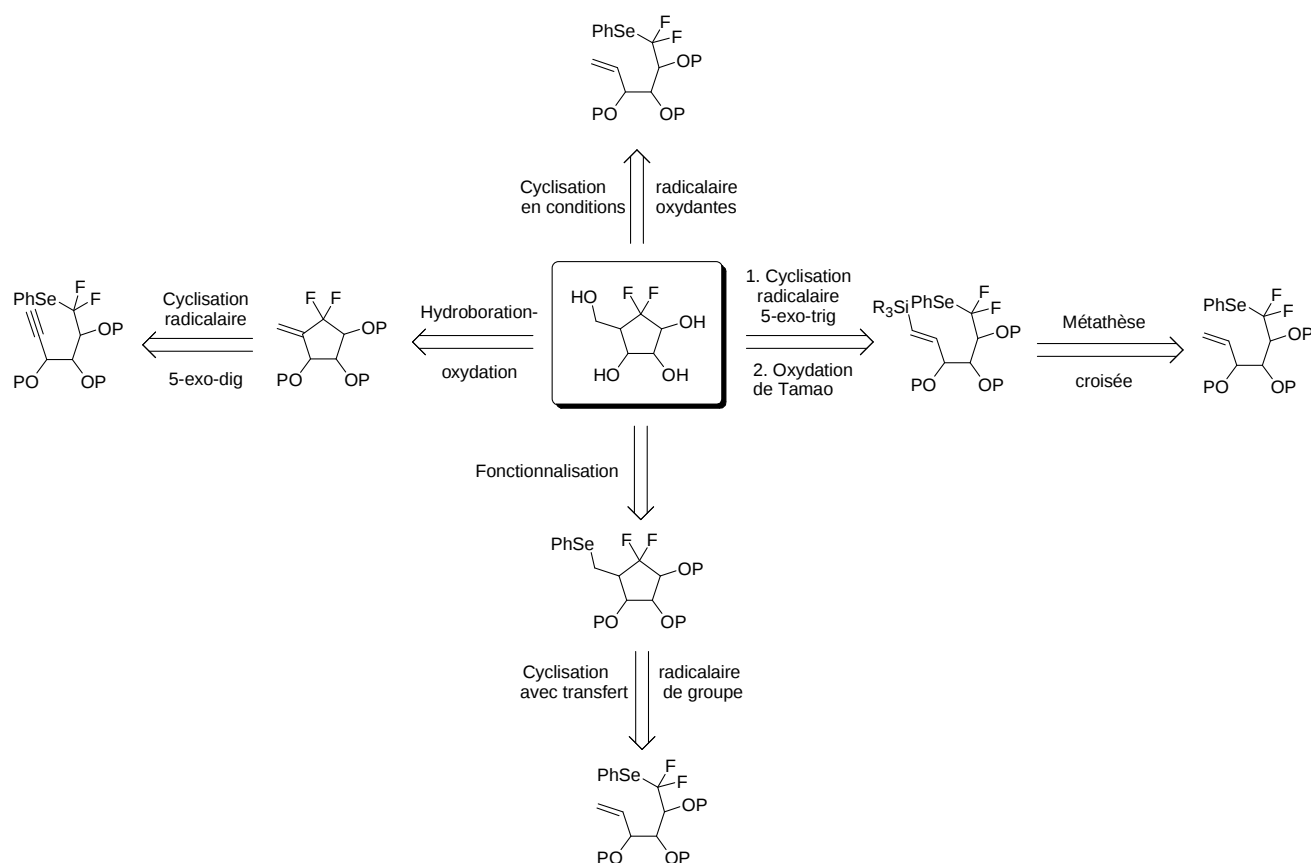


Schéma 3.1 : Stratégie de synthèse des CF_2 -carbasucres

3.1 Synthèse de CF_2 -carbasucres via une cyclisation radicalaire 5-exo-dig

3.1.1 Bibliographie

3.1.1.1 Synthèse des aldéhydes insaturés

Nous nous sommes d'abord penchés sur la synthèse de CF_2 -carbasucres en passant par une cyclisation radicalaire 5-exo-dig en conditions réductrices de précurseurs portant un alcyne terminal. En effet, les conditions de cyclisation radicalaire développées lors de la synthèse de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres ayant donné les produits attendus avec de bons rendements sur de nombreux précurseurs issus d'une gamme variée de pentoses et portant divers groupements protecteurs, il paraît donc envisageable d'appliquer les mêmes conditions réactionnelles pour cycliser des précurseurs portant une triple liaison.

Cependant, l'emploi de cette stratégie nécessite de mettre en place une nouvelle synthèse des aldéhydes insaturés précurseurs de l'addition de $PhSeCF_2TMS$. Une synthèse d'un ynol, précurseur potentiel de l'aldéhyde souhaité, à partir de tartrate diéthylique a été

publiée par le groupe de Sabitha en 2008.¹⁰⁶ Après avoir protégé les alcools avec un groupement acétonide, les fonctions esters ont été réduites, puis un des deux alcools résultants a été protégé sélectivement en utilisant un équivalent de *tert*-butyldiméthylchlorosilane. La fonction alcool restante a ensuite été oxydée en aldéhyde, puis la triple liaison a été introduite par une réaction de Corey-Fuchs et l'éther silylé déprotégé.

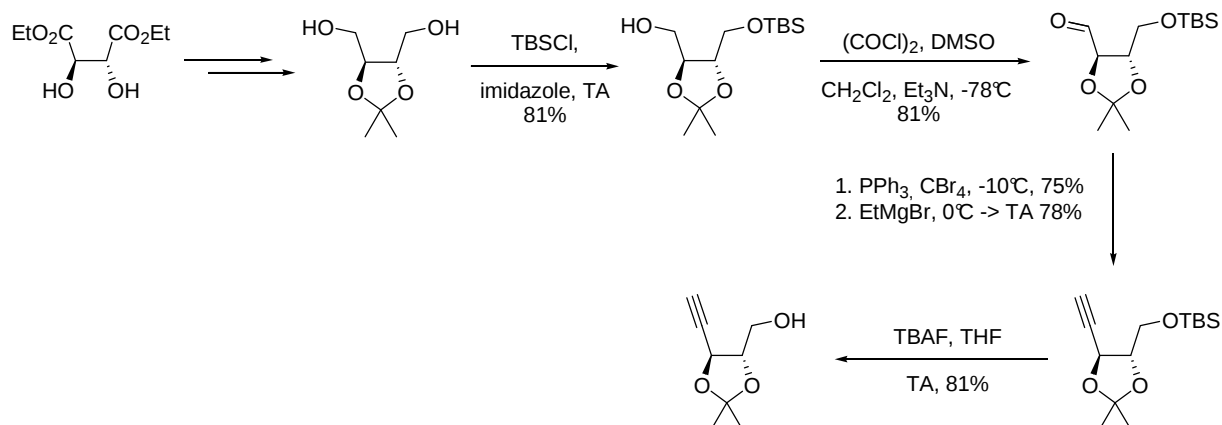


Schéma 3.2 : Synthèse du [(4S,5S)-5-éthynyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthanol à partir du L-(+)-tartrate de diéthyle

Nous souhaitons pour notre part éviter l'utilisation d'un groupement acétonide car cela défavoriserait la cyclisation radicalaire dans le cas des analogues de xylose et d'arabinose pour lesquels les groupements hydroxyles en C-2 et C-3 sont en *trans*. Cependant, certaines des étapes de synthèse ont également été décrites sur des dérivés d'acide tartrique portant des groupements benzyles : le groupe de Marshall a en effet réalisé la réduction des esters, la monosilylation d'un des alcools résultants et l'oxydation de l'autre à partir du tartrate de diéthyle dibenzylé.¹⁰⁷

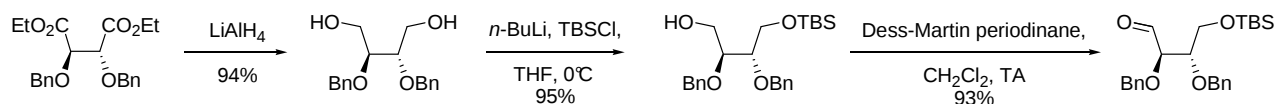


Schéma 3.3 : Synthèse du 2,3-di-O-benzyl-4-O-(*tert*-butyldiméthylsilyl)-L-threitol

Une fois ces ynals obtenus, les conditions usuelles d'addition de PhSeCF₂TMS puis de cyclisation radicalaire pourront être appliquées. Les cyclisations radicalaires 5-exo-dig sont d'ailleurs largement décrites : un exemple de synthèse de difluorocyclopentanes par cette voie a notamment été décrit par le groupe de Motherwell.⁸⁷

¹⁰⁶ Sabitha, G., Bhaskar, V. ; Reddy, C.S. ; Yadav, J.S. *Synthesis* **2008**, 115.

¹⁰⁷ Marshall, J.A. ; Seletsky, B.M. ; Luke, G.P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3413.

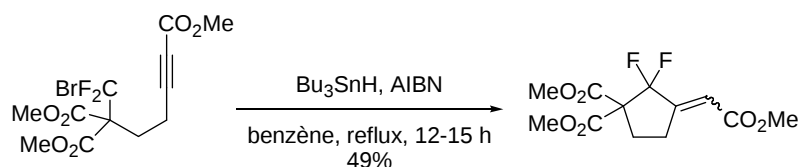


Schéma 3.4 : Cyclisation 5-exo-dig d'un radical difluorométhyle

3.1.1.2 Hydroboration-oxydation

Une fois la cyclisation radicalaire 5-exo-dig réalisée, l'intermédiaire difluorocyclopentanique obtenu devra être engagé dans une étape d'hydroboration-oxydation afin de donner le CF_2 -carbasucre souhaité. Cette réaction a en effet été largement décrite dans le cadre de la synthèse de CH_2 -carbasucres et dérivés.¹⁰⁸ La réaction est généralement diastéréosélective, l'attaque du borane s'effectuant sur la face la moins encombrée du cycle. Dans le cas où l'encombrement stérique de chacune des faces du cycle est similaire, la diastéréosélectivité de la réaction est en revanche moins prévisible. Le groupe de Kanikuma a réalisé une synthèse du carbaglucose par hydroboration-oxydation du (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,3,4,5-tétrabenzoyloxy-1-méthylèncyclohexane et un mélange de carba- β -D-glucose et de carba- α -L-idose dans un rapport 2.8:1 a été obtenu.¹⁰⁹ Le groupe de Fernández-Mayoralas a constaté que les groupements protecteurs des alcools secondaires pouvaient avoir une influence sur la diastéréosélectivité de l'hydroboration.¹¹⁰ En effet, l'hydroboration du (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,5-dibenzoyloxy-1-méthylèncyclohexane-3,4-diol donne un mélange de carba- α -L-galactose et de carba- β -D-altrose avec un rapport diastéréomérique de 92:8, alors que lorsque les alcools libres du précurseur d'hydroboration sont protégés par un groupement isopropylidène, le ratio obtenu est de 17:83. Cette étape d'hydroboration-oxydation a également été utilisée pour la synthèse de dérivés de pentose. Par exemple, le groupe de Reymond fait intervenir cette séquence réactionnelle pour réaliser la synthèse d'aminocyclopentitols.¹¹¹

¹⁰⁸ (a) Sollogoub, M. ; Pearce, A.J. ; Hérault, A. ; Sinaÿ, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 283. (b) Dickson, L.G. ; Leroy, E. ; Reymond, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1217. (c) Sato, K. ; Akai, S. ; Sugita, N. ; Ohsawa, T. ; Kogure, T. ; Shoji, H. ; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7496. (d) Wang, D.-S. ; Chen, C.-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3165.

¹⁰⁹ Nango, E. ; Eguchi, T. ; Kakinuma, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 593.

¹¹⁰ Carpintero, M. ; Jaramillo, C. ; Fernández-Mayoralas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1285.

¹¹¹ Dickson, L.G. ; Leroy, E. ; Reymond, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1217.

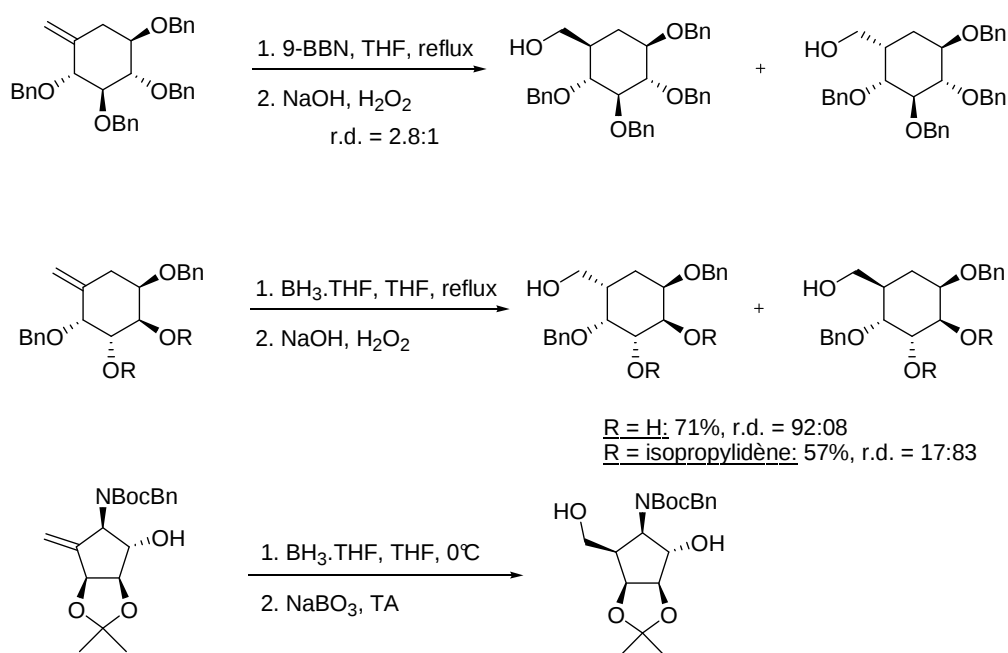


Schéma 3.5 : Synthèse de carbasucres par hydroboration-oxydation

Si la réaction d'hydroboration-oxydation est bien décrite dans le cadre de la synthèse de CH_2 -carbasucres, l'hydroboration d'exo-méthylènegcyclohexane ou -cyclopentane en α d'un groupement *gem*-difluoré n'a pas de précédent dans la littérature. L'hydroboration d'oléfines α -fluorées est elle-même peu décrite et a donné des résultats surprenants. En effet, lorsque le groupe de Brown et Ramachandran a réalisé l'hydroboration du trifluoropropène en utilisant le complexe BH₃.THF ou BH₃.Me₂S, un mélange contenant 24% de produit attendu et 56% d'alcool secondaire issu de l'addition type Markovnikov a été obtenu.¹¹² La formation majoritaire d'alcool secondaire a également été observée lors de l'hydroboration de pentafluorostyrène, de nonafluoro-1-hexène et de tridécafluoro-1-hexène. D'autres agents d'hydroboration ont alors été testés sur ces quatre fluorooléfines dans le but d'orienter la sélectivité de la réaction. Il a notamment été montré que l'utilisation de catécholborane en présence d'un catalyseur cationique de rhodium permettait d'obtenir sélectivement l'alcool secondaire, alors que le pinacolborane et le catalyseur de Wilkinson donnent accès à l'alcool primaire avec une régiosélectivité quasi-totale excepté dans le cas du pentafluorostyrène.¹¹³

¹¹² Brown, H.C. ; Chen, G.-M. ; Jennings, M.P. ; Ramachandran, P.V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2052.

¹¹³ (a) Ramachandran, P.V. ; Jennings, M.P. ; Brown, H.C. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1399. (b) Segarra, A.M. ; Claver, C. ; Fernandez, E. *Chem. Commun.* **2004**, 464.

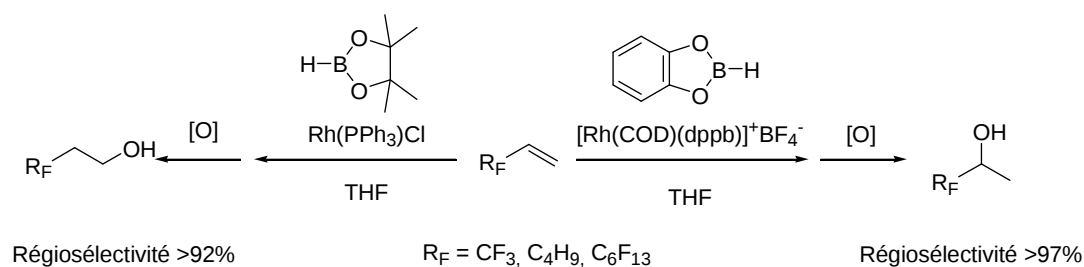


Schéma 3.6 : Contrôle de la régiosélectivité de l'hydroboration de fluorooléfines

D'autres réactifs d'hydroboration peuvent également influencer cette régiosélectivité.¹¹⁴ De manière générale, les dihaloboranes tels que le dichloroborane ou dibromoborane vont favoriser la régiosélectivité type Markovnikov, tandis que les boranes encombrés et peu électrophiles comme le dicyclohexylborane ou le sialylborane favorisent la formation de l'alcool primaire.

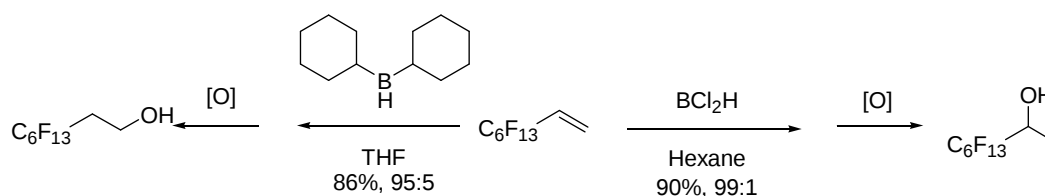


Schéma 3.7 : Contrôle de la régiosélectivité de l'hydroboration de fluorooléfines

Si la régiosélectivité de l'hydroboration dépend du réactif utilisé, elle est également influencée par la distance entre les atomes de fluor et l'oléfine. En effet, si l'hydroboration du tridécafluorooct-1-ène par le dichloroborane donne l'alcool secondaire avec une sélectivité de 98:02, la même réaction réalisée sur le tridécafluoronon-1-ène aboutit à la formation d'un mélange équimolaire des alcools primaire et secondaire. Le produit de sélectivité anti-Markovnikov devient le seul produit obtenu lorsque la réaction est effectuée sur le tridécafluorodec-1-ène.

¹¹⁴ Ramachandran, P.V. ; Jennings, M.P. *Chem. Commun.* **2002**, 386.

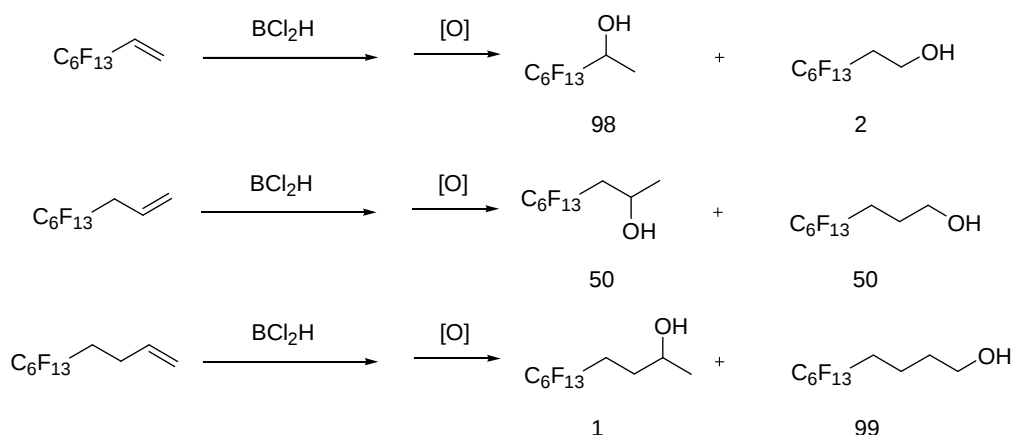


Schéma 3.8 : Influence du fluor sur la sélectivité de l'hydroboration d'oléfines

Le groupe de Brown et Ramachandran a ensuite voulu étudier l'influence du degré de substitution de l'oléfine sur la régiosélectivité de la réaction d'hydroboration d'oléfines fluorées.¹¹⁵ Ils en ont conclu que lorsqu'il n'y avait qu'un degré de substitution de différence entre les deux extrémités de l'alcène, le bore se plaçait préférentiellement sur le substituant portant la chaîne fluorée. En revanche, sur une oléfine avec un carbone non substitué et l'autre disubstitué, les effets stériques l'emportent sur les effets électroniques du fluor et la réaction se déroule avec une régiosélectivité classique anti-Markovnikov.

3.1.2 Synthèse de l'analogue CF_2 -carbocyclique du 1-O-acétyl-2,3-di-O-benzyl-D-arabinose

La stratégie de synthèse des précurseurs de cyclisation radicalaire 5-exo-dig ayant été établie et les précédents sur l'étape finale d'hydroboration étudiés, nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de CF_2 -carbasucres par cette voie de synthèse. L'analogue CF_2 -carbocyclique du D-arabinose était notre cible prioritaire car les principes actifs nucléosidiques que nous visions, à savoir la Vidarabine et la Cytarabine, dérivent du D-arabinose.

3.1.2.1 Synthèse de l'aldéhyde substrat pour l'addition de $PhSeCF_2TMS$

Nous avons dans un premier temps élaboré une synthèse utilisant le D-tartrate de diéthyle comme produit de départ, afin d'obtenir des précurseurs de cyclisation O-benzylés pouvant conduire à des analogues de D-arabinose. Les groupements protecteurs

¹¹⁵ Ramachandran, P.V.; Jennings, M.P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 23

benzyliques semblaient les plus appropriés dans un premier temps du fait de leur compatibilité avec les réactions d'addition de PhSeCF₂TMS et de cyclisation radicalaire.

La synthèse décrite par le groupe de Sabitha a donc été modifiée en utilisant les conditions expérimentales décrites sur les dérivés d'acide tartrique portant des groupements protecteurs benzyliques. Les alcools du tartrate de diéthyle sont d'abord benzylés, puis les esters réduits en alcools primaires.¹¹⁶ L'un des deux alcools est ensuite protégé par un groupement TBS, et l'alcool restant est oxydé par le réactif de Dess-Martin pour former l'aldéhyde **64**.¹⁰⁷ Celui-ci forme le composé **65** en réagissant avec le réactif de Bestman synthétisé au préalable.¹¹⁷ L'utilisation de ce réactif est en effet décrite pour convertir un aldéhyde en alcyne vrai sur des composés similaires aux nôtres.¹¹⁸ L'éther silylé est ensuite déprotégé puis l'alcool résultant est oxydé pour donner l'aldéhyde **67**.

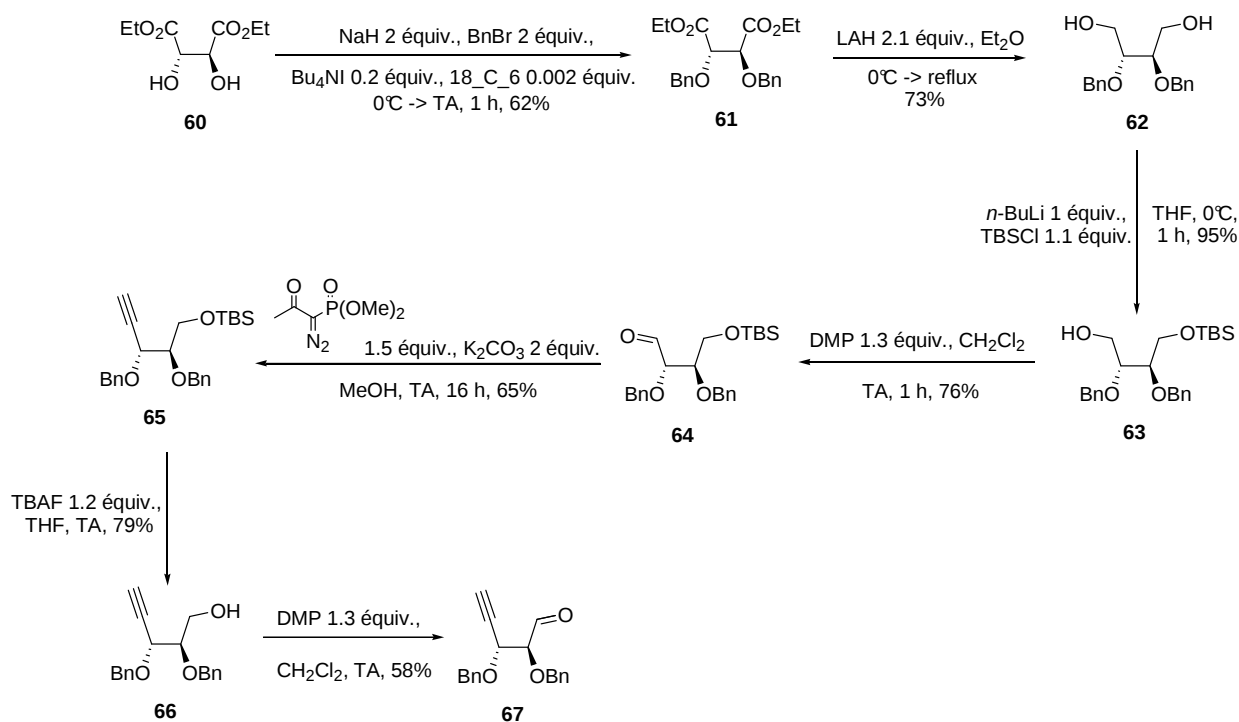


Schéma 3.9 : Synthèse du (2S,3R)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-ynal

Lors de la synthèse, nous avons pu constater que, suite à la réaction d'oxydation, l'aldéhyde **64** était accompagné d'un sous-produit, vraisemblablement diastéréomère du précédent, dans un rapport 9:1 (RMN ¹H). Ce produit secondaire est probablement issu d'une épimérisation en α de l'aldéhyde. Il n'a malheureusement pas pu être séparé du

¹¹⁶ (a) Nemoto, H. ; Takamatsu, S. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1321. (b) Cunningham, A.F. ; Kündig, E.P. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1823.

¹¹⁷ Pietruska, J. ; Witt, A. *Synthesis* **2006**, 24, 4266.

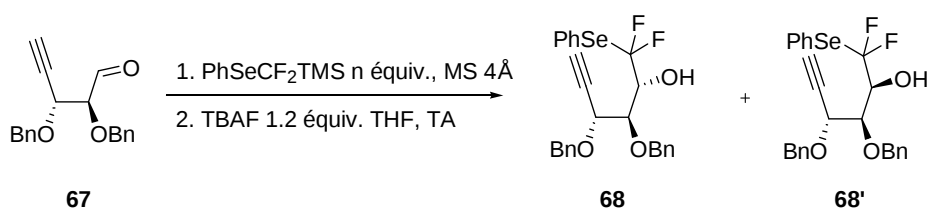
¹¹⁸ (a) Dimopoulos, P. ; Athlan, A. ; Manaviazar, S. ; George, J. ; Walters, M. ; Lazarides, L. ; Aliev, A.E. ; Hale, K.J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5369. (b) Suzuki, M. ; Kambe, M. ; Tokuyama, H. ; Fukuyama, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2831.

produit **64** et n'a pas pu être isolé lors des purifications des étapes suivantes de la synthèse. L'aldéhyde **67** a donc été engagé en mélange avec ce sous-produit dans la réaction d'addition de $PhSeCF_2TMS$.

3.1.2.2 Addition de $PhSeCF_2TMS$ sur le (2*S*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-ynal

L'aldéhyde **67** ayant été synthétisé, nous avons donc effectué un essai d'addition de $PhSeCF_2TMS$ dans les conditions utilisées lors de la synthèse de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres, c'est-à-dire 1.5 équivalents de $PhSeCF_2TMS$, 1 équivalent de TMAF, dans le dichlorométhane à -78°C, réaction suivie d'une déprotection de l'éther silylé formé au TBAF. Dans ce cas le produit attendu n'a été obtenu qu'avec un rendement de 9% sur les deux étapes. L'augmentation du nombre d'équivalents de fluorure et de $PhSeCF_2TMS$ n'a pas permis d'améliorer ce rendement, l'analyse du brut réactionnel par RMN ^{19}F révélant la présence de nombreux produits formés. Nous avons donc essayé de changer de source de fluorure et d'utiliser le TBAT, réactif déjà employé par le groupe de Prakash et Hu pour réaliser ce type d'addition nucléophile.⁷⁹ Ceci nous a permis d'obtenir un rendement de 26% après déprotection de l'éther silylé. Nous avons réussi à augmenter le rendement jusqu'à 44% en remplaçant le dichlorométhane par un solvant plus polaire, le diméthylformamide, comme décrit dans la procédure de Hu.¹¹⁹

¹¹⁹ Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2489.



Entrée	n	Conditions	Rdt ^a	rd ^b
1	1.5	TMAF 1 équiv., CH ₂ Cl ₂ , -78°C	9%	8:2
2	3	TMAF 3 équiv., CH ₂ Cl ₂ , -78°C	non isolé	/
3	3	TBAT 1.5 équiv., CH ₂ Cl ₂ , -78°C	26%	8:2
4	2.4	TBAT 1 équiv., DMF, -60°C	44%	8:2

^a Rendements isolés sur les deux étapes.

^b Rapports diastéréomériques estimés sur le spectre RMN ¹H ou ¹⁹F du brut réactionnel.

Tableau 3.1 : Optimisation des conditions d'addition de PhSeCF₂TMS sur l'aldéhyde 67

Quelle que soit la procédure suivie, le produit attendu est obtenu avec un rapport diastéréomérique de 8:2. En toute logique, la diastéréosélectivité devrait être la même que dans le cas de la synthèse des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres. Lors de cette étape, nous avons pu séparer les diastéréomères formés et également ceux issus du diastéréomère minoritaire polluant le substrat de départ **67**. Nous avons donc engagé le diastéréomère majoritaire isolé **68** dans une étape d'acétylation menée dans les conditions habituelles, puis la réaction de cyclisation radicalaire a été appliquée au composé **69** obtenu.

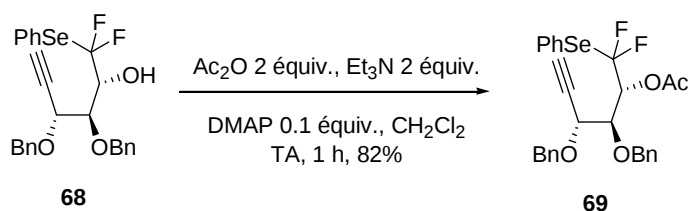
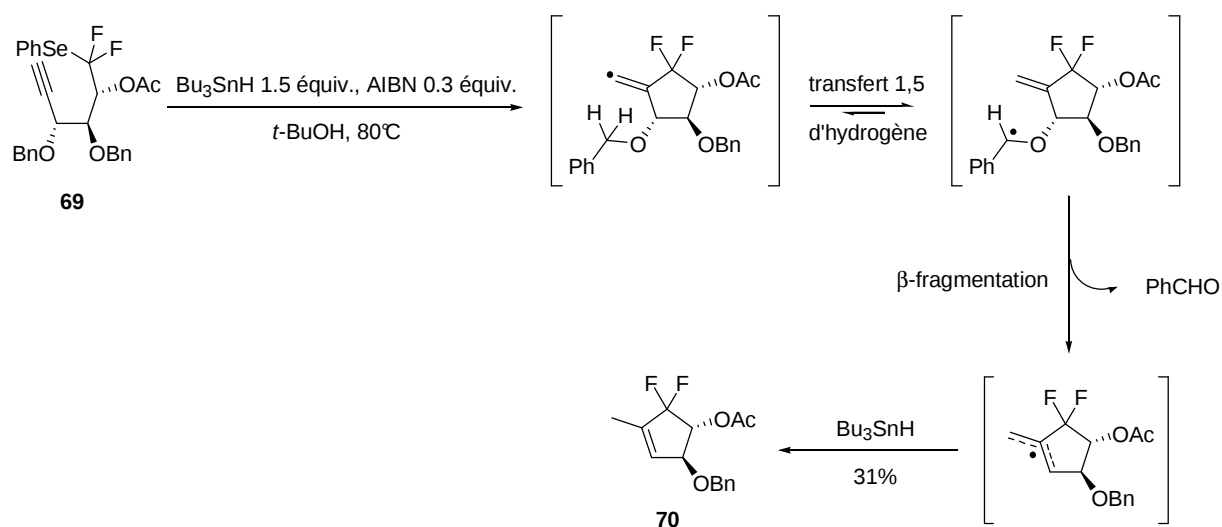


Schéma 3.10 : Acétylation du produit d'addition 68

3.1.2.3 Cyclisation radicalaire 5-exo-dig en conditions réductrices

La réaction de cyclisation radicalaire a été réalisée dans les conditions habituelles. L'analyse d'un prélèvement du milieu réactionnel par RMN ¹⁹F au bout d'une heure de réaction montre une conversion totale du produit de départ et la formation d'un unique produit. Cependant, après purification par chromatographie sur gel de silice, le produit isolé n'est pas le produit attendu mais le produit **70**. Le groupe de Doutheau a également observé la formation de produits similaires lors de la cyclisation de dérivés de 1,2,6-tridéoxy-3,4-di-O-benzyl-6-halogéno-L-arabino-hex-1-ynitol.¹²⁰ Un transfert-1,5 d'hydrogène particulièrement favorable du groupement O-benzyle proximal vers le radical méthylénique est à l'origine de la formation de ce produit. Le radical benzylique résultant est fortement stabilisé par rapport au radical méthylénique et peut se fragmenter (processus irréversible) pour éliminer du benzaldéhyde et libérer un radical allylique également stabilisé qui est réduit par l'hydrure d'étain. Il faut noter que ce transfert-1,5 pouvait également se produire lors de la cyclisation 5-exo-trig mais ne perturbait pas le cours de la réaction étant donné que le radical benzylique résultant ne pouvait évoluer dans aucun processus irréversible, hormis sa réduction par l'hydrure d'étain.

Schéma 3.11 : Cyclisation radicalaire 5-exo-dig du composé **69**

¹²⁰ (a) Rochigneux, I.; Fontanel, M.-L.; Malanda, J.-C.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2017. (b) Malanda, J.-C.; Doutheau, A. *J. Carbohydrate Chemistry* **1993**, 12, 999.

3.1.3 Synthèse de l'analogue CF₂-carbocyclique du D-arabinose

3.1.3.1 Synthèse du 1,1-difluoro-5-méthylènegcyclopentane-2,3,4-triol

La cyclisation radicalaire du composé **69** n'a donc pas permis d'obtenir l'intermédiaire difluorocyclopentanique attendu. Cependant, les problèmes de transfert-1,5 d'hydrogène lors de la cyclisation étant liés aux groupements benzyles et la cyclisation ayant visiblement lieu, un simple changement de groupement protecteur devrait permettre d'obtenir le produit souhaité. Nous avons donc choisi d'utiliser un groupement isopropylidène car celui-ci pourrait également nous permettre d'éviter les problèmes d'épimérisation rencontrés lors de l'oxydation de l'alcool **63** en rigidifiant la conformation de l'aldéhyde. Ce groupement protecteur devra en revanche être éliminé avant d'effectuer la cyclisation radicalaire pour les raisons évoquées précédemment.

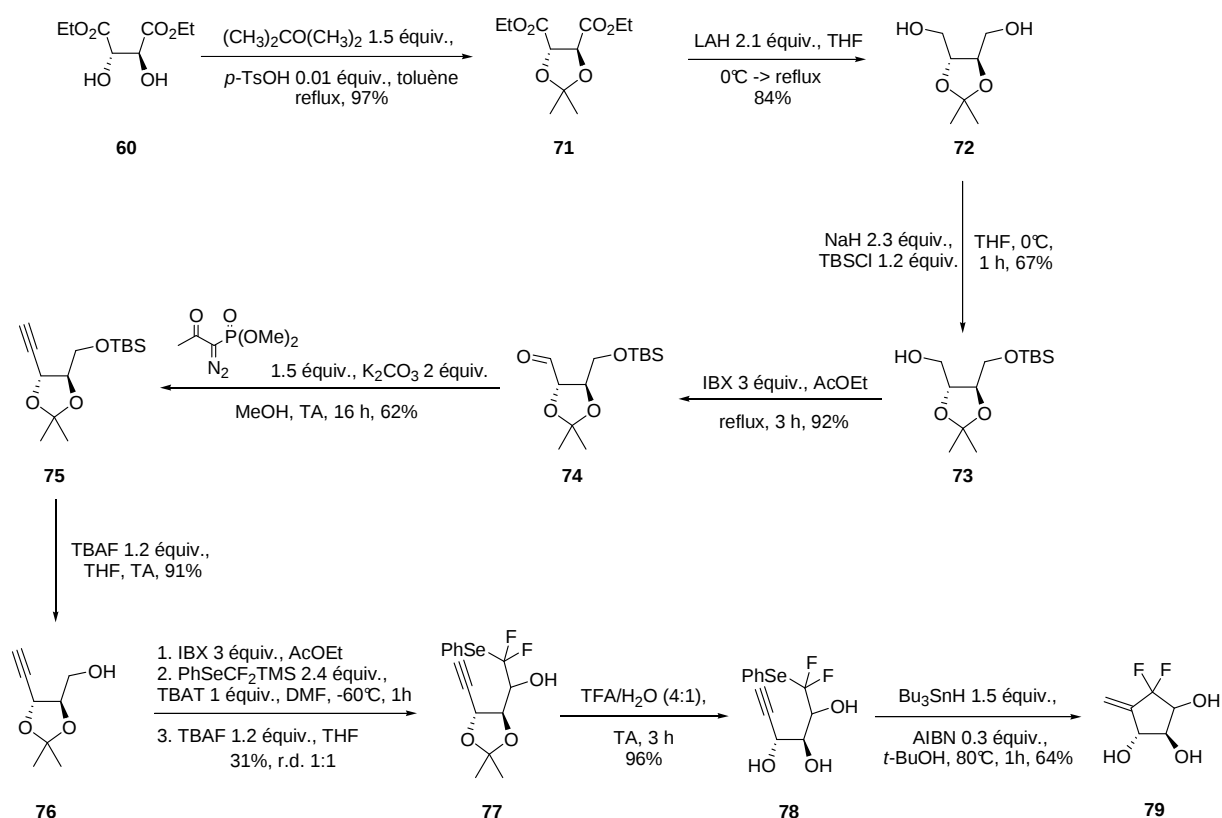


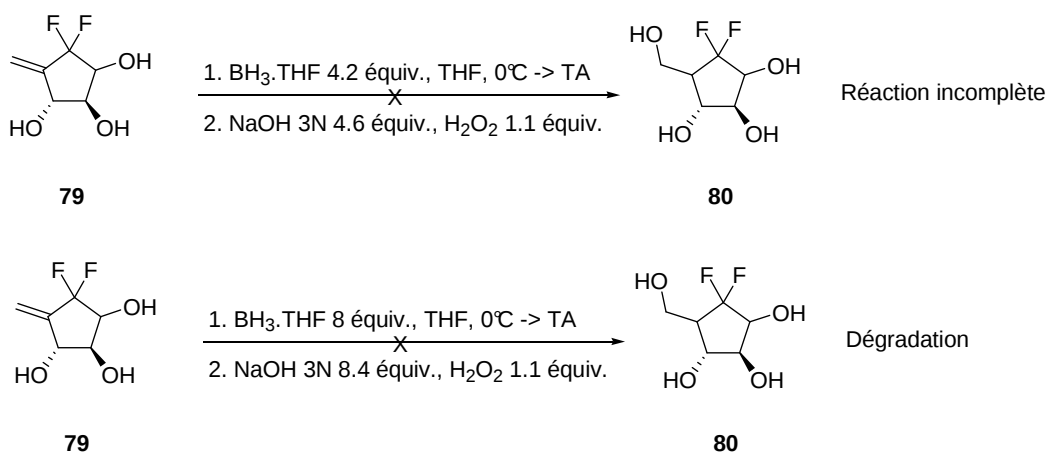
Schéma 3.12 : Synthèse du 1,1-difluoro-5-méthylènegcyclopentane-2,3,4-triol **79**

Quelques modifications ont été apportées par rapport à la synthèse réalisée sur le dérivé benzylé. Par exemple, le solvant utilisé lors de la réduction du composé **71** est le THF, de très faibles rendements ayant été obtenus dans l'éther. Pour les mêmes raisons, nous avons remplacé le *n*-BuLi par le NaH dans l'étape de monoprotection du diol **72**. Enfin, l'IBX a été préféré au réactif de Dess-Martin pour oxyder

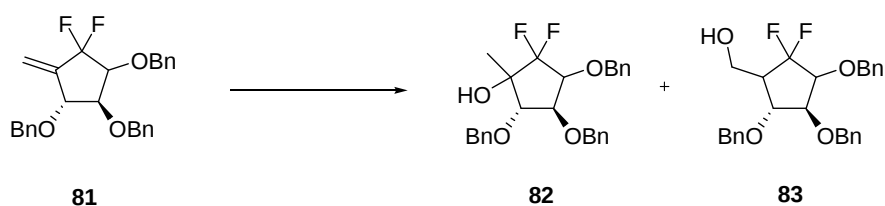
les alcools **73** et **76**, ce dernier menant à la dégradation des aldéhydes formés. L'addition de $PhSeCF_2TMS$ a quant à elle été menée dans les mêmes conditions que précédemment, et a donné l'alcool **77** avec un rendement de 31% à partir de l'alcool **76**. En revanche dans ce cas aucune diastéréosélectivité n'a été observée lors de la réaction. Ce résultat est surprenant car l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur l'aldéhyde **4** dérivé de ribose et protégé par un acétonide a permis l'obtention de deux diastéréoisomères dans un rapport 8:2. Ceci peut éventuellement s'expliquer non pas par le remplacement d'une double liaison par une triple liaison, mais par le fait que dans le cas de l'aldéhyde **4** les deux alcools protégés par l'acétonide sont en *cis*, alors qu'ils sont en *trans* sur l'aldéhyde issu de l'oxydation de l'alcool **76**. Les deux diastéréomères ont cependant pu être séparés et chacun d'entre eux a ensuite été engagé dans la réaction de clivage du groupement acétonide. Une réaction de cyclisation radicalaire a été tentée sur chacun des deux diastéréomères et nous avons eu le plaisir d'obtenir dans chacun des cas le produit de cyclisation **79a** ou **79b**, tous deux précurseurs de CF_2 -carbasucres.

3.1.3.2 Essais d'hydroboration-oxydation du difluorocyclopentane **79**

Les intermédiaires **79** ayant été obtenus, il ne reste plus qu'à effectuer l'étape d'hydroboration-oxydation pour avoir l'analogue CF_2 -carbocyclique du D-arabinose. Tous les essais ont été réalisés systématiquement sur chacun des deux diastéréoisomères **79a** et **79b**, afin de s'affranchir de tout risque de dépendance des résultats à la configuration en C-2 du produit de départ. Nous avons dans un premier temps utilisé le complexe $BH_3.THF$ comme réactif, et ce en excès car il est susceptible de se coordonner avec les fonctions hydroxyles du produit de départ. Cependant, après 4 heures de réaction, du produit de départ était encore présent dans le milieu réactionnel. L'utilisation d'un excès encore plus important d'agent d'hydroboration a permis la conversion totale du composé **79**. Cependant, d'après les analyses par CCM et par RMN ^{19}F du brut réactionnel, une multitude de produits se sont formés au cours de la réaction.

Schéma 3.13 : Essais d'hydroboration-oxydation du difluorocyclopentane **79**

La présence de fonctions hydroxyles libres pouvant nuire au succès de la réaction, nous avons décidé de protéger les alcools du composé **79** par des groupements benzyles et de réaliser ensuite un essai d'hydroboration-oxydation dans les mêmes conditions que précédemment. A notre grande surprise, nous avons obtenu dans ce cas majoritairement le produit **82** issu d'une hydroboration de sélectivité Markovnikov. Nous pensions en effet que les effets stériques l'emporteraient sur les effets électroniques du fluor et que le produit souhaité **83** serait majoritairement formé. De plus les rendements obtenus sur la formation de ces deux produits sont très faibles. Nous avons donc tenté d'utiliser différents agents d'hydroboration, comme le théxylborane ou le 9-BBN afin de voir si cela permettrait d'améliorer le rendement et la régiosélectivité de la réaction, mais les résultats obtenus ne sont guère meilleurs. De faibles rendements et la même régiosélectivité sont obtenus avec le théxylborane et aucune réaction n'a lieu avec le 9-BBN.



Entrée	Conditions	82	83
1	1. BH ₃ .THF 3 équiv., THF, 0°C -> TA 2. NaOH 3M, H ₂ O ₂	35%	9%
2	1. Thexylborane 2.6 équiv., THF, 0°C -> TA 2. NaOH 3M, H ₂ O ₂	12%	3%
3	1. 9-BBN 1 équiv., THF, TA 2. NaOH 5M, H ₂ O ₂	/	/

Tableau 3.2 : Essais d'hydroboration-oxydation sur le composé **81**

L'hydroboration-oxydation de la double liaison du composé **81** ne nous permet donc pas d'accéder à l'analogue carbocyclique de CF₂-D-arabinose souhaité. La présence d'un groupement *gem*-difluorométhyle en α de l'alcène semble diminuer sa réactivité et, de plus, oriente la réaction vers une régiosélectivité de type Markovnikov. L'accès à des CF₂-carbasucres par cette stratégie de synthèse est donc compromis. Nous allons donc tenter de les obtenir à partir des précurseurs de cyclisation obtenus lors de la synthèse de 5-désoxy-CF₂-carbasucres en effectuant une cyclisation avec transfert de groupe.

3.2 Synthèse de CF₂-carbasucres via une cyclisation radicalaire 5-exo-trig avec transfert de groupe

3.2.1 Bibliographie

Les premiers travaux sur la cyclisation radicalaire avec transfert de groupe ont été réalisés par le groupe de Curran.¹²¹ Une cyclisation radicalaire du 2-iodo-2-méthyl-6-heptyne

¹²¹ (a) Curran, D.P. ; Chen, M.-H. ; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2489. (b) Curran, D.P. ; Kim, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5821. (c) Curran, D.P. ; Chen, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6558. (d) Curran, D.P. ; Chang, C.-T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140. (e) Curran, D.P. *Synthesis*, **1988**, 489. (f) Curran, D.P. ; Chen, M.-H. ; Spletzer, E. ; Seong, C.M. ; Chang, C.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872. (g) Curran, D.P. ; Chen, M.-H. ; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6265.

a, entre autres, été effectuée en présence de quantités catalytiques d'AIBN et de Bu_3SnH pour obtenir majoritairement le 2,2-diméthyl-1-(iodométhylène)cyclopentane. La formation de ce produit s'explique par l'échange rapide et irréversible d'iode entre le produit de départ et le radical intermédiaire issu d'un processus classique de cyclisation radicalaire. L'irréversibilité du transfert d'iode est due au fait que la liaison de l'iodure de vinyle formé est plus forte que celle de l'iodure d'alkyle du produit de départ. Cette cyclisation avec transfert d'iode a par la suite été effectuée sur divers composés tels les 1-iodohexènes, les α -iodoesters, cétones et malonates. Seules des cyclisations radicalaires avec transfert d'un halogène ont été réalisées par ce groupe.

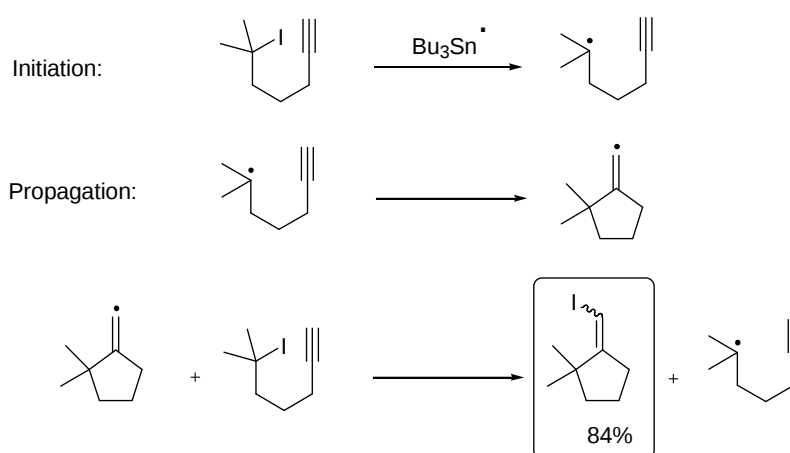


Schéma 3.14 : Cyclisation radicalaire avec transfert d'iode du 2-iodo-2-méthyl-6-heptyne

Les premiers exemples de réactions radicalaires avec formation de liaison carbone-carbone et transfert de groupement phénylsélénium ont été décrites par le groupe de Byers.¹²² Ils ont en effet étudié l'addition radicalaire avec transfert de groupement PhSe de (2-phénylsélényl)propanedioate de diéthyle sur diverses oléfines, la cyclisation radicalaire avec transfert de groupe de phénylsélénényl β -dicarboxyles, et l'addition de composés organosélénés variés sur le 1-octène.

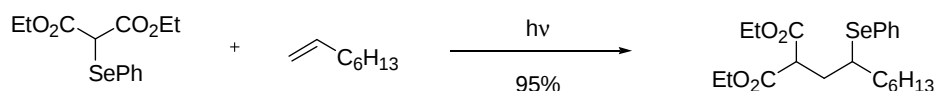


Schéma 3.15 : Addition radicalaire avec transfert de groupe du (2-phénylsélényl)propanedioate de diéthyle sur le 1-octène

¹²² (a) Byers, J.H. ; Lane, G.C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5697. (b) Byers, J.H. ; Gleason, T.G. ; Knight, K.S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 354. (c) Byers, J.H. ; Harper, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6953. (d) Byers, J.H. ; Lane, G.C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3355.

Le groupe de Yang a montré que des cyclisations ioniques avec transfert de groupe pouvaient être promues par un acide de Lewis.¹²³ Il a réalisé la cyclisation radicalaire d' α -phénylséléno- β -cétoamides en absence et en présence de Mg(ClO₄)₂. Alors qu'aucune réaction n'a lieu avec une activation purement photochimique, la réaction en présence d'acide de Lewis permet au contraire d'obtenir le produit de cyclisation exo avec un rendement de 53%.

5-exo 6-endo

Entrée	Acide de Lewis	Conditions d'initiation	T (°C)	Durée (h)	Produit	Rdt (%)
1	Mg(ClO ₄) ₂	/	6	1	6-endo	70
2	/	h ν	-45	5	/	Pas de réaction
3	Mg(ClO ₄) ₂	h ν	-45	4.5	5-exo	53

Tableau 3.3 : Cyclisation radicalaire avec transfert de groupement PhSe promue par un acide de Lewis

Le groupe de Yang a d'ailleurs développé une version énantiosélective de cette réaction en utilisant comme catalyseur un acide de Lewis complexé par une bisoxazoline chirale.¹²⁴

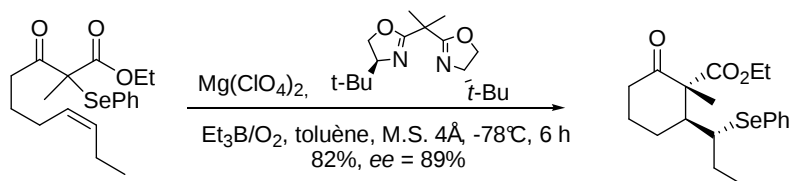


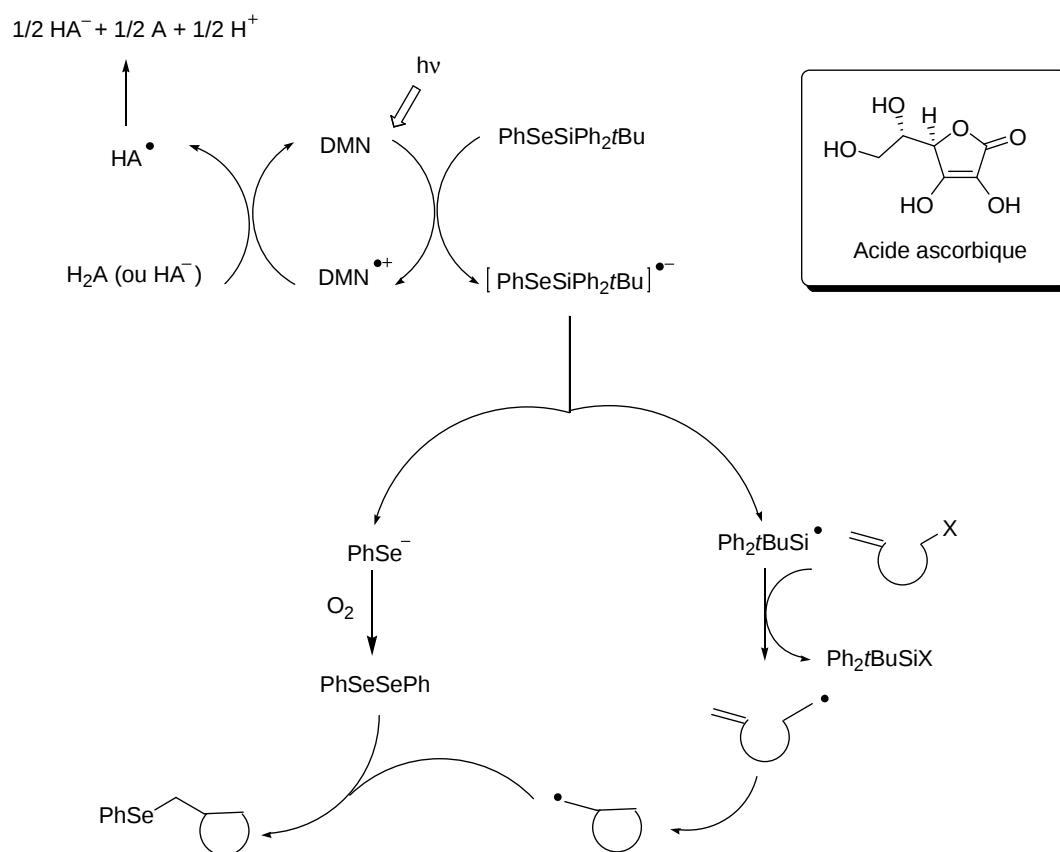
Schéma 3.16 : Cyclisation radicalaire énantiosélective avec transfert de groupe catalysée par un acide de Lewis chiral

¹²³ Yang, D. ; Gao, Q. ; Lee, O.-Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1239.

¹²⁴ (a) Yang, D. ; Gao, Q. ; Zheng, B.-F. ; Zhu, N.-Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8821. (b) Yang, D. ; Zheng, B.-F. ; Gao, Q. ; Gu, S. ; Zhu, N.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 255.

La cyclisation radicalaire avec transfert de groupement PhSe peut également être initiée par le PhSeSiPh₂tBu dans des conditions de transfert d'électron photosensibilisé (TEP).¹²⁵ En effet, le radical anion issu du PhSeSiPh₂tBu peut se dissocier en un radical silylé qui va permettre l'initiation de la chaîne radicalaire et en PhSeSePh, obtenu par dimérisation oxydante de l'anion PhSe⁻, qui va permettre le transfert de groupe lors de l'étape terminale. La génération du radical anion issu du PhSeSiPh₂tBu peut se faire par un TEP en conditions réductrices en utilisant le 1,5-diméthoxynaphtalène (DMN) comme donneur d'électron photosensible et l'acide ascorbique comme co-réducteur. En effet, lorsque le DMN est soumis à une irradiation photochimique (>300 nm), il passe dans un état excité qui est apte à transférer un électron au PhSeSiPh₂tBu pour donner le radical anion correspondant. Le radical cation DMN^{•+} résultant va ensuite être réduit par l'acide ascorbique pour régénérer le DMN dans le milieu.

¹²⁵ (a) Pandey, G. ; Sesha Poleswar Rao, K.S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2669. (b) Pandey, G. ; Sesha Poleswar Rao, K.S. ; Palit, D.K. ; Mittal, J.P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3968. (c) Pandey, G. ; Sesha Poleswar Rao, K.S. ; Nageswar Rao, K.V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6799. (d) Pandey, G. ; Sesha Poleswar Rao, K.S. ; Nageswar Rao, K.V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4309. (e) Hamada, T. ; Nishida, A. ; Yonemitsu, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 140. (f) Hasegawa, E. ; Takizawa, S. ; Seida, T. ; Yamaguchi, A. ; Yamaguchi, N. ; Chiba, N. ; Takahashi, T. ; Ikeda, H. ; Akiyama, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6581. (g) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052.



H₂A = acide ascorbique, HA = ascorbate, A = acide déhydroascorbique

Schéma 3.17 : Mécanisme de cyclisation radicalaire avec transfert de groupe par initiation TEP

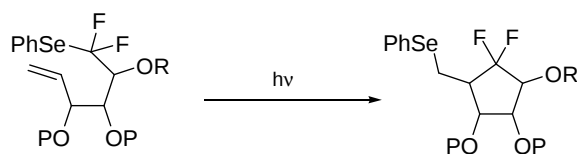
La cyclisation radicalaire avec transfert de groupement phénylsélénium a donc déjà été étudiée, mais elle reste peu décrite et n'a notamment jamais été réalisée sur des composés fluorés. Cependant, le groupement phénylsélénium présente l'avantage d'être fonctionnalisable et devrait pouvoir être converti en fonction hydroxyle. En effet, le groupe de Paulmier a montré que la bromation de phénylsélanylméthyl-2-pyrazolines entraînait la formation de dibromosélénuranes instables qui se décomposent par chauffage pour éliminer le PhSeBr et ainsi donner les 5-bromométhyl-2-pyrazoline correspondantes.¹²⁶ Un simple traitement par la lithine d'un tel composé permettrait donc ensuite de substituer le brome par une fonction hydroxyle.¹²⁷

¹²⁶ (a) Ternon, M. ; Outurquin, F. ; Paulmier, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10259. (b) Outurquin, F. ; Pannecoucke, X. ; Berthe, B. ; Paulmier, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1007.

¹²⁷ Ji, J. ; Zhang, C. ; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1160.

3.2.2 Essais de cyclisation radicalaire avec transfert de groupement phénylsélénium

Différentes tentatives de cyclisation radicalaire avec transfert de fonction PhSe ont été effectuées sur les produits d'addition obtenus dans le cadre de la synthèse des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres. Ces essais ont été réalisés par Jérôme Lalot. Ils ont d'abord été tentés sous irradiation UV (lampe à mercure), dans des solvants dégazés tels que l'acétonitrile, le toluène et le THF et à des concentrations de 0.02M. Il n'a jamais été possible d'isoler de produits de cyclisation, même si, dans le cas du composé **31**, l'analyse par GC/MS du brut réactionnel effectuée dans le toluène semblait montrer la présence de produits de cyclisation avec transfert de fonction PhSe. En effet, les réactions n'étaient pas complètes et l'allongement de la durée de réaction conduisait à la dégradation du produit de départ. De plus, ces essais étaient généralement peu reproductibles.



Entrée	Produit de départ	Solvant	Durée (h)	Résultats
1	 84	CH ₃ CN ou Toluène	10	Produit de départ majoritaire
2	 34	CH ₃ CN ou Toluène	10	Produit de départ
3	 31	CH ₃ CN ou THF	18	Produit de départ majoritaire
		Toluène	9	Produit de départ + produits de masse attendue
4	 43	Toluène	9	Produit de départ majoritaire

Tableau 3.4 : Essais de cyclisation radicalaire avec transfert de fonction PhSe

D'autres essais ont été effectués sur le composé **31** dans le toluène à une concentration de 0.02M en utilisant d'autres moyens d'initiation. Lorsque la réaction a été initiée par le couple Et₃B/O₂, aucune réactivité n'a été observée, et l'ajout d'AIBN en supplément de l'irradiation UV semble ralentir la réaction. Un essai a également été réalisé sur le composé **84** avec une initiation par lumière visible mais il a conduit à la dégradation du produit de départ au bout de 24 heures de réaction.

Les différents essais de cyclisation radicalaire avec transfert de groupe n'ont donc pas abouti. L'utilisation d'un substrat dans lequel la liaison C-Se est non activée est

probablement à l'origine de cet échec, du fait d'une initiation ou d'un transfert de groupe inefficace. Une des solutions à envisager aurait été de tester les conditions TEP qui devraient assurer un meilleur transfert de groupe par génération *in situ* de $PhSeSePh$ tout en irradiant à des longueurs d'ondes moins énergétiques. Ne disposant pas à l'époque d'un matériel photochimique approprié nous avons abandonné cette voie. Une autre possibilité était de réaliser une cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions réductrices sur un vinylsilane préalablement synthétisé à partir des produits d'addition de $PhSeCF_2TMS$ obtenus précédemment.

3.3 Synthèse de CF_2 -carbasucres via une cyclisation radicalaire 5-exo-trig de vinylsilanes

3.3.1 Bibliographie

L'alcool primaire du CF_2 -carbasucre souhaité pourrait être obtenu par oxydation de Tamao d'un groupement silylé qui serait introduit sur les précurseurs de cyclisation synthétisés précédemment par réaction de métathèse croisée avec un vinylsilane.

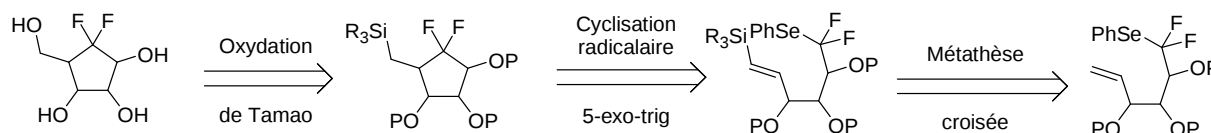


Schéma 3.18 : Stratégie de synthèse de CF_2 -carbasucres via une cyclisation radicalaire 5-exo-trig de vinylsilanes

Les métathèses croisées entre un vinylsilane et une oléfine sont assez peu décrites. Elles ont essentiellement été étudiées par le groupe de Marcinié.¹²⁸ Ils ont en effet réalisé des métathèses croisées en utilisant des catalyseurs de type Grubbs (Grubbs II et Hoveyda-Grubbs) entre de nombreux silanes portant un ou plusieurs groupements électroattracteurs sur le silicium et divers dérivés allyliques. Ils ont notamment constaté que ces réactions donnent de bons rendements lorsque les trois groupements portés par le silicium sont

¹²⁸ (a) Pietraszuk, C. ; Marcinié, B. ; Fischer, H. *Organometallics* **2000**, 19, 913. (b) Pietraszuk, C. ; Fischer, H. ; Kujawa, M. ; Marcinié, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1175. (c) Kujawa-Welten, M. ; Pietraszuk, B. ; Marcinié, B. *Organometallics* **2002**, 21, 840. (d) Kujawa-Welten, M. ; Marcinié, B. *J. Mol. Catal., A : Chem.* **2002**, 190, 79. (e) Pietraszuk, C. ; Marcinié, B. ; Fischer, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7121. (f) Itami, Y. ; Marcinié, B. ; Kubicki, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 39. (g) Pietraszuk, C. ; Marcinié, B. ; Jankowska, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 789.

électroattracteurs et en utilisant un excès de vinylsilane afin d'éviter les réactions d'*homo*-métathèse. Le groupe de Marciniec a également démontré que lorsque le vinylsilane porte au moins un groupement méthyle sur le silicium et que la réaction est réalisée avec le catalyseur de Hoveyda-Grubbs, le mécanisme mis en jeu n'est pas un mécanisme de métathèse mais une *trans*-silylation, qui se déroule en l'absence de métallacarbène.

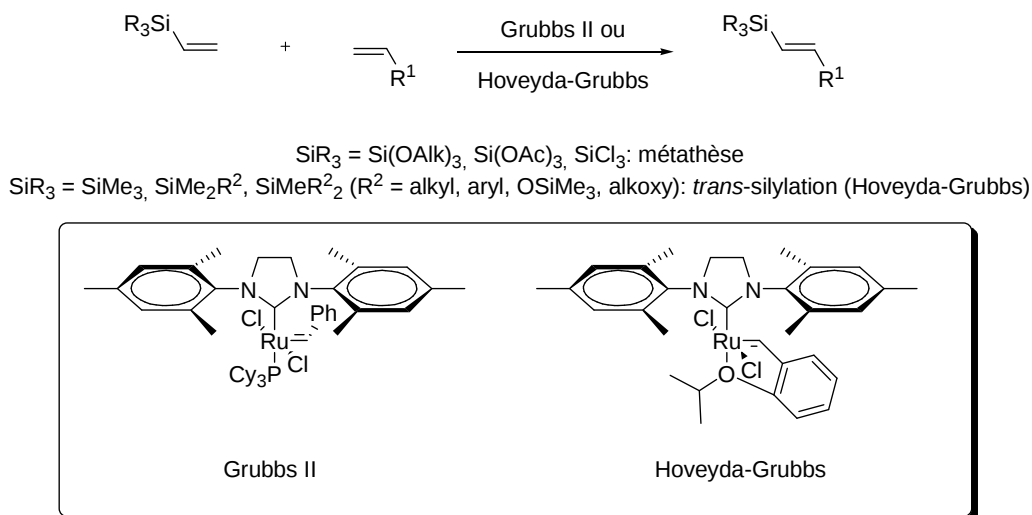


Schéma 3.19 : Métathèse croisée de vinylsilanes

La cyclisation radicalaire 5-exo-trig de vinylsilanes en conditions réductrices a également été décrite. Par exemple, le groupe de Sato a réalisé la cyclisation radicalaire d' α -alkylidènelactones diversement substituées sur le carbone terminal de l'alcène et seul le produit de cyclisation 5-exo est obtenu lorsque ce substituant est un groupement triméthylsilane.¹²⁹

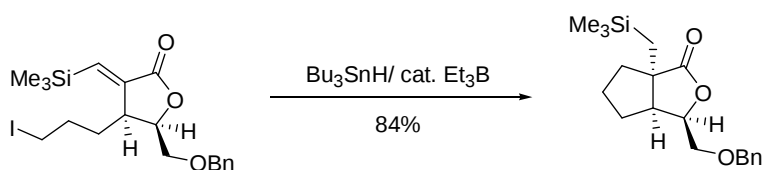


Schéma 3.20 : Cyclisation radicalaire 5-exo-trig de vinylsilane

Enfin, la conversion du groupement silylé en alcool pourra être effectuée par une oxydation de Tamao. Il existe deux types de conversion de groupements silylés en hydroxyles, développés en parallèle par les groupes de Fleming et Tamao. La première,

¹²⁹ Kim, K. ; Okamoto, S. ; Sato, F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 67.

nommée oxydation de Fleming-Tamao nécessite la présence d'un groupement phényle sur le silicium.¹³⁰

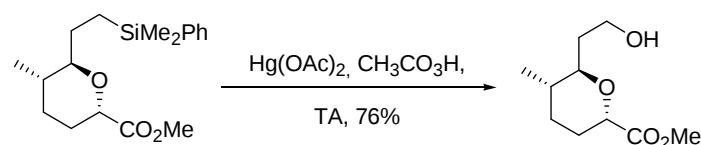


Schéma 3.21 : Oxydation de Fleming-Tamao

En effet, la première étape consiste en une attaque électrophile aromatique qui mène après substitution *ipso* à une espèce arène-électrophile et un silane fonctionnalisé. Celui-ci va pouvoir être oxydé par l'acide peracétique pour donner après réarrangement un silanol qui sera converti en alcool après hydrolyse. Le départ du groupement phényle peut également être initié par de l'acétate de mercure.¹³¹

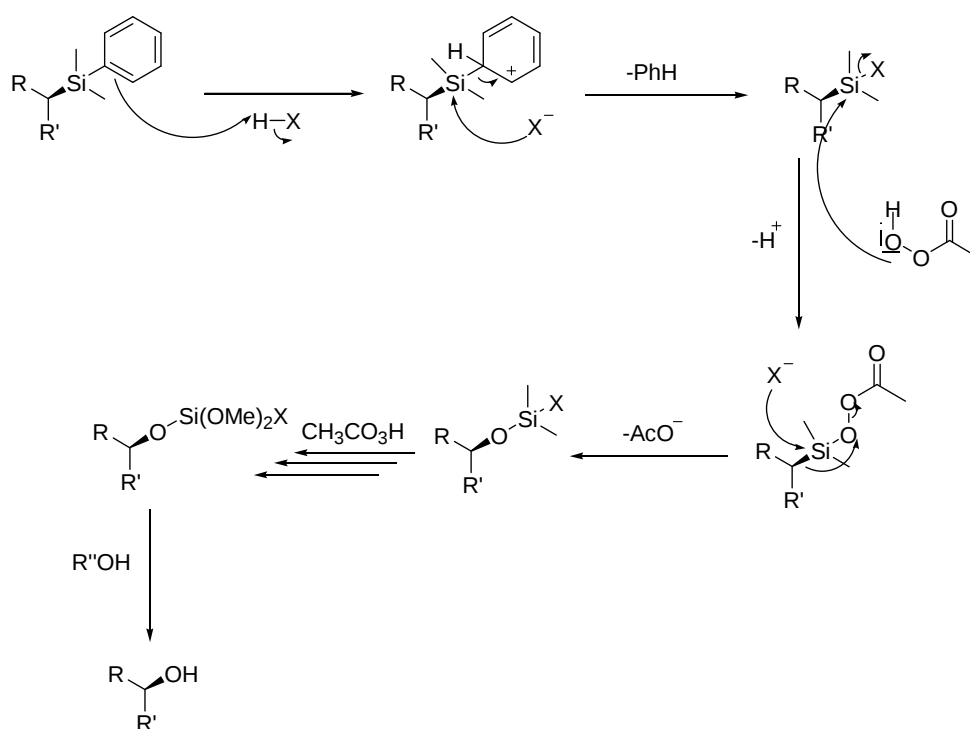


Schéma 3.22 : Mécanisme de l'oxydation de Fleming-Tamao

¹³⁰ Fleming, I. ; Henning, R.; Parker, D. C. ; Plaut, H. E. ; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 317.

¹³¹ Su, Q.; Dakin, L.A.; Panek, J.S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2.

La seconde, appelée oxydation de Tamao-Kumada, doit quant à elle être réalisée sur des molécules portant un groupement alcoxysilane.¹³²

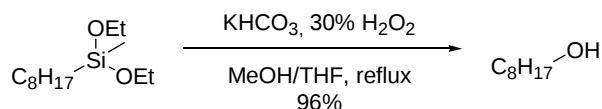


Schéma 3.23 : Oxydation de Tamao-Kumada

Dans ce cas, l'attaque de l'espèce HOO^- va donner un intermédiaire portant un silicium pentavalent et va être suivie d'une migration du groupement alkyle et d'une perte d'hydroxyle simultanée pour donner un alcoxysilane menant à l'alcool souhaité après hydrolyse.¹³³

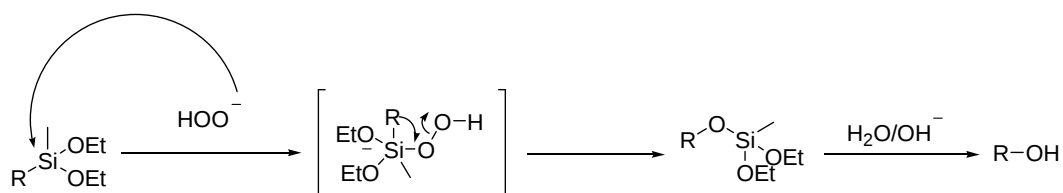


Schéma 3.24 : Mécanisme de l'oxydation de Tamao-Kumada

La conversion de groupements silylés en hydroxyles peut donc être réalisée par une oxydation de Fleming-Tamao ou Tamao-Kumada selon la nature des groupements portés par le silane. La cyclisation radicalaire 5-exo-trig de vinylsilanes est également décrite et les précurseurs de cyclisation peuvent bien être synthétisés par métathèse croisée ou *trans*-silylation de vinylsilanes, selon les substituants portés par le silicium.

3.3.2 Essais de métathèse de vinylsilanes sur les produits de l'addition de PhSeCF₂TMS

Nous avons donc tenté d'effectuer une réaction de métathèse croisée sur nos alcènes issus de l'étape d'addition de PhSeCF₂TMS. Nous avons donc choisi d'utiliser le triéthoxyvinylsilane, le diéthoxy(méthyl)vinylsilane et le diméthylphénylvinylsilane pour réaliser nos essais. En effet, le triéthoxyvinylsilane donne de bons rendements lorsqu'il est engagé dans la réaction de métathèse croisée d'oléfines et possède les substituants du silicium appropriés pour une réaction de Tamao-Kumada. Le diéthoxy(méthyl)vinylsilane

¹³² Tamao, K. ; Ishida, N. ; Tanaka, T. ; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, 2, 1694.

¹³³ Mader, M.M. ; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1970.

pourrait quant à lui nous donner le précurseur de cyclisation souhaité *via* une réaction de *trans*-silylation, puis une fois la cyclisation effectuée, le groupement silylé pourrait être converti en hydroxyle par une réaction de Tamao-Kumada. En revanche, l'introduction d'un groupement diméthylphénylsilane permettrait d'obtenir le CF_2 -carbasucre *via* une réaction de Fleming-Tamao sur le produit cyclisé, mais procéderait, comme pour le diéthoxy(méthyl)vinylsilane, *via* une réaction de *trans*-silylation. Nous avons réalisé de nombreux essais sur les composés **49** et **85** dans les conditions développées par le groupe de Marciniec, en utilisant un excès des vinylsilanes cités précédemment et en présence de catalyseur de Grubbs II ou d'Hoveyda-Grubbs. Quelles que soient les conditions, aucune réaction n'a été observée d'après les suivis réalisés par RMN 1H , ceci même après plusieurs jours.

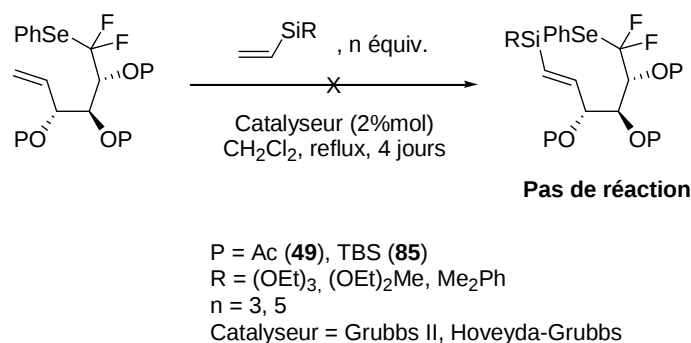


Schéma 3.25 : Essais de métathèse de vinylsilanes sur les composés **49 et **85****

La métathèse de vinylsilanes sur les précurseurs de cyclisation n'a donc pas permis d'obtenir les produits attendus. Nous avons donc décidé d'engager ces précurseurs dans des réactions de cyclisation en conditions oxydantes afin d'espérer obtenir le CF_2 -carbasucre souhaité.

3.4 Synthèse de CF_2 -carbasucres *via* une cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions oxydantes

3.4.1 Bibliographie

L'utilisation d'un processus de cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions oxydantes nous permettrait d'introduire le groupement hydroxyle sur la position souhaitée lors de l'étape de cyclisation. Le groupe de Nakamura a mis au point une méthode de

cyclisation radicalaire 5-exo-trig d'oléfines iodées en présence d'oxygène moléculaire qui permet d'obtenir le cycle hydroxylé attendu mais n'est cependant pas généralisable.¹³⁴

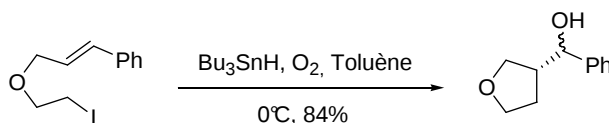


Schéma 3.26 : Cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions oxydantes

Le groupe de Prandi a étudié cette cyclisation oxydante et a tenté d'optimiser les conditions de la réaction.¹³⁵ En effet, dans le mode opératoire de Nakamura, la présence de Bu_3SnH peut entraîner la formation de produit réduit. Différentes méthodes permettant de s'affranchir de ce problème ont donc été développées. La première consiste à effectuer une addition lente du Bu_3SnH au moyen d'un pousse-seringue en présence d'AIBN. Cette méthode ne permet cependant pas d'éviter les problèmes de purification des produits obtenus causés par la présence de dérivés stanneux difficiles à éliminer. La seconde, s'inspirant des conditions décrites par le groupe de Corey, utilise une quantité catalytique de Bu_3SnCl en présence de borohydrure de sodium.¹³⁶ Ces deux modes opératoires donnent des résultats satisfaisants sur les dérivés iodés mais aboutissent à des taux de conversion très faibles lorsqu'ils sont appliqués à la cyclisation de dérivés bromés. Le groupe de Prandi a mis au point un système utilisant l'oxygène moléculaire et le Co(salen) qui s'est révélé très efficace. En effet, la réaction entre un complexe de cobalt(I) et un composé halogéné est connue pour donner des complexes d'alkylcobalt(III) qui sont des bons précurseurs de radicaux alkyles dans des conditions douces.¹³⁷ De plus, l'oxygénolyse d'une liaison carbone-cobalt(II) par l'oxygène moléculaire est possible et permet donc l'introduction d'un groupement hydroxyle sur le produit de cyclisation.^{137c,d} La réaction est réalisée en présence de NaBH_4 dont le rôle est de régénérer le complexe de cobalt(I) qui peut ainsi être utilisé en quantité catalytique. Ce mode opératoire donne de bons rendements sur les dérivés iodés à température ambiante ainsi que sur les dérivés bromés lorsque le milieu est chauffé à 40°C .

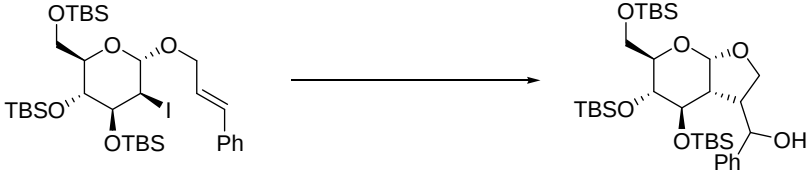
¹³⁴ Nakamura, E. ; Inubushi, T. ; Aoki, S. ; Machii, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8980.

¹³⁵ Meyer, S. ; Prandi, J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 8753.

¹³⁶ Corey, E.J. ; Suggs, J.W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2554.

¹³⁷ (a) Stork, G. ; Sher, P.M. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6765. (b) Branchaud, B.P. ; Meier, M.S. ; Malekzadeh, M.N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 212. (c) Patel, V.F. ; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2703. (d) Bhandal, H. ; Patel, V.F. ; Pattenden, G. ; Russel, J.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2691. (e) Scheffold, R. ; Albrecht, S. ; Orlinski, R. ; Ruf, H.-R. ; Stamouli, P. ; Tinembart, O. ; Walder, L. ; Weymuth, C. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 363. (f) Pattenden, G. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 361. (g) Iqbal, J. ; Bhatia, B. ; Nayyar, N.K. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 519.

Cette méthode a d'ailleurs été utilisée lors de la synthèse de CH_2 -carbasucres.¹³⁸ En revanche, elle n'a jamais été appliquée à des molécules fluorées.



Entrée	Conditions	Rdt
1	Bu_3SnH 3 équiv., AIBN 1.5 équiv., air, toluène, 80°C	71%
2	Bu_3SnCl 0.05 équiv., $NaBH_4$ 4 équiv., AIBN 1 équiv., air, EtOH, 60°C	78%
3	$NaBH_4$ 2 équiv., NaOH (10%) 1.7 équiv., Co(salen) 0.03 équiv., air, EtOH, 40°C	84%

Tableau 3.5 : Optimisation de cyclisation 5-exo-trig en conditions oxydantes

L'utilisation du 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl (TEMPO) comme piègeur de radicaux permet également de réaliser des cyclisations radicalaires 5-exo-trig aboutissant à un produit d'oxydation du radical terminal.¹³⁹ Le groupe de Boger a en effet étudié cette réaction et l'a employée dans la synthèse de produits naturels.¹⁴⁰ Il a réalisé une cyclisation radicalaire en présence de TEMPO et de Bu_3SnH , puis une simple déprotection du TEMPO en conditions réductrices a permis d'obtenir l'alcool primaire souhaité. Il est possible dans ce cas d'effectuer une cyclisation en conditions réductrices car le TEMPO va piéger le radical formé à l'issue de la cyclisation ($k \approx 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) plus rapidement que le Bu_3SnH ($k \approx 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$).

¹³⁸ (a) Desire, J. ; Prandi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3075. (b) Chaumontet, M. ; Pons, V. ; Marotte, K. ; Prandi, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1113.

¹³⁹ Vogler, T. ; Studer, A. *Synthesis* **2008**, 1979.

¹⁴⁰ (a) Boger, D.L. ; McKie, J.A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1271. (b) Boger, D.L. ; Garbaccio, R.M. ; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8875.

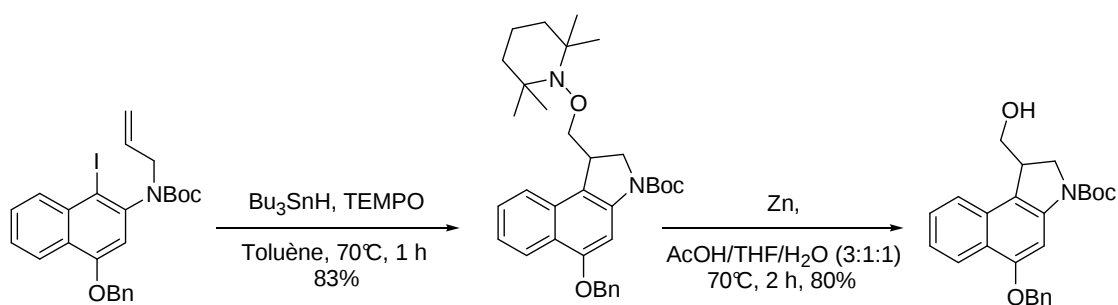
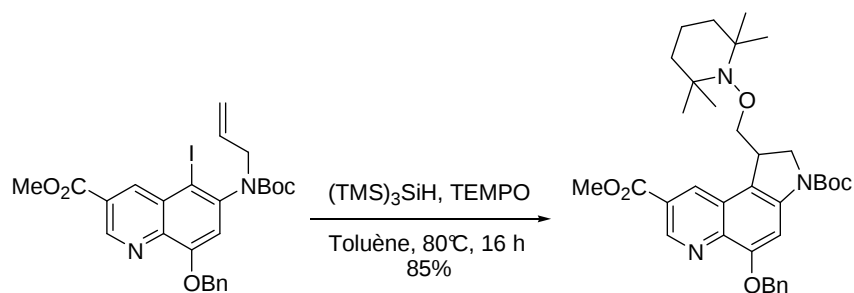


Schéma 3.27 : Cyclisation radicalaire 5-exo-trig en présence de TEMPO

L'initiation de la réaction peut également se faire en remplaçant le Bu_3SnH par le *tris*(triméthylsilyl)silane $((TMS)_3SiH)$.¹⁴¹ Celui-ci possède une liaison métal-hydrure plus forte que le Bu_3SnH , et donc une vitesse de réduction du radical final plus lente, ce qui permet de réduire encore plus la probabilité de former du produit réduit.

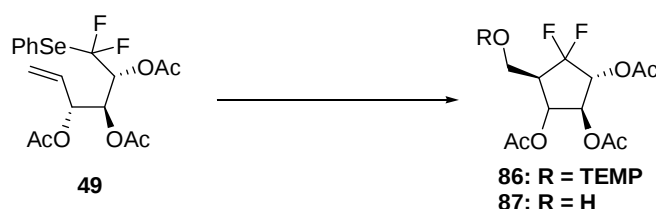
Schéma 3.28 : Cyclisation radicalaire 5-exo-trig en présence de TEMPO initiée par le $(TMS)_3SiH$

3.4.2 Essais de cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions oxydantes

Nous avons donc tenté d'appliquer ces conditions de cyclisation au dérivé **49** afin d'obtenir un analogue CF_2 -carbocyclique du D-arabinose. Dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions de cyclisation oxydante décrite par le groupe de Prandi, en présence d'air, de $Co(salen)$ et de $NaBH_4$. Ceci n'a abouti qu'à la dégradation du produit de départ au bout de deux heures de réaction d'après les suivis réalisés par RMN ^{19}F . Nous avons donc tenté d'effectuer une cyclisation 5-exo-trig en présence de TEMPO sur le même substrat. Lorsque le Bu_3SnH est utilisé comme initiateur, la conversion est totale au bout d'une heure d'après le suivi de la réaction par RMN ^{19}F . Cependant, le produit obtenu n'a pas pu être séparé des dérivés de Bu_3SnH présents dans le milieu réactionnel. Nous avons donc choisi d'utiliser à la place le $(TMS)_3SiH$ en espérant que ses dérivés se sépareraient

¹⁴¹ Boger, D.L. ; Boyce, C.W. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4088.

plus facilement du produit formé. La réaction est plus lente dans ce cas, mais le produit souhaité a pu être isolé facilement avec un rendement de 50% et un rapport diastéréomérique de 90:10. Le diastéréomère majoritaire **86** a pu être isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. Sa configuration n'a pas été rigoureusement démontrée mais, comme dans le cas des cyclisations réductrices, la diastéréosélectivité de cette cyclisation devrait en toute logique suivre le modèle de Beckwith-Houk.



Entrée	Conditions	Produit attendu	Résultats
1	NaBH ₄ 2 équiv., NaOH (10%) 1.7 équiv., Co(salen) 0.03 équiv., air, EtOH, 40°C, 2 h	87	Dégradation du produit de départ
2	Bu ₃ SnH 5 équiv., TEMPO 6 équiv., Toluène, 70°C, 1 h	86	Conversion totale selon la RMN ¹⁹ F. Produit non isolé
3	(TMS) ₃ SiH 5 équiv., TEMPO 6 équiv., Toluène, 70°C, 48 h	86	Rdt = 50%

Tableau 3.6 : Essais de cyclisation en conditions oxydantes du composé 49

Le produit cyclisé **86** obtenu, il ne reste plus qu'à cliver la liaison N-O pour obtenir l'analogue CF_2 -carbocyclique du D-arabinose. Dans un premier temps, nous avons appliqué le mode opératoire décrit dans les publications de Bogel, utilisant le zinc comme réducteur. Cependant, au bout de 8 heures de réaction, aucune conversion du produit de départ n'a été observée. Nous avons tenté de réaliser la même réaction après clivage des groupements acétates, mais le résultat obtenu est le même. D'autres conditions de clivage de la liaison N-O ont alors été appliquées au composé **86**. L'hydrogénolyse de cette liaison à pression atmosphérique en présence de palladium sur charbon a uniquement clivé les groupements acétates. Une hydrogénation sous pression en présence de nickel de Raney a laissé le

produit de départ intact.¹⁴² L'utilisation de réducteurs tels le molybdène hexacarbonylé, l'iodure de samarium ou le couple LiAlH₄/NiCl₂ n'ont également pas permis d'obtenir le produit souhaité. Une réduction type Birch à l'aide de sodium dissous dans l'ammoniac liquide a seulement entraîné l'élimination des acétates.¹⁴³



Entrée	R	Conditions	Résultats
1	Ac	Zn 12 équiv., AcOH/H ₂ O/THF 3:1:1, 70°C, 8 h	Aucune conversion
2	H	Zn 12 équiv., AcOH/H ₂ O/THF 3:1:1, 70°C, 22 h	Aucune conversion
3	Ac	H ₂ , Pd/C (10 %mol), AcCl 2 équiv., MeOH, TA, 18 h	Désacétylation
4	Ac	H ₂ (50 bars), Ni Raney, MeOH, TA, 24 h	Aucune conversion
5	Ac	Mo(CO) ₆ 1.5 équiv., MeCN/H ₂ O, reflux, 4 jours	Aucune conversion
6	Ac	Sml ₂ 17 équiv., THF, TA, 24 h	Aucune conversion
7	Ac	LiAlH ₄ 3 équiv., NiCl ₂ 3 équiv., THF, -78°C -> TA, 16 h	Aucune conversion
8	Ac	Na, NH ₃ , THF, -78°C, 3 h	Désacétylation

Tableau 3.7 : Essais de clivage de la liaison N-O sur le composé de type 86

¹⁴² (a) Jackson, S.K. ; Karadeolian, A. ; Driega, A.B.; Kerr, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4196. (b) Denmark, S.E. ; Montgomery, J.I. ; Kramps, L.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11620.

¹⁴³ (a) Nguyen, T.B. ; Beauseigneur, A. ; Martel, A. ; Dhal, R. ; Laurent, M. ; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 611. (b) Tufariello, J.J. ; Meckler, H. ; Pushpananda, K. ; Senaratne, A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3447. (c) Barrett, A.G.M. ; Melcher, L.M. ; Bezuidenhout, B.C.B. *Carbohydrate Research* **1992**, 232, 259.

Nous avons également tenté d'effectuer une oxydation par le *m*-CPBA de la liaison N-O afin d'obtenir un aldéhyde, qui pourrait ensuite être réduit pour donner le CF_2 -carbasucre souhaité.¹⁴⁴ L'emploi de cette méthode a abouti à la dégradation du produit de départ.

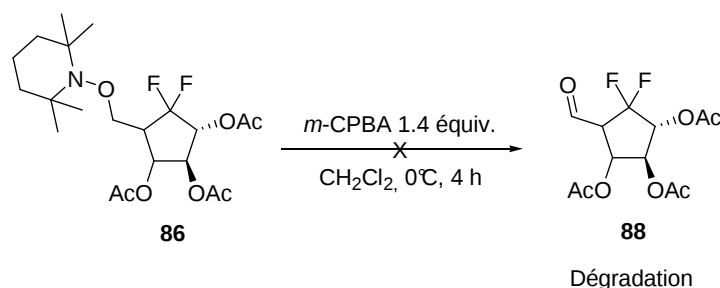


Schéma 3.29 : Essai de clivage de la liaison N-O du composé 86 par oxydation

Nous n'avons donc pour le moment pas réussi à cliver la liaison N-O afin d'obtenir l'analogue CF_2 -carbocyclique du D-arabinose. D'autres conditions devront être testées, comme par exemple l'utilisation de chlorure de titanocène ou d'acétate de manganèse comme réactifs.¹⁴⁵ En effet, cette voie de synthèse serait pour l'instant la plus efficace : elle serait généralisable à tous types de sucres et comporterait moins d'étapes que la synthèse des précurseurs portant une triple liaison. Nous sommes donc à une étape de l'obtention du CF_2 -carbasucre souhaité *via* cette voie de synthèse et trouver des conditions de clivage de la liaison N-O nous permettrait de valider cette stratégie.

3.5 Conclusions

De nombreuses voies d'accès aux CF_2 -carbasucres faisant intervenir une étape de cyclisation radicalaire ont donc été exploitées mais aucune n'a abouti. La synthèse de précurseurs possédant une triple liaison terminale à partir d'acide tartrique ainsi que la cyclisation 5-exo-dig de ces composés a été réalisée avec succès. Malheureusement, la double liaison exocyclique de l'intermédiaire obtenu n'a pas pu être fonctionnalisée et la fonction hydroxyle requise en position 5 n'a donc pas pu être introduite. Les essais de cyclisation radicalaire 5-exo-trig avec transfert de groupe sur les mêmes précurseurs que ceux utilisés pour la cyclisation réductrice n'ont pas donné les résultats escomptés. La métathèse croisée avec des vinylsilanes sur ces mêmes composés, qui aurait abouti à des

¹⁴⁴ Inokuchi, T. ; Kawafuchi, H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11969.

¹⁴⁵ (a) Cesario, C. ; Tardibono, L.P. ; Miller, M.J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 448. (b) Ghosh, A. ; Miller, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 83.

précurseurs de cyclisations intéressants, s'est également soldée par un échec. La cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions oxydantes de ces mêmes précurseurs a en revanche donné les produits attendus lorsque le TEMPO est utilisé comme agent oxydant. La coupure de la liaison N-O, qui nous permettrait d'obtenir les CF_2 -carbasucres souhaités, n'a malheureusement pas donné de résultats satisfaisants malgré le grand nombre de conditions testées. Cette approche est cependant la plus prometteuse et d'autres conditions de déprotection sont à tester.

Le but ultime de ce projet étant la préparation d'analogues CF_2 -carbocycliques de nucléosides, nous souhaitons étudier d'autres méthodes de fonctionnalisation que celles, infructueuses, présentées en partie 2.5. Une approche plus directe pour l'introduction de bases nucléiques a alors été envisagée qui consisterait en la synthèse d'analogues de *N*-carbasucres possédant déjà une fonction azotée en position 2. Cette méthode pourrait en effet faciliter l'introduction des bases souhaitées par construction autour de l'atome d'azote et en évitant d'utiliser les réactions de substitutions, si difficiles sur ces substrats.

**Synthèse de 2-
amino- CF_2 -
carbasucres**

4 Synthèse de 2-amino- CF_2 -carbasucres

Comme expliqué plus haut, le passage par un 2-amino- CF_2 -carbasucre et une construction de la base nucléique à partir de ce type d'intermédiaire nous est apparu comme une alternative de choix à l'introduction directe par substitution nucléophile pour la synthèse d'analogues de nucléosides. Une première approche pour l'introduction d'un atome d'azote en position 2 consisterait simplement à additionner un nucléophile azoté ($NaN_3...$) sur les composés **B** issus de l'étape de cyclisation radicalaire. Si cette stratégie, décrite sur des composés proches tel le 3-benzoyloxyméthyl-2,2-difluoro-cyclopentanol, reste envisageable, une réaction de cyclisation radicalaire à partir d'un précurseur azoté **C** permettrait d'obtenir directement les composés **A** visés.^{56a} L'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur les *tert*-butanesulfinylimines **D**, préparés classiquement à partir des aldéhydes **E** déjà mentionnés et de l'auxiliaire chiral d'Ellman **F**, pourrait conduire aux précurseurs de cyclisation **C**.¹⁴⁶

Outre la possibilité d'introduire une fonction azotée en début de synthèse, l'utilisation de cet auxiliaire chiral très performant devrait conduire à un contrôle total de la configuration du centre créé.¹⁴⁷ Ainsi, l'utilisation des deux énantiomères de l'auxiliaire pourrait permettre d'accéder à volonté à l'une ou l'autre des configurations du centre pseudo-anomérique en C-2, sans être tributaire de la chiralité intrinsèque du sucre (C-3 et C-4).

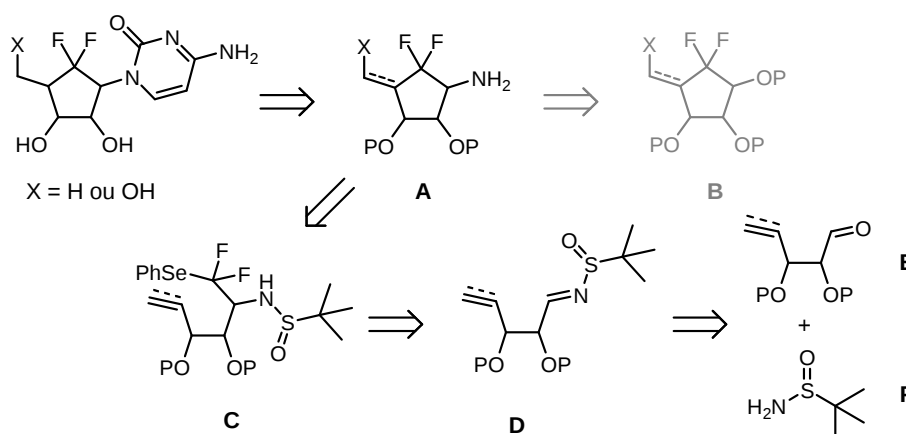


Schéma 4.1 : Rétrosynthèse des 2-amino- CF_2 -carbasucres

L'addition de l'auxiliaire chiral d'Ellman sera réalisée sur les énals et ynals synthétisés précédemment. Les conditions d'addition de $PhSeCF_2TMS$ et les éventuels

¹⁴⁶ Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2489.

¹⁴⁷ (a) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984. (b) Robak, M.T. ; Herbage, M.A.; Ellman, J.A. *Chem. Rev.* **2010**, 10, 3600.

effets "match/mismatch" devront être étudiés. Le contrôle de la configuration du centre C-2 par le seul auxiliaire devra également être vérifié. Les cyclisations radicalaires 5-exo-dig et 5-exo-trig en conditions réductrices seront ensuite testées sur les produits obtenus. Les travaux suivants ont été réalisés par Nathalie Van Hijfte et Julien Korac, stagiaires au laboratoire.

4.1 Synthèse des *tert*-butanesulfinylimines et addition de $PhSeCF_2TMS$

4.1.1 Synthèse des *tert*-butanesulfinylimines

Les sulfinylimines (*R*) ou (*S*) sont obtenues par la condensation de l'auxiliaire d'Ellman sur les aldéhydes **33** et **36** et sur l'ynal issu de l'oxydation de l'alcool **76**.¹⁴⁸ Cette synthèse a été effectuée dans deux conditions différentes. En présence de sulfate de cuivre anhydre dans le dichlorométhane à température ambiante, les imines **89** et **90** sont obtenues avec des rendements respectifs de 56% et 75%. Un des inconvénients de cette méthode est la durée de la réaction qui nécessite en effet 72 heures d'agitation.

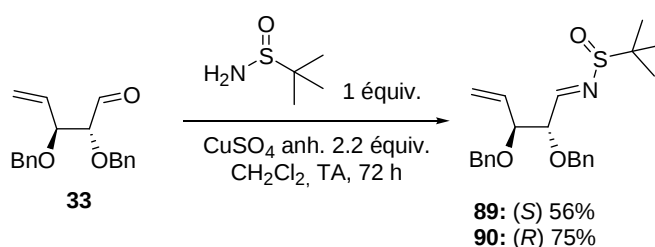
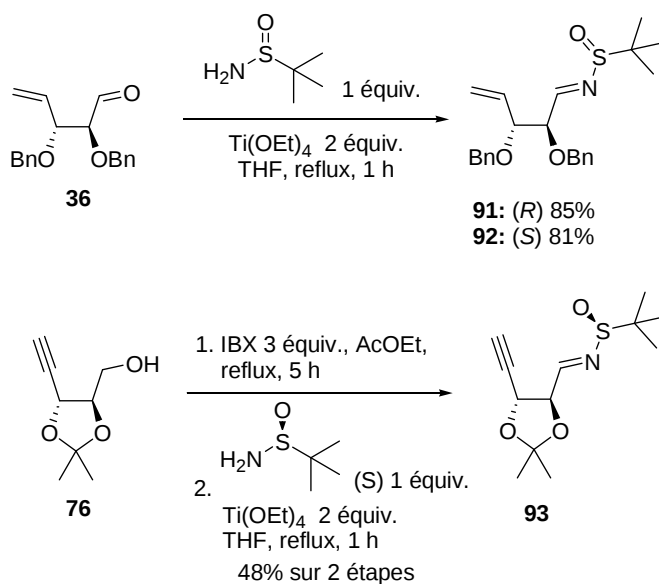


Schéma 4.2 : Synthèse de *tert*-butanesulfinylimines en utilisant le $CuSO_4$ anhydre

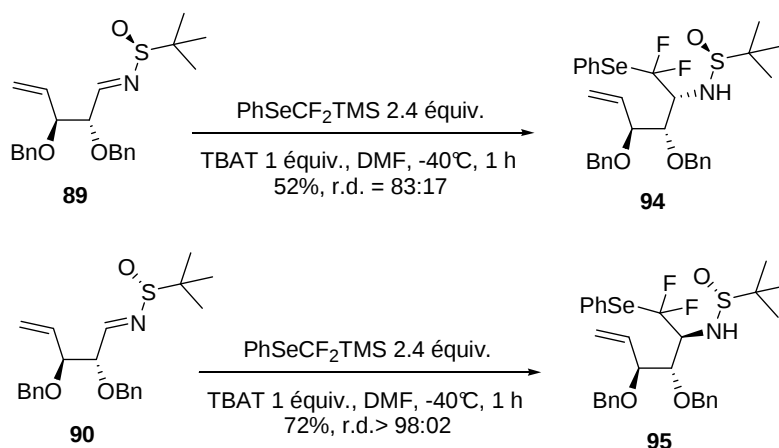
Pour réaliser l'addition du *tert*-butanesulfonamide sur l'aldéhyde **36** nous avons choisi d'effectuer la réaction en présence de $Ti(OEt)_4$ au reflux du THF. Les imines **91** et **92** dérivées de l'arabinose sont alors obtenues en 1 heure avec des rendements respectifs de 85% et 81% dans ces conditions. Cette réaction a également été réalisée sur l'ynal instable obtenu après oxydation de l'alcool **76** et l'imine attendue a été obtenue avec un rendement de 48% sur les deux étapes.

¹⁴⁸ Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278.

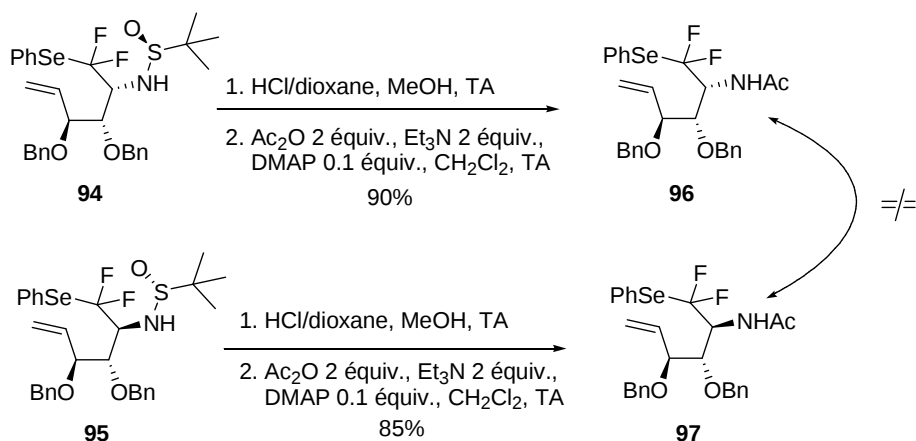
Schéma 4.3 : Synthèse de *tert*-butanesulfinylimines en utilisant le $Ti(OEt)_4$

4.1.2 Addition de $PhSeCF_2TMS$ sur des *tert*-butanesulfinylimines

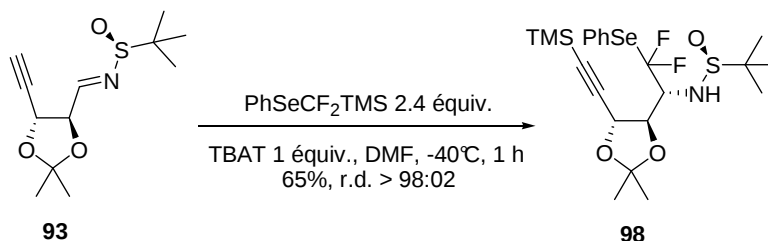
Une fois les *tert*-butanesulfinylimines obtenues, nous avons pu les engager dans la réaction d'addition de $PhSeCF_2TMS$. Des essais ont été effectués sur l'imine **89** et les résultats ont été concluants : l'utilisation d'1 équivalent de TBAT et 2.4 équivalents de $PhSeCF_2TMS$ dans le DMF anhydre à $-40^\circ C$ permet d'obtenir le produit **94** avec 52% de rendement en diastéréomère majoritaire. Le rapport diastéréomérique estimé sur le spectre RMN 1H du produit brut est de 83:17 et les deux diastéréomères sont facilement séparables. Une courte étude méthodologique destinée à diminuer les quantités de réactifs ou à améliorer la diastéréosélectivité en jouant sur la température n'a pas apporté les résultats escomptés. D'autre part, l'addition sur l'imine **90** conduit au composé **95** avec 72% de rendement et un rapport diastéréomérique de 99:01. Il semblerait donc que, compte tenu de la chiralité du substrat, le cas "match" soit obtenu pour l'auxiliaire *R* et le cas "mismatch" pour l'auxiliaire *S*.

Schéma 4.4 : Addition de $PhSeCF_2TMS$ sur les composés **89** et **90** : effet match-mismatch

Afin de confirmer que la configuration du centre créé lors de l'addition est contrôlée par l'auxiliaire, les fonctions amines de chacun des produits **94** et **95** ont été déprotégées dans des conditions acides puis reprotégées par un groupement acétate. Ces conditions ont été appliquées aux diastéréomères majoritaires et les rendements obtenus sont de 86% pour **96** et 95% pour **97**. L'analyse des spectres RMN 1H , ^{19}F et ^{13}C de ces composés permet de confirmer que ce sont deux produits différents, donc deux épimères au niveau du centre en C-2. On peut donc conclure que l'auxiliaire chiral contrôle la stéréosélectivité de l'addition et non la chiralité intrinsèque du sucre. La configuration relative de chacun des diastéréomères n'a pu être déterminée à ce stade. Cependant, ayant vérifié que l'auxiliaire sulfinamide contrôle la stéréosélectivité et par analogie avec la littérature, les configurations relatives représentées sur le schéma peuvent être postulées.¹⁴⁷ Ces configurations sont de plus en accord avec l'effet "mismatch" observé dans le cas de **89** par comparaison avec la diastéréosélectivité obtenue lors de l'addition sur l'aldéhyde **33** dérivé du D-xylose.

Schéma 4.5 : Clivage de l'auxiliaire d'Ellman et acétylation des composés **94** et **95**

Les mêmes conditions d'addition de $PhSeCF_2TMS$ ont été appliquées à la *tert*-butanesulfinylimine **93**, et nous n'avons pas obtenu le produit attendu mais le produit **98**, issu de l'addition de $PhSeCF_2TMS$ et de la silylation de l'alcyne vrai. Nous n'avons à ce jour pu apporter aucune explication quant à la formation de ce produit. La diastéréosélectivité est également quasi-totale, et nous sommes donc dans un cas "match", ce qui est en accord avec les diastéréosélectivités observées précédemment.

Schéma 4.6 : Addition de $PhSeCF_2TMS$ sur le composé **93**

4.2 Cyclisation radicalaire en conditions réductrices et diastéréosélectivité

4.2.1 Cyclisation radicalaire 5-exo-trig et 5-exo-dig en conditions réductrices

Les produits d'addition ayant été obtenus, nous les avons ensuite engagés dans l'étape de cyclisation radicalaire. Cette étape a été réalisée sur les dérivés de D-arabinose **99** et **100**, énantiomères respectifs de **94** et **95**, qui ont évidemment été obtenus selon la même méthode et avec les mêmes résultats. Les conditions usuelles de cyclisation radicalaire en conditions réductrices ont été appliquées et nous avons obtenu les produits souhaités avec

de bons rendements. Les rapports diastéréomériques obtenus sont en revanche variables selon la configuration du centre en C-2 : en effet, la cyclisation du dérivé portant l'auxiliaire de configuration R a donné deux diastéréomères dans un rapport 59:41 alors que celle du composé portant l'auxiliaire S présente un rapport diastéréomérique beaucoup plus élevé de 90:10.

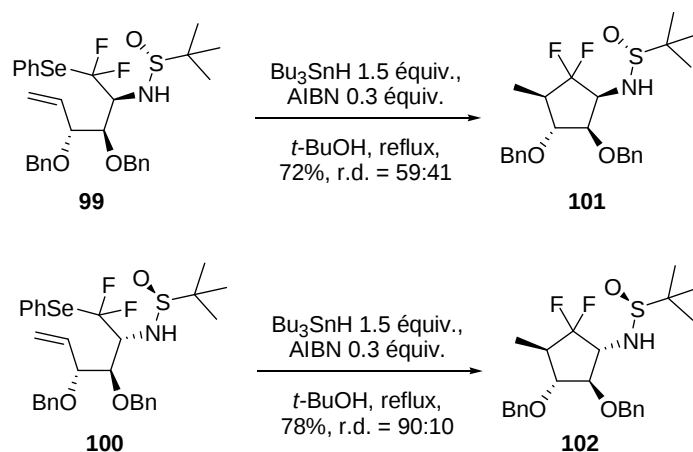


Schéma 4.7 : Cyclisation radicalaire 5-exo-trig des composés **99** et **100**

Avant de soumettre le composé **98** aux mêmes conditions de cyclisation, l'acétonide a été clivé tout comme le groupement TMS. La cyclisation radicalaire 5-exo-dig du composé **104** résultant a permis d'obtenir le produit **105** souhaité avec un rendement de 56%.

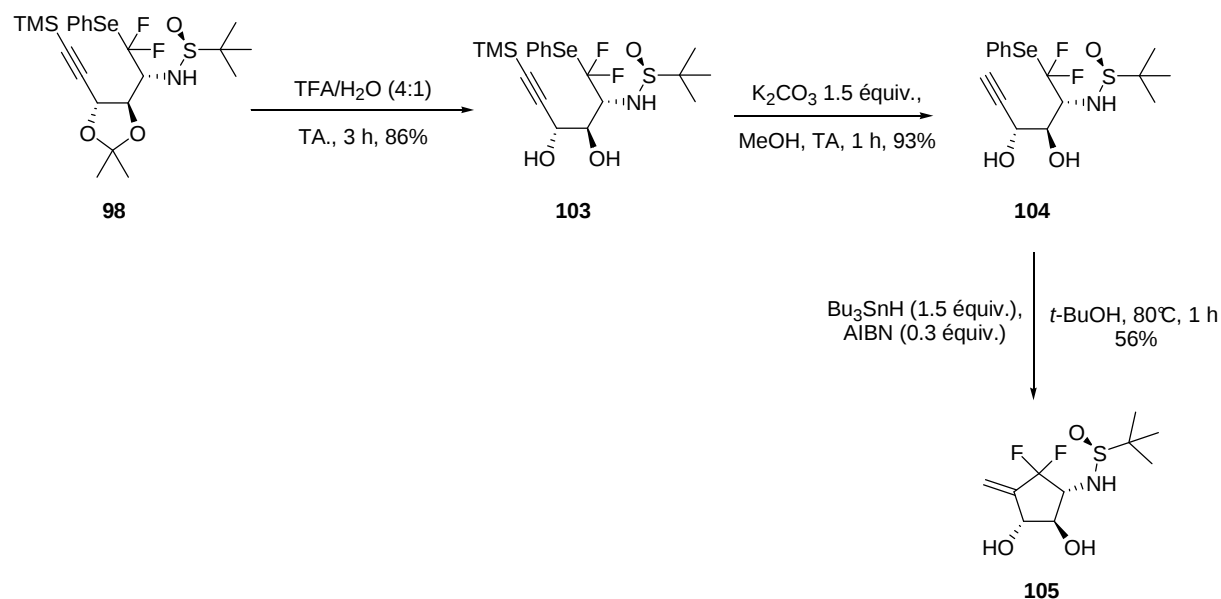


Schéma 4.8 : Cyclisation radicalaire 5-exo-dig du composé **104**

4.2.2 Etude de la configuration relative des produits de cyclisation

La configuration relative du diastéréomère majoritaire **101** a été déterminée par NOESY, ce qui nous a permis d'en déduire celle du composé **102**. En effet, la superposition des signaux sur le spectre RMN 1H de ce produit ne nous a pas permis de conclure sur sa configuration relative en utilisant les corrélations NOESY. Les résultats obtenus montrent que la cyclisation radicalaire suit toujours un état de transition de type Beckwith-Houk. La différence de diastéréosélectivité entre la cyclisation du produit **99** et celle du produit **100** peut d'ailleurs s'expliquer par ce modèle. En effet, les états de transition possibles issus du produit **99** place au moins un substituant en position pseudo-axiale, contrairement à l'état de transition issu du composé **100** dans lequel tous les substituants peuvent adopter une position pseudo-équatoriale.

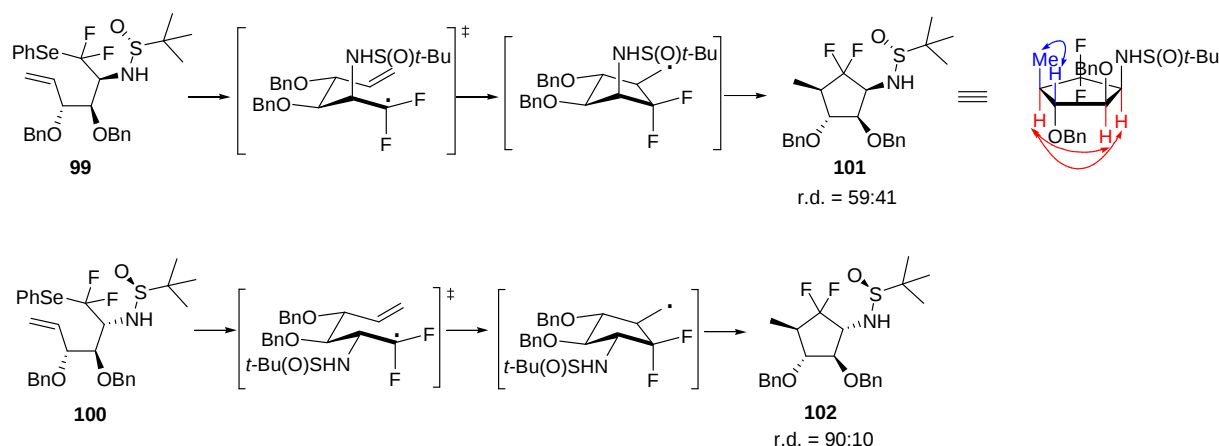


Schéma 4.9 : Diastéréosélectivité de la cyclisation radicalaire des composés **97** et **98**

Les configurations relatives observées permettent également de confirmer les effets "match"/"mismatch" observés lors de l'addition de $PhSeCF_2TMS$ et confirment que la diastéréosélectivité de cette réaction est bien régie par la configuration de l'auxiliaire d'Ellman.

4.3 Essai d'insertion d'uracile sur les 2-amino-5-désoxy- CF_2 -carbasucres

Les analogues de 2-aminocarbasucres ayant été obtenus, nous avons ensuite voulu introduire une base azotée en position 2 afin d'obtenir un analogue de nucléoside. Le groupe de Qing a déjà synthétisé des analogues nucléosidiques *gem*-difluorés de 2,3-

didésoxypentoses en construisant l'uracile par condensation de l'amine en position 2 avec le 3-éthoxy-2-propénoyl isocyanate suivie d'une cyclisation en milieu acide.^{56a}

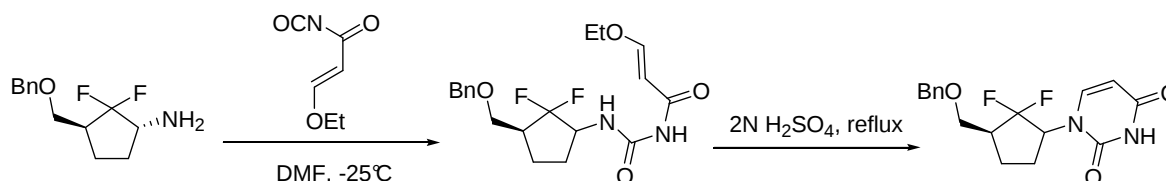


Schéma 4.10 : Construction de l'uracile sur les 1-amino-2,3-didésoxy-6,6'-difluoropentoses

La synthèse du 3-éthoxy-2-propénoyl isocyanate peut être réalisée par réaction entre le cyanate d'argent et le chlorure de 3-éthoxy-2-propénoyle, lui-même obtenu par addition de chlorure d'oxalyle sur un éther de vinyle suivie d'une décarbonylation.¹⁴⁹

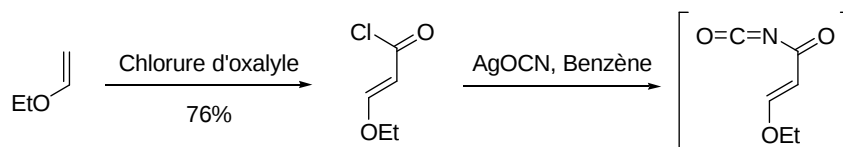


Schéma 4.11 : Synthèse du 3-éthoxy-2-propénoyl isocyanate

Nous avons donc tenté d'utiliser cette méthode pour introduire l'uracile sur les 2-amino-5-désoxy- CF_2 -carbasucres obtenus. Le chlorure de 3-éthoxy-2-propénoyle a été obtenu par la méthode décrite précédemment avec un rendement de 60%. L'isocyanate a ensuite été préparé comme décrit ci-dessus. Etant donné l'instabilité de ce composé, aucun traitement n'est effectué après la réaction : le surnageant du milieu réactionnel est prélevé et additionné à une solution du carbasucre déprotégé **106** dans le THF. Malgré nos efforts, cette réaction ne nous pas permis d'obtenir le produit désiré. Ce résultat, particulièrement décevant à la lumière des précédents bibliographiques, peut s'expliquer par un encombrement stérique trop important de notre substrat. Le manque de temps et de matière première ne nous a pas permis de tester d'autres conditions et de résoudre ce problème. Cette voie d'élaboration d'une base nucléique doit donc à nouveau être explorée avant d'être définitivement abandonnée.

¹⁴⁹ (a) Li, F. ; Brogan, J.B. ; Gage, J.L. ; Zhang, D. ; Miller, M.J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4538. (b) Tietze, L.F. ; Schneider, C. ; Pretor, M. *Synthesis* **1993**, 1079.

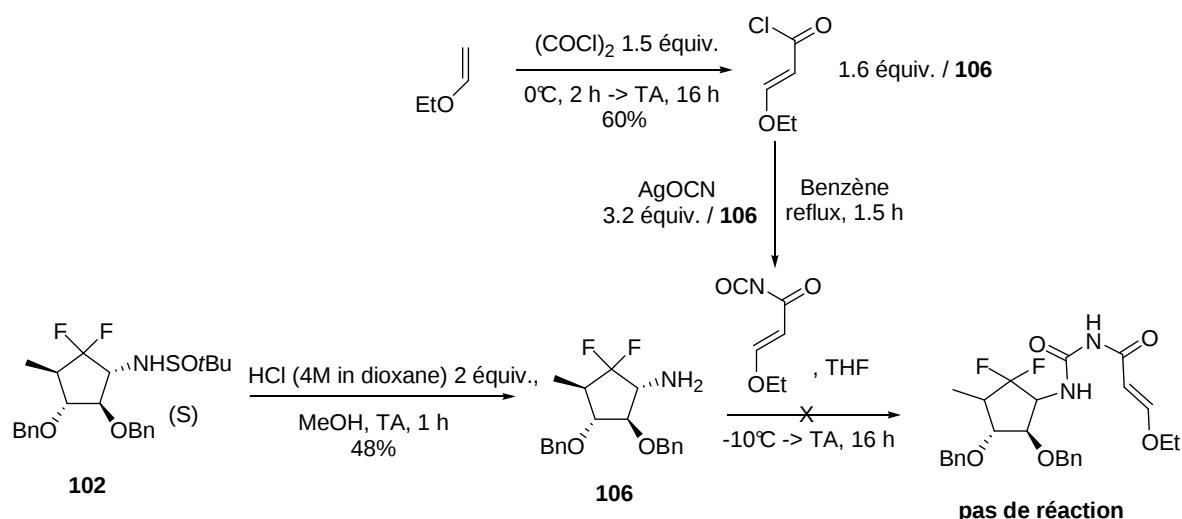


Schéma 4.12 : Essai de construction de l'uracile sur le composé 106

4.4 Conclusions

Nous avons donc développé une méthode efficace de synthèse d'analogues CF_2 -carbocycliques de 1-amino-5-désoxypentoses. Ceux-ci ont été obtenus par condensation de l'auxiliaire d'Ellman sur les énals et ynals synthétisés précédemment, addition de $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ sur les *tert*-butanesulfinylimines obtenues et cyclisation radicalaire 5-exo-trig et 5-exo-dig en conditions réductrices. L'utilisation de l'auxiliaire d'Ellman permet de contrôler la configuration du centre en C-2 avec une diastéréosélectivité appréciable, voire totale dans le cas "match". La cyclisation radicalaire 5-exo-trig en présence de TEMPO devra également être testée sur ces composés même si le problème du clivage de la liaison N-O reste à résoudre. La construction de bases azotées autour de la fonction amine, que nous avons à peine étudiée, reste à réaliser et d'autres essais devront être effectués. Le passage de ces deux obstacles nous permettra d'obtenir enfin les analogues de nucléosides recherchés.

Conclusion et perspectives

5 Conclusion et perspectives

5.1 Conclusion

Nous désirions au départ de ce projet proposer une voie de synthèse originale et générale ayant pour but de permettre la synthèse d'analogues CF_2 -carbocycliques d'hexoses et de pentoses, et ce pour plusieurs types de sucres (ribose, arabinose, xylose, glucose, galactose...). Ces CF_2 -carbasucres pourraient résoudre les inconvénients posés par l'utilisation des glycosides en tant que principe actif en améliorant leur stabilité métabolique et donc leur biodisponibilité. Le groupement difluorométhyle devrait permettre de mimer efficacement l'atome d'oxygène du fait des propriétés électroniques et stériques du fluor.

Nous nous sommes dans un premier temps penché sur la synthèse de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres afin de valider le principe de notre stratégie de synthèse. En effet, il suffisait pour cela de remplacer l'étape-clé de cyclisation radicalaire 5-exo-trig avec transfert de groupe ou en conditions oxydantes, processus plus délicats à mettre en oeuvre, par une cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions réductrices. Les précurseurs de cyclisation ont été obtenus par l'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur des énals obtenus à partir de carbohydrates. Cette synthèse nous a donné accès à des analogues de ribose, xylose et arabinose diversement protégés et les configurations relatives des différents produits obtenus ont pu être déterminées par des expériences RMN NOESY. La diastéréosélectivité de l'étape de cyclisation radicalaire suit le modèle classique de Beckwith-Houk alors que celle de l'addition de $PhSeCF_2TMS$, plus inhabituelle, donne majoritairement accès à des produits de type anti-Felkin. En revanche, la fonctionnalisation des 5-désoxy- CF_2 -carbasucres en utilisant la réaction de Mitsunobu dans le but d'introduire des bases nucléiques n'a pas abouti.

La synthèse de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres ayant donné des résultats concluants, nous avons voulu employer une stratégie similaire pour obtenir des CF_2 -carbasucres. La synthèse de précurseurs similaires portant une triple liaison terminale au lieu d'une double liaison et leur cyclisation radicalaire 5-exo-dig se sont déroulées avec succès. Malheureusement, l'étape d'hydroboration-oxydation de la double liaison exocyclique obtenue ne nous a pas permis d'obtenir le CF_2 -carbasucre souhaité. En effet, la présence du groupement difluorométhyle en α de la double liaison diminue sa réactivité et oriente la régiosélectivité de la réaction vers l'obtention du produit Markovnikov. La cyclisation radicalaire 5-exo-trig avec transfert de groupement phénylsélénium des précurseurs portant une double liaison n'a

donné aucun résultat. La cinétique de transfert de groupe sur ces substrats, dans lesquels la liaison C-Se est désactivée, ne permet probablement pas de réaliser un tel processus. Il a également été envisagé d'effectuer une cyclisation radicalaire 5-exo-trig de précurseurs de cyclisation sur lesquels un groupement silylé aurait été introduit par métathèse croisée. Ceci nous aurait permis d'introduire ensuite l'alcool primaire souhaité par oxydation de Tamao du groupement silylé. Cependant, la réaction de métathèse croisée entre un précurseur de cyclisation et un vinylsilane n'a pas donné le produit attendu. Effectuer une cyclisation radicalaire 5-exo-trig en conditions oxydantes par utilisation du TEMPO comme piègeur de radicaux nous a par contre permis d'obtenir un produit de cyclisation qui pourrait donner accès aux CF_2 -carbasucres après coupure de la liaison N-O introduite. Cependant, les conditions testées pour cliver cette liaison n'ont pour l'instant pas donné le produit souhaité.

L'introduction de bases azotées sur les 5-désoxy- CF_2 -carbasucres par réaction de Mitsunobu n'ayant pas abouti, nous avons effectué la synthèse de 2-amino-5-désoxy- CF_2 -carbasucres afin de faciliter cette fonctionnalisation. L'addition de $PhSeCF_2TMS$ sur les *tert*-butanesulfinylimines dérivés des énales et ynals obtenus auparavant puis la cyclisation radicalaire 5-exo-trig ou 5-exo-dig nous ont permis d'obtenir des analogues CF_2 -carbocycliques de 2-aminocarbasucres. Le sens d'induction asymétrique de la réaction d'addition de $PhSeCF_2TMS$ est totalement contrôlé par la configuration de l'auxiliaire d'Ellman, et ce avec un haut niveau de diastéréosélectivité. Une fois le produit de cyclisation obtenu, la fonction amine a été déprotégée et des essais de construction d'une thymine sur le dérivé CF_2 -carbocyclique ont été réalisés. Malheureusement, cette approche fût infructueuse, probablement du fait de l'encombrement stérique de ce substrat.

Nous avons ainsi pu mettre au point une synthèse originale de 5-désoxy- CF_2 -carbasucres et 2-amino-5-désoxy- CF_2 -carbasucres. La synthèse de CF_2 -carbasucres utilisant la même stratégie doit être achevée ainsi que l'introduction de bases azotées sur les produits obtenus dans le but d'obtenir des analogues de nucléosides.

5.2 Perspectives

A court terme, notre objectif est de réussir à achever la synthèse de l'analogue CF_2 -carbocyclique du D-arabinose. Pour cela, il ne reste plus qu'à cliver la liaison N-O du produit issu de la cyclisation radicalaire en présence de TEMPO. De nombreuses conditions expérimentales ont déjà été testées sans succès. Cependant, l'utilisation de réactifs tels que

le chlorure de titanocène ou l'acétate de manganèse ou encore une réduction par voie électrochimique sont des alternatives qui méritent d'être explorées.

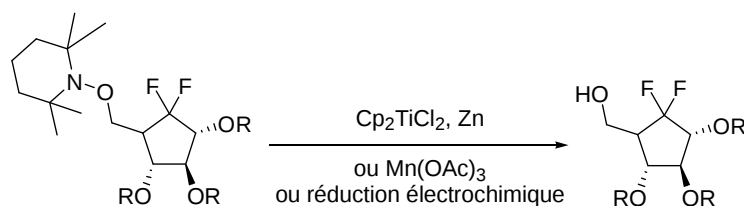


Schéma 5.1 : Clivage de la liaison N-O du produit de cyclisation radicalaire 5-exo-trig

Si ces essais ne donnent pas les résultats escomptés, une autre voie de synthèse des CF_2 -carbasucres devra être envisagée. Une possibilité serait de reprendre la voie de synthèse des précurseurs portant une triple liaison en protégeant l'alcyne avec un groupement silylé compatible avec la réaction d'oxydation de Tamao. En effet, la séquence réactionnelle habituelle donnerait un produit qui, après hydrogénation de la double liaison puis oxydation de Tamao, ou par oxydation de Tamao puis réduction du carbonyle pourrait donner accès à l'analogue CF_2 -carbocyclique de D-arabinose.

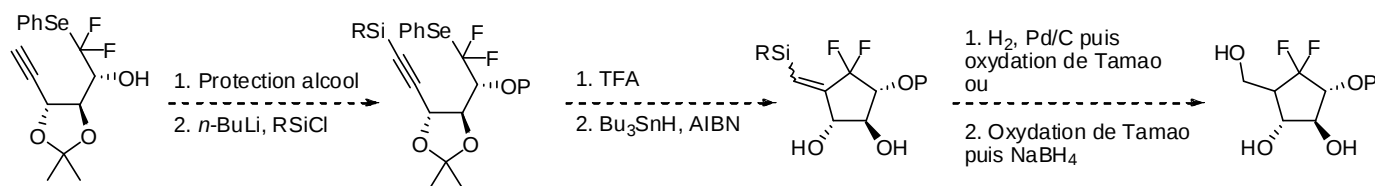


Schéma 5.2 : Une autre stratégie de synthèse possible de l'analogue CF_2 -carbocyclique du D-arabinose

En parallèle, l'étude de l'insertion de bases azotées en position 2 devra être étudiée de façon plus complète. Nous devons notamment tester les réactions de Mitsunobu et la construction de la thymine sur des substrats portant des groupements protecteurs moins encombrants, et dont les configurations relatives sont différentes. Enfin, une fois les premiers analogues de nucléosides obtenus, ils devront être phosphorylés en position 6 puis testés afin d'évaluer leur activité biologique. Ensuite, la synthèse d'analogues CF_2 -carbocycliques d'hexoses devra être à nouveau examinée en effectuant de nouvelles tentatives de cyclisation radicalaire 6-exo-trig.

A plus long terme, une méthode d'introduction d'un motif CF_2X (précurseur de radical difluorométhyle) ne faisant pas intervenir le dibromodifluorométhane devra être envisagée. En effet, le dibromodifluorométhane fait partie des halons interdit par le protocole de Montréal et risque de n'être bientôt plus disponible ; il est donc nécessaire de trouver une

alternative à l'utilisation de ce réactif. L'un des seuls dérivés bromodifluorés dont la synthèse ne fait pas intervenir de halon étant le bromodifluoroacétate d'éthyle, nous avons donc envisagé une stratégie de synthèse à partir de ce composé. Il serait en effet possible d'additionner sur ce composé un magnésien obtenu à partir du (2*E*)-3-bromo-2-propèn-1-ol dont la fonction alcool aura été protégée au préalable.¹⁵⁰ La cétone sera ensuite réduite, éventuellement de manière asymétrique afin de pouvoir donner accès aux anomères α et β de chaque analogue de sucre. La double liaison du produit résultant pourra ensuite être dihydroxylée de manière asymétrique.¹⁵¹ En effet, en utilisant l'AD-mix α ou l'AD-mix β comme réactifs nous pourrions obtenir des précurseurs d'analogues de D-xylose ou de D-arabinose respectivement. Les alcools secondaires formés lors des deux étapes précédentes seront ensuite protégés, puis l'alcool primaire sera quant à lui déprotégé, oxydé en aldéhyde puis subira une réaction de méthylénation. Le précurseur obtenu pourra ensuite subir une cyclisation radicalaire avec transfert de groupe pour donner un produit qui, après traitement par la lithine donnerait le CF_2 -carbasucre souhaité.

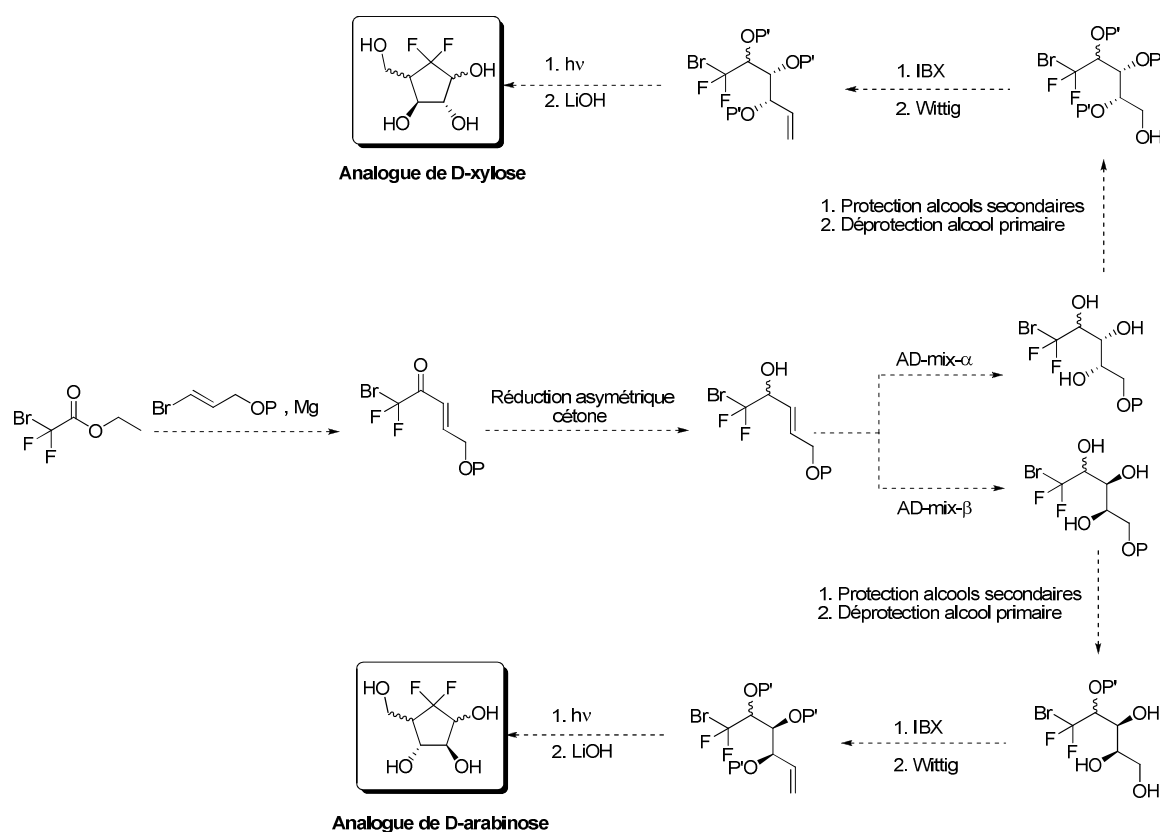


Schéma 5.3 : Voie de synthèse de CF_2 -carbasucres envisagée à partir du bromodifluoroacétate d'éthyle

¹⁵⁰ (a) Nihei, T. ; Iwai, N. ; Matsuda, T. ; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5912. (b) Yamakazi, T. ; Terajima, T. ; Kawasaki-Taskasuka, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2419. (c) Hiramatsu, T. ; Guo, Y. ; Hosoya, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2916. (d) Barth, F. ; O-Yang, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5873.

¹⁵¹ Kolb, H. C. ; VanNieuwenhze, M.S. ; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

Experimental section

6 Experimental section

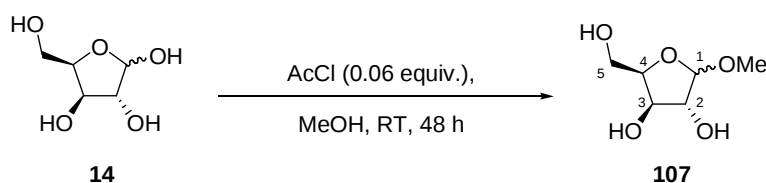
6.1 *General methods*

All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. Dry THF, DMF and CH₂Cl₂ were obtained by drying over Na/benzophenone, barium oxide (DMF) and P₂O₅ (CH₂Cl₂) respectively, followed by distillation. All reagents were purchased from commercial sources and used without further purification. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on 0.25 mm silica gel plates using UV light as a visualizing agent and an ethanolic solution of phosphomolybdic acid, *p*-anisaldehyde or potassium permanganate, and heat as developing agents. Chromatographic purifications were carried out using silica gel columns (60, particle size 0.040–0.063 mm or 0.070–0.200 mm) or automated equipment with pre-packed silica cartridges. ¹H NMR, ¹³C NMR and ¹⁹F NMR spectra were recorded on a 300 MHz instrument and calibrated using residual undeuterated solvent as an internal reference. The NOESY experiments were recorded on a 400 or 500 MHz instrument. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, app = apparent. Mass spectrometry (MS) experiments were performed using electrospray ionization (ESI). IR spectra were recorded on a FT-IR Spectrometer. Optical rotations were measured at 20°C and with $\lambda = 589$ nm; concentrations are expressed in cg. mL⁻¹. Elemental analysis were performed on a CE Instruments EA 110 CHMS-O instrument.

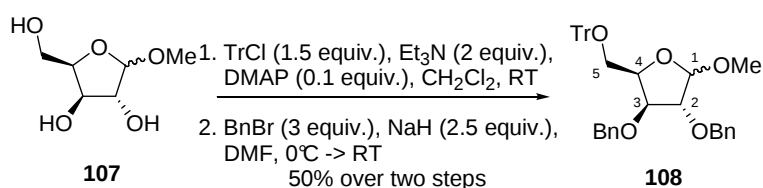
6.2 Synthesis of 5-deoxy-CF₂-carbasugars

6.2.1 Use of benzyl protecting groups: synthesis of the 5-iododerivatives

The same experimental procedures were applied for all benzylated derivatives. Only the analytical data for the xylose derivatives will be reported here.



To a solution of D-xylose **14** (5.0 g, 33.3 mmol) in MeOH (40 mL), was added under vigorous stirring a solution of acetyl chloride (0.15 mL, 2.0 mmol, 0.06 equiv.) in MeOH (10 mL). Once the mixture became colorless (almost 48 hours), solid NaHCO₃ (1.7 g) were added, then the mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was used in the next step without further purification.



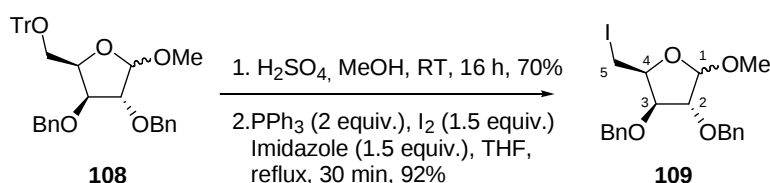
To a solution of compound **107** (5.2 g, 31.7 mmol) DMAP (387 mg, 3.2 mmol), and Et₃N (8.8 mL, 63.4 mmol) in dry CH₂Cl₂ (180 mL) was added portionwise trityl chloride (13.3 g, 47.5 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 20 hours and was stopped by adding 2 mL of MeOH. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in EtOAc (250 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was then dissolved in dry DMF (100 mL) and NaH (2.2 g, 86.0 mmol) was added dropwise at 0°C. After 5 minutes at 0°C, benzyl bromide (11.8 mL, 99.0 mmol) was added slowly and the reaction was allowed to stir at room temperature overnight. The mixture was then poured into ice, extracted with Et₂O, and the combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified over silica gel using cyclohexane/EtOAc (gradient from 100:00 to 90:10) as eluent to afford the desired product **108** as a white foam (9.1 g, 50% over two steps).

Methyl-2,3-di-O-benzyl-5-O-trityl-D-arabinofuranoside (108):

R_f = 0.55 (10% EtOAc in cyclohexane).

- α anomer : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.07 (m, 30H, Ph), 4.90 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H₁), 4.72-4.40 (m, 5H, CH₂Ph- H₄), 4.27 (br t, 1H, H₃), 4.07 (br t, 1H, H₂), 3.43-3.29 (m, 2H, H₅), 3.49 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 144.4, 138.3, 138.1, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.2 (Ph), 87.2 (C(Ph)₃), 84.1 (C₂), 82.0 (C₃), 76.7 (C₄), 73.0, 72.7 (CH₂Ph), 63.3 (C₅), 55.7 (-OCH₃)

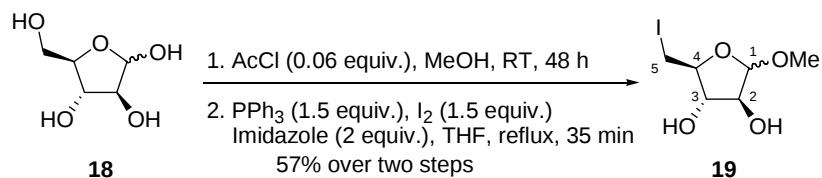
- β anomer : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.14 (m, 30H, Ph), 5.02 (br d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H₁), 4.05-4.01 (m, 2H, H₂₋₃), 4.58-4.38 (m, 5H, CH₂Ph- H₄), 3.50 (m, 1H, H₅), 3.39 (m, 1H, H₅), 3.46 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 144.4, 138.0, 137.9, 129.5, 129.2, 129.1, 128.8, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.2 (Ph), 108.6 (C₁), 87.0 (C(Ph)₃), 86.8 (C₂), 81.1 (C₃₋₄), 72.2 (CH₂Ph), 63.8 (C₅) 56.1 (-OCH₃).



To a solution of compound **108** (8.9 g, 15.2 mmol) in MeOH (40 mL) was added dropwise H₂SO₄ (1.5 mL). The reaction was then allowed to stir at room temperature overnight, stopped by adding NaHCO₃ (1.7 g), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified over silica gel using cyclohexane/EtOAc (95:5 then 90:10) as eluent to afford the desired product (3.7 g, 70%) as a colorless syrup. A solution of I₂ (4.0 g, 15.9 mmol) in dry THF (70 mL) was added to a refluxing solution of the deprotected compound (3.7 g, 10.6 mmol) and of imidazole (1.5 g, 21.3 mmol) in dry THF (130 mL). The reaction was stopped after 30 minutes by removing the solvent under reduced pressure. The residue was then taken up in EtOAc (100 mL) and washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃, water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified over silica gel using Cy/AcOEt (100:00 then 90:10) to afford the desired product **109** as a 1:1 mixture of anomers (4.5 g, 92%) and as a colorless syrup.

Methyl-2,3-di-O-benzyl-5-desoxy-5-iodo-D-arabinofuranoside (109):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.28 (m, 20H, Ph), 4.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H, $\text{H}_{1\beta}$), 4.88 (d, J = 4.1 Hz, 1H, $\text{H}_{1\alpha}$), 4.69-4.40 (m, 10H, CH_2Ph), 4.22 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 3H), 3.45 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.44 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.42-3.20 (m, 4H, $\text{H}_{5\alpha-5\beta}$); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.0, 137.8, 137.7, 137.6, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0 (Ph), 108.6, 101.1 (C_1), 86.9, 84.1, 82.2, 82.1, 82.0, 77.9 (C_{2-3-4}), 73.0, 72.9, 72.8, 72.4 (CH_2Ph), 56.4, 55.8 ($-\text{OCH}_3$), 4.8, 3.3 (C_5).

6.2.2 Methylation and iodation of sugars

To a solution of D-arabinose **18** (5.0 g, 33.3 mmol) in MeOH (40 mL) was added under vigorous stirring a solution of acetyl chloride (0.15 mL, 2.0 mmol, 0.06 equiv.) in MeOH (10 mL). Once the mixture became colorless (almost 48 hours), solid NaHCO_3 (1.7 g) was added and the mixture was filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of this crude residue (5.6 g, 34.1 mmol) in THF (200 mL) was added PPh_3 (13.4 g, 51.2 mmol, 1.5 equiv.) and imidazole (4.6 g, 68.2 mmol, 2 equiv.). The mixture was then heated to reflux and a solution of I_2 (13.0 g, 51.2 mmol, 1.5 equiv.) in THF (50 mL) was added dropwise over 15 minutes. After 20 minutes, the mixture was concentrated under reduced pressure. 175 mL of AcOEt and 150 mL of a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ were then added and the product was extracted with EtOAc . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/ EtOAc (90:10) as eluent to afford the desired product **19** (5.2 g, 57%) as a colorless oil.

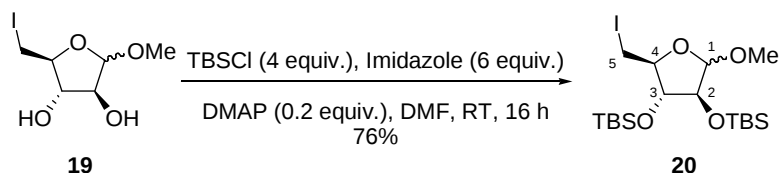
Methyl-5-desoxy-5-iodo-D-arabinofuranoside (19):

R_f = 0.2 (Et_2O).

- Major anomer : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.94 (s, 1H, H_1), 4.15 (dd, J = 2.6 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H_2), 4.08 (dd, J = 7.1 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H_4), 3.91 (dd, J = 3.4 Hz, J = 2.1 Hz, 1H,

H₃), 3.39 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, H₅), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H₅)

6.2.3 Protection of secondary alcohols



To a solution of compound **19** (1.5 g, 5.5 mmol) in DMF (30 mL) were added DMAP (133.6 mg, 1.09 mmol, 0.2 equiv.), imidazole (2.2 g, 32.8 mmol, 6 equiv.) and TBSCl (3.3 g, 21.9 mmol, 4 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours, then water was added and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were then washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (99:01) as eluent to afford a mixture of the two anomers of compound **20** (2.6 g, 76%) as a white solid.

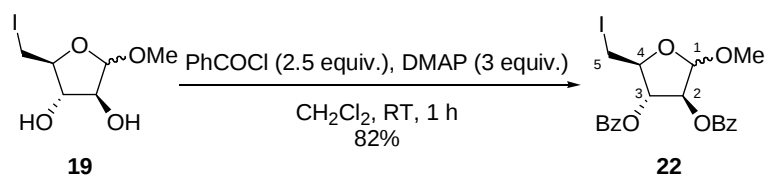
Methyl 2,3-bis-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-5-desoxy-5-iodo-D-arabinofuranoside (20):

R_f = 0.73 (5% EtOAc in cyclohexane).

- Minor anomer : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₁), 4.04 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, H₂), 3.85 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, H₃), 3.80-3.71 (m, 1H, H₄), 3.43 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, H₅), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, H₅), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 103.4 (C₁), 82.7 (C₄), 80.0 (C₃), 79.6 (C₂), 55.6 (OCH₃), 25.8, 25.8, 25.7, 25.6 (SiC(CH₃)₃), 18.2, 17.8 (Si(CH₃)₃), 8.8 (C₅), -4.1, -4.2, -4.3, -4.6 (Si(CH₃)₂)

- Major anomer : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₁), 4.06 (m, 1H, H₂), 3.85 (m, 1H, H₃), 3.80-3.71 (m, 1H, H₄), 3.45 (m, 1H, H₅), 3.44 (s, 3H, -OCH₃), 3.23 (m, 1H, H₅), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 109.6 (C₁), 84.1 (C₄), 82.5 (C₃), 81.8 (C₂), 55.1 (OCH₃), 25.8, 25.8, 25.7, 25.6 (SiC(CH₃)₃), 18.2, 17.8 (Si(CH₃)₃), 7.1 (C₅), -4.0, -4.3, -4.4, -4.9 (Si(CH₃)₂). IR (neat) ν_{max} 2930 (CH₂),

1472 (CH₂), 1253 (*t*-Bu), 1124 (C-O), 1052 (Si-O-C) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 525 ([M+Na]⁺). Anal. Calcd. for C₁₈H₃₉IO₄Si₂: C, 43.02; H, 7.82. Found: C, 43.09; H, 7.79.



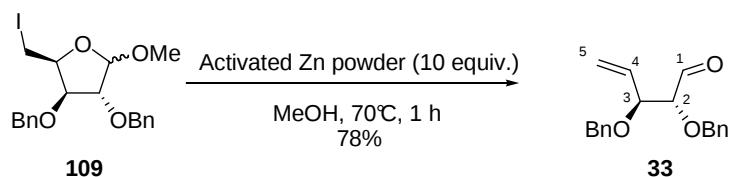
To a solution of DMAP (3.3 g, 9.0 mmol, 3 equiv.) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added dropwise, at 0°C, benzoyl chloride (2.6 mL, 22.5 mmol, 2.5 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes, then added dropwise to a solution of compound **19** (2.46 g, 8.98 mmol) in CH₂Cl₂ (85 mL). After stirring for one hour, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the product was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05) as eluent to afford a mixture of the two anomers of the desired product **22** (3.6 g, 82%) as a colorless oil.

Methyl 2,3-bis-O-benzoyl-5-desoxy-5-iodo-D-arabinofuranoside (22):

R_f = 0.77 (Et₂O).

- Major anomer : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.04 (m, 4H, Ph), 7.59-7.52 (m, 2H, Ph), 7.46-7.37 (m, 4H, Ph), 5.76 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₃), 5.54 (s, 1H, H₁), 5.37 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H₂), 4.34 (dt, *J* = 9.8 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₄), 3.69-3.60 (m, 2H, H₅), 3.48 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 165.6 (C=O), 133.8, 133.0, 130.2, 129.1, 128.8 (Ph), 82.6 (C₁), 81.8 (C₄), 81.3 (C₂), 79.2 (C₃), 55.2 (OCH₃), 6.2 (C₅).

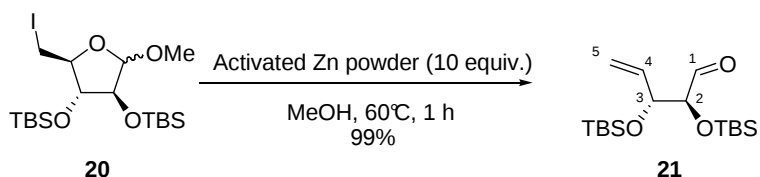
- Minor anomer : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.04 (m, 4H, Ph), 7.59-7.52 (m, 2H, Ph), 7.46-7.37 (m, 4H, Ph), 5.44 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, H₃), 5.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H₂), 5.17 (s, 1H, H₁), 4.26 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H, H₄), 3.69-3.60 (m, 2H, H₅), 3.46 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 166.1 (C=O), 133.1, 130.1, 129.8, 129.3, 128.5 (Ph), 106.9 (C₁), 101.8 (C₂), 81.7 (C₄), 76.6 (C₃), 56.3 (OCH₃), 8.1 (C₅). IR (neat) ν_{max} 2932 (CH₂), 1723 (C=O), 1275 (C-O), 1110 (C-O) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 482.8 ([M+H]⁺), 499.6 ([M+H₂O]⁺), 986.5 ([2M+Na]⁺). Anal. Calcd. for C₂₀H₁₉IO₆: C, 49.81; H, 3.97. Found: C, 49.95; H, 3.89.

6.2.4 Preparation of the aldehydes

To a refluxing solution of compound **109** (3.6g, 7.8 mmol) in MeOH (100 mL) was added activated zinc powder (5.1 g, 78.0 mmol, 10 equiv.). The mixture was allowed to stir at 70°C for 1 hour (TLC cyclohexane/EtOAc 90:10), then cooled to room temperature and filtered. After removing the solvent under reduced pressure, the crude product was purified over silica gel using Cy/EtOAc (90:10) as an eluent to give the desired product **33** (1.9 g, 78%) as a colorless oil.

(2S,3R)-2,3-Bis(O-benzyl)pent-4-enal (33):

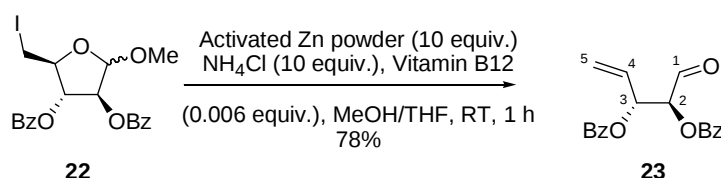
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_1), 7.39-7.28 (m, 10H, Ph), 5.99 (ddd, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_4), 5.39 (m, 2H, H_5), 4.80 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.21 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, H_3), 3.87 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_2). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 202.8 (C_1), 137.8, 137.3 (Ph), 134.1 (C_4), 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.0 (Ph), 120.2 (C_5), 85.4, 80.2 (C_{2-3}), 73.7 (CH_2Ph), 70.9 (CH_2Ph).



To a refluxing solution of compound **20** (800 mg, 1.59 mmol) in MeOH (10 mL) was added activated zinc powder (1.04 g, 15.90 mmol, 10 equiv.). The mixture was allowed to stir at 70°C for 1 hour (TLC cyclohexane/AcOEt 90:10), then cooled to room temperature and filtered. After removing the solvent under reduced pressure, the crude product was triturated in a mixture of Cy/EtOAc (70:30) and filtered on a pad of silica gel. The filtrate was then concentrated under reduced pressure to give the desired product **21** (541 mg, 99%) as a colorless oil. This unstable aldehyde was used in the next step without further purification.

(2S,3R)-2,3-Bis(O-tert-butyldimethylsilyl)pent-4-enal (21):

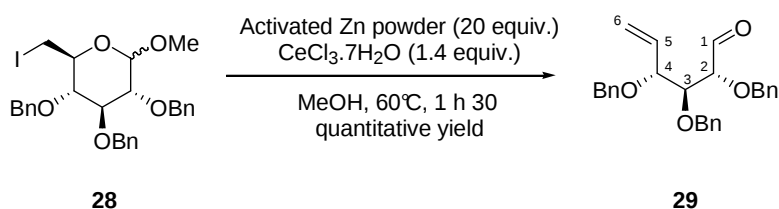
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_1), 5.96 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, H_4), 5.29 (dt, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_5), 5.18 (dt, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_5), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.99 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 0.90 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).



To a solution of vitamin B12 (32 mg, 0.024 mmol, 0.006 equiv.) in MeOH (80 mL) were added activated zinc powder (2.6 g, 39.4 mmol, 10 equiv.) and ammonium chloride (2.1g, 39.4 mmol, 10 equiv.). The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature then a solution of compound **22** (1.9 g, 3.94 mmol) in THF (5 mL) was added. The mixture was stirred for 1 hour then filtered. After removing the solvent under reduced pressure, the crude product was triturated in a mixture of cyclohexane/EtOAc (1:1) and filtered on a pad of silica gel. After removing the solvent under reduced pressure, the crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (gradient from 95:05 to 70:30) as eluent to afford the desired product **23** (1 g, 78%) as a colorless oil.

(2S,3R)-2,3-Bis(O-benzoyl)pent-4-enal (23):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H, H_1), 8.20-8.00 (m, 4H, Ph), 7.70-7.30 (m, 6H, Ph), 6.14 (m, 1H, H_4), 5.55 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_5), 5.41 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H_5), 3.49-3.42 (m, 2H, H_{2-3}).



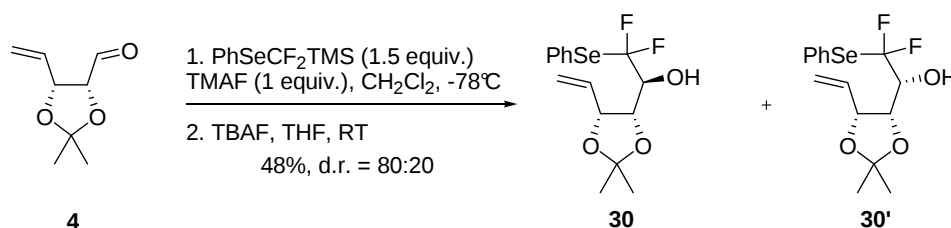
To a solution of compound **28** (2.0 g, 3.5 mmol) in MeOH (200 mL) was added activated zinc (4.6 g, 71.0 mmol, 20 equiv.) and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.8 g, 5.0 mmol, 1.4 equiv.). The mixture was heated to reflux for 1.5 hour (TLC cyclohexane/EtOAc 80:20). After cooling to room temperature, the mixture was filtered through a pad of celite and concentrated under reduced

pressure. To this residue was added cyclohexane/EtOAc (60:40) and the mixture was then triturated, sonicated, filtered through a pad of silica gel and concentrated under reduced pressure. The crude residue (1.5 g) was used in the next step without further purification.

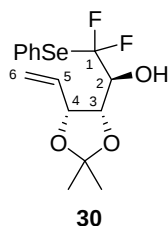
(2R,3S,4R)-2,3,4-tri(O-benzyl)hex-5-enal (29):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H, H_1), 7.40-7.20 (m, 15H, Ph), 5.83 (ddd, $J = 18.8$ Hz, $J = 11.1$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 5.21 (s, 1H, H_6), 5.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_6), 4.70-4.38 (m, 6H, CH_2Ph), 4.12 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H).

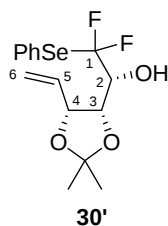
6.2.5 Addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ on aldehydes and deprotection of TMS



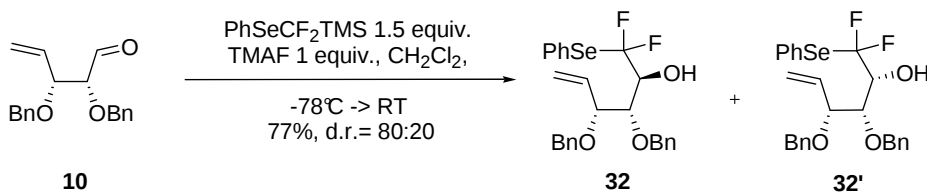
To a solution of aldehyde **4** (1.1 g, 3.7 mmol) and $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ (1.6 g, 5.6 mmol, 1.5 equiv.), with suspended MS $4\text{\AA}$, in dry CH_2Cl_2 (20 mL) at -78°C was added TMAF (350 mg, 3.7 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (97:03) as the eluent to afford a mixture of the desired addition product and of its TMS ether (1.6 g, 63%). To a solution of this mixture of compounds (400 mg, 0.92 mmol) in dry THF was added a solution of TBAF (1M in THF, 1.1 mL, 1.2 equiv.). The mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 then 90:10) as eluent to afford the separated (2S,3R,4R) and (2R,3R,4R) diastereomers **30** and **30'** (215 mg and 40 mg respectively, 76% overall) as yellow oils.

(2S,3R,4R)-3,4-O-Isopropylidene-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (30):

R_f = 0.52 (20% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +3.4 (c 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, 2H, Ph), 7.44-7.30 (m, 3H, Ph), 5.94 (ddd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₅), 5.40-5.27 (m, 2H, H₆), 4.71 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₄), 4.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃), 3.85 (dt, *J* = 14.9 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₂), 3.07 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, OH), 1.56 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -79.1 (dd, *J* = 210.1 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1F), -82.2 (dd, *J* = 210.5 Hz, *J* = 15.1 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.6 (Ph), 133.9 (C₅), 129.7, 129.4 (Ph), 127.3 (t, *J* = 300.7 Hz, C₁), 124.0 (Ph), 120.9 (C₆), 109.8 (C(CH₃)₂), 79.7 (C₄), 74.4 (d, *J* = 3.4 Hz, C₃), 72.2 (t, *J* = 24.7 Hz, C₂), 26.9, 24.7 (C(CH₃)₂). IR (neat) ν_{max} 3411 (OH), 2924 (O-CH₃), 1580 (C=C), 1220 (C-O-C), 1066 (C-OH) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 381.93 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₈F₂O₃Se: C, 49.60; H, 4.99. Found: C, 49.39; H, 4.78.

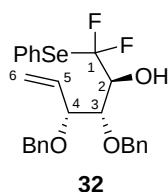
(2R,3R,4R)-3,4-O-Isopropylidene-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (30'):

R_f = 0.40 (20% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -13.0 (c 1.6, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ph), 7.47-7.32 (m, 3H, Ph), 5.99 (m, 1H, H₅), 5.46 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₆), 5.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₆), 4.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H₄), 4.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃), 3.98 (dd, *J* = 19.0 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H, H₂), 2.69 (br s, 1H, OH), 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -77.0 (dd, *J* = 210.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1F), -81.0 (dd, *J* = 210.0 Hz, *J* = 10.3 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (Ph), 133.5 (C₅), 129.7, 129.4 (Ph), 126.9 (t, *J* = 300.7 Hz, C₁), 124.2 (Ph), 118.8 (C₆), 110.2 (C(CH₃)₂), 78.9 (C₄), 76.4 (d, *J* = 1.15 Hz, C₃), 73.4 (t, *J* = 25.8 Hz, C₂), 28.0, 25.8 (C(CH₃)₂).

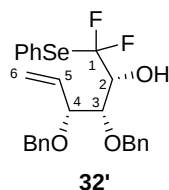


To a solution of aldehyde **10** (709 mg, 2.39 mmol) and PhSeCF₂TMS (1.0 g, 3.59 mmol, 1.5 equiv.), with suspended MS 4Å, in dry CH₂Cl₂ (15 mL) at -78°C was added TMAF (223 mg, 2.39 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1.5 hour, warmed up to -40°C for 1 hour and then to room temperature for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography using cyclohexane/EtOAc (98:02) as eluent to afford the pure (2*S*,3*R*,4*R*) and the pure (2*R*,3*R*,4*R*) diastereomers **32** and **32'**, and a mixture of both (927 mg, 77% overall) as colorless oils.

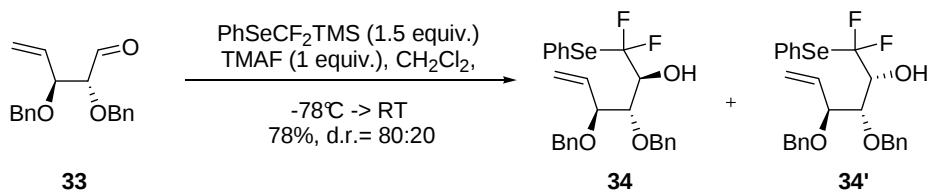
(2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis(*O*-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (32**):**



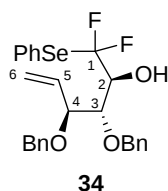
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, 2H, Ph), 7.35 (m, 13H, Ph), 5.87 (ddd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₅), 5.43 (m, 2H, H₆), 4.66 (m, 3H, CH₂Ph), 4.38 (d, 1H, CH₂Ph), 4.21 (m, 1H, H₂), 3.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 3.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₃), 3.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, OH). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -76.7 (dd, *J* = 215.8 Hz, *J* = 11.3 Hz, 1F), -78.6 (dd, *J* = 215.7 Hz, *J* = 11.5 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (Ph), 135.3 (C₅), 128.5 (Ph), 127.7 (t, *J* = 299.7 Hz, C₁), 124.2 (Ph), 120.8 (C₆), 80.3 (C₄), 77.6 (d, *J* = 2.2 Hz, C₃), 74.4 (CH₂Ph), 72.8 (dd, *J* = 23.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, C₂), 70.9 (CH₂Ph).

(2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis(*O*-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (32')

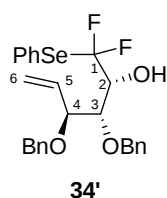
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H, Ph), 7.23 (m, 13H, Ph), 5.94 (ddd, $J = 17.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_5), 5.38 (m, 2H, H_6), 4.65 (m, 3H, CH_2Ph), 4.37 (d, 1H, CH_2Ph), 4.13 (m, 1H, H_{2-4}), 3.86 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_3), 3.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -77.0 (dd, $J = 207.2$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1F), -80.7 (dd, $J = 208.2$ Hz, $J = 12.4$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.8 (Ph), 135.3 (C_5), 128.8 (Ph), 127.3 (t, $J = 300.1$ Hz, C_1), 124.5 (Ph), 120.9 (C_6), 82.6 (C_4), 79.8 (C_3), 76.0 (t, $J = 23.3$ Hz, C_2), 74.5 (CH_2Ph), 70.8 (CH_2Ph). MS (ESI+): $m/z = 521.9$ ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$).



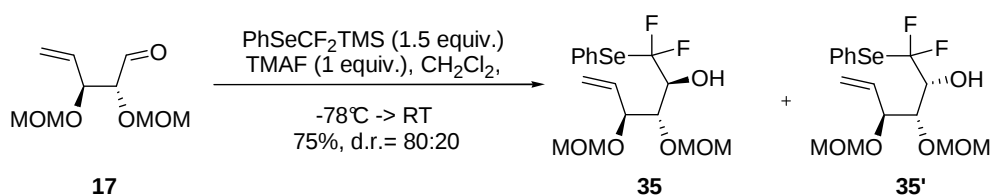
To a solution of aldehyde **33** (1.1 g, 3.7 mmol) and $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ (1.6 g, 5.6 mmol, 1.5 equiv.), with suspended MS $4\text{\AA}$, in dry CH_2Cl_2 (20 mL) at -78°C was added TMAF (350 mg, 3.74 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1.5 hour, warmed up to -40°C for 1 hour and then to room temperature for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography using cyclohexane/ AcOEt (98:02 then 95:05) as eluent to afford the pure (2*S*,3*R*,4*S*) and the pure (2*R*,3*R*,4*S*) diastereomers **34** and **34'**, and a mixture of both (1 g, 155 mg and 310 mg respectively, 78% overall) as colorless oils.

(2S,3R,4S)-3,4-Bis(O-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (34):

R_f = 0.25 (5% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -14.4 (c 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Ph), 7.62-7.37 (m, 13H, Ph), 5.90 (ddd, *J* = 16.4 Hz, *J* = 11.3 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 5.51 (s, 1H, H₆), 5.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₆'), 4.90 (dd, *J* = 48.1 Hz, *J* = 10.4 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.61 (dd, *J* = 66.2 Hz, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.28-4.06 (m, 3H, H₂₋₃₋₄), 3.50 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OH). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -79.9 (dd, *J* = 208.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1F), -83.1 (dd, *J* = 208.8 Hz, *J* = 15.5 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 137.8, 137.6, (Ph), 134.5 (C₅), 129.6, 129.3, 128.6 (x2), 128.2, 128.0, 127.9, 127.7 (Ph), 127.6 (t, *J* = 298.9 Hz, C₁), 124.1 (Ph), 121.0 (C₆), 81.8 (C₄), 76.9 (d, *J* = 1.7 Hz, C₃), 74.9 (CH₂Ph), 72.7 (t, *J* = 23.9 Hz, C₂), 70.9 (CH₂Ph). IR (neat) ν_{max} 3521 (OH), 3032 (Ph), 2870 (CH₂), 1579 (C=C), 1070 (C-OH) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 522.1 ([M+H₂O]⁺). HRMS (CI⁺) calcd for C₂₆H₂₆F₂O₃Se *m/z* (M + H)⁺ 505.1094, found 505.1093.

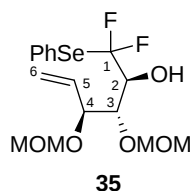
(2R,3R,4S)-3,4-Bis(O-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (34'):

R_f = 0.14 (5% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, Ph), 7.46-7.28 (m, 13H, Ph), 6.03 (ddd, *J* = 18.1 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₅), 5.40 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H₆), 5.37 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H₆'), 4.61 (dd, *J* = 46.1 Hz, *J* = 11.4 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.51 (dd, *J* = 77.9 Hz, *J* = 11.5 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.29-4.20 (m, 3H, H_{2-4-OH}), 3.83 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₃). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -78.2 (dd, *J* = 206.9 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1F), -82.3 (dd, *J* = 207.1 Hz, *J* = 15.5 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.7, 137.6, 137.4, 137.3 (Ph), 134.2 (C₅), 129.6, 129.4, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2 (Ph), 127.5 (t, *J* = 300.6 Hz, C₁), 124.4 (Ph), 123.5 (C₆), 81.3 (C₄), 78.0 (C₃), 75.2 (dd, *J* = 24.1 Hz, *J* = 22.4 Hz, C₂), 73.7, 71.3 (CH₂Ph).

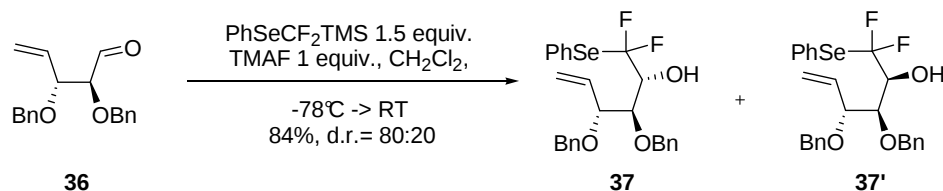


The same procedure was applied to **17** (885 mg, 4.3 mmol). Purification by column chromatography (10% EtOAc in cyclohexane) afforded the pure (2*S*,3*R*,4*S*) diastereomer (**35**) and a mixture of the (2*S*,3*R*,4*S*) and (2*R*,3*R*,4*S*) diastereomers (1.3 g overall, 75%).

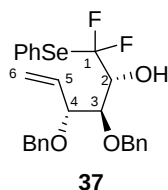
(2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-Bis(O-methoxymethyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (35):



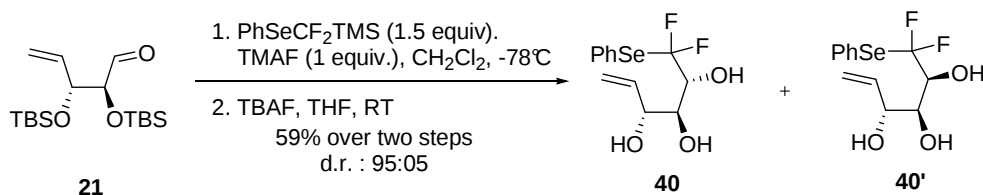
R_f = 0.33 (20% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.48 (m, 2H, Ph), 7.21-7.12 (m, 3H, Ph), 5.62 (ddd, *J* = 16.7 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 5.17-5.08 (m, 2H, H₆), 4.61-4.34 (m, 8H, CH₂OCH₃), 4.07-4.01 (m, 1H, H₄), 3.98-3.86 (m, 1H, H₂), 3.82-3.78 (m, 1H, H₃), 3.21 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.12 (s, 3H, CH₂OCH₃). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -77.7 (dd, *J* = 207.7 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1F), -84.2 (dd, *J* = 207.7 Hz, *J* = 17.2 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.6 (Ph), 134.0 (C₅), 129.3 (Ph), 127.5 (t, *J* = 298.9 Hz, C₁), 120.1 (C₆), 98.2, 94.3 (CH₂OCH₃), 77.6 (C₄), 75.7 (C₃), 72.2 (dd, *J* = 26.1 Hz, *J* = 22.7 Hz, C₂), 56.8, 55.9 (CH₂OCH₃). MS (ESI⁺): *m/z* = 435.1 ([M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₁₆H₂₂F₂O₅Se: C, 46.72; H, 5.39. Found: C, 46.68; H, 5.38.



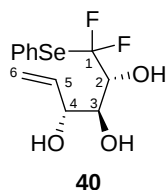
The same procedure was applied to **36** (800 mg, 2.70 mmol). Purification by column chromatography (2% EtOAc in cyclohexane) afforded the pure (2*R*,3*S*,4*R*) diastereomer **37** and a mixture of the (2*R*,3*S*,4*R*) and (2*S*,3*S*,4*R*) diastereomers (1.14 g overall, 84%).

(2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-Bis(*O*-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (37):

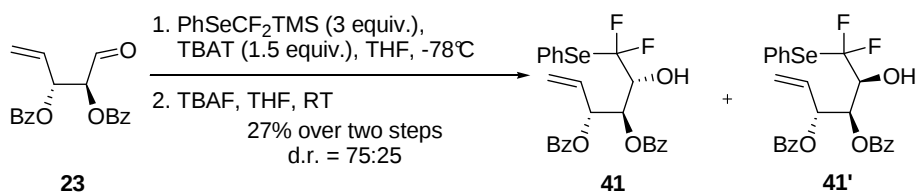
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H, Ph), 7.35 (m, 13H, Ph), 5.75 (ddd, $J = 16.8$ Hz, $J = 10.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_5), 5.37 (m, 2H, H_6), 4.78 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.61 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.31 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.07-3.98 (m, 2H, H_{2-4}), 3.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_3), 3.30 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, OH). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -79.9 (dd, $J = 207.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1F), -83.1 (dd, $J = 207.8$ Hz, $J = 14.9$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (Ph), 134.6 (C_5), 128.5 (Ph), 127.7 (t, $J = 300.1$ Hz, C_1), 124.1 (Ph), 121.2 (C_6), 81.9 (C_4), 77.0 (d, $J = 2.3$ Hz, C_3), 75.0 (CH_2Ph), 72.8 (dd, $J = 23.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz, C_2), 71.0 (CH_2Ph). MS (ESI $^+$): $m/z = 522.0$ ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$).



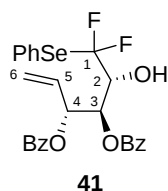
To a solution of aldehyde **21** (1.7 g, 4.9 mmol) and $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ (2.1 g, 7.4 mmol, 1.5 equiv.), with suspended MS 4Å, in dry CH_2Cl_2 (150 mL) at -78°C was added TMAF (459 mg, 4.9 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The collected organics were then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of this crude residue in dry THF (20 mL) was added a solution of TBAF (1M in THF, 12.3 mL, 5 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and water was added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash column chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:01) as eluent to afford the pure (2*R*,3*S*,4*R*) diastereomer **40** and a mixture of the (2*R*,3*S*,4*R*) and (2*S*,3*S*,4*R*) diastereomers (146 mg and 233 mg respectively, 59% over two steps) as white solids.

(2*R*,3*S*,4*R*)-1,1-Difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene-2,3,4-triol (40):

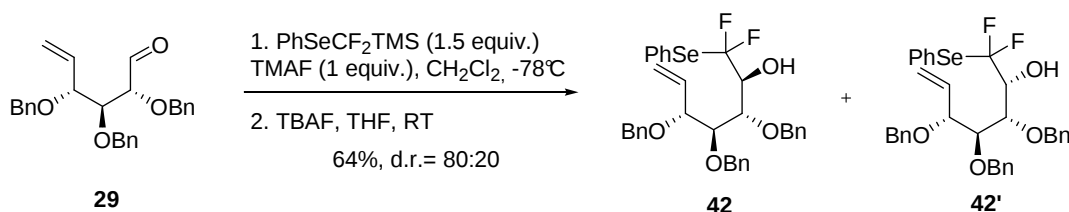
R_f = 0.36 (4% MeOH in CH₂Cl₂). [α]_D = -9.9 (c 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 7.78 Hz, 2H, Ph), 7.45-7.31 (m, 3H, Ph), 5.81 (ddd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₅), 5.35 (d, *J* = 32.2 Hz, 1H, H₆), 5.30 (d, *J* = 25.4 Hz, 2H, H_{6'}), 4.25-4.11 (m, 1H, H₄), 3.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₂₋₃), 3.71 (br s, 1H, OH), 3.34 (br s, 1H, OH), 2.99 (br s, 1H, OH). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -78.7 (dd, *J* = 211.2 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1F), -81.9 (dd, *J* = 213.3 Hz, *J* = 14.5 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (Ph), 136.1 (C₅), 135.9, 129.9, 129.5 (Ph), 127.3 (t, *J* = 300.5 Hz, C₁), 123.9, 120.6 (Ph), 119.9 (C₆), 74.6 (C₄), 73.6 (t, *J* = 24.6 Hz, C₂), 70.9 (d, *J* = 2.4 Hz, C₃). IR (neat) ν_{max} 3154 (OH), 1647 (C=C), 1043 (C-OH) cm⁻¹. MS (EI): *m/z* = 324.0 ([M]⁺). Anal. Calcd. for C₁₂H₁₄F₂O₃Se: C, 44.59; H, 4.37. Found: C, 44.77; H, 4.25.



To a solution of aldehyde **23** (1.8 g, 5.4 mmol) and PhSeCF₂TMS (4.5 g, 16.2 mmol, 3 equiv.), with suspended MS 4Å, in dry THF (200 mL) at -78°C was added TBAT (4.4 g, 8.1 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of this crude product in dry THF (30 mL) was added a solution of TBAF (1M in THF, 2.6 mL, 1.2 equiv.) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:05 then 90:10) as eluent to afford the pure (2*R*,3*S*,4*R*) and the pure (2*S*,3*S*,4*R*) diastereomers **41** and **41'** and a mixture of both (384 mg, 17 mg and 200 mg respectively, 27% overall, over two steps) as pale orange solids.

(2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-Bis(*O*-benzoyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (41):

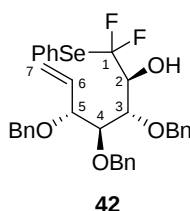
R_f = 0.16 (10% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +39.9 (c 1.5, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H, Ph), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ph), 7.53-7.48 (m, 2H, Ph), 7.43-7.29 (m, 7H, Ph), 5.97-5.85 (m, 3H, H_{3-4,5}), 5.57 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H₆), 5.40 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H₆), 4.28 (dt, *J* = 16.9 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₂), 3.15 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OH). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -79.4 (dd, *J* = 213.2 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1F), -83.8 (dd, *J* = 215.7 Hz, *J* = 14.1 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 165.4 (C=O), 137.7, 133.7, 133.5 (Ph), 131.8 (C₅), 130.0, 129.7, 129.6, 129.5, 128.7, 128.6 (Ph), 126.5 (t, *J* = 300.3 Hz, C₁), 123.5, 122.3 (C₆), 74.5 (C₃), 73.0 (t, *J* = 25.4 Hz, C₂), 70.7 (C₄). IR (neat) ν_{max} 3475 (OH), 3063 (Ph), 1733 (C=O), 1061 (C-OH) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 549.93 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₂₆H₂₂F₂O₅Se: C, 58.76; H, 4.17. Found: C, 58.80; H, 4.13.



To a solution of aldehyde **29** (968 mg, 2.30 mmol) and PhSeCF₂TMS (1.93 g, 6.90 mmol, 3 equiv.), with suspended MS 4Å, in dry CH₂Cl₂ (20 mL) at -78°C was added TMAF (658 mg, 7.00 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (99:01 then 90:10) as eluent to afford the desired addition product as its TMS ether (964 mg, 60%). To a solution of this mixture of diastereomers (1.4 g, 2.0 mmol) in dry THF was added a solution of TBAF (1M in THF, 2.4 mL, 1.2 equiv.). The mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (98:02 then 95:05) as eluent to afford the

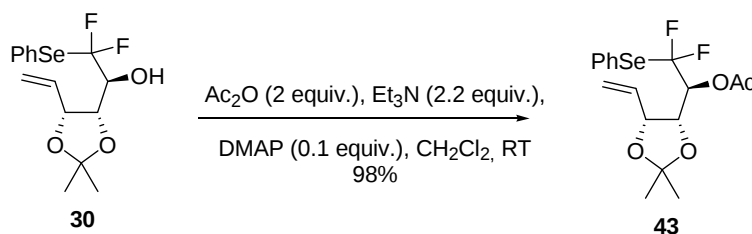
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*) diastereomer **42**, a mixture of (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*) and (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*) diastereomers and a mixture of several diastereomers (probably because of an epimerization at C₃) (534 mg, 98 mg and 221 mg respectively, 64% overall) as yellow oils.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-Bis(*O*-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hept-6-en-2,3,4-tetraol
(42):



R_f: 0.29 (10% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, Ph), 7.32-7.21 (m, 28H, Ph), 5.89 (ddd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₆), 5.27 (m, 2H, H₇), 4.76-4.57 (m, 5H, CH₂Ph), 4.34 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.15-3.95 (m, 3H, H₂₋₃₋₅), 3.38 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, OH). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -77.5 (dd, *J* = 207.3 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1F), -82.8 (dd, *J* = 207.3 Hz, *J* = 16.5 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 137.7, 137.5, 137.3 (x 2) (Ph), 134.7 (C₆), 129.3, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.3 (Ph), 127.3 (t, *J* = 300.0 Hz, C₁); 118.9 (C₇), 81.4 (C₄), 79.1 (C₅), 75.6 (d, *J* = 2.7 Hz, C₃), 74.9, 74.5 (2C, CH₂Ph), 72.5 (t, *J* = 25.0 Hz, C₂), 70.4 (CH₂Ph). MS (ESI⁺): *m/z* = 642.20 ([*M*+H₂O]⁺). Anal. Calcd for C₂₆H₂₂F₂O₅Se: C, 65.49; H, 5.50. Found: C, 65.51; H, 5.46.

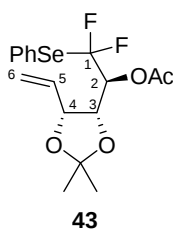
6.2.6 Procedures for the acetylation reactions



To a solution of alcohol **30** (434 mg, 1.19 mmol) in dry CH₂Cl₂ (14 mL) was added triethylamine (0.37 mL, 2.6 mmol, 2.2 equiv.), DMAP (15 mg, 0.12 mmol, 0.1 equiv.) and Ac₂O (0.22 mL, 2.39 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, then water was added and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄,

filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (90:10) as eluent to afford the desired product **43** (475 mg, 98%) as a pale yellow oil.

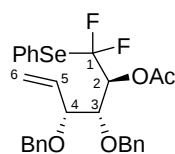
(2S,3R,4R)-2-O-Acetyl-3,4-O-isopropylidene-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene-2,3,4-triol (43):



R_f = 0.40 (20% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +9.4 (c 1.3, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (m, 2H, Ph), 7.41-7.32 (m, 3H, Ph), 5.65 (ddd, J = 17.4 Hz, J = 10.4 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, H₅), 5.35-5.18 (m, 2H, H₆), 4.67 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H₄), 4.56 (dd, J = 6.6 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, H₃), 2.11 (s, 3H, COCH₃), 1.55 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -77.8 (dd, J = 218.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1F), -78.6 (dd, J = 218.0 Hz, J = 10.3 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 169.1 (C=O), 137.6 (Ph), 132.3 (C₅), 129.8, 129.3 (Ph), 124.8 (t, J = 300.0 Hz, C₁), 119.9 (C₆), 110.0 (C(CH₃)₂), 78.7 (C₄), 75.0 (d, J = 2.9 Hz, C₃), 71.6 (t, J = 25.3 Hz, C₂), 27.0, 25.8 (C(CH₃)₂), 21.1 (COCH₃). IR (neat) ν_{max} 2989 (Ph), 1765 (C=O), 1213 (C=O), 1052 (C-O) cm⁻¹. MS (ESI⁺): m/z = 423.0 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₁₇H₂₀F₂O₄Se: C, 50.38; H, 4.97. Found: C, 50.33; H, 5.02.

(2S,3R,4R)-2-O-Acetyl-3,4-Bis-(O-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene-2,3,4-triol (44):

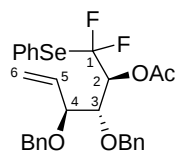
The same procedure was applied to alcohol **32** (440 mg, 0.87 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05) as eluent afforded the desired product **44** (367 mg, 77%) as a pale yellow oil.

**44**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.21 (m, 15H, Ph), 5.85 (ddd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.6$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_5), 5.66 (dt, $J = 10.3$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_2), 5.38 (m, 2H, H_6), 4.49 (m, 4H, CH_2Ph), 3.98 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_3), 3.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_4), 2.06 (s, 3H, COCH_3). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -77.0 (dd, $J = 215.7$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1F), -78.6 (dd, $J = 215.7$ Hz, $J = 12.6$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 169.9 (C=O), 138.0, (Ph), 135.2 (C_5), 128.5 (Ph), 125.1 (t, $J = 299.6$ Hz, C_1), 124.0 (Ph), 120.7 (C_6), 80.2 (C_4), 78.3 (d, $J = 2.3$ Hz, C_3), 74.7 (CH_2Ph), 72.6 (t, $J = 26.4$ Hz, C_2), 70.9 (CH_2Ph), 21.1 (COCH_3). MS (ESI $^+$): $m/z = 563.9$ ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$).

(2S,3R,4S)-2-O-Acetyl-3,4-Bis-(O-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene-2,3,4-triol (45):

The same procedure was applied to alcohol **34** (625 mg, 1.24 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 then 90:10) as eluent afforded the desired product **45** (636 mg, 94%) as a pale yellow oil.

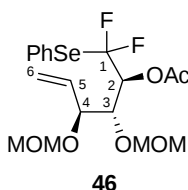
**45**

$R_f = 0.14$ (5% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D = +23.3$ (c 1.4, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (m, 2H, Ph), 7.48-7.31 (m, 13H, Ph), 5.84 (ddd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_5), 5.60 (dt, $J = 10.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_2), 5.39-5.32 (m, 2H, H_6), 4.85 (s, 2H, CH_2Ph), 4.53 (dd, $J = 69.3$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.08 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_3), 4.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_4), 2.15 (s, 3H, COCH_3). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -76.5 (dd, $J = 215.2$ Hz, $J = 10.9$ Hz, 1F), -78.1 (dd, $J = 215.8$ Hz, $J = 11.5$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 169.5 (C=O), 138.3, 138.1, 137.7 (Ph), 134.2 (C_5), 129.9, 129.4, 128.6, 128.5 (x2), 128.1, 128.0, 127.8 (Ph), 125.1 (t, $J = 299.5$ Hz, C_1), 119.7 (C_6), 80.9 (C_4), 78.1 (d, $J = 2.3$ Hz, C_3), 75.1 (CH_2Ph), 72.4 (t, $J = 25.6$ Hz, C_2), 71.3 (CH_2Ph), 21.1 (COCH_3). IR (neat) ν_{max} 3063, 3032 (Ph), 2869 (CH_2), 1760 (C=O), 1218 (C=O), 1068 (C-O) cm^{-1} . MS (ESI $^+$):

$m/z = 564.1$ ($[M+H_2O]^+$). Anal. Calcd. for $C_{28}H_{28}F_2O_4Se$: C, 61.65; H, 5.17. Found: C, 61.61; H, 5.14.

(2S,3R,4S)-2-O-Acetyl-3,4-Bis-(O-methoxymethyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene-2,3,4-triol (46):

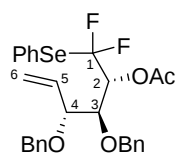
The same procedure was applied to alcohol **35** (625 mg, 1.24 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 then 90:10) as eluent afforded the desired product **46** (636 mg, 94%) as a pale yellow oil.



$[\alpha]_D = +23.3$ (c 1.2, $CHCl_3$). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (m, 2H, Ph), 7.43-7.30 (m, 3H, Ph), 5.72 (m, 1H, H_5), 5.42 (ddd, $J = 12.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H_2), 5.23 (m, 2H, H_6), 4.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 4.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 4.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 4.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 4.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_4), 3.93 (m, 1H, H_3), 3.82-3.78 (m, 1H, H_3), 3.46 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3.36 (s, 3H, CH_2OCH_3), 2.14 (s, 3H, $COCH_3$). ^{19}F NMR (282.5 MHz, $CDCl_3$) δ -76.1 (dd, $J = 219.9$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1F), -78.7 (dd, $J = 219.9$ Hz, $J = 13.2$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (C=O), 137.8 (Ph), 134.2 (C_5), 129.9, 129.4 (Ph), 124.3 (t, $J = 300.0$ Hz, C_1), 120.6 (C_6), 98.4, 94.5 (CH_2OCH_3), 78.6 (d, $J = 1.2$ Hz, C_3), 77.7 (C_4), 72.7 (dd, $J = 27.3$ Hz, $J = 23.9$ Hz, C_2), 56.7, 56.1 (CH_2OCH_3), 21.1 ($COCH_3$). MS (ESI $^+$): $m/z = 472.3$ ($[M+H_2O]^+$) 477.2 ($[M+Na]^+$).

(2R,3S,4R)-2-O-Acetyl-3,4-Bis-(O-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene-2,3,4-triol (47):

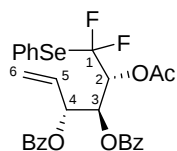
The same procedure was applied to alcohol **37** (570 mg, 1.13 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 then 90:10) as eluent afforded the desired product **47** (476 mg, 77%) as a pale yellow oil.

**47**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (m, 2H, Ph), 7.24 (m, 13H, Ph), 5.68 (ddd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.6$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_5), 5.44 (dt, $J = 10.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_2), 5.21 (m, 2H, H_6), 4.70 (s, 2H, CH_2Ph), 4.38 (dd, 2H, CH_2Ph), 3.92 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_3), 3.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_4), 2.01 (s, 3H, COCH_3). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -77.0 (dd, $J = 215.7$ Hz, $J = 10.3$ Hz), -78.5 (dd, $J = 215.7$ Hz, $J = 11.5$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C=O), 138.0, (Ph), 134.3 (C_5), 128.6 (Ph), 125.1 (t, $J = 299.6$ Hz, C_1), 124.0 (Ph), 119.8 (C_6), 81.0 (C_4), 78.2 (d, $J = 2.3$ Hz, C_3), 75.2 (CH_2Ph), 72.5 (t, $J = 25.9$ Hz, C_2), 71.3 (CH_2Ph), 21.2 (COCH_3). MS (ESI $^+$): $m/z = 564.1$ ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$).

(2R,3S,4R)-2-O-Acetyl-3,4-Bis(O-benzoyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (48):

The same procedure was applied to alcohol **41** (341 mg; 0.64 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (90:10) as eluent afforded the desired product **48** (291 mg, 79%) as a colorless oil.

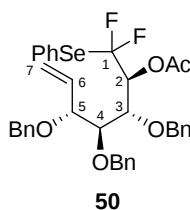
**48**

$R_f = 0.28$ (10% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D = -2.7$ (c 1.1, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, $J = 17.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 4H, Ph), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ph), 7.51-7.56 (m, 2H, Ph), 7.34-7.16 (m, 7H, Ph), 5.96 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_4), 5.80 (ddd, $J = 16.6$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_5), 5.67-5.59 (m, 2H, H_{2-3}), 5.31 (d, $J = 33.4$ Hz, 1H, H_6), 5.26 (d, $J = 27.0$ Hz, 1H, H_6), 2.03 (s, 3H, COCH_3). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -77.7 (dd, $J = 221.1$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1F), -80.5 (dd, $J = 219.4$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 165.3, 165.2 (C=O), 137.6, 133.7, 133.6 (Ph), 131.3 (C_5), 130.5, 130.2, 130.1, 129.5, 128.7 (Ph), 123.9 (t, $J = 299.9$ Hz, C_1), 123.2, 120.8 (C_6), 73.2 (C_3), 71.3 (dd, $J = 25.3$ Hz, $J = 2.2$ Hz, C_2), 70.1 (C_4), 20.9 (COCH_3). IR (neat) ν_{max} 3063 (Ph), 2957 (CH_2),

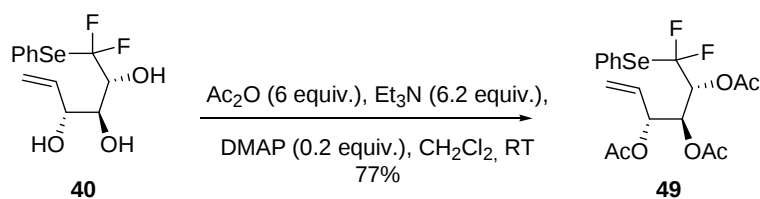
1731 (C=O), 1062 (C-O) cm^{-1} . MS (ESI⁺): m/z = 597.27 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_6\text{Se}$: C, 58.65; H, 4.22. Found: C, 58.25; H, 3.91.

(2S,3R,4S,5R)-2-O-Acetyl-3,4,5-Bis(O-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hept-6-en-2,3,4-tetraol (48):

The same procedure was applied to alcohol **42** (534 mg, 0.86 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05) as eluent afforded the desired product **50** (485 mg, 85%) as a pale yellow oil.



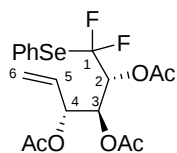
R_f (Cy/EtOAc 90:10): 0.30; $[\alpha]_D = -7.0$ (c 1.2, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H, Ph) ; 7.40-7.25 (m, 18H, Ph) ; 5.86 (ddd, J = 17.4 Hz, J = 10.3 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, H_6) ; 5.40 (ddd, J = 11.9 Hz, J = 8.7 Hz, J = 3.3 Hz, 1H, H_2) ; 5.26 (m, 2H, H_7) ; 4.78-4.56 (m, 5H, CH_2Ph) ; 4.29 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CH_2Ph) ; 4.26 (m, 1H, H_3) ; 3.98 (dd, J = 7.4 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, H_5) ; 3.53 (dd, J = 4.5 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, H_5) ; 2.09 (s, 3H, COCH_3) ; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.5 MHz): δ -74.8 (dd, J = 216.1 Hz, J = 8.8 Hz, 1F) ; -78.7 (dd, J = 216.1 Hz, J = 11.9 Hz) ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 169.4 (C=O), 138.1, 138.0, 137.8 (x3) (Ph), 137.4 (x2) (Ph), 135.1 (C_6), 129.5, 129.0, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4 (Ph), 124.6 (t, J = 299.8 Hz, C_1), 119.3 (C_7), 81.6 (C_4), 79.7 (C_5), 75.9 (d, J = 2.2 Hz, C_3), 75.3, 74.8 (CH_2Ph), 72.8 (t, J = 26.4 Hz, C_2), 70.4 (CH_2Ph), 20.7 (COCH_3). IR (neat) ν_{max} 3032, 2851 (Ph), 1754 (C=O), 1215 (C=O), 1057 (C-O) cm^{-1} . MS (ESI⁺): m/z = 666.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 684.1 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$), 689.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{O}_5\text{Se}$: C, 64.96; H, 5.45. Found: C, 65.14; H, 5.39.



To a solution of triol **40** (552 mg, 1.73 mmol) in dry CH_2Cl_2 was added triethylamine (2.4 mL, 10.75 mmol, 6.2 equiv.), DMAP (45 mg, 0.35 mmol, 0.2 equiv.) and Ac_2O (0.82 mL, 10.40 mmol, 6 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, then water was

added and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (90:10) as eluent to afford the desired product **49** (591 mg, 77%) as a white solid.

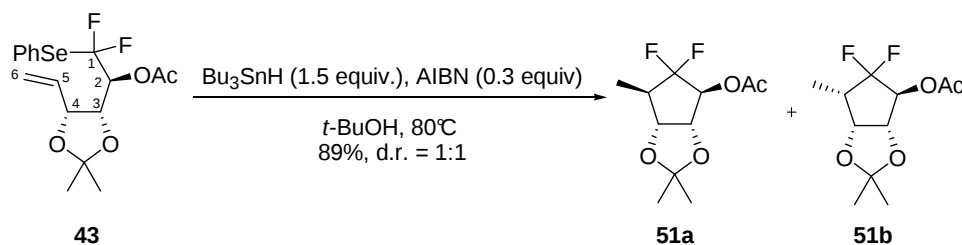
(2R,3S,4R)-2,3,4-Tri(O-acetyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene-2,3,4-triol (49):



49

$R_f = 0.36$ (20% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D = -21.8$ (c 1.1, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ph), 7.43-7.32 (m, 3H, Ph), 5.74-5.61 (m, 2H, H_6), 5.45 (td, $J = 10.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H_5), 5.34-5.25 (m, 3H, H_{2-3-4}), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.10 (s, 3H, COCH_3), 2.03 (s, 3H, COCH_3). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -76.8 (dd, $J = 217.6$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1F), -80.5 (dd, $J = 217.6$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 169.3 (C=O), 137.7 (Ph), 131.3 (C_5), 130.2, 130.0, 129.6 (Ph), 123.8 (t, $J = 302.1$ Hz, C_1), 123.3 (Ph), 120.7 (C_6), 72.8 (C_4), 71.2 (t, $J = 25.3$ Hz, C_2), 69.4 (d, $J = 1.7$ Hz, C_3), 21.1, 21.0, 20.9 (COCH_3). IR (neat) ν_{max} 2961 (Ph), 1739 (C=O), 1223 (C=O), 1080 (C-O) cm^{-1} . MS (ESI+): m/z 325 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_6\text{Se}$: C, 48.12; H, 4.49. Found: C, 48.10; H, 4.36.

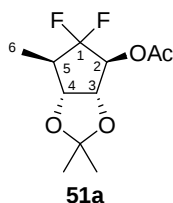
6.2.7 General procedure for radical cyclisation under reductive conditions



To a solution of **43** (324 mg, 0.80 mmol) in t -BuOH (28 mL) was added AIBN (39 mg, 0.02 mmol, 0.3 equiv.). The mixture was then degassed, heated at 80°C and a degassed solution of Bu_3SnH (320 μL , 1.20 mmol, 1.5 equiv.) in t -BuOH (15 mL) was added dropwise via a syringe pump over 45 minutes. AIBN (39 mg, 0.02 mmol, 0.3 equiv.) was added every 30

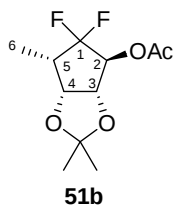
minutes until total consumption of the starting material (followed by NMR ^{19}F), usually within 2 hours. The solvent was then evaporated and the crude residue was purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 then 90:10) as eluent to afford the pure (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*) **51a** and the pure (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*) **51b** diastereomers, and a mixture of both (85 mg, 70 mg and 25 mg respectively, 89% overall) as pale yellow oils.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-*O*-Acetyl-3,4-*O*-isopropylidene-1,1-difluoro-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (51a):



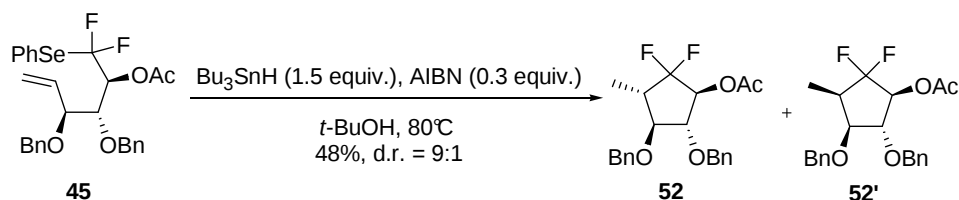
R_f = 0.30 (20% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D = +15.4$ (c 1.2, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H_2), 4.52-4.46 (m, 1H, H_3), 4.30-4.23 (m, 1H, H_4), 2.53-2.33 (m, 1H, H_5), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 1.51 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_6). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -106.6 (dt, J = 237.2 Hz, J = 8.1 Hz, 1F), -122.9 (dt, J = 237.4 Hz, J = 16.5 Hz, J = 2.8 Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C=O), 126.4 (dd, J = 262.2 Hz, J = 256.4 Hz, C_1), 113.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 81.5 (d, J = 6.9 Hz, C_4), 80.7 (d, J = 6.3 Hz, C_3), 78.0 (dd, J = 27.6 Hz, J = 17.8 Hz, C_2), 44.8 (t, J = 22.0 Hz, C_5), 27.1, 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.9 (COCH_3), 10.3 (d, J = 5.7 Hz, C_6). IR (neat) ν_{max} 2986, 2941 (CH_3), 1761 (C=O), 1214 (C=O), 1067 (C-O) cm^{-1} . MS (ESI+): m/z = 268.1 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3$: C, 52.80; H, 6.44. Found: C, 52.67; H, 6.51.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-*O*-Acetyl-3,4-*O*-isopropylidene-1,1-difluoro-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (51b):



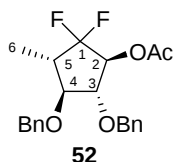
R_f = 0.20 (20% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D = -15.2$ (c 1.5, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H_2), 4.62 (dt, J = 6.4 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H_4), 4.45 (dd, J = 6.4 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H_3), 2.53-2.32 (m, 1H, H_5), 2.11 (s, 3H, COCH_3), 1.46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

$\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_6). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -112.5 (ddd, $J = 245$ Hz, $J = 25.3$ Hz, $J = 9.3$ Hz, 1F), -115.8 (dq, $J = 246.2$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 169.1 (C=O), 126.4 (dd, $J = 262.6$ Hz, $J = 256.6$ Hz, C_1), 111.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 81.3 (d, $J = 4.4$ Hz, C_3), 78.4 (d, $J = 11.5$ Hz, C_4), 76.5 (dd, $J = 36.2$ Hz, $J = 19.2$ Hz, C_2), 41.9 (t, $J = 21.9$ Hz, C_5), 26.1, 24.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 21.0 (COCH_3), 5.8 (d, $J = 4.4$ Hz, C_6). HRMS (TOF+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_4$ m/z ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 251.1095, found 251.1098.

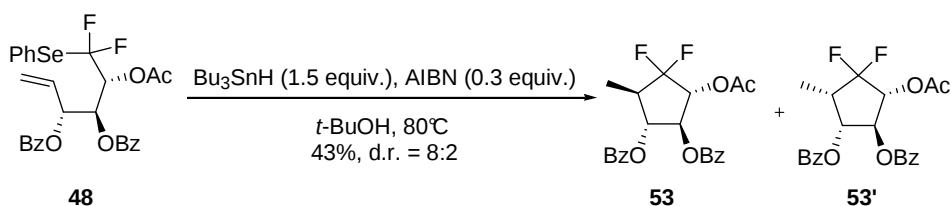


The same procedure was applied to **45** (50 mg, 0.09 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (97:03) as eluent afforded the desired product (17 mg, 48%) as a colorless oil. Only the major (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*) diastereomer **52** was isolated.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-*O*-Acetyl-3,4-bis(*O*-benzyl)-1,1-difluoro-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (52**):**

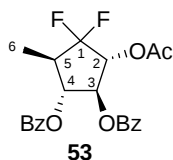


$R_f = 0.14$ (5% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D = +8.8$ (c 1.5, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.24 (m, 10H, Ph), 5.18 (dt, $J = 12.9$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_2), 4.74-4.55 (m, 4H, CH_2Ph), 3.92 (dt, $J = 5.3$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, H_3), 3.60 (ddd, $J = 9.8$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_4), 2.48-2.26 (m, 1H, H_5), 2.14 (s, 3H, COCH_3), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_6); ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -111.7 (ddd, $J = 242.7$ Hz, $J = 13.1$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1F), -113.5 (ddt, $J = 243.2$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C=O), 138.1, 137.6, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1 (Ph), 123.0 (dd, $J = 263.8$ Hz, $J = 251.7$ Hz, C_1), 86.3 (d, $J = 2.3$ Hz, C_3), 84.7 (d, $J = 8.6$ Hz, C_4), 76.3 (dd, $J = 35.6$ Hz, $J = 19.5$ Hz, C_2), 73.1, 72.6 (CH_2Ph), 43.4 (t, $J = 21.8$ Hz, C_5), 21.0 (COCH_3), 9.3 (d, $J = 5.2$ Hz, C_6); IR (neat) ν_{max} 2884 (CH_3), 1755 (C=O), 1228 (C=O), 1096 (C-O) cm^{-1} . MS (ESI+): m/z = 452.3 ($[\text{M} + \text{H}_2\text{O} + 2\text{Na} + 2\text{H}]^+$), 426.2 ($[\text{M} + 2\text{H}_2\text{O}]^+$), 408.2 ($[\text{M} + \text{H}_2\text{O}]^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_4$: C, 67.68; H, 6.20. Found: C, 67.45; H, 6.22.

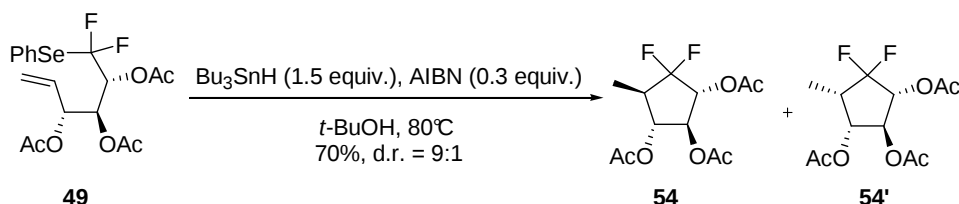


The same procedure was applied to **48** (57 mg, 0.10 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 then 90:10) as eluent afforded the desired product (18 mg, 43%) as a pale yellow oil and as a mixture of diastereomers **53** and **53'**. Only the analytical data for (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*) diastereomer **53** is provided.

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-*O*-Acetyl-3,4-bis(*O*-benzoyl)-1,1-difluoro-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (53**):**



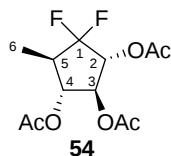
R_f = 0.27 (10% EtOAc in cyclohexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.01 (m, 4H, Ph), 7.63-7.55 (m, 2H, Ph), 7.52-7.38 (m, 4H, Ph), 5.62-5.37 (m, 3H, H_{2-3-4}), 2.80-2.60 (m, 1H, H_5), 2.20 (s, 3H, COCH_3), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_6). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -111.4 (ddd, J = 243.1 Hz, J = 18.4 Hz, J = 11.7 Hz, 1F), -112.5 (ddq, J = 243.2 Hz, J = 13.4 Hz, J = 2.1 Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 166.0, 165.8 (C=O), 133.9, 133.8, 133.7, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1, 129.4, 129.2, 128.9, 128.8 (Ph), 122.6 (dd, J = 261.2 Hz, J = 254.2 Hz, C_1), 79.3 (d, J = 5.1 Hz, C_3), 76.0 (dd, J = 34.0 Hz, J = 21.4 Hz, C_2), 74.6 (d, J = 7.0 Hz, C_4), 43.8 (t, J = 23.7 Hz, C_5), 20.9 (COCH_3), 9.6 (d, J = 5.2 Hz, C_6). IR (neat) ν_{max} 2982 (CH_3), 1760 (C=O), 1279 (C=O), 1062 (C-O) cm^{-1} . MS (ESI⁺): m/z = 858.87 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_6$: C, 63.16; H, 4.82. Found: C, 63.20; H, 4.79.



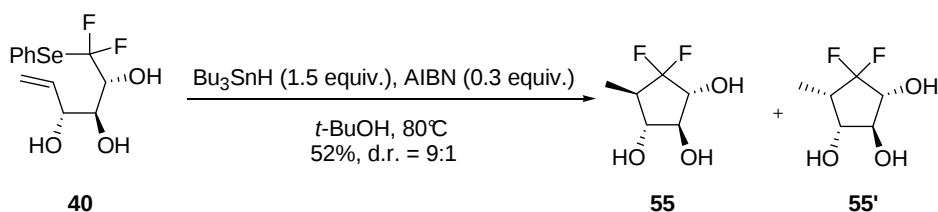
The same procedure was applied to **49** (100 mg, 0.22 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 then 90:10) as eluent afforded the pure

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*) diastereomer and a mixture of the (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*) and (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*) diastereomers **54** and **54'** (16 mg and 30 mg respectively, 70% overall) as pale yellow oils.

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-1,1-Difluoro-2,3,4-tri(*O*-acetyl)-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (54**):**

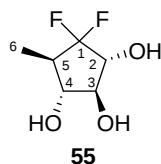


$R_f = 0.31$ (20% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D = +6.1$ (c 1.8, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.25-5.17 (m, 2H, H_{2-3}), 4.94 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, H_4), 2.56-2.35 (m, 1H, H_5), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.09 (s, 3H, COCH_3), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 1.17 (d, $J = 6.91$ Hz, 3H, H_6). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -111.6 (ddd, $J = 243.8$ Hz, $J = 19.7$ Hz, $J = 11.9$ Hz, 1F), -112.9 (dt, $J = 244.0$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.3, 169.4 ($\text{C}=\text{O}$), 125.9 (t, $J = 297.4$ Hz, C_1), 78.2 (dd, $J = 3.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz, C_3), 76.8 (d, $J = 1.1$ Hz, C_4), 75.8 (dd, $J = 35.1$ Hz, $J = 21.4$ Hz, C_2), 43.3 (t, $J = 23.6$ Hz, C_5), 20.8, 20.7, 20.5 (COCH_3), 9.0 (d, $J = 4.9$ Hz, C_6). IR (neat) ν_{max} 2946 (CH_3), 1756 ($\text{C}=\text{O}$), 1219 ($\text{C}=\text{O}$), 1044 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} . HRMS (TOF+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_6$ m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 295.0993, found 295.1004.



(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-1,1-Difluoro-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (55**):**

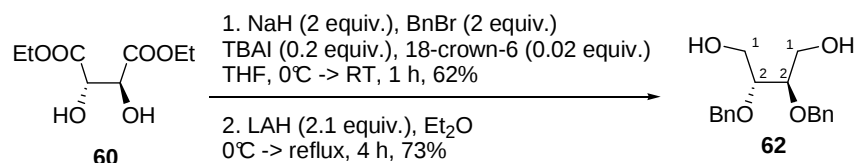
The same procedure was applied to **40** (100 mg; 0.31 mmol). Purification by column chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:02) as eluent afforded the desired product (27 mg, 52%) as an unseparable mixture of diastereomers **55** and **55'** and as a colorless oil.



R_f = 0.23 (10% MeOH in CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.73-3.66 (m, 1H, H₂), 3.63-3.58 (m, 1H, H₃), 3.35-3.26 (m, 1H, H₄), 2.14-1.92 (m, 1H, H₅), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₆). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CD₃OD) δ -108.86 (dt, *J* = 226.1 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1F), -110.21 (dt, *J* = 277.1 Hz, *J* = 15.0 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 124.7 (dd, *J* = 256.4 Hz, *J* = 254.2 Hz, C₁), 82.7 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, C₃), 82.0, 79.6 (d, *J* = 5.3 Hz, C₂), 79.3 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 3.1 Hz, C₄), 45.8 (t, *J* = 22.1 Hz, C₅), 10.1 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, C₆). IR (neat) ν_{max} 3292 (OH), 2928 (CH₃) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 186.23 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₆H₁₀F₂O₃: C, 42.86; H, 5.99. Found: C, 42.43; H, 5.94.

6.3 5-exo-dig radical cyclisation and synthesis of the precursors

6.3.1 Synthesis of benzyl derivatives

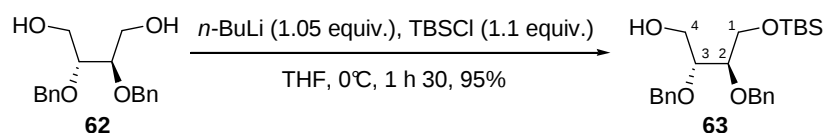


A solution of compound **60** (10 g, 48.5 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise to a suspension of sodium hydride (2.3 g, 97.0 mmol, 2 equiv.) in THF (50 mL) with stirring at 0°C. After the mixture was stirred for 1 hour at 0°C, TBAI (3.6 g, 9.7 mmol, 0.2 equiv.) and a catalytic amount of 18-crown-6 (16 mg, 0.097 mmol, 0.02 equiv.) were added in one portion. Benzyl bromide (11.5 mL, 97.0 mmol, 2 equiv.) was added dropwise at 0°C. The resulting mixture was stirred for 1 hour at 0°C, and at room temperature for 1 hour. Then a small amount of HCl 1N was added, and the mixture was poured into water and extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were washed with aqueous NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:05 then 90:10) to afford the desired product **61** (11.7 g, 62%) as a yellow oil. A solution of compound **61** (11.7 g, 30.2 mmol) in Et₂O (60 mL) was slowly added to a suspension of LiAlH₄ (2.4 g, 63.6 mmol, 2.1 equiv.) in Et₂O (60 mL) at 0°C. The resulting mixture was heated under reflux for 4 hours and allowed to stir at room temperature overnight. The reaction was carefully quenched with

water (2.4 mL), aqueous NaOH (15% w/w, 2.4 mL) and water (7.2 mL) at 0°C and the resulting suspension was stirred for 2 hours before it was filtered through a pad of celite, and washed with Et₂O. The filtrate was evaporated and the crude residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1 then 20:80) to afford the desired product **62** (6.7 g, 73%) as a yellow oil.

(2R,3R)-2,3-bis(benzyloxy)butane-1,4-diol (62):

R_f = 0.28 (70% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -10.4 (c 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.29 (m, 10H, Ph), 4.69-4.63 (m, 4H, CH₂Ph), 3.83-3.69 (m, 6H, H₁₋₂), 2.54 (br s, 2H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 128.9, 128.3, 128.2, 127.7 (Ph), 79.2 (C₁), 72.9 (CH₂Ph), 61.1 (C₂). IR (neat) ν_{max} 3152 (OH), 1128 (C-O), 1031 (CH₂-OH) cm⁻¹. MS (ESI⁺): m/z = 605.07 ([2M+H]⁺), 626.93 ([2M+Na]⁺). Anal. Calcd. for C₁₈H₂₂O₄: C, 71.50; H, 7.33. Found: C, 71.72; H, 7.29.

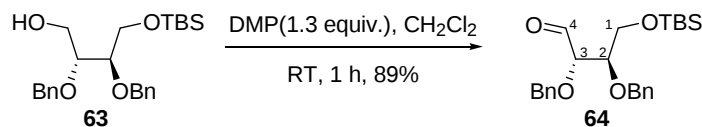


To a solution of compound **62** (4.4 g, 14.6 mmol) in THF (90 mL) was added *n*-BuLi (1.1M in hexane, 13.9 mL, 15.3 mmol, 1.05 equiv.) dropwise at 0°C. The reaction mixture was stirred for 45 minutes at 0°C, whereupon TBSCl (2.4 g, 16.0 mmol, 1.1 equiv.) in THF (30 mL) was added dropwise. Stirring was continued at 0°C for 45 minutes, and the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:05 then 90:10) to afford the desired product **63** (5.8 g, 95%) as a yellow oil.

(2R,3R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]butan-1-ol (63):

R_f = 0.21 (10% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -13.0 (c 1.4, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.29 (m, 10H, Ph), 4.76-4.62 (m, 4H, CH₂Ph), 3.82-3.65 (m, 6H, H₁₋₂₋₃₋₄), 2.46 (t, *J* = 5.28 Hz, 2H, OH), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0 (Ph), 80.5 (C₂ or C₃), 79.6 (C₃ or C₂), 73.3, 73.1 (CH₂Ph), 62.6 (C₁ or C₄), 61.8 (C₄ or C₁), 26.2 ((SiC(CH₃)₃), 18.5 (Si(CH₃)₃), -5.1

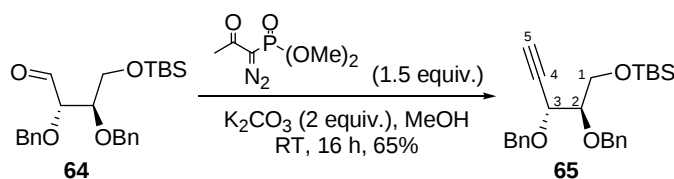
(Si(CH₃)₂). IR (neat) ν_{max} 3444 (OH), 2857 (CH₂), 1095 (C-O) cm⁻¹. MS (ESI⁺): m/z = 417.27 ([M+H]⁺), 855.07 ([2M+Na]⁺). Anal. Calcd. for C₂₄H₃₆O₄Si: C, 69.19; H, 8.71. Found: C, 69.40; H, 8.52.



To a solution of compound **63** (2.0 g, 4.8 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL) at room temperature was added Dess-Martin reagent (15% wt in CH₂Cl₂, 13.2 mL, 6.2 mmol, 1.3 equiv.). After 1 hour the reaction mixture was diluted with ether and a solution of Na₂S₂O₃ in saturated aqueous NaHCO₃ was poured into the flask. After 10 minutes stirring, the two layers were separated and the ether layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The combined aqueous layers were extracted twice with ether, and the combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated. The crude residue was then purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10 then 80:20) to afford the desired product **64** (1.77 g, 89%) as a colorless oil.

(2S,3R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)butanal (64):

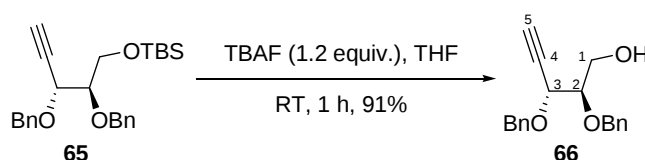
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H₄), 7.40-7.26 (m, 10H, Ph), 4.77-4.52 (m, 4H, CH₂Ph), 3.98 (dd, J = 3.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, H₃), 3.87-3.70 (m, 3H, H_{1,2}), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂).



To a flask containing compound **64** (522 mg, 1.26 mmol) were added the diazophosphonate (362 mg, 1.89 mmol, 1.5 equiv.), MeOH (20 mL) and K₂CO₃ (348 mg, 2.52 mmol, 2 equiv.) in one portion. The resulting suspension was stirred at room temperature overnight whereafter saturated aqueous NH₄Cl was added. The resulting solution was extracted with Et₂O, and the combined extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:05) to afford the desired product **65** (336 mg, 65%) as a colorless oil.

{[(2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-yn-1-yl]oxy}(tert-butyl)dimethylsilane (65):

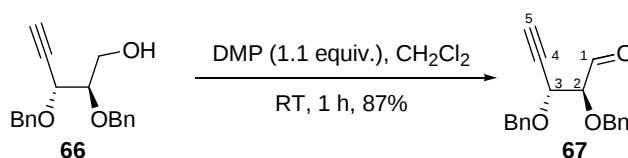
R_f = 0.51 (5% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.28 (m, 10H, Ph), 4.84 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.78 (dd, *J* = 16.7 Hz, *J* = 11.6 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.30 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 2.11 Hz, 1H, H₃), 3.93-3.88 (m, 1H, H₁), 3.81-3.71 (m, 1H, H_{1'}), 3.65 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₂), 2.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₅), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.9, 138.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 127.8 (Ph), 81.7 (C₂), 80.9 (C₄), 75.5 (C₅), 74.0 (CH₂Ph), 71.3 (CH₂Ph), 69.0 (C₃), 63.3 (C₁), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (SiC(CH₃)₃), -5.1 (SiCH₃). IR (neat) ν_{max} 3306 (C≡C-H), 2929 (CH₂), 1094 (C-O) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 428.13 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₂₅H₃₄O₃Si: C, 73.13; H, 8.35. Found: C, 72.78; H, 8.29.



To a solution of compound **65** (1.5 g, 3.7 mmol) in dry THF (45 mL) was added a solution of TBAF (1M in THF, 4.5 mL, 4.5 mmol, 1.2 equiv.). The mixture was then stirred at room temperature for 1 hour, then water was added and the product was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10 then 85:15) to afford the desired product **66** (840 mg, 91%) as a colorless oil.

(2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-yn-1-ol (66) :

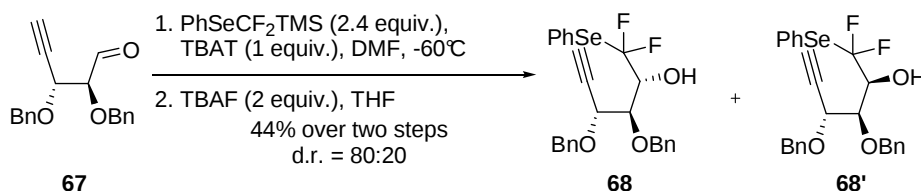
R_f = 0.33 (20% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 10H, Ph), 4.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.33 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₃), 3.94-3.86 (m, 1H, H₁), 3.83-3.78 (m, 1H, H_{1'}), 3.76-3.70 (m, 1H, H₂), 2.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₅), 2.07 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 137.6, 128.8, 128.3, 128.2 (Ph), 80.6 (C₂), 77.6 (C₄), 76.6 (C₅), 73.9 (CH₂Ph), 71.4 (CH₂Ph), 70.2 (C₃), 62.6 (C₁). IR (neat) ν_{max} 3418 (OH), 3287 (C≡C-H), 2874 (CH₂), 1072 (C-O) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 314.43 ([M+H₂O]⁺), 615.00 ([2M+Na]⁺). Anal. Calcd. for C₁₉H₂₀O₃: C, 77.00; H, 6.80. Found: C, 77.09; H, 7.03.



To a solution of compound **66** (1.0 g, 3.4 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at room temperature was added Dess-Martin reagent (15% wt in CH_2Cl_2 , 8.5 mL, 3.9 mmol, 1.1 equiv.). After 1 hour the reaction mixture was diluted with ether and a solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ in saturated aqueous NaHCO_3 was poured into the flask. After 10 minutes stirring, the two layers were separated and the ether layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 . The combined aqueous phases were extracted twice with ether, and the combined ether extracts were dried over MgSO_4 and concentrated. The crude residue was then purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10 then 80:20) to afford the desired product **67** (862 mg, 87%) as a colorless oil.

(2S,3R)-2,3-bis(benzyloxy)pent-4-ynal (67):

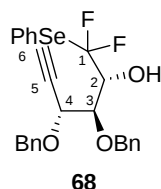
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H, H_1), 7.39-7.27 (m, 10H, Ph), 4.86-4.75 (m, 3H, CH_2Ph), 4.55 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.45 (dd, $J = 4.3$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_3), 3.94 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_2), 2.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_5).



To a solution of aldehyde **67** (862 mg, 2.93 mmol) and $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ (1.96 g, 7.03 mmol, 2.4 equiv.), with suspended MS $4\text{\AA}$, in dry DMF (20 mL) at -60°C was added TBAT (1.57 g, 2.93 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir at -60°C for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of the crude residue in dry THF (50 mL) was added a solution of TBAF (1M in THF, 5.86 mL, 5.86 mmol, 2 equiv.). The mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (gradient from 99:01 to 90:10) as eluent to afford the separated

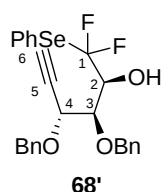
(2*S*,3*R*,4*R*) and (2*R*,3*R*,4*R*) diastereomers **68** and **68'** (486 mg and 156 mg respectively, 44% overall) as yellow oils.

(2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-bis(benzyloxy)-1,1-difluoro-1-(phenylseleno)hex-5-yn-2-ol (68):



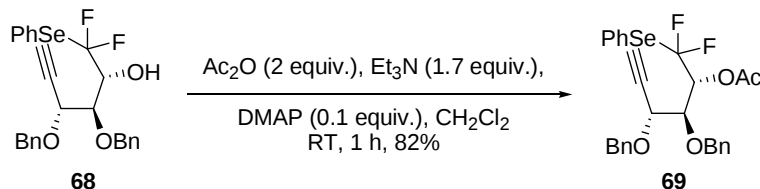
R_f = 0.30 (10% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -11.5 (c 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ph), 7.43-7.28 (m, 13H, Ph), 4.94 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.87 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.36 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₄), 4.34-4.24 (m, 1H, H₂), 4.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₃), 3.24 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OH), 2.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₆). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -79.3 (dd, *J* = 209.0 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1F), -82.7 (dd, *J* = 209.5 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.7, 137.5, 129.8, 129.5, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2 (Ph), 127.3 (t, *J* = 300.2 Hz, C₁), 124.0 (Ph), 79.5 (C₆), 77.6 (C₃), 75.5 (CH₂Ph), 73.3 (dd, *J* = 26.2 Hz, *J* = 23.8 Hz, C₂), 71.9 (CH₂Ph), 71.3 (C₄). Anal. Calcd. for C₂₆H₂₄F₂O₃Se: C, 62.28; H, 4.82. Found: C, 61.95; H, 5.07.

(2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-bis(benzyloxy)-1,1-difluoro-1-(phenylseleno)hex-5-yn-2-ol (68'):



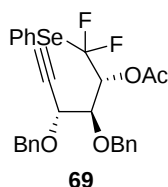
R_f = 0.28 (10% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -25.8 (c 1.4, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ph), 7.41-7.27 (m, 13H, Ph), 4.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.74 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 11.4 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.48 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₄), 4.41-4.29 (m, 1H, H₂), 3.91 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H, H₃), 3.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 2.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₆). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -76.9 (dd, *J* = 207.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1F), -81.5 (dd, *J* = 208.4 Hz, *J* = 14.4 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 137.6, 136.7, 129.7, 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0 (Ph), 127.3 (t, *J* = 300.3 Hz, C₁), 124.3, 79.3 (C₆), 78.2 (C₃), 77.1 (C₅), 75.0 (t, *J*

= 23.9 Hz, C₂), 74.6 (CH₂Ph), 71.6 (CH₂Ph), 69.8 (C₄). IR (neat) $\nu_{\max}$ 3442 (OH), 3292 (C≡C-H), 3032, 2874 (Ph), 1064 (C-O), cm⁻¹. MS (ESI⁺): m/z = 521.27 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₂₆H₂₄F₂O₃Se: C, 62.28; H, 4.82. Found: C, 62.04; H, 4.79.

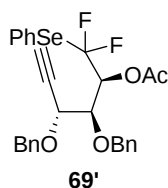


To a solution of compound **68** (486 mg, 0.97 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) was added triethylamine (0.23 mL, 1.68 mmol, 1.7 equiv.), DMAP (15 mg, 0.12 mmol, 0.1 equiv.) and Ac₂O (0.18 mL, 1.94 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, then water was added and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05) as eluent to afford the desired product **69** (430 mg, 82%) as a pale yellow oil.

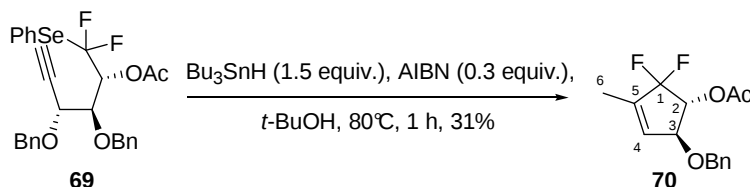
(1R,2S,3R)-2,3-bis(benzyloxy)-1-[difluoro(phenylseleno)methyl]pent-4-yn-1-yl acetate (69):



R_f = 0.12 (5% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = - 41.7 (c 1.3, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ph), 7.44-7.28 (m, 13H, Ph), 5.78 (td, J = 10.8 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, H₂), 4.94-4.75 (m, 3H, CH₂Ph), 4.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.25 (dd, J = 7.3 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, H₄), 4.15 (dd, J = 7.3 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, H₃), 2.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₆), 2.14 (s, 3H, COCH₃). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -76.7 (dd, J = 215.9 Hz, J = 11.0 Hz, 1F), -78.1 (dd, J = 215.9 Hz, J = 11.0 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C=O), 137.9, 137.8, 137.7, 137.5, 137.0, 129.9, 129.4, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2 (Ph), 124.8 (t, J = 300.0 Hz, C₁), 124.0 (Ph), 79.3 (C₅), 77.6 (C₃), 77.0 (C₆), 75.4 (CH₂Ph), 72.5 (t, J = 25.7 Hz, C₂), 71.6 (CH₂Ph), 70.1 (C₄), 21.2 (COCH₃). IR (neat) $\nu_{\max}$ 3285 (C≡C-H), 3063, 2871 (Ph), 1760 (C=O), 1217 (C=O), 1071 (C-O) cm⁻¹. MS (ESI⁺): m/z = 562.07 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₂₈H₂₆F₂O₄Se: C, 61.88; H, 4.82. Found: C, 61.63; H, 5.07.

(1S,2S,3R)-2,3-bis(benzyloxy)-1-[difluoro(phenylseleno)methyl]pent-4-yn-1-yl acetate (69')

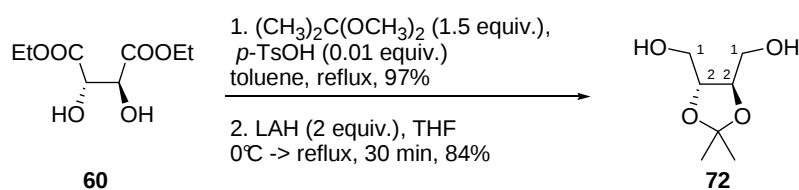
R_f = 0.10 (5% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = - 47.1 (c 1.3, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ph), 7.47-7.32 (m, 13H, Ph), 5.78 (ddd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₂), 4.99 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.34 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, H₄), 4.08 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, H₃), 2.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₆), 1.91 (s, 3H, COCH₃). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -76.8 (dd, *J* = 216.0 Hz, *J* = 13.3 Hz, 1F), - 78.6 (dd, *J* = 214.8 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (C=O), 137.8, 137.2, 135.3, 130.4, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 124.5 (Ph), 124.4 (t, *J* = 299.9 Hz, C₁), 79.6 (C₃), 79.2 (C₅), 77.2 (C₆), 75.4 (CH₂Ph), 72.9 (dd, *J* = 25.2 Hz, *J* = 23.4 Hz, C₂), 71.2 (CH₂Ph), 68.7 (C₄), 20.9 (COCH₃). Anal. Calcd. for C₂₈H₂₆F₂O₄Se: C, 61.88; H, 4.82. Found C, 61.92; H, 4.77.



To a solution of compound **69** (100 mg, 0.18 mmol) in *t*-BuOH (4 mL) was added AIBN (9 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv.). The mixture was then degassed, heated at 80°C and a degassed solution of Bu₃SnH (74 μ L, 0.28 mmol, 1.5 equiv.) in *t*-BuOH (2 mL) was added dropwise via a syringe pump over 45 minutes. After 1 hour, the solvent was evaporated and the crude residue was purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (99:01 then 98:02) as eluent to afford product **70** (16 mg, 31%) as a pale yellow oil.

(1R,5S)-5-(benzyloxy)-2,2-difluoro-3-methylcyclopent-3-en-1-yl acetate (70):

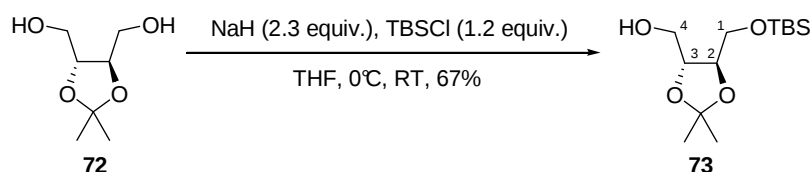
R_f = 0.41 (10% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = + 72.0 (c 0.7, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H, Ph), 5.91 (s, 1H, H₄), 5.32 (ddd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H₂), 4.60 (dd, 2H, CH₂Ph), 4.48-4.45 (m, 1H, H₃), 2.15 (s, 3H, COCH₃), 1.60 (s, 1H, H₆). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -97.0 (ddd, *J* = 259.0 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1F), -110.8 (dd, *J* = 257.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C=O), 137.7 (C₅), 133.4 (t, *J* = 8.7 Hz, C₄), 128.9, 128.4, 128.2 (Ph), 124.8 (t, *J* = 249.6 Hz, C₁), 82.0 (d, *J* = 4.4 Hz, C₃), 78.4 (dd, *J* = 27.3 Hz, *J* = 19.3 Hz, C₂), 72.3 (CH₂Ph), 20.9 (COCH₃), 10.6 (C₆). IR (neat) ν_{max} 2925 (CH₃), 1757 (C=O), 1234 (C=O), 1096 (C-O) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 300.13 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₆F₂O₃: C, 63.82; H, 5.71. Found: C, 63.79; H, 6.05.

6.3.2 Synthesis of isopropylidene derivatives

2,2-Dimethoxypropane (8.9 mL, 72.7 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of diethyl-D-tartrate **60** (10 g, 48.5 mmol) and *p*-TsOH (92 mg, 0.485 mmol, 0.01 equiv.) in dry toluene (100 mL). The mixture was refluxed with Dean-Stark removal of MeOH until total consumption of the starting material (TLC cyclohexane/EtOAc 1:1). After cooling to room temperature, solid NaHCO₃ (1.2 g) was added and the mixture was stirred for 15 minutes. Water was added and the organic layer separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired product **71** (11.6 g, 97%) as a yellow oil. The crude was used in the next step without further purification. A solution of compound **71** (1 g, 4.06 mmol) in THF (10 mL) was slowly added to a suspension of LiAlH₄ (308 mg, 8.12 mmol, 2 equiv.) in THF (10 mL) at 0°C. The resulting mixture was heated under reflux for 30 minutes to complete the reduction. The reaction was carefully quenched with water (0.3 mL), aqueous NaOH (15% w/w, 0.3 mL) and water (0.9 mL) at 0°C. The resulting suspension was stirred for 2 hours then filtered through a pad of silica gel and washed with Et₂O. The filtrate was dried over MgSO₄, filtered and the solvent was evaporated to give the desired product **72** (550 mg, 84%) as a yellow oil.

[(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanol (72):

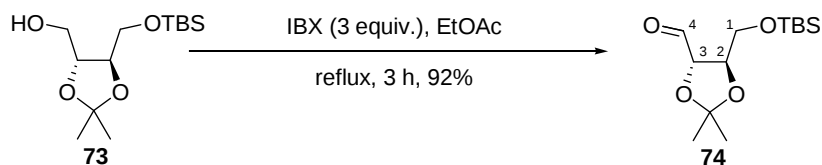
R_f = 0.17 (80% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -1.3 (c 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (m, 2H, H₂), 3.71 (ddd, *J* = 32.8 Hz, *J* = 12.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 4H, H₁), 2.30 (br s, 2H, OH), 1.42 (s, 6H, C(CH₃)₂). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 109.6 (C(CH₃)₂), 78.4 (C₂), 62.4 (C₁), 27.3 (C(CH₃)₂). IR (neat) ν_{max} 3390 (OH), 2936 (CH₂), 1218 (C-O), 1056 (CH₂-OH) cm⁻¹. MS (EI): *m/z* = 147.1 ([M-CH₃]⁺). Anal. Calcd. for C₇H₁₄O₄: C, 51.84; H, 8.70. Found: C, 51.86; H, 8.75.



To a suspension of NaH (1.9 g, 79.4 mmol, 2.3 equiv.) in THF (180 mL) was added a solution of compound **72** (5.6 g, 34.5 mmol) in THF (20 mL) dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred for an additional 1 hour and cooled to 0°C. To the mixture was added a solution of TBSCl (6.24 g, 41.4 mmol, 1.2 equiv.) in THF (40 mL) dropwise. Stirring was continued for 30 minutes, and the reaction mixture was poured into crushed ice and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:05 then 90:10) to afford the desired product **73** (6.42 g, 67%) as a yellow oil.

[(4*R*,5*R*)-5-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methanol (73):

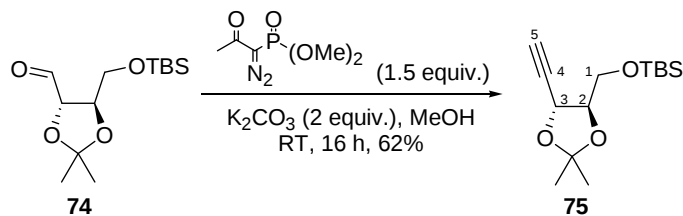
R_f = 0.19 (10% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -8.0 (c 1.3, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.01-3.96 (m, 1H, H₃), 3.90-3.84 (m, 2H, H₂, H₁), 3.80-3.70 (m, 2H, H₄), 3.69-3.63 (m, 1H, H₁), 2.45 (s, 1H, OH), 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 109.4 (C(CH₃)₂), 80.5 (C₃), 78.5 (C₂), 64.0 (C₁), 63.1 (C₄), 27.3 (C(CH₃)₂), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 18.6 (Si(CH₃)₂), -5.2 (Si(CH₃)₂). MS (EI): *m/z* = 261.2 ([M-CH₃]⁺). Anal. Calcd. for C₁₃H₂₈O₄Si: C, 56.48; H, 10.21. Found: C, 56.49; H, 9.97.



Compound **73** (200 mg, 0.72 mmol) was dissolved in EtOAc (8 mL). IBX (604 mg, 2.16 mmol, 3 equiv.) was added and the mixture was refluxed for 3 hours (TLC cyclohexane/EtOAc 80:20). The reaction was filtered through a sintered glass funnel to remove the excess IBX and its byproducts and washed with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure to give the unstable aldehyde **74** (183 mg, 92%) as a colorless oil. The crude compound was used in the next step without further purification.

(4*S*,5*R*)-5-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (74):

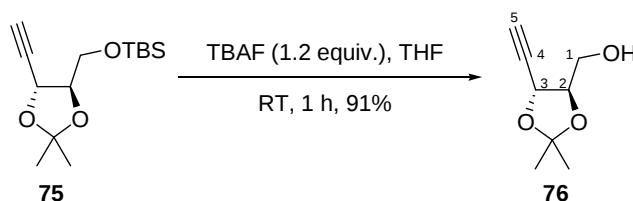
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_4), 4.33 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_3), 4.15-4.09 (m, 1H, H_2), 3.81 (s, 1H, H_1), 3.79 (s, 1H, H_1), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).



To a flask containing compound **74** (2.7 g, 9.9 mmol) was added the diazophosphonate (4.6 g, 14.8 mmol, 1.5 equiv.), followed by MeOH (100 mL) and K_2CO_3 (2.7 g, 19.8 mmol, 2 equiv.) in one portion. The resulting suspension was stirred at room temperature overnight and saturated aqueous NH_4Cl was then added. The resulting solution was extracted with Et_2O and the combined extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:05) to afford the desired product **75** (1.7 g, 62%) as a colorless oil.

tert-butyl{[(4R,5R)-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}dimethylsilane (75):

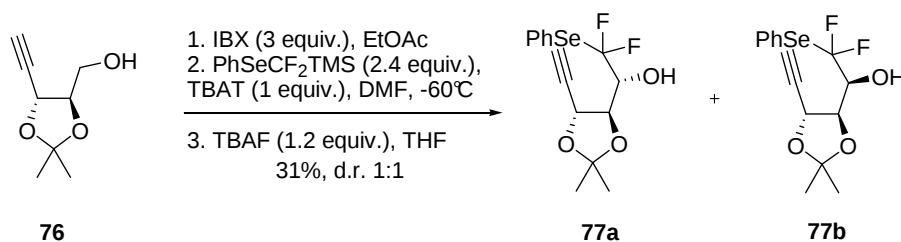
R_f = 0.75 (20% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +7.1 (c 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₃), 4.12 (dt, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, H₂), 3.80-3.75 (m, 2H, H₁), 2.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₅), 1.49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 110.9 (C(CH₃)₂), 82.5 (C₂), 81.5 (C₄), 74.7 (C₅), 67.2 (C₃), 62.3 (C₁), 27.4 (C(CH₃)₂), 27.2 (C(CH₃)₂), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 18.7 (SiC(CH₃)₃), -5.1 (Si(CH₃)₂). IR (neat) $\nu_{\max}$ 3313 (C $\equiv$ C-H), 2931, 2859 (CH₂, CH₃), 1463, 1382 (CH₂, CH₃), 1255 (Si-CH₃), 1086 (C-O) cm⁻¹. MS (EI): *m/z* = 255.2 ([M-CH₃]⁺). Anal. Calcd. for C₁₄H₂₆O₃Si: C, 62.18; H, 9.69. Found: C, 62.43; H, 9.73.



To a solution of compound **75** (1.6 g, 5.9 mmol) in dry THF (50 mL) was added a solution of TBAF (1M in THF, 7.1 mL, 7.1 mmol, 1.2 equiv.) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water was then added and the product was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10 then 80:20) to afford the desired product **76** (840 mg, 91%) as a colorless oil.

[(4R,5R)-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methanol (76):

R_f = 0.22 (20% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +13.8 (c 1.3, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.58 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₃), 4.18 (dt, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₂), 3.90 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H₁), 3.68 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, H₁), 2.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₅), 1.90 (br s, 1H, OH), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.44 (s, 3H, C(CH₃)₂). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 111.0 (C(CH₃)₂), 82.2 (C₂), 80.9 (C₄), 75.2 (C₅), 66.5 (C₃), 61.0 (C₁), 27.0 (C(CH₃)₂), 26.3 (C(CH₃)₂). IR (neat) $\nu_{\max}$ 3434 (OH), 3290 (C $\equiv$ C-H), 2990, 2937 (CH₂, CH₃), 1384 (CH₃), 1216 (C-O), 1068 (CH₂-OH) cm⁻¹. MS (EI): *m/z* = 141.1 ([M-CH₃]⁺). Anal. Calcd. for C₈H₁₂O₃: C, 61.52; H, 7.74. Found: C, 61.51; H, 7.85.



Compound **76** (200 mg, 1.28 mmol) was dissolved in EtOAc (8 mL). IBX (1.08 g, 3.84 mmol, 3 equiv.) was added and the mixture was refluxed for 7 hours (TLC cyclohexane/EtOAc 80:20). The reaction was filtered through a sintered glass funnel to remove the excess IBX and its byproducts and washed with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude aldehyde (217 mg, quantitative yield) as a colorless oil. This unstable aldehyde was used for the next step without further purification. To a solution of aldehyde (200 mg, 1.28 mmol) and PhSeCF₂TMS (859 mg, 3.07 mmol, 2.4 equiv.), with suspended MS 4Å, in dry DMF (20 mL) at -60°C was added TBAT (685 mg, 1.28 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir at -60°C for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of the crude residue in dry THF was added a solution of TBAF (1M in THF, 2.56 mL, 2 equiv.). The mixture was then stirred at room temperature for 1 hour. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (gradient from 99:01 to 90:10) as eluent to afford the separated (2*S*,3*R*,4*R*) and (2*R*,3*R*,4*R*) diastereomers **77a** and **77b** (63 mg and 71 mg respectively, 31% overall) as yellow oils.

1-(5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-difluoro-2-(phenylseleno)ethanol (77):

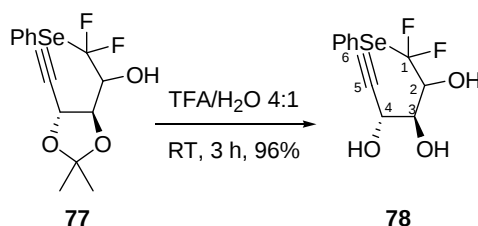
1st diastereomer :

R_f = 0.19 (10% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +27.9 (c 1.4, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ph), 7.46-7.33 (m, 3H, Ph), 4.61 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄), 4.40 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₃), 3.96-3.85 (m, 1H, H₂), 2.91 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OH), 2.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₆), 1.52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -79.6 (dd, *J* = 212.9 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1F), -81.6 (dd, *J* = 213.1 Hz, *J* = 14.3 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 130.0, 129.6 (Ph), 126.3 (t, *J* = 168.5 Hz, C₁), 112.3 (C(CH₃)₂), 79.6 (C₆), 77.6 (C₅), 76.0 (C₃), 72.2 (t, *J* = 25.0 Hz, C₂), 67.8 (C₄),

26.8 (C(CH₃)₂), 26.6 (C(CH₃)₂). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₆F₂O₃Se: C, 49.87; H, 4.46. Found: C, 50.10; H, 4.34.

2nd diastereomer:

R_f = 0.13 (10% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +9.4 (c 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ph), 7.46-7.33 (m, 3H, Ph), 4.90 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄), 4.50 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₃), 4.18-4.08 (m, 1H, H₂), 2.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, OH), 2.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 1.52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.45 (s, 3H, C(CH₃)₂). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -78.5 (dd, *J* = 215.1 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1F), -82.8 (dd, *J* = 214.9 Hz, *J* = 15.5 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 130.1, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5 (Ph), 123.7 (t, *J* = 149.3 Hz, C₁), 111.4 (C(CH₃)₂), 82.1 (C₆), 80.4 (C₃), 74.7 (C₅), 74.3 (dd, *J* = 26.7 Hz, *J* = 22.5 Hz, C₂), 66.3 (d, *J* = 2.7 Hz, C₄), 27.0 (C(CH₃)₂), 25.9 (C(CH₃)₂). IR (neat) ν_{max} 3435 (OH), 3299 (C≡C-H), 1440, 1384 (CH₂, CH₃), 1060 (C-O) cm⁻¹. MS (EI): *m/z* = 362.0 ([M]⁺), 347.0 ([M-CH₃)⁺). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₆F₂O₃Se: C, 49.87; H, 4.46. Found: C, 49.96; H, 4.57.



A solution of compound **77** (204 mg, 0.56 mmol) in a mixture of TFA (0.47 mL) and H₂O (0.12 mL) was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was then concentrated under reduced pressure, co-evaporated twice with CHCl₃ and lyophilized overnight. The crude residue was then purified by flash chromatography using CH₂Cl₂/MeOH (gradient from 100:00 to 98:2) as eluent to afford the desired product **78** (174 mg, 96%) as a white solid.

1,1-difluoro-1-(phenylseleno)hex-5-yne-2,3,4-triol (78):

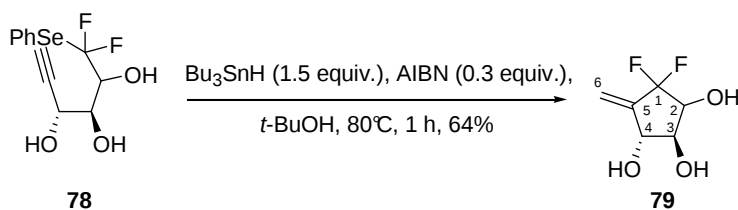
1st diastereomer:

R_f = 0.19 (5% MeOH in CH₂Cl₂). [α]_D = -14.6 (c 1.2, MeOH). ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, Ph), 7.47-7.35 (m, 3H, Ph), 4.35 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₄), 4.22 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H, H₂), 3.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₃), 2.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₆). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, MeOD) δ -79.4 (dd, *J* = 210.5 Hz, *J* = 10.9 Hz, 1F), -80.5 (dd, *J* = 210.2 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 139.3, 131.2, 130.9 (Ph), 129.6 (t, *J* = 298.1 Hz, C₁), 126.5 (Ph), 84.0 (C₅), 77.0 (C₆), 75.0 (t, *J* = 24.2 Hz, C₂), 74.4 (d,

$J = 2.9$ Hz, C_3), 65.5 (C_4). Anal. Calcd. for $C_{12}H_{12}F_2O_3Se$: C, 44.87; H, 3.77. Found: C, 45.11; H, 3.75.

2nd diastereomer:

$R_f = 0.29$ (5% MeOH in CH_2Cl_2). $[\alpha]_D = -12.0$ (c 1.4, MeOH). 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, 2H, Ph), 7.43-7.30 (m, 3H), 4.66 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_4), 4.07 (q, $J = 10.0$ Hz, 1H, H_2), 3.83 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_3), 2.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_6). ^{19}F NMR (282.5 MHz, MeOD) δ -77.6 (dd, $J = 205.0$ Hz, $J = 10.9$ Hz, 1F), -81.0 (dd, $J = 206.3$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 139.3, 131.0, 130.9, 130.8 (Ph), 129.8 (t, $J = 299.8$ Hz, C_1), 127.1 (Ph), 85.1 (C_5), 75.9 (t, $J = 22.1$ Hz, C_2), 75.2 (C_3), 75.0 (C_6), 64.1 (C_4). IR (neat) ν_{max} 3296 (OH, $C\equiv C-H$), 1061 (C-O) cm^{-1} . MS (EI): $m/z = 322.0$ ($[M]^+$). Anal. Calcd. for $C_{12}H_{12}F_2O_3Se$: C, 44.87; H, 3.77. Found: C, 45.02; H, 3.80.



To a solution of compound **78** (100 mg, 0.31 mmol) in t -BuOH (4 mL) was added AIBN (15 mg, 0.10 mmol, 0.3 equiv.). The mixture was then degassed, heated at 80°C and a degassed solution of Bu_3SnH (130 μL , 0.47 mmol, 1.5 equiv.) in t -BuOH (2 mL) was added dropwise via a syringe pump over 45 minutes. After 1 hour, the solvent was evaporated and the crude residue was purified by flash chromatography using $CH_2Cl_2/MeOH$ (95:05 then 80:20) as eluent to afford the desired product **79** (33 mg, 64%) as a pale yellow oil.

4,4-difluoro-5-methylenecyclopentane-1,2,3-triol (**79**):

1st diastereomer:

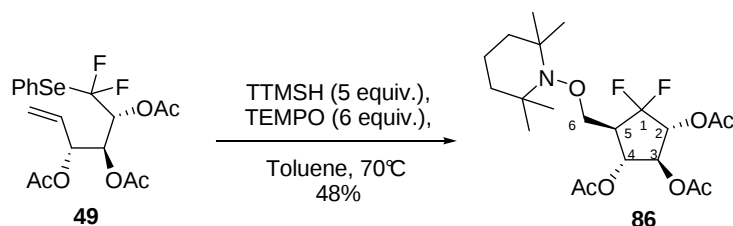
$R_f = 0.24$ (5% MeOH in CH_2Cl_2). $[\alpha]_D = +84.5$ (c 1.2, MeOH). 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.81 (dt, $J = 5.9$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_6), 5.66 (dt, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_6), 4.20-4.17 (m, 1H, H_4), 3.83 (td, $J = 11.9$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, H_2), 3.63 (td, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_3). ^{19}F NMR (282.5 MHz, MeOD) δ -104.5 (dd, $J = 251.7$ Hz, $J = 12.2$ Hz, 1F), -106.0 (ddt, $J = 252.4$ Hz, $J = 11.5$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 147.5 (dd, $J = 21.0$ Hz, $J = 19.7$ Hz, C_5), 120.5 (t, $J = 251.1$ Hz, C_1), 118.0 (C_6), 81.0 (d, $J = 6.3$ Hz, C_3), 78.2 (dd, $J = 23.7$ Hz, $J = 19.7$ Hz, C_2), 74.8 (t, $J = 3.7$ Hz, C_4). IR (neat) ν_{max} 3271 (OH),

1045 (CH-OH) cm^{-1} . MS (CI⁺): $m/z = 167$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$: C, 43.38; H, 4.85. Found: C 43.54; H, 4.82.

2nd diastereomer:

R_f = 0.23 (10% MeOH in CH_2Cl_2). $[\alpha]_{\text{D}} = +20.3$ (c 0.8, MeOH). ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.77 (dt, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_6), 5.63 (dt, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_6), 4.45-4.41 (m, 1H, H_4), 4.02 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H, H_2), 3.79 (dt, $J = 8.7$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H_3). ^{19}F NMR (282.5 MHz, MeOD) δ -96.2 (d, $J = 259.0$ Hz, 1F), -110.9 (d, $J = 258.0$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 148.8 (t, $J = 20.9$ Hz, C_5), 122.6 (dd, $J = 258.0$ Hz, $J = 245.5$ Hz, C_1), 118.6 (C_6), 77.5 (C_3), 76.9 (t, $J = 2.7$ Hz, C_4), 75.0 (dd, $J = 30.7$ Hz, $J = 18.1$ Hz, C_2). Anal. Calcd. for $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$: C, 43.38; H, 4.85. Found: C 43.41; H, 4.79.

6.4 Radical cyclisation using TEMPO as a trapping agent



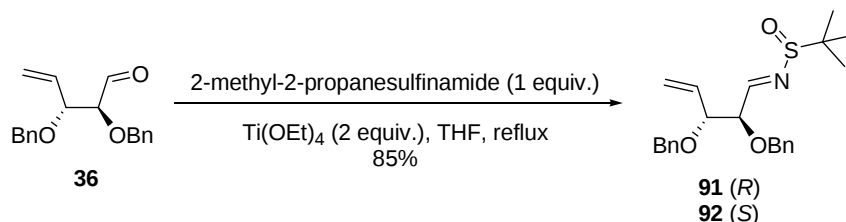
To a solution of compound **49** (100 mg, 0.22 mmol) and TEMPO (104 mg, 0.33 mmol, 3 equiv.) in toluene (8 mL) was added $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (0.06 mL, 0.22 mmol, 1 equiv.). The mixture was warmed at 70°C and an additional 3 equiv. of TEMPO (3 x 34 mg, 0.33 mmol) and $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (4 x 0.06 mL, 0.88 mmol, 4 equiv.) were added sequentially in four portions over 45 minutes. TEMPO (34 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) and $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (0.06 mL, 0.22 mmol, 1 equiv.) were added each day until the completion of the reaction (approximately seven days, followed by NMR ^{19}F). The solution was then cooled to room temperature and the volatiles were removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (gradient from 95:05 to 60:40) as eluent to afford the desired product **86** (48 mg, 48%) as a white solid.

(2R,3S,4R,5R)-1,1-Difluoro-2,3,4-tri(O-acetyl)-5-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yloxymethyl)cyclopentane-2,3,4-triol (86):

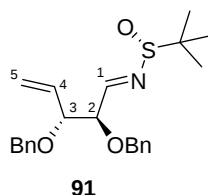
R_f = 0.44 (20% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +9.2 (c 0.6, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.64 (dt, *J* = 14.5 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₂), 5.34-5.30 (m, 2H, H₃₋₄), 4.10 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, H₆), 4.00 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H₆), 2.48-2.42 (m, 1H, H₅), 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.08 (s, 3H, COCH₃), 2.07 (s, 3H, COCH₃), 1.52-1.30 (m, 6H, CH₂ TEMPO), 1.23 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.17 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.15 (s, 3H, C(CH₃)₂). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -106.1 (dt, *J* = 237.2 Hz, *J* = 18.6 Hz, 1F), -113.0 (dt, *J* = 239.2 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.5, 169.9 (C=O), 122.9 (dd, *J* = 261.3 Hz, *J* = 253.7 Hz, C₁), 77.0 (C₃), 75.5 (dd, *J* = 28.0 Hz, *J* = 18.1 Hz, C₂), 74.3 (t, *J* = 3.3 Hz, C₄), 71.0 (t, *J* = 5.5 Hz, C₆), 60.6 (d, *J* = 7.1 Hz, C(CH₃)₂), 49.3 (t, *J* = 21.4 Hz, C₅), 40.2 (CH₂ TEMPO), 33.4, 32.9 (C(CH₃)₂), 21.2, 21.1, 20.9 (COCH₃), 20.7, 20.4 (C(CH₃)₂). IR (neat) $\nu_{\max}$ 2932 (CH₂), 1747 (C=O), 1234 (C=O), 1039 (C-O) cm⁻¹. MS (ESI⁺): *m/z* = 450.25 ([M+H]⁺). Anal. Calcd. for C₂₁H₃₃F₂NO₇: C, 56.11; H, 7.40; N, 3.12. Found: C, 56.35; H, 7.38; N, 3.15.

6.5 Synthesis of 2-amino-CF₂-carbasugars derivatives

6.5.1 Synthesis of tert-butanesulfinylimines



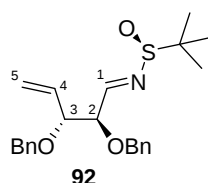
To a solution of aldehyde **36** (317 mg, 1.07 mmol) and Ti(OEt)₄ (0.45 mL, 2.14 mmol, 2 equiv.) in 5 mL of anhydrous THF was added (*R*)-2-methyl-2-propanesulfinamide (130 mg, 1.07 mmol, 1 equiv.) and the mixture was refluxed for 1 hour. Saturated aqueous NaCl (5 mL) was then added under vigorous stirring, and the suspension formed was filtered through celite and washed with EtOAc. The filtrate was then washed with saturated aqueous NaCl and the aqueous layer extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:05 then 90:10) to afford the desired product **91** (362 mg, 85%).

(*R_S*,2*R*,3*R*)-2,3-bis-*O*-benzyloxy-1-*tert*-butanesulfinimino-pent-4-ene (91):

R_f = 0.48 (5% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -189.7 (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.03 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₁), 7.40-7.20 (m, 10H, Ph), 5.93-5.84 (ddd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₄), 5.39 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H₅), 5.33 (s, 1H, H_{5'}), 4.73 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.33 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₂), 4.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₃), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 167.0 (C₁), 138.1, 137.8 (Ph), 134.1 (C₄), 128.8, 128.2, 128.1, 127.9 (Ph), 120.2 (C₅), 81.6 (C₂), 80.4 (C₃), 72.7 (CH₂Ph), 71.0 (CH₂Ph), 57.9 (C(CH₃)₃), 22.2 (C(CH₃)₃). IR (neat) $\nu_{\max}$ 3030 (Ph), 2866 (CH₂), 1622 (C=N), 1207 (C-O) cm⁻¹. MS (ESI+) *m/z* = 400.13 ([M+H]⁺), 417.07 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₂₃H₂₉NO₃S: C, 69.14; H, 7.32; N, 3.51. Found: C, 69.16; H, 7.25; N, 3.68.

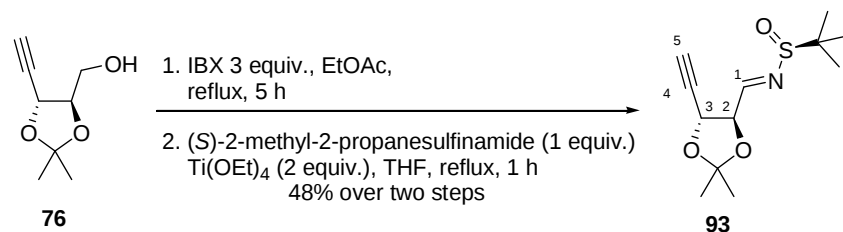
(*S_S*,2*R*,3*R*)-2,3-bis-*O*-benzyloxy-1-*tert*-butanesulfinimino-pent-4-ene (92):

The same procedure was applied to **36** (1.11 g, 3.73 mmol) using (*S*)-2-methyl-2-propanesulfonamide (452 mg, 3.73 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 then 90:10) as eluent afforded the desired product **92** (1.19 g, 81%).



R_f = 0.46 (5% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +77.4 (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.06 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H₁), 7.33-7.18 (m, 10H, Ph), 5.92-5.80 (ddd, *J* = 18.2 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 5.28 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H₅), 5.24 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₅'), 4.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.48 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H,

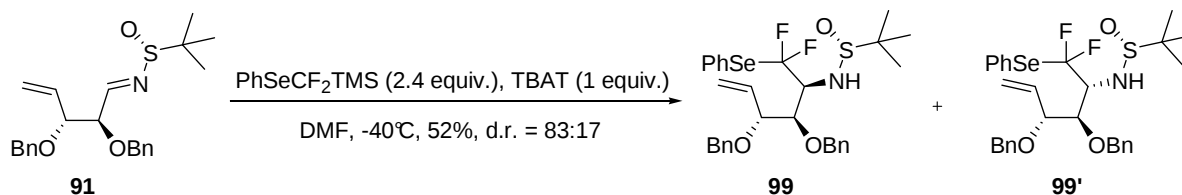
CH₂Ph), 4.34 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.18 (t, J = 4.7 Hz, 1H, H₂), 4.02 (t, J = 4.7 Hz, 1H, H₃), 1.15 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 168.3 (C₁), 137.7, 137.4 (Ph), 134.2 (C₄), 128.4 (Ph), 120.0 (C₅), 81.1 (C₂), 80.9 (C₃), 72.7 (CH₂Ph), 70.7 (CH₂Ph), 56.9 (C(CH₃)₃), 22.6 (C(CH₃)₃). IR (neat) $\nu_{\max}$ 3031 (Ph), 2928 (CH₂), 1625 (C=N), 1274 (C-O). MS (ESI+) m/z = 400.13 ([M+H]⁺), m/z = 417.07 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd. for C₂₃H₂₉NO₃S: C, 69.14; H, 7.32; N, 3.51. Found: C, 69.12; H, 7.27; N, 3.45.



Compound **76** (156 mg, 1.0 mmol) was dissolved in EtOAc (6.5 mL). IBX (839 mg, 3.0 mmol, 3 equiv.) was added and the mixture was refluxed for 7 hours (TLC cyclohexane/EtOAc 80:20). The reaction was filtered through a sintered glass funnel to remove the excess IBX and its byproducts and washed with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude aldehyde (217 mg, quantitative yield) as a colorless oil. This unstable aldehyde was used in the next step without further purification. To a solution of aldehyde (154 mg, 1.00 mmol) and Ti(OEt)₄ (0.50 mL, 2.00 mmol, 2 equiv.) in 5 mL of anhydrous THF was added (S)-2-methyl-2-propanesulfonamide (121 mg, 1.00 mmol, 1 equiv.) and the mixture was refluxed for 1 hour. Saturated aqueous NaCl (5 mL) was then added under vigorous stirring, and the suspension formed was filtered through celite and washed with EtOAc. The filtrate was then washed with 10 mL of saturated aqueous NaCl and the aqueous layer extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 85:15) to afford the desired product **93** (123 mg, 48% over 2 steps) as a yellow oil.

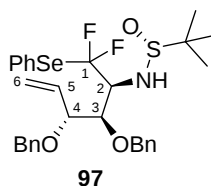
N-{[(4R,5R)-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methylene}-2-methylpropane-2-sulfonamide (93):

R_f = 0.42 (40% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H₁), 4.84-4.76 (m, 2H, H₂₋₃), 2.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₅), 1.46 (s, 3H, OC(CH₃)₂), 1.42 (s, 3H, OC(CH₃)₂), 1.23 (s, 9H, *t*-Bu).

6.5.2 Addition of PhSeCF₂TMS on tert-butanefulfinylimines

To a solution of **91** (200 mg, 0.50 mmol) and PhSeCF₂TMS (335 mg, 1.20 mmol, 2.4 equiv.) in 4 mL of anhydrous DMF at -40°C was added TBAT (270 mg, 0.50 mmol, 1 equiv.). After 2 hours stirring at -40°C, saturated aqueous NH₄Cl was added at this temperature and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 to 90:10) as eluent to afford the desired products **99** and **99'** (157 mg, 52%, d.r. = 83:17).

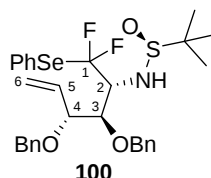
(R_S,2R,3R,4R)-3,4-bis-O-benzyl-1,1-difluoro-1-phenylselenyl-2-tert-butanesulfinamido-hex-5-ene (99):



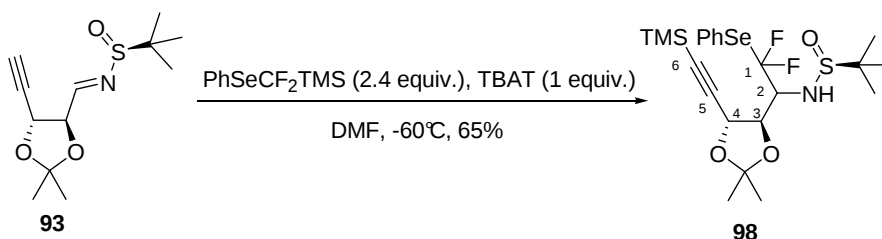
R_f = 0.40 (30% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = -62.0 (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.58 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Ph), 7.34-7.15 (m, 13H, Ph), 6.05-5.94 (ddd, J = 18.6 Hz, J = 10.4 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, H₅), 5.29-5.14 (m, 2H, H₆), 5.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H, NH), 4.67 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.47 (t, J = 12.1 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.18-4.14 (m, 2H, H₄ and CH₂Ph), 4.02-3.91 (m, 1H, H₂), 3.77 (t, J = 4.5 Hz, 1H, H₃), 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz): δ -74.3 (dd, J = 197.7 Hz, J = 11.4 Hz, 1F), -75.4 (dd, J = 197.7 Hz, J = 12.4 Hz, 1F). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 137.3 (Ph), 134.7 (C₅), 129.2, 128.6, 128.5, 128.4 (Ph), 126.8 (t, J = 301.0 Hz, C₁), 124.3 (Ph), 120.3 (C₆), 82.4 (C₄), 78.8 (C₃), 73.1 (CH₂Ph), 71.1 (CH₂Ph), 62.5 (t, J = 12.6 Hz, C₂), 56.7 (C(CH₃)₃), 22.6 (C(CH₃)₃). IR (neat) ν_{max} 3296 (NH), 3031 (Ph), 2868 (CH₂), 1216 (C-O), 1173 (SO-NH) cm⁻¹. HRMS (TOF+) calcd for C₃₀H₃₅F₂NO₃SSe m/z (M + H)⁺ 608.1549, found 608.1552.

(S_S,2S,3R,4R)-3,4-bis-O-benzyloxy-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-2-tert-butanesulfinamido-hex-5-ene (100):

The same procedure was applied to **92** (200 mg, 0.50 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 then 90:10) as eluent afforded the desired product **100** (219 mg, 72%, d.r. >98:02).



R_f = 0.52 (30% EtOAc in cyclohexane). [α]_D = +9.3 (c 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ph), 7.34-7.15 (m, 13H, Ph), 5.67-5.63 (m, 2H, H₅₋₆), 5.42-5.38 (m, 1H, H₆), 5.04 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.39 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.32 (m, 1H, H₄), 3.95-3.92 (m, 1H, H₃), 3.89-3.79 (m, 1H, H₂), 1.21 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz): δ -76.0 (dd, *J* = 197.8 Hz, *J* = 11.3 Hz, 1F), -77.0 (dd, *J* = 197.8 Hz, *J* = 12.4 Hz, 1F). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 138.4, 137.3 (Ph), 134.3 (C₅), 129.2, 128.3 (Ph), 127.3 (t, *J* = 300.0 Hz, C₁), 122.9 (C₆), 83.6 (C₄), 77.0 (C₃), 75.1 (CH₂Ph), 71.3 (CH₂Ph), 62.1 (t, *J* = 23.8 Hz, C₂), 57.1 (C(CH₃)₃), 22.8 (C(CH₃)₃). IR (neat) ν_{max} 3306 (NH), 2958, 2868 (CH₂), 1255 (C-O), 1179 (SO-NH) cm⁻¹. HRMS (TOF+) calcd for C₃₀H₃₅F₂NO₃SSe *m/z* (M + H)⁺ 608.1548, found 608.1544.



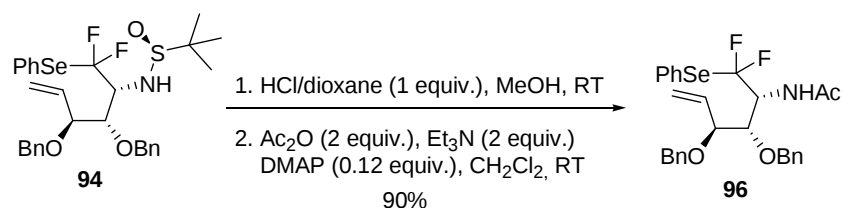
To a solution of **93** (709 mg, 2.76 mmol) and PhSeCF₂TMS (1.85 g, 6.62 mmol, 2.4 equiv.), with suspended MS 4Å, in dry DMF (22 mL) at -60°C was added TBAT (1.49 g, 2.76 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was allowed to stir at -60°C for 2 hours. A saturated solution of NH₄Cl and water were then added and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The

combined organic layers were then washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/EtOAc (gradient from 99:01 to 90:10) as eluent to afford the desired product **98** (960 mg, 65%) as a yellow oil.

N-[1-[(4*R*,5*R*)-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2,2-difluoro-2-(phenylseleno)ethyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (98**) :**

$R_f = 0.52$ (30% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D = +40.3$ (c 1.6, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Ph), 7.45–7.32 (m, 3H, Ph), 4.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_4), 4.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 4.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_3), 3.84–3.74 (m, 1H, H_2), 1.50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.16 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ -76.7 (dd, $J = 207.3$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1F), -78.1 (dd, $J = 208.3$ Hz, $J = 12.4$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.7 (Ph), 135.3 (t, $J = 386.5$ Hz, C_1), 129.9, 129.5, 124.0 (Ph), 111.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 99.9 (C_5 or C_6), 93.5 (C_6 or C_5), 77.4 (C_3), 68.1 (C_4), 60.9 (t, $J = 24.2$ Hz, C_2), 57.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.0, 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.03 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). IR (neat) ν_{max} 3295 (NH), 2961 (CH_3), 2186 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1478 (CH_3), 1255 ($t\text{-Bu}$), 1171 (SO-NH), 1077 (C-O) cm^{-1} . MS (ESI+): $m/z = 537.8$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 1074.8 ($[2\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{NO}_3\text{SSeSi}$: C, 49.24; H, 6.20; N, 2.61; S, 5.98. Found: C, 49.30; H, 6.22; N, 2.69; S, 5.96.

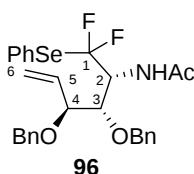
6.5.3 Cleavage of the chiral auxiliary and acetylation



To a solution of compound **94** (200 mg, 0.33 mmol) in anhydrous MeOH (4.5 mL) was added HCl (4M in dioxane, 83 μL , 1 equiv.) every hour until total consumption of the starting material (approximately 5 hours). After concentration, the crude residue (196 mg, 0.39 mmol) was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) then Et_3N (0.11 mL, 0.78 mmol, 2 equiv.), DMAP (6 mg, 0.05 mmol, 0.12 equiv.) and Ac_2O (0.073 mL, 0.78 mmol, 2 equiv.) were added. The mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature and water was then added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organics were washed with

saturated aqueous NaCl, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:05 to 80:20) to afford the desired product **96** (161 mg, 90% overall).

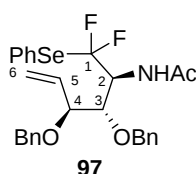
(2S,3R,4R)-3,4-bis-O-benzyloxy-1,1-difluoro-1-phenylselanyl -2-acetamido-hex-5-ene
(96):



R_f = 0.28 (30% EtOAc in cyclohexane). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Ph), 7.34-7.14 (m, 13H, Ph), 6.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H, NH), 5.72 (ddd, J = 15.6 Hz, J = 10.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, H₅), 5.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H₆), 5.34 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H₆), 4.88 (d, J = 10.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.81 (dt, J = 16.4 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, H₂), 4.65 (dd, J = 12.8 Hz, J = 10.3 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.39 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₃), 3.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H₄), 2.01 (s, 3H, COCH₃). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.5 MHz): δ -76.2 (dd, J = 197.7 Hz, J = 8.2 Hz, 1F), -78.4 (dd, J = 197.7 Hz, J = 16.5 Hz, 1F). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 169.9 (C=O), 138.4, 137.8, 137.5 (Ph), 134.0 (C₅), 129.7, 129.4, 128.7, 128.6 (x2), 128.3, 127.9 (Ph), 126.8 (t, J = 301.4 Hz, C₁), 121.1 (C₆), 81.1 (C₄), 75.0 (C₃ and CH₂Ph), 71.1 (CH₂Ph), 54.2 (dd, J = 24.7 Hz, J = 22.4 Hz, C₂), 23.5 (COCH₃). IR (neat) ν_{max} 3433 (NH), 3031 (Ph), 2867 (CH₂), 1689 (C=O). HRMS (TOF+) calcd for C₂₈H₂₉F₂NO₃Se m/z (M + H)⁺ 546.1359, found 546.1363.

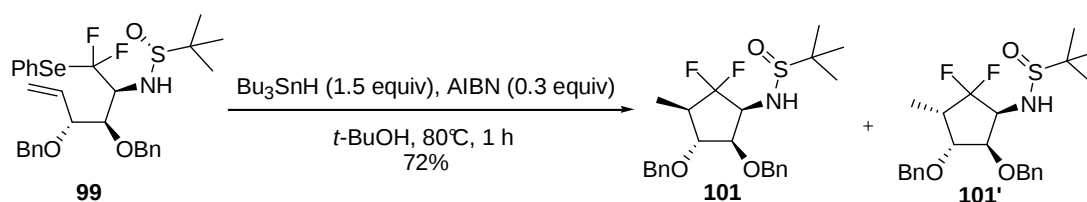
(2R,3R,4R)-3,4-bis-O-benzyloxy-1,1-difluoro-1-phenylselanyl -2-acetamido-hex-5-ene
(97):

The same procedure was applied to **95** (196 mg, 0.39 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 to 80:20) as eluent afforded the desired product **97** (154 mg, 85%).



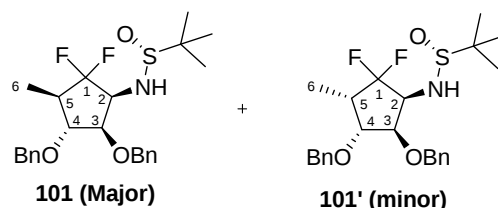
R_f = 0.42 (30% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ph), 7.37-7.16 (m, 13H, Ph), 7.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NH), 5.90 (ddd, *J* = 18.2 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₅), 5.29-5.13 (m, 2H, H₆), 5.10-4.91 (m, 1H, H₂), 4.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.43 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.28 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.14 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H, CH₂Ph and H₄), 3.65 (s, 1H, H₃), 1.68 (s, 3H, C(CH₃)₃). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz): δ -77.0 (dd, *J* = 197.7 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1F), -78.8 (dd, *J* = 197.7 Hz, *J* = 19.6 Hz, 1F). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 171.1 (C=O), 137.9 (Ph), 137.5, 137.0 (Ph), 135.4 (C₅), 130.3, 129.7, 129.3, 128.9, 128.5 (Ph), 124.6 (t, *J* = 300.4 Hz, C₁), 120.1 (C₆), 83.7 (C₄), 77.1 (C₃), 72.9 (CH₂Ph), 71.9 (CH₂Ph), 55.0 (dd, *J* = 24.9 Hz, *J* = 20.7 Hz, H₂), 23.6 (C(CH₃)₃). IR (neat) ν_{max} 3397 (NH), 3031 (Ph), 2868 (CH₂), 1686 (C=O) cm⁻¹. MS (ESI+) *m/z* = 562.8 ([M+H₂O]⁺), 546.0 ([M+H]⁺). Anal. Calcd. for C₂₈H₂₉F₂NO₃Se: C, 61.76; H, 5.37; N, 2.57. Found: C, 61.74; H, 5.23; N, 2.53.

6.5.4 Radical cyclisation



To a degassed solution of **99** (100 mg, 0.17 mmol) and AIBN (8.2 mg, 0.05 mmol, 0.3 equiv.) in 4 mL of *t*-BuOH was added over 1 hour under reflux a degassed solution of Bu₃SnH (70 μL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.) in 2 mL of *t*-BuOH. AIBN (8.2 mg, 0.05 mmol, 0.3 equiv) was added each 30 minutes until total consumption of the starting material (followed by RMN ¹⁹F). The solvent was then evaporated and the crude residue obtained was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:05 to 80:20) to afford an unseparable mixture of **101** and **101'** (46 mg, 72%) as a colorless oil.

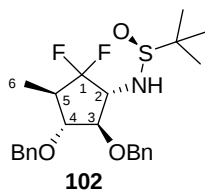
(R)-(+)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid (3-(R),4-(R)-bis-benzyloxy-1,1-difluoro-5-methyl-cyclopentyl)-amide (101):



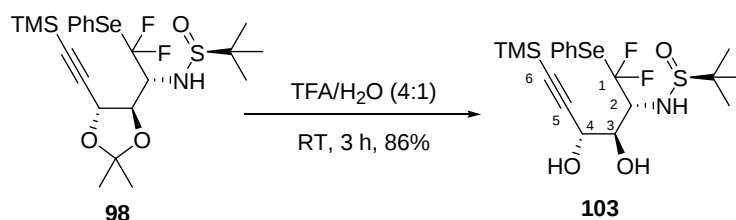
R_f = 0.52 (30% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.23 (m, 10H, Ph), 4.75 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H, M, CH₂Ph), 4.71 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H, m, CH₂Ph), 4.59-4.48 (m, 2H, CH₂Ph), 4.41 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H, M, CH₂Ph), 4.14-3.97 (m, 3H, H_{2-3-NH}), 3.70 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, m, H₄), 3.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, M, H₄), 2.58-2.49 (m, 1H, m, H₅), 2.32-2.06 (m, 1H, M, H₅), 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, M, H₆), 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, m, H₆). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -106.6 (d, *J* = 234.1 Hz, 1F), -120.3 (d, *J* = 232.7 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136.6, 136.5, 136.3, 136.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4 (x2), 128.2 (x2), 128.0, 127.9 (Ph), 126.1 (t, *J* = 256.1 Hz, C₁), 86.9 (d, *J* = 7.2 Hz, M, C₄), 80.6 (m, C₄), 80.5, 80.4, 80.3, 80.2, 80.0 (C₂ or C₃), 73.0 (x2), 72.4, 72.3 (CH₂Ph), 61.6 (d, *J* = 19.1 Hz), 61.2 (d, *J* = 19.1 Hz), 60.8 (d, *J* = 19.1 Hz), 60.5 (d, *J* = 19.1 Hz, C₃ or C₂), 56.8, 56.7 (C(CH₃)₃), 43.7 (t, *J* = 21.8 Hz, M, C₅), 41.9 (t, *J* = 23.0 Hz, m, C₅), 22.8 (C(CH₃)₃), 11.0 (d, *J* = 6.9 Hz, M, C₆), 7.3 (d, *J* = 7.4 Hz, m, C₆). MS (ESI⁺): *m/z* = 452.20 ([M+H]⁺), 903.0 ([2M+H]⁺). Anal. Calcd. for C₂₄H₃₁F₂NO₃S: C, 63.83; H, 6.92; N, 3.10; S, 7.10. Found: C, 63.91; H, 7.26; N, 3.09; S, 6.78.

(S)-(-)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid (3-(R),4-(R)-bis-benzyloxy-1,1-difluoro-5-methyl-cyclopentyl)-amide (102):

The same procedure was applied to **100** (149 mg, 0.25 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/EtOAc (95:05 to 80:20) as eluent afforded the desired product **102** (87 mg, 78%, d.r. = 90:10).



R_f = 0.19 (20% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph), 7.38-7.28 (m, 8H, Ph), 4.88 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (s, 2H, CH₂Ph), 3.87-3.77 (m, 2H, H_{2,3}), 3.59-3.55 (m, 1H, H₄), 3.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 2.38-2.23 (m, 1H, H₅), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H, H₆). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ -103.9 to -104.0 and -104.7 to -104.9 (m, 1F), -109.8 (dt, *J* = 234.6 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 137.8, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.3 (Ph), 124.8 (dd, *J* = 258.9 Hz, *J* = 253.3 Hz, C₁), 86.3 (d, *J* = 5.8 Hz, C₃), 85.6 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, C₄), 73.1, 72.6 (CH₂Ph), 63.8 (dd, *J* = 26.6 Hz, *J* = 19.1 Hz, C₂), 57.0 (C(CH₃)₃), 43.7 (dd, *J* = 23.0 Hz, *J* = 20.8 Hz, C₅), 22.7 (C(CH₃)₃), 12.7 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.9 Hz, C₆). MS (ESI⁺): *m/z* = 452.13 ([M+H]⁺). Anal. Calcd. for C₂₄H₃₁F₂NO₃S: C, 63.83; H, 6.92; N, 3.10; S, 7.10. Found: C, 63.87; H, 6.88; N, 3.09; S, 7.01.

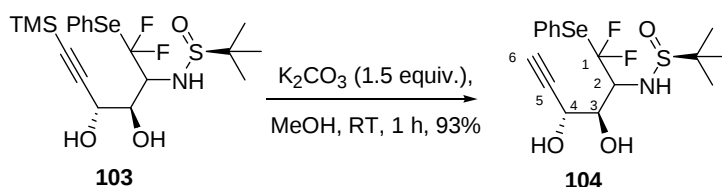


A solution of compound **98** (870 mg, 1.62 mmol) in a mixture of TFA (1.44 mL) and H₂O (0.36 mL) was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was then concentrated under reduced pressure, co-evaporated twice with CHCl₃ and lyophilized overnight. The crude residue was then purified by flash chromatography using CH₂Cl₂/MeOH (97:03) as eluent to afford the desired product **103** (690 mg, 86%) as a yellow oil.

N-{(2*R*,3*R*)-1-[difluoro(phenylseleno)methyl]-2,3-dihydroxypent-4-yn-1-yl}-2-methylpropane-2-sulfinamide (103):

R_f = 0.27 (4% MeOH in CH₂Cl₂). [α]_D = -24.8 (*c* 0.8, MeOH). ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.73-7.70 (m, 2H, Ph), 7.50-7.37 (m, 3H, Ph), 4.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₄), 4.14 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H, H₂), 3.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H₃), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.19 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, MeOD) δ -76.8 (dd, *J* = 204.2 Hz, *J* = 11.3 Hz, 1F), -77.6 (dd, *J* = 205.2

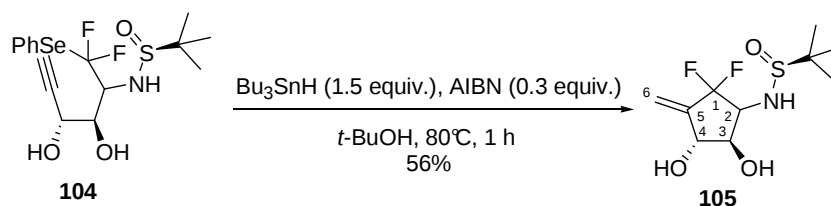
Hz, $J = 10.3$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 139.3, 132.9, 131.1 (Ph), 129.0 (t, $J = 299.8$ Hz, C_1), 126.1 (Ph), 106.2 (C_5 or C_6), 93.7 (C_6 or C_5), 73.4 (C_3), 66.1 (C_4), 65.7 (t, $J = 24.2$ Hz, C_2), 59.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.64 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). IR (neat) ν_{max} 3514 (OH), 3189 (NH), 2180 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1036 (C-OH) cm^{-1} . MS (ESI+): $m/z = 498.0$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 994.7 ($[\text{2M}+\text{H}]^+$), 1016.8 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_3\text{SSeSi}$: C, 45.96; H, 5.89; N, 2.82; S, 6.46. Found: C, 45.80; H, 5.93; N, 2.85; S, 6.54.



K_2CO_3 (274 mg, 1.99 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of compound **103** (657 mg, 1.32 mmol) in MeOH (9 mL). After 1 hour at room temperature, a saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous phases were extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were then washed with water, brine, dried over MgSO_4 filtered and concentrated under reduced pressure to give the desired product **104** (520 mg, 93%) as a solid.

N-((2R,3R)-1-(difluoro(phenylseleno)methyl)-2,3-dihydroxypent-4-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (104) :

$R_f = 0.40$ (4% MeOH in CH_2Cl_2). $[\alpha]_D = -41.9$ (c 0.8, MeOH). ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.73-7.70 (m, 2H, Ph), 7.48-7.37 (m, 3H, Ph), 4.43 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_4), 4.09 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_2), 4.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_3), 2.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_6), 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{19}F NMR (282.5 MHz, MeOD) δ -77.1 (dd, $J = 207.3$ Hz, $J = 11.3$ Hz, 1F), -77.9 (dd, $J = 207.3$ Hz, $J = 11.3$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 139.3, 131.5, 131.1 (Ph), 129.0 (t, $J = 299.8$ Hz, C_1), 126.2 (Ph), 83.8 (C_5), 77.8 (C_6), 73.3 (C_3), 65.5 (C_4), 65.2 (t, $J = 23.1$ Hz, C_2), 59.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). IR (neat) ν_{max} 3372 (OH, NH), 3264 ($\text{C}\equiv\text{C-H}$), 1048 (C-OH) cm^{-1} . MS (ESI+): $m/z = 426.1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 870.7 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3\text{SSe}$: C, 45.28; H, 4.99; N, 3.30; S, 7.56. Found: C, 45.32; H, 4.97; N, 3.24; S, 7.63.



To a solution of compound **104** (200 mg, 0.47 mmol) in $t\text{-BuOH}$ (11 mL) was added AIBN (23 mg, 0.14 mmol, 0.3 equiv.). The mixture was then degassed, heated at 80°C and a degassed solution of Bu_3SnH (200 μL , 0.71 mmol, 1.5 equiv.) in $t\text{-BuOH}$ (6 mL) was added dropwise via a syringe pump over 45 minutes. After 1 hour, the solvent was evaporated and the crude residue was purified by flash chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradient from 96:04 to 70:30) as eluent to afford the desired product **105** (73 mg, 56%) as a pale yellow solid.

N-[*(4R,5R)*-2,2-difluoro-4,5-dihydroxy-3-methylenecyclopentyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (105):

R_f = 0.38 (10% MeOH in CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{25} = +90.2$ (c 1.3, MeOH). ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.82 (dt, J = 4.5 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, H_6), 5.69 (dt, J = 5.1 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, H_6), 4.27 (dt, J = 2.6 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, H_4), 3.74 (td, J = 10.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H_3), 3.58 (td, J = 14.1 Hz, J = 11.3 Hz, 1H, H_2), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{19}F NMR (282.5 MHz, MeOD) δ -99.2 (dd, J = 255.8 Hz, J = 16.5 Hz, 1F), -102.9 (dd, J = 253.7 Hz, J = 11.4 Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 147.3 (dd, J = 20.9 Hz, J = 19.8 Hz, C_5), 120.3 (dd, J = 254.2 Hz, J = 248.2 Hz, C_1), 118.5 (d, J = 2.2 Hz, C_6), 79.4 (d, J = 6.0 Hz, C_3), 75.3 (t, J = 3.8 Hz, C_4), 67.7 (dd, J = 21.4 Hz, J = 19.2 Hz, C_2), 58.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$). IR (neat) ν_{max} 3394 (OH, NH), 1681 (C=C), 1044 (C-OH) cm^{-1} . MS (EI): m/z = 269 ($[\text{M}]^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 44.60; H, 6.36; N, 5.20; S, 11.91. Found: C, 44.57; H, 6.38; N, 5.24; S, 11.93.

Annexes

FOURRIERE Gaëlle
15 rue des Sapins
76000 Rouen
+33 (0)6-29-99-81-01
gaelle.fourriere@insa-rouen.fr
25 ans, célibataire, mobile

Doctorat en chimie organique

Ingénieur ENSCR

❖ **Expérience professionnelle**

2007 - Aujourd'hui : **Thèse:** Synthèse de CF_2 -carbasucres par cyclisation radicalaire et application à la synthèse d'analogues de glycoconjugués à visée thérapeutique. Soutenance prévue le 29 novembre 2010.

Lieu: Institut de Recherche en Chimie Organique Fine à Rouen (76).

Superviseurs : Dr. Eric Leclerc, IRCOF, 02.35.52.29.01, eric.leclerc@insa-rouen.fr, et Pr. Jean-Charles Quirion, IRCOF, 02.35.52.29.20, jean-charles.quirion@insa-rouen.fr

Mars-Août 2007 : **Stage de recherche :** Synthèse de bicycles originaux à visée thérapeutique.

Lieu : Centre de recherche Sanofi-Aventis à Vitry-Alfortville (94).

Superviseur : Dr. Patrick Bernardelli, Sanofi-Aventis, 01-58-93-28-33, Patrick.Bernardelli@sanofi-aventis.com

Mai-Juin 2006 : **Stage ingénieur :** Rhodium-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Boronate Ester with Alkynes in Aqueous Media - Studies toward the synthesis of Sulindac.

Lieu : University of Toronto, Ontario, Canada.

Superviseur : Pr. Mark Lautens, University of Toronto, (416) 978-6083, mlautens@chem.utoronto.ca

Juin-Août 2005 : **Stage technicien :** Vérification d'une méthode d'analyse par chromatographie en phase gazeuse d'un conservateur anti-bactérien contenu dans un nettoyant ménager.

Lieu : Procter & Gamble, Amiens (80).

❖ **Formation**

2007- Aujourd'hui : **Doctorat à IRCOF.** Inscrite à l'Ecole Doctorale Normande de Chimie (EDNC).

2004-2007 : **Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (35).** Diplôme d'ingénieur obtenu en septembre 2007.

2002-2004 : **Classes préparatoires aux grandes écoles.** (PCSI puis PC*) au Lycée Louis Thuillier à Amiens (80).

2002 : **Baccalauréat S mention AB:** Obtenu au Lycée La Hotoie à Amiens (80).

❖ **Compétences**

Enseignement : **Travaux pratiques à Institut National des Sciences Appliquées à Rouen (76).**

Travaux pratiques de chimie analytique : 72 h d'enseignement.

Travaux pratiques de chimie organique: 30 h d'enseignement.

Encadrement de stagiaires :

2 stagiaires de l'INSA (3 mois) et un stagiaire de master 2 (6 mois)

Langues: **Anglais :** Lu, écrit, parlé. TOEIC (795).

Espagnol: Notions.

Informatique : Maîtrise de Word, Excel, Power Point, Chemdraw, Isisdraw, Scifinder.

❖ Publications, communications et posters

- Publications :** “*Synthesis of difluorinated carbocyclic analogues of 5-deoxypentofuranoses*”, Fourrière, G. ; Lalot, J. ; Van Hijfte, N.; Quirion, J.-C.; Leclerc, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7048-7050.
- “*Synthesis of difluorinated carbocyclic analogues of 5-deoxypentofuranoses and 1-amino-5-deoxypentofuranoses: en route to fluorinated carbanucleosides*”, Fourrière, G. ; Van Hijfte, N. ; Lalot, J. ; Dutech, G. ; Fragnet, B. ; Coadou, G. ; Quirion, J.-C.; Leclerc, E. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3963-3972.
- Communications :** **Journées Nord-Ouest des Jeunes Chercheurs**, Rouen (76), Mai 2009.
46^e Semaine d’Etudes en Chimie Organique, La Rochelle (17), Mai 2009.
Journée thématique CRUNCH « Hétérochimie – fluor », Rouen (76), Juin 2009.
1st IS:CE Chem Summer School, Forges-les-Eaux (76), Juin-Juillet 2009.
9th RSC Fluorine subject meeting, University of Southampton (Angleterre), Septembre 2009.
10th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium, University of Southampton (Angleterre), Avril 2010.
- Posters :** **9th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium**, Le Havre (76), Avril 2008.
Journées Nord-Ouest des Jeunes Chercheurs, Rouen (76), Mai 2009.
Journée thématique CRUNCH « Hétérochimie – fluor », Rouen (76), Juin 2009.
10th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium, University of Southampton (Angleterre), Avril 2010.

❖ Activités extra-professionnelles

- Vie associative :** **Membre de l’ADIRCOF** (Association des doctorants de l’IRCOF).
47^e Semaine d’Etudes en Chimie Organique: Membre du comité d’organisation.
- Loisirs :** **Sports** : 5 ans d’équitation.
Activités: Voyages, concerts, lecture, musique, théâtre.



Synthesis of difluorinated carbocyclic analogues of 5-deoxypentofuranoses

Gaëlle Fourrière, Jérôme Lalot, Nathalie Van Hijfte, Jean-Charles Quirion, Eric Leclerc *

Université et INSA de Rouen, CNRS, UMR 6014 C.O.B.R.A.–IRCOF, 1 rue Tesnière, 76821 Mont Saint-Aignan Cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 September 2009

Revised 25 September 2009

Accepted 29 September 2009

Available online 7 October 2009

Keywords:

Nucleosides

Carbasugars

Fluorine

Radical cyclization

ABSTRACT

The synthesis of difluorinated carbocyclic analogues of 5-deoxypentofuranoses is described. The sequence involves an addition of PhSeCF₂TMS to carbohydrate-derived aldehydes followed by a radical cyclization, and provides a secure strategy for a future synthesis of pentofuranoses and nucleoside analogues.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

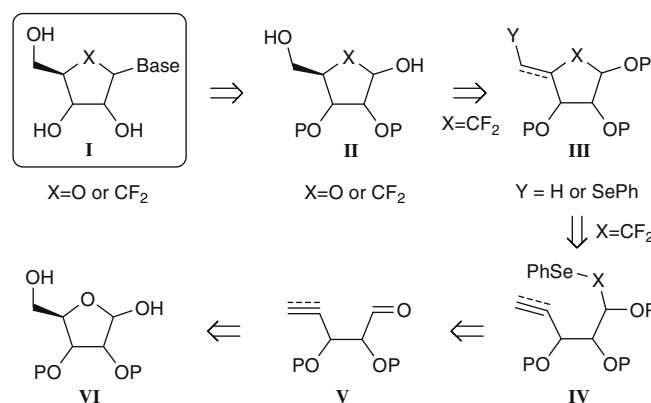
In recent years, carbocyclic nucleosides (**I**, X = CH₂, [Scheme 1](#)) have acquired a growing importance in the field of drug discovery. Their greater metabolic stability indeed imparts to these molecules superior therapeutical properties compared to their natural counterparts possessing a standard sugar backbone (**I**, X = O, [Scheme 1](#)).¹ As powerful antiviral (mainly against HIV, hepatitis B, and herpes viruses) and antitumoral properties are exhibited by several nucleosides (azidothymidine and gemcitabine) and carbonucleosides (entecavir, abacavir, and aristeromycin), the need for new analogues with greater activities and/or lowered side effects has thus increased.

If the fluorination of various positions on the pentose backbone has been widely studied,² the synthesis of CF₂-carbocyclic nucleosides, in which the intracyclic oxygen atom is replaced by a CF₂ group, is only scarcely described.^{3,4} The stereoelectronic properties of the fluorine atom (strong electronegativity and small size) might nevertheless reasonably impart to these surrogates better mimicking abilities than the apolar CH₂ group.^{2b} Our current interest in the synthesis of CF₂-glycosides prompted us to devise a synthetic plan for the preparation of fluorocarbocyclic analogues **II** (X = CF₂) of various pentoses using a general strategy.⁵

Our approach, as displayed in [Scheme 1](#), is based on the use of difluorocyclopentane **III** as the key intermediate. Compounds of type **III**, which feature an exocyclic double bond or a phenylselenymethyl moiety at C-5, might indeed be obtained through a 5-*exo* radical cyclization of a difluoromethyl radical onto a double or triple bond, through an atom-transfer or reductive process. The radical precursor **IV** would be readily prepared by addition

of PhSeCF₂TMS on the pentose-derived aldehyde **V**. Overall, the process would thus provide, in a limited number of steps, the corresponding CF₂ surrogate **II** of the starting carbohydrate **VI**. We wish to present herein our preliminary efforts and results in this area, which allowed the preparation of several CF₂-carbocyclic analogues of 5-deoxypentoses.

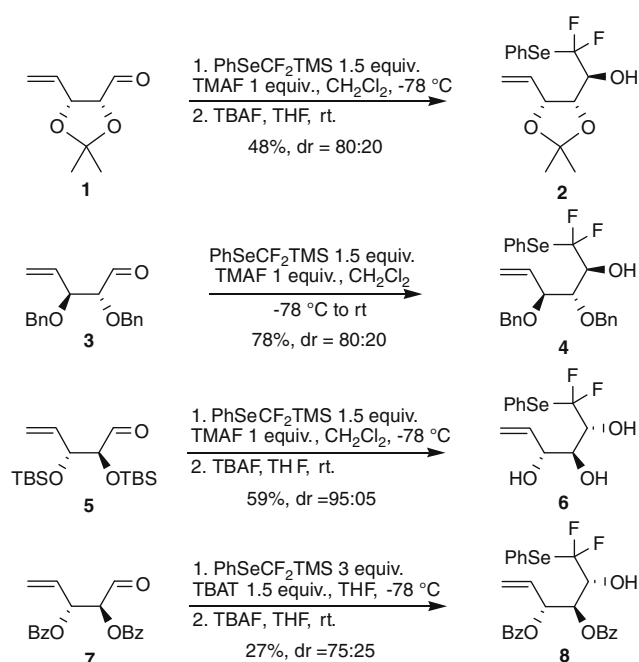
Our first study was based on the reductive cyclization of the difluoromethyl radical onto a terminal double bond. Aldehyde **1** was thus prepared according to a literature procedure^{6a} and the addition of PhSeCF₂TMS was examined. The use of easily enolizable α -chiral aldehydes for the fluoride-promoted addition of PhSeCF₂TMS or PhSCF₂TMS is poorly documented.⁷ Among the different methods reported in the literature for the addition to aromatic aldehydes (TBAF as a fluoride source,^{7a} Cu(OAc)₂/dppe as a



Scheme 1. Retrosynthetic scheme.

* Corresponding author. Tel.: +33 235522901.

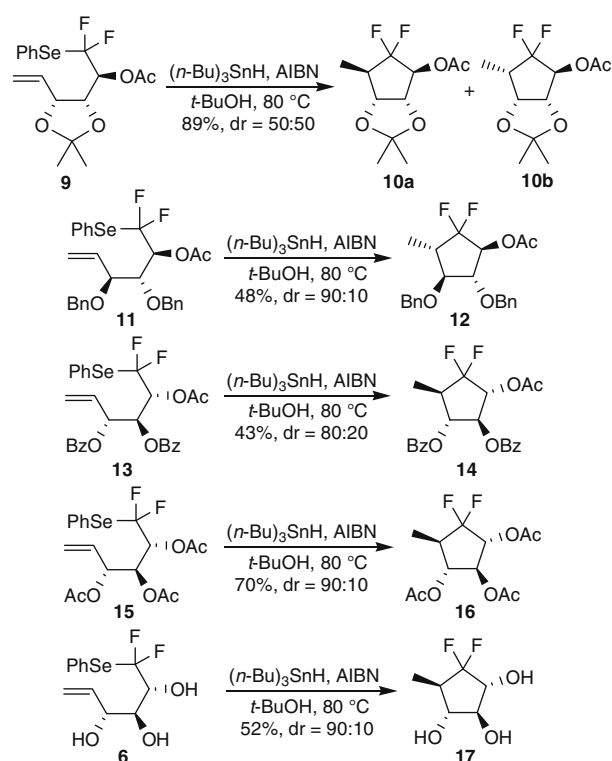
E-mail address: eric.leclerc@insa-rouen.fr (E. Leclerc).



Scheme 2. Addition of PhSeCF₂TMS to carbohydrate-derived aldehydes.

Lewis acid activator,^{7d} etc.), the use of TMAF as a promoter led, in our hands, to the best and most reproducible results.^{7c} The requirement of a two-step procedure to convert the OH/OTMS mixture initially obtained to the free alcohol **2** is the only drawback of this method (Scheme 2). The yield and the diastereoselectivity are however satisfactory and similar conditions were also applied to aldehydes **3**, **5**, and **7**.⁶ Worthy of note is the fact that, for benzyl-protected aldehydes such as **3**, a warm-up to room temperature is sufficient to directly afford alcohol **4** in high yield. The TBS-protected arabinose derivative **5** led to the fully deprotected addition product **6** in appreciable yield, thanks to the two-step procedure mentioned earlier. Finally, the benzoyl-protected arabinose derivative **7** required the use of TBAT as the fluoride source to isolate the addition product **8**, unfortunately in low yield (Scheme 2).

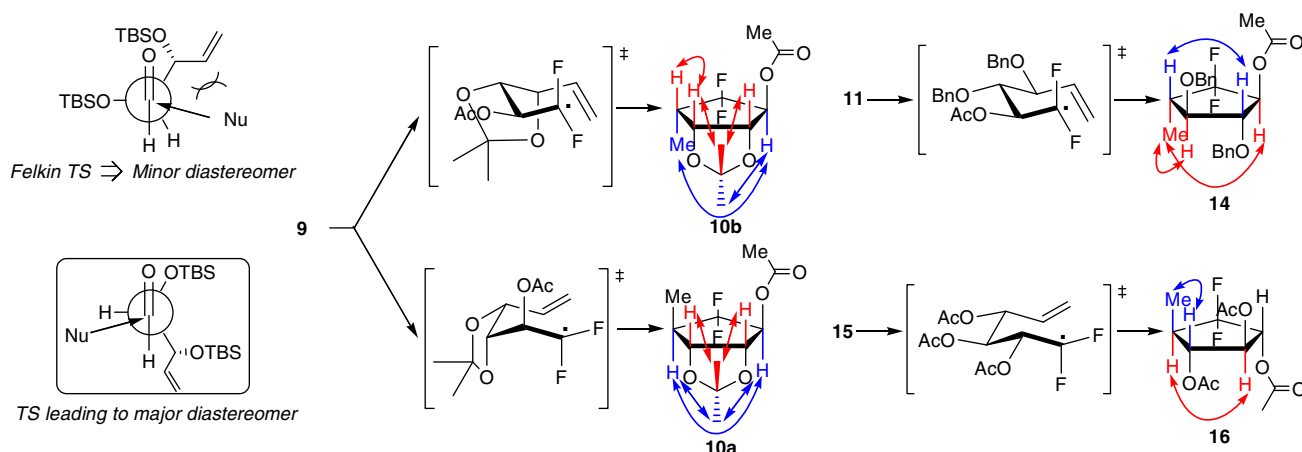
Each major diastereomer obtained from these reactions was afterwards acetylated and engaged in a classical tin hydride-mediated radical cyclization (Scheme 3).^{3a,b,8} The cyclized compounds were generally obtained within 2 h in moderate to high yields. The reaction conditions appeared compatible with all protecting



Scheme 3. Synthesis of the 5-deoxypentose CF₂-carbocyclic analogues.

groups including none, as illustrated by the successful cyclization of the unprotected arabinose derivative **8** (Scheme 3).

The relative configurations of the cyclized compounds were easily determined from NOESY NMR experiments, providing informations on the stereochemical outcome of both the PhSeCF₂TMS addition and the radical cyclization (Scheme 4). The latter proceeds according to the classical Beckwith–Houk transition state.⁹ A strong diastereoselectivity was therefore observed in the reaction of the xylose and arabinose derivatives **11** and **15**. On the other hand, an equimolar mixture of the two C-5 epimers **10a** and **10b** was obtained from the ribose derivative **9**. Both transition states leading to these compounds indeed suffer from at least one non-bonding 1,3-diaxial interaction (Scheme 4). More puzzling is the stereochemical outcome in the addition of PhSeCF₂TMS to aldehydes **1**, **3**, **5**, and **7**, for which anti-Felkin adducts are obtained



Scheme 4. Stereoselectivity of the PhSeCF₂TMS addition and of the radical cyclization.

as the major diastereomers.¹⁰ A chelated transition state can be claimed for Cu(II)-mediated reactions,^{7d} but is of course ruled out for fluoride-promoted additions. Similar results were observed in the addition of fluoroalkylsilane reagents to other carbohydrate-derived aldehydes by Portella's team.¹¹ The exceptional bulkiness of the postulated hypervalent fluorosilicon intermediate was invoked by the authors to explain this unusual selectivity. In the absence of relevant calculation studies regarding such reactions, a transition state similar to Portella's is therefore proposed in Scheme 4. It accounts for the observed selectivity and allows the minimization of steric interactions despite an unusual *gauche* conformation.

In summary, we have devised a general synthetic route to difluorinated carbocyclic 5-deoxypentofuranose analogues which should be applicable to the preparation of pentofuranose and nucleoside surrogates. The sequence involves an addition of PhSeCF₂TMS to carbohydrate-derived aldehydes featuring a terminal double bond followed by a reductive 5-*exo*-trig radical cyclization. Several extensions of this work are currently under investigation. A similar sequence using *tert*-butanesulfinylimines derived from aldehydes **V** (Scheme 1) could for example allow us to control at will the configuration of the pseudo-anomeric center. The phenylselenyl group transfer radical cyclization of the same substrates and the reductive 5-*exo*-dig radical cyclization of similar precursors featuring a terminal triple bond are also studied. These last strategies would indeed provide access to pentofuranose and nucleoside analogues. Results in these areas will be reported in due course.

Acknowledgments

We thank the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and the Région Haute-Normandie for a PhD grant to G.F. We also thank Dr. Pedro Lameiras, Sophie Guillard, and Pr. Hassan Oulyadi (LRMN, COBRA UMR 6014, Mont Saint-Aignan, France) for the NOESY experiments.

References and notes

- Agrofoglio, L. A.; Challand, S. R. *Acyclic, Carbocyclic and L-Nucleosides*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1998; (b) Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229–9272; (c) Ferrero, M.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4319–4348.
- (a) Meier, C.; Knispel, T.; Marquez, V. E.; Siddiqui, M. A.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1615–1624; (b) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; (c) Wang, J.; Jin, Y.; Rapp, K. L.; Bennett, M.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3736–3748. and references cited therein.
- For the synthesis of fluorinated carbocyclic analogues of deoxypentofuranoses, see: (a) Barth, F.; O-Yang, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5873–5876; (b) Arnone, A.; Bravo, P.; Cavicchio, G.; Frigerio, M.; Viani, F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8523–8540; (c) Yang, Y.-Y.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4257–4259.
- For the synthesis of fluorinated carbocyclic analogues of hexopyranoses, see: (a) Jiang, S.; Singh, G.; Batsanov, A. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3873–3877; (b) Audouard, C.; Fawcett, J.; Griffith, G. A.; Kérourédan, E.; Miah, A.; Percy, J. M.; Yang, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4269–4272; (c) Deleuze, A.; Menozzi, C.; Sollogoub, M.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6680–6683; (d) Sardinha, J.; Guieu, S.; Deleuze, A.; Fernández-Alonso, M. C.; Rauter, A. P.; Sinaÿ, P.; Marrot, J.; Jiménez-Barbero, J.; Sollogoub, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1689–1703; (e) Sardinha, J.; Rauter, A. P.; Sollogoub, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5548–5550.
- (a) Moreno, B.; Quehen, C.; Rose-Hélène, M.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2477–2480; (b) Poulain, F.; Serre, A.-L.; Lalot, J.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2435–2438; (c) Poulain, F.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1803–1805. and references cited therein.
- (a) Paquette, L. A.; Bailey, S. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 7849–7856; (b) Hansen, F. G.; Bundgaard, E.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10139–10142; (c) Uenishi, J.; Ohmiya, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7011–7022; (d) Moutel, S.; Shipman, M.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 487–491.
- For the addition to aromatic or poorly functionalized aliphatic aldehydes, see: (a) Qin, Y.-Y.; Qiu, X.-L.; Yang, Y.-Y.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9040–9043; (b) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G. J. *Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 527–532; (c) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Shibata, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1337–1340; (d) Mizuta, S.; Shibata, N.; Ogawa, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Chem. Commun.* **2006**, 2575–2577; (e) Pohmakotr, M.; Boonkitpattarakul, K.; Ieawsuwan, W.; Jarussophon, S.; Duangdee, N.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5973–5985; (f) Pohmakotr, M.; Panichakul, D.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9429–9436.
- For the cyclization of difluoromethyl radicals, see: (a) Cavicchio, G.; Marchetti, V.; Arnone, A.; Bravo, P.; Viani, F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9439–9448; (b) Morikawa, T.; Kodama, Y.; Uchida, J.; Takano, M.; Washio, Y.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8915–8926; (c) Buttle, L. A.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3995–3998; (d) Arnone, A.; Bravo, P.; Frigerio, M.; Viani, F.; Cavicchio, G.; Crucianelli, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3459–3466; (e) Qin, Y.-Y.; Yang, Y.-Y.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Synthesis* **2006**, 1475–1479; (f) Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2489–2492.
- (a) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100; (b) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959–974; (c) Bar, G.; Parsons, A. F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 251–263.
- The addition of fluoroalkylsilane reagents to α -chiral aldehydes is often poorly diastereoselective except for α -dibenzylaminoaldehydes for which a Felkin selectivity is observed: (a) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1558–1566; (b) Liu, J.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1605–1608.
- Lavaire, S.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 213–226.



Synthesis of difluorinated carbocyclic analogues of 5-deoxypentofuranoses and 1-amino-5-deoxypentofuranoses: en route to fluorinated carbanucleosides

Gaëlle Fourrière, Nathalie Van Hijfte, Jérôme Lalot, Guy Dutech, Bruno Fragnet, Gaël Coadou, Jean-Charles Quirion, Eric Leclerc*

Université et INSA de Rouen, CNRS, UMR 6014 C.O.B.R.A.–IRCOF, 1 rue Tesnière, 76821 Mont Saint-Aignan Cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 November 2009

Received in revised form 25 February 2010

Accepted 22 March 2010

Available online 27 March 2010

Keywords:

Nucleosides

Carbasugars

Fluorine

Radical cyclization

ABSTRACT

The synthesis of difluorinated carbocyclic analogues of 5-deoxypentofuranoses and 1-amino-5-deoxypentofuranoses is described. The sequence involves an addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ to carbohydrate-derived aldehydes or their corresponding *tert*-butanesulfinylimines followed by a radical cyclization. Optimized conditions for the $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ addition to α -chiral aldehydes have been disclosed and its unusual diastereoselectivity is discussed. Application of the sequence using Ellman's auxiliary allows a more direct access to 1-aminopentose analogues with a complete control of the pseudo-anomeric center configuration.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Although being a long-standing strategy, the development of new nucleoside analogues is still a productive approach for the development of antitumoral or antiviral agents. Indeed, these agents may act as inhibitors of various enzymes involved in the cell or viral replication processes. Depending on their degree of phosphorylation, inhibition of thymidilate synthetase, ribonucleotide reductase or DNA polymerases may occur, these nucleoside analogues acting either as competitive inhibitors or alternate substrates.¹ Analogues possessing a standard sugar backbone ($X=\text{O}$, Fig. 1) but including modifications either on the base or in the backbone substitutions gave rise to several powerful anticancer or antiviral drugs (5-fluorouracil, gemcitabine, azidothymidine, zalcitabine). On the other hand, carbocyclic nucleosides ($X=\text{CH}_2$, Fig. 1) have acquired in recent years a growing importance in this field, leading to the discovery of several lead compounds (entecavir, abacavir, aristeromycin).² Unfortunately, all these compounds may suffer from a lack of selectivity or bioavailability (and thus from a certain toxicity) and the need for new analogues with greater activities and/or lowered side effects has therefore increased.

The fluorination of various positions on the base or on the pentose backbone has been widely studied. 5-Fluorouracil (5-FU) or prodrugs delivering 5-FU (Floxuridine, Capecitabine,...) are, for example,

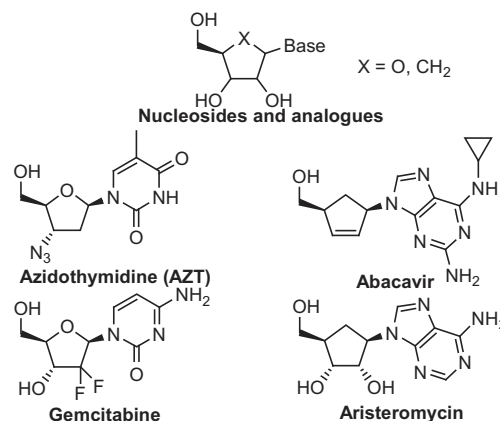
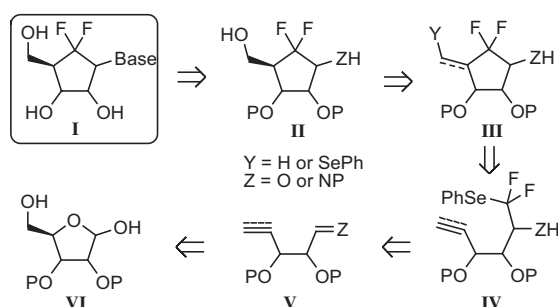


Figure 1. Nucleoside and carbanucleoside drugs.

widely used as antitumoral agents. The replacement of the hydroxy group in 2-position of the sugar backbone is also known to slow down the metabolic cleavage of the *N*-glycosidic bond and gave rise to efficient drugs (gemcitabine, clorofarabine).³ However, the synthesis of CF_2 -carbocyclic nucleosides **1**, in which the intracyclic oxygen atom is replaced by a CF_2 group, is only scarcely described and no general method for their preparation is provided (Scheme 1).^{4,5} The strong electronegativity and the small size of the fluorine atoms

* Corresponding author. Tel.: +33 235522901; e-mail address: eric.leclerc@insa-rouen.fr (E. Leclerc).

could however impart to these surrogates better mimicking abilities than an apolar CH_2 group.^{3b} Our current interest in the synthesis of CF_2 -glycosides prompted us to devise a synthetic plan for the preparation of such fluorocarbocyclic analogues of pentoses and nucleosides.⁶ Our aim was to develop a general strategy allowing the synthesis of **II** for various carbohydrate series using the same reaction sequence. Our approach, as displayed on Scheme 1, is based on the use of difluorocyclopentane **III** as the key intermediate. Compounds of type **III** feature an exocyclic double bond and a phenylselenanyl methyl moiety at C-5, which would allow the introduction of the hydroxy group. This intermediate would be obtained through a 5-*exo* radical cyclization of a difluoromethyl radical onto a double or triple bond, through an atom-transfer or reductive process. The radical precursor **IV** would be readily prepared by addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ on the pentose-derived aldehyde or its corresponding *tert*-butanesulfinyl-imine **V**.



Scheme 1. General retrosynthetic scheme.

Our first efforts focused on the achievement of a diastereoselective addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ to easily prepared carbohydrate-derived aldehydes featuring an exocyclic double bond and on the validation of our strategy through a reductive radical cyclization leading to 5-deoxypentose analogues. First results were disclosed in a preliminary communication and we wish to present herein a full and detailed report of this study, which also include additional examples, the addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ to *tert*-butanesulfinylimines and the subsequent radical cyclization of the adducts.⁷

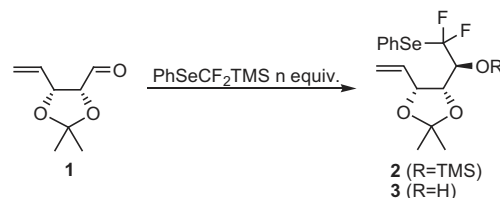
2. Results and discussion

2.1. Addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ to aldehydes

Aldehyde **1** was prepared according to a literature procedure involving a Zn-promoted reductive elimination of a D-ribose-derived iodide.⁸ The addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ to this substrate was examined using various conditions reported in the literature (Table 1). If the fluoride-promoted addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ to aromatic aldehydes is well established,⁹ the use of easily enolizable α -chiral aldehydes is poorly documented. Our first attempts were direct applications of the method described by Qing using a catalytic amount of TBAF in THF.^{9a} If addition products **2** and **3** were indeed isolated using this method (Table 1, entry 1), a significant amount of by-products resulting from the base-promoted enolization of the aldehyde were also detected. Lowering the reaction temperature or the amount of TBAF did not improve this result. We thus turned our attention to a Lewis acid-based method, which was recently reported.^{9d} The use of $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$ as an activator indeed allowed us to isolate **2** as the sole product, but in moderate yield and diastereoselectivity (Table 1, entry 2). The use of TMAF as the promoter in CH_2Cl_2 at low temperature eventually led to **2** in higher yield and with an acceptable diastereoselectivity (Table 1, entry 3).^{9c} No by-products were detected despite the large excess of nucleophile

(3 equiv) and of fluoride source (3 equiv), which were first required to complete the reaction at -78°C . These amounts were efficiently reduced to 1.5 equiv and 1 equiv, respectively (Table 1, entry 4). However, a mixture of the TMS ether **2** and of the free alcohol **3** is obtained in that case.

Table 1
Optimization of the addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$



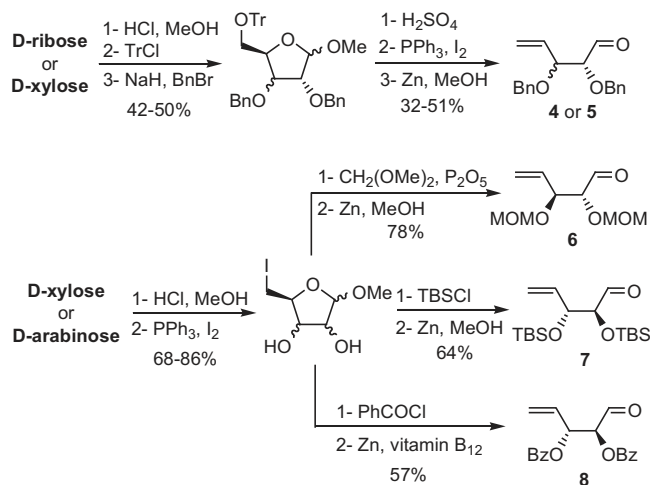
Entry	<i>n</i>	Conditions	2 ^a (%)	3 ^a (%)	dr ^b
1	1	TBAF 0.1 equiv, THF, -20°C	26	27	9:1
2	2.5	$\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$ 0.1 equiv, DMF, rt	47	—	7:3
3	3	TMAF 3 equiv, DCM, -78°C	58	—	8:2
4	1.5	TMAF 1 equiv, DCM, -78°C	36	27	8:2

TBAF=tetrabutylammonium fluoride; dppe=1,2-bis(diphenylphosphino)ethane; TMAF=tetramethylammonium fluoride.

^a Isolated yields.

^b Diastereomeric ratios for **2**, estimated from the ^1H or ^{19}F NMR spectra of the crude mixture.

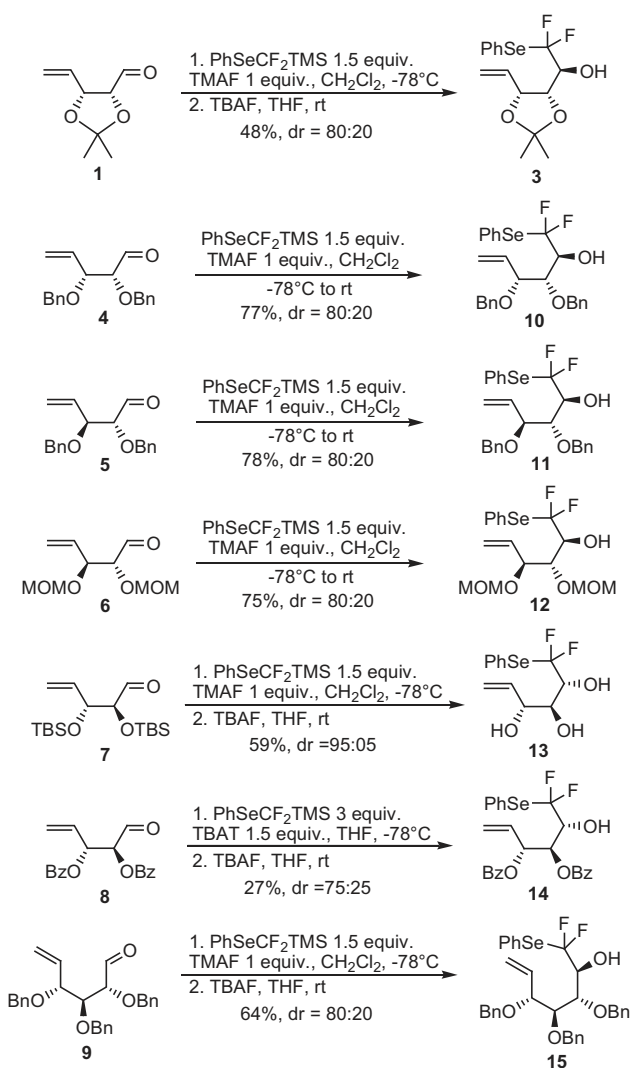
TMAF thus appeared as the appropriate mediator for this reaction and we decided to apply this method to a wide range of aldehydes obtained from various carbohydrates and diversely protected. Aldehydes **4–9** were thus prepared using procedures from the literature or slight modifications of the reported syntheses, which always involved a Zn-promoted reductive elimination of a carbohydrate-derived iodide as the key-step (Scheme 2).¹⁰



Scheme 2. Preparation of aldehydes **4–9**.

The addition of $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ was then examined on each of these substrates. The use of only a slight excess of reagents requires a two-step procedure to convert the isolated OH/OTMS mixture to the free alcohol **3** (Scheme 3). Worthy of note is the fact that, for benzyl- or MOM-protected aldehydes such as **4–6**, a warm-up to rt is sufficient to afford alcohols **10–12** in high yield. The TBS-protected arabinose derivative **7** led to the fully deprotected addition product **13** in appreciable yield thanks to the two-step procedure mentioned earlier. One exception to the TMAF-mediated reaction is the benzoyl-protected arabinose derivative **8**. The addition product **14** could

indeed be isolated only in low yield and using TBAT as the fluoride source (Scheme 3), indicating that the electrophilicity of such protecting groups was inappropriate in this reaction. Finally, the glucose-derived aldehyde **9** could be also converted to alcohol **15** thanks to the two-step procedure.¹¹ Diastereomeric ratios (estimated from ¹H or ¹⁹F NMR spectra of the crude mixture) were always in the 80:20 range, except for the TBS-protected aldehyde **7** for which an almost complete diastereoselectivity is observed. The relative configuration of each major diastereomer, which is displayed on Scheme 2 was not determined at that stage.

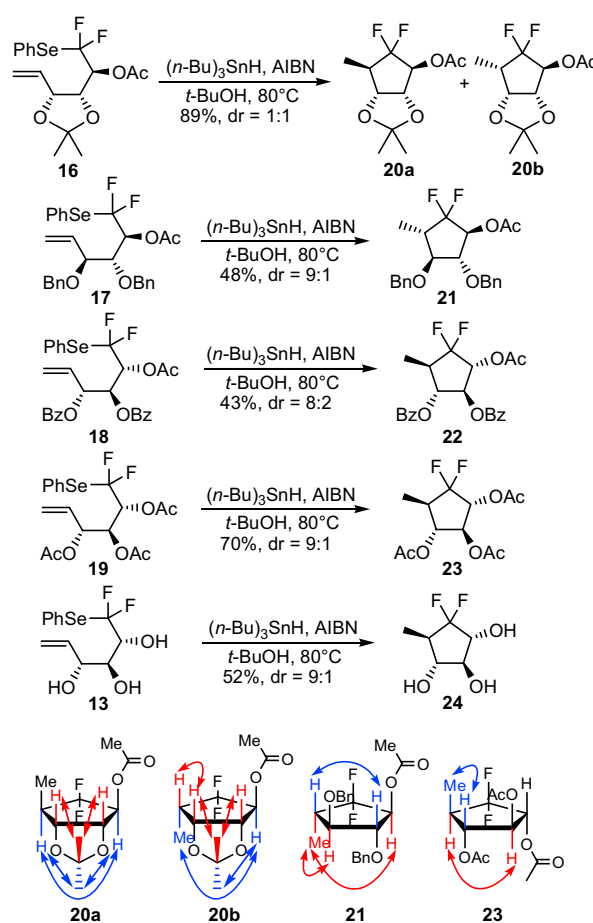


Scheme 3. Addition of PhSeCF₂TMS under optimized conditions.

2.2. Radical cyclization

Having in hands several precursors, we then investigated the crucial 5-*exo-trig* radical cyclization. A classical, reductive tin hydride-mediated cyclization was first performed as it would allow us to demonstrate our synthetic strategy.^{4a,4b,12} Moreover, the 5-deoxypentose analogues, which would be obtained from such a reaction, if less valuable than the exact analogues, remain interesting original structures with only few precedents in the literature. Compounds **3**, **11**, **13**, and **14** obtained from the addition reactions were thus acetylated and engaged in reductive radical cyclizations (Scheme 4). Complete conversion of the starting material was generally observed within 2 h and cyclized compounds **20–24** were obtained in moderate to high yields. No direct reduction

of the substrate was ever observed, which could have explained the moderate yields obtained for **21**, **22**, and **24**. The reaction conditions appeared compatible with all the protecting groups, which were tested (esters, ethers, and acetonide). Not surprisingly, the cautious acetylation of the free hydroxy groups from **3**, **11**, **13**, and **14** proved unnecessary, as illustrated by the successful cyclization of the unprotected arabinose derivative **13** (Scheme 4). The diastereoselectivity of the reaction (estimated from ¹H or ¹⁹F NMR spectra of the crude mixture) is strongly dependant on the substrate (vide infra). Finally, a 6-*exo-trig* radical cyclization of compound **15** was also attempted but the cyclized compound was obtained only in low yield and with a low purity.



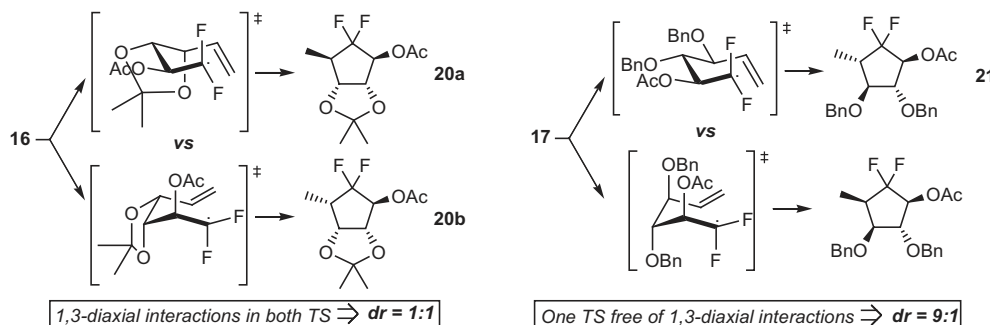
Scheme 4. Synthesis of the 5-deoxypentose CF₂-carbocyclic analogues.

Compound **21** was deacetylated and subjected to a Mitsunobu reaction using *N*³-benzoylthymine as the nucleophile.^{4d} Disappointingly, the expected pseudo-nucleoside could not be obtained from this reaction on a sterically hindered substrate.

2.3. Stereochemical outcome of the addition and cyclization reactions

The relative configurations of the cyclized compounds **20**, **21**, and **23** were easily determined thanks to NOESY NMR experiments and the configuration of **22** and **24** was deduced from these results (Scheme 4: the colored arrows stand for the observed NOESY correlations). This work provided answers to the stereochemical outcome of both the PhSeCF₂TMS addition and the radical cyclization. The latter proceeds according to the well-known Beckwith–Houk

transition state.¹³ A strong diastereoselectivity was therefore observed in the reaction of the xylose and arabinose derivatives **17** and **19** for which an ‘all equatorial’ transition state is possible (Scheme 5). On the other hand, an equimolar mixture of the two



Scheme 5. Stereoselectivity of the radical cyclization.

C-5 epimers **20a** and **20b** was obtained from the ribose derivative **16**. Both transition states leading to these compounds indeed suffer from at least one non-bonding 1,3-diaxial interaction (Scheme 5).

The stereochemical outcome of the addition of PhSeCF₂TMS to aldehydes **1** and **4–9** was less expected. *anti*-Felkin adducts are indeed obtained as the major diastereomers whereas the addition of fluoroalkylsilane reagents to α -chiral aldehydes is often poorly diastereoselective except for α -dibenzylaminoaldehydes for which a Felkin selectivity is observed.¹⁴ If a chelated transition state can be considered for the reactions promoted by Cu(OAc)₂ and dppe (Table 1, entry 2), such a model is irrelevant regarding the fluoride-promoted additions. However, Portella's group observed similar results in the addition of fluoroalkylsilane reagents to other highly functionalized carbohydrate-derived aldehydes.¹⁵ These authors suggested that the unusual bulkiness of the postulated hypervalent fluorosilicon intermediate and of the electrophile could give rise to non-classical transition states. The models grounded on stabilizing hyperconjugation, either from the Anh/Eisentein or Cieplak interpretation, imply conformations, which might indeed be disfavored due to the steric hindrance of both partners (Fig. 2).¹⁶ Two transition states are therefore proposed, which account for the observed selectivity and allow the minimization of steric interactions (Fig. 2). **A** is a Felkin model in which the bulky substituent takes the place of the electronegative one.¹⁷ This conformation has been determined to be the most stable one from an energy minimization study of aldehyde **7** performed using the Discover/Insight II software (Fig. 2). However, reasoning on the most stable conformation of the substrate might be misleading for reactions on highly flexible aldehydes. Alternatively, transition state **B**, which is similar to the one proposed by Portella, clearly minimizes the steric hindrance despite an unusual *gauche* conformation. Moreover, the relative orientations of the C–OR bond and the incoming nucleophile offer supplemental stabilization thanks to dipole moment minimization.¹⁸

2.4. Addition of PhSeCF₂TMS to *tert*-butanesulfinylimines and cyclization

In order to provide a more direct access to nucleoside analogues and to control at will the configuration of the pseudo-anomeric center, a similar sequence was performed on *tert*-butanesulfinylimines **26** and **30** (Scheme 6). The addition of PhSeCF₂TMS proceeded smoothly according to the procedure developed by Hu, using TBAT as a promoter.^{12f} A mismatched diastereoselectivity (dr=83:17) was observed in the case of **26** and the matched case was obtained for **30** (dr >98:02, only one diastereomer detected in

the ¹H and ¹⁹F NMR spectra of the crude mixture). It has been unambiguously demonstrated, thanks to a simple hydrolytic cleavage of the sulfinamide group, that the C-2 configuration of each major diastereomer was exclusively controlled by the chiral

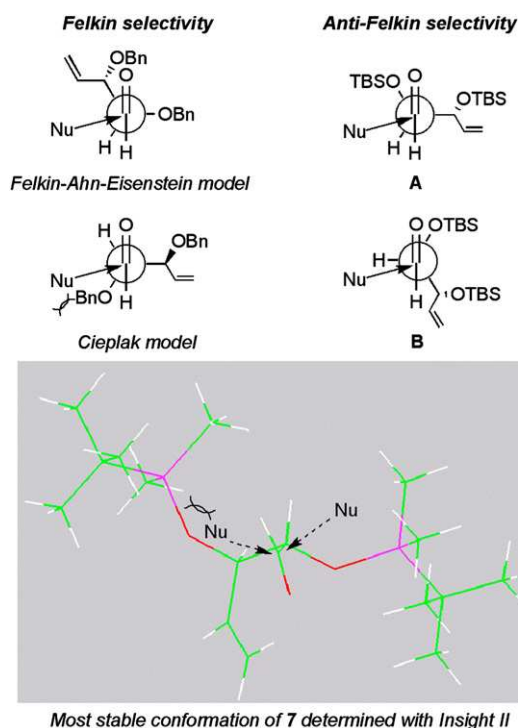
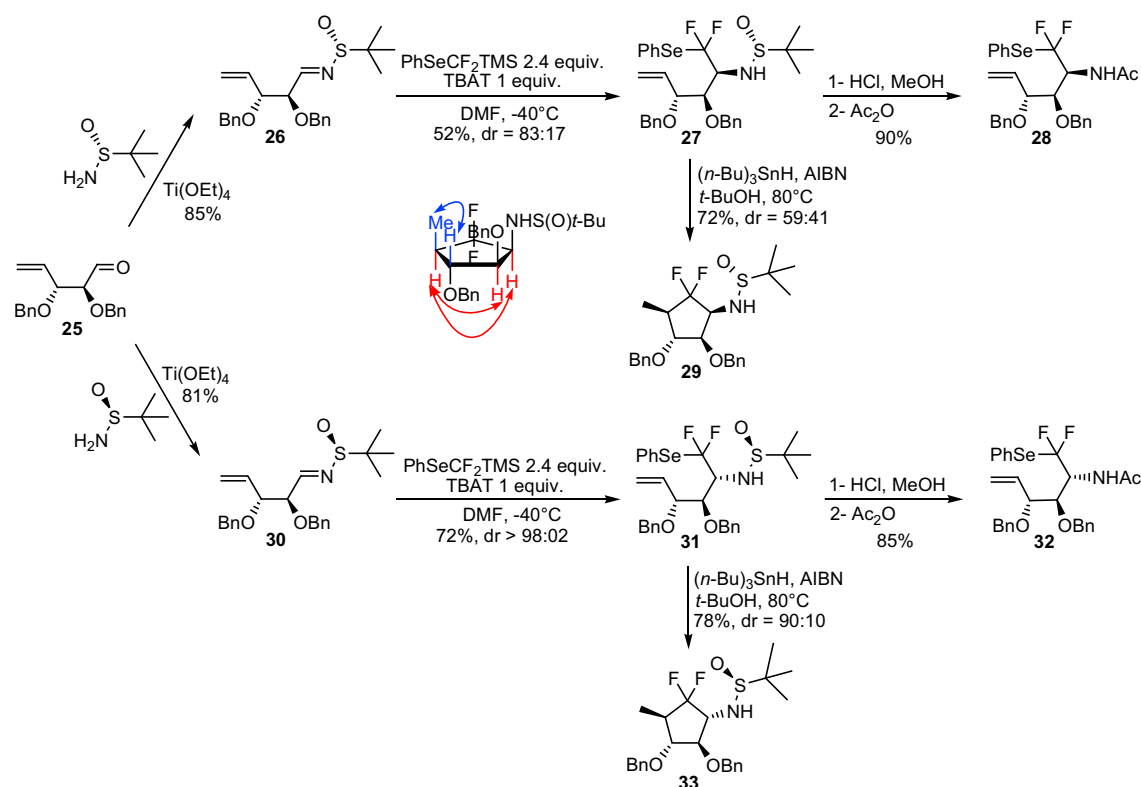


Figure 2. Diastereoselectivity of the PhSeCF₂TMS addition.

auxiliary. Indeed, acetamides **28** and **32** displayed different ¹H, ¹³C, and ¹⁹F NMR data, indicating they were diastereomers, which could only differ by their C-2 configuration. Moreover, the observed match/mismatch cases were in agreement with what could be predicted from the literature.^{12f,19} Indeed, the stereochemical outcome of nucleophilic additions using this chiral auxiliary is well established and, when confronted to the selectivity that we previously observed for the corresponding aldehydes, implies a matched diastereoselectivity for **30**. The reductive radical cyclization of addition products **27** and **31** afforded the corresponding 5-deoxypentofuranose analogues **29** and **33** in good yield. The relative configuration of **29** was again determined thanks to NOESY correlations and the predicted stereoselectivity for the PhSeCF₂TMS addition was thus confirmed. Signal overlaps in the ¹H NMR spectrum of **33** did not allow us to draw conclusions from NOESY experiments. However, if the change of C-2 configuration is admitted,



Scheme 6. Addition to sulfinylimines and cyclization.

the depicted relative configuration for **33** can be deduced from the high selectivity of the radical cyclization. Indeed, in that case, a transition state placing all substituents in pseudo-equatorial position is possible, leading to **33** with the represented C-5 configuration. This assumption is confirmed by the low diastereoselectivity obtained for the cyclization of **27**, in which the C-2 configuration requires to place at least one substituent in pseudo-axial position for both possible transition states.

An attempt was made to convert compound **33** to the corresponding pyrimidyl nucleoside using a known procedure.^{4c} After cleavage of the sulfinyl auxiliary, the free amine function was allowed to react with 3-ethoxy-2-propenoyl isocyanate. Unfortunately, no reaction occurred, which might be due to the steric hindrance and weak nucleophilicity of this substrate.

3. Conclusion

An efficient preparation of difluorinated carbocyclic 5-deoxypentofuranose and 1-amino-5-deoxypentofuranose analogues has thus been carried out. The synthetic pathway involves an addition of PhSeCF₂TMS to carbohydrate-derived aldehydes or *tert*-butane-sulfinylimines featuring a terminal double bond followed by a reductive 5-*exo-trig* radical cyclization. The PhSeCF₂TMS addition exhibited an interesting, though unusual, diastereoselectivity and the use of Ellman's auxiliary appeared to be the method of choice for a rapid access to 1-aminopentose analogues with a total control of the pseudo-anomeric center. An efficient method for a future synthesis of pentofuranose and nucleoside surrogates has been secured thanks to this study. Indeed, performing a similar sequence using a phenylselenyl group transfer radical cyclization with the same substrates or a reductive 5-*exo-dig* radical cyclization of similar precursors featuring a terminal triple bond should allow us to achieve this goal. More work devoted to the conversion of the carbasugars to nucleoside analogues should also be performed.

These strategies are currently under investigation and results in this area will be reported in due course.

4. Experimental

4.1. General

All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. Dry THF, DMF, or CH₂Cl₂ were obtained by drying over Na/benzophenone (THF) or barium oxide (DMF) or P₂O₅ (CH₂Cl₂) and distillation. All reagents were purchased from commercial sources and used without further purification. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on 0.25 mm silica gel plates using UV light as a visualizing agent and an ethanolic solution of phosphomolybdic acid, *p*-anisaldehyde or potassium permanganate, and heat as developing agents. Chromatographic purifications were carried out using silica gel columns (60, particle size 0.040–0.063 mm or 0.070–0.200 mm) or automated equipment with pre-packed silica cartridges. ¹H NMR, ¹³C NMR, and ¹⁹F NMR spectra were recorded on a 300 MHz instrument and calibrated using residual undeuterated solvent as an internal reference. The NOESY experiments were recorded on a 400 or 500 MHz instrument. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quadruplet, m=multiplet, app=apparent. Mass spectrometry (MS) experiments were performed using electrospray ionization (ESI). IR spectra were recorded on an FT-IR spectrometer. Optical rotations were measured at 20 °C and with λ=589 nm; concentrations are expressed in cg mL⁻¹.

4.2. (2S,3R,4R)-3,4-O-Isopropylidene-1,1-difluoro-1-phenylselenanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (**3**)

To a solution of aldehyde **1** (1.11 g, 3.74 mmol) and PhSeCF₂TMS (1.57 g, 5.60 mmol, 1.5 equiv), with suspended MS 4 Å, in dry

CH_2Cl_2 (20 mL) at -78°C was added TMAF (350 mg, 3.74 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1 h. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/AcOEt (97:3) as eluent to afford the desired addition product as its TMS ether (1.62 g, 63%). To a solution of this mixture of diastereomers (400 mg, 0.92 mmol) in dry THF was added a solution of TBAF (1 M in THF, 1.1 mL, 1.2 equiv). The mixture was then stirred at rt for 1 h. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:05 then 90:10) as eluent to afford the separated (2*S*,3*R*,4*R*) (**3**) and (2*R*,3*R*,4*R*) diastereomers (215 mg and 40 mg, respectively, 76% overall) as yellow oils. $R_f=0.52$ (20% AcOEt in cyclohexane). $[\alpha]_D^{+25} +3.4$ (c 1.1, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, 2H, Ar), 7.44–7.30 (m, 3H), 5.94 (ddd, $J=17.8, 10.1, 8.1$ Hz, 1H), 5.40–5.27 (m, 2H), 4.71 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.85 (dt, $J=14.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ –79.1 (dd, $J=210.1, 8.0$ Hz, 1F), –82.2 (dd, $J=210.5, 15.1$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 133.9, 129.7, 129.4, 127.3 (t, $J=300.7$ Hz), 124.0, 120.9, 109.8, 79.7, 74.4 (d, $J=3.4$ Hz), 72.2 (t, $J=24.7$ Hz), 26.9, 24.7. IR (neat) ν_{max} 3411, 3060, 2988, 2924, 2851, 1713, 1580 cm^{-1} . MS (ESI $^+$): $m/z=381.93$ ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_3\text{Se}$: C, 49.60; H, 4.99. Found: C, 49.39; H, 4.78.

4.3. (2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis(*O*-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (**10**)

To a solution of aldehyde **4** (1.11 g, 3.74 mmol) and $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ (1.57 g, 5.60 mmol, 1.5 equiv), with suspended MS 4 Å, in dry CH_2Cl_2 (20 mL) at -78°C was added TMAF (350 mg, 3.74 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1 h 30 min, warmed up to -40°C for 1 h and then to rt for 1 h. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography using cyclohexane/AcOEt (98:2) as eluent afforded the pure (2*S*,3*R*,4*R*) diastereomer **10** and a mixture of the (2*S*,3*R*,4*R*) and (2*R*,3*R*,4*R*) diastereomers (1.460 g overall, 77%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.35 (m, 13H), 5.87 (ddd, 1H, $J=16.5, 11.0, 7.3$ Hz), 5.43 (m, 2H), 4.66 (m, 3H), 4.38 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.99 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 3.88 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 3.36 (d, 1H, $J=9.5$ Hz). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ –76.68 (dd, $J=215.8, 10.3$ Hz), –78.55 (dd, $J=215.7, 11.5$ Hz). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 135.3, 128.5, 127.7 (t, $J=299.7$ Hz), 124.2 (d, $J=2.3$ Hz), 120.8, 80.3, 77.6 (d, $J=2.2$ Hz), 74.4, 72.8 (dd, $J=23.0, 3.0$ Hz), 70.9. MS (ESI $^+$): $m/z=522.1$ ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$).

4.4. (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-Bis(*O*-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (**11**)

The same procedure was applied to **5** (1.1 g, 3.7 mmol). Purification by flash column chromatography using cyclohexane/AcOEt (98:2 then 95:5) as eluent afforded the pure (2*S*,3*R*,4*S*) (**11**) and the pure (2*R*,3*R*,4*S*) diastereomers, and a mixture of both (1 g, 155 mg and 310 mg, respectively, 78% overall) as colorless oils. $R_f=0.25$ (5% AcOEt in cyclohexane). $[\alpha]_D^{+25} -14.4$ (c 1.1, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.62–7.37 (m, 13H), 5.90 (ddd, $J=16.4, 11.3, 7.7$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.44 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J=48.1, 10.4$ Hz, 2H), 4.61 (dd, $J=66.2, 11.9$ Hz, 1H), 4.28–4.06 (m, 3H), 3.50 (d, $J=10.1$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ –79.9 (dd, $J=208.8, 7.5$ Hz, 1F), –83.1 (dd, $J=208.8, 15.5$ Hz, 1F). ^{13}C

NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 137.8, 137.6, 134.5, 129.6, 129.3, 128.6 ($\times 2$), 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6 (t, $J=298.9$ Hz), 124.1, 121.0, 81.8, 76.9 (d, $J=1.7$ Hz), 74.9, 72.7 (t, $J=23.9$ Hz), 70.9. IR (neat) ν_{max} 3521, 3063, 3032, 2870, 1579 cm^{-1} . MS (ESI $^+$): $m/z=522.1$ ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$). HRMS (CI $^+$) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{O}_3\text{Se}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 505.1094, found 505.1093.

4.5. (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-Bis(*O*-methoxymethyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (**12**)

The same procedure was applied to **6** (0.885 g, 4.3 mmol). Purification by column chromatography (10% EtOAc in cyclohexane) afforded the pure (2*S*,3*R*,4*S*) diastereomer (**12**) and a mixture of the (2*S*,3*R*,4*S*) and (2*R*,3*R*,4*S*) diastereomers (1.341 g overall, 75%). $R_f=0.33$ (20% AcOEt in cyclohexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52–7.48 (m, 2H), 7.21–7.12 (3H, m), 5.62 (ddd, $J=16.7, 10.3, 7.8$ Hz, 1H), 5.17–5.08 (m, 2H), 4.61–4.34 (m, 8H), 4.07–4.01 (m, 1H), 3.98–3.86 (m, 1H), 3.82–3.78 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (s, 3H). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ –77.7 (dd, $J=207.7, 6.9$ Hz, 1F), –84.2 (dd, $J=207.7, 17.2$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 134.0, 129.3, 127.5 (t, $J=298.9$ Hz), 120.1, 98.2, 94.3, 77.6, 75.7, 72.2 (dd, $J=26.1, 22.7$ Hz), 56.8, 55.9. MS (ESI $^+$): $m/z=435.1$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_5\text{Se}$: C, 46.72; H, 5.39. Found: C, 46.68; H, 5.38.

4.6. (2*R*,3*S*,4*R*)-1,1-Difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene-2,3,4-triol (**13**)

To a solution of aldehyde **7** (1.69 g, 4.9 mmol) and $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ (2.06 g, 7.40 mmol, 1.5 equiv), with suspended MS 4 Å, in dry CH_2Cl_2 (150 mL) at -78°C was added TMAF (459 mg, 4.90 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1 h. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The collected organics were then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. To a solution of the obtained crude residue in dry THF (20 mL) was added a solution of TBAF (1 M in THF, 12.3 mL, 5 equiv). The mixture was stirred at rt for 1 h and water was added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash column chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1) as eluent to afford the pure (2*R*,3*S*,4*R*) diastereomer **13** and a mixture of the (2*R*,3*S*,4*R*) and (2*S*,3*S*,4*R*) diastereomers (146 mg and 233 mg, respectively, 59% over two steps) as white solids. $R_f=0.36$ (4% MeOH in CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{+25} -9.9$ (c 1.2, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J=7.78$ Hz, 2H), 7.45–7.31 (m, 3H), 5.81 (ddd, $J=17.4, 10.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=32.2$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=25.4$ Hz, 2H), 4.25–4.11 (m, 1H), 3.91 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.71 (br s, 1H), 3.34 (br s, 1H), 2.99 (br s, 1H). ^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3) δ –78.7 (dd, $J=211.2, 10.4$ Hz, 1F), –81.9 (dd, $J=213.3, 14.5$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 136.1, 135.9, 129.9, 129.5, 127.3 (t, $J=300.5$ Hz), 123.9, 120.6, 119.9, 74.6, 73.6 (t, $J=24.6$ Hz), 70.9 (d, $J=2.4$ Hz). IR (neat) ν_{max} 3504, 3154, 2844, 1955, 1881, 1646, 1580 cm^{-1} . GC–MS: $m/z=341.9$ ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3\text{Se}$: C, 44.59; H, 4.37. Found: C, 44.77; H, 4.25.

4.7. (2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-Bis(*O*-benzoyl)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-en-2,3,4-triol (**14**)

To a solution of aldehyde **8** (1.75 g, 5.40 mmol) and $\text{PhSeCF}_2\text{TMS}$ (4.52 g, 16.19 mmol, 3 equiv), with suspended MS 4 Å, in dry THF (200 mL) at -78°C was added TBAT (4.37 g, 8.10 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 1 h. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. To a solution of this crude product in dry THF (30 mL) was added

a solution of TBAF (1 M in THF, 2.6 mL, 1.2 equiv) and the mixture was stirred at rt for 1 h. Water was then added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:5 then 9:1) as eluent to afford the pure (2R,3S,4R) (**14**) and the pure (2S,3S,4R) diastereomers and a mixture of both (384 mg, 17 mg and 200 mg, respectively, 27% overall, over two steps) as pale orange solids. *R*_f=0.16 (10% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D^{25} +39.9$ (c 1.5, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (q, *J*=7.4 Hz, 4H), 7.67 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.43–7.29 (m, 7H), 5.97–5.85 (m, 3H), 5.57 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 5.40 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.28 (dt, *J*=16.9, 8.6 Hz, 1H), 3.15 (d, *J*=10.1 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –79.4 (dd, *J*=213.2, 8.2 Hz, 1F), –83.8 (dd, *J*=215.7, 14.1 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 165.4, 137.7, 133.7, 133.5, 131.8, 130.0, 129.7, 129.6, 129.5, 128.7 (2C), 126.5 (t, *J*=300.3 Hz), 123.5, 122.3, 74.5, 73.0 (t, *J*=25.4 Hz), 70.7 (2C). IR (neat) $\nu_{\max}$ 3475, 3063, 1733, 1713, 1601 cm^{–1}. MS (ESI⁺): *m/z*=549.93 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd for C₂₆H₂₂F₂O₅Se: C, 58.76; H, 4.17. Found: C, 58.80; H, 4.13.

4.8. (2S,3R,4S,5R)-3,4,5-Bis(O-benzyl)-1,1-difluoro-1-phenylselenanyl-hept-6-en-2,3,4-tetraol (**15**)

The same two-step procedure used for **1** was applied to aldehyde **9**. Purification by flash column chromatography using cyclohexane/AcOEt (98:2 then 95:5) as eluent afforded the major (2S,3R,4S,5R) diastereomer **15** and a mixture of the (2S,3R,4S,5R) and (2R,3R,4S,5R) diastereomers (63% yield overall). *R*_f=0.29 (10% AcOEt in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.32–7.21 (m, 2H), 5.89 (ddd, *J*=17.5, 10.6, 7.2 Hz, 1H), 5.27 (m, 2H), 4.76–4.57 (m, 5H), 4.34 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.15–3.95 (m, 3H), 3.38 (d, *J*=9.4 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –77.5 (dd, *J*=207.3, 6.2 Hz, 1F), –82.8 (dd, *J*=207.3, 16.5 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 137.7, 137.5, 137.3 (2C); 134.71, 129.3–127.7 (m, 7C), 127.3 (t, *J*=300.0 Hz); 118.9, 81.4, 79.1, 75.6 (d, *J*=2.7 Hz), 74.9, 74.5 (2C), 72.5 (t, *J*=25.0 Hz), 70.4. MS (ESI⁺): *m/z*=642.20 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd for C₂₆H₂₂F₂O₅Se: C, 65.49; H, 5.50. Found: C, 65.51; H, 5.46.

4.9. (2S,3R,4R,5R)- and (2S,3R,4R,5S)-2-O-Acetyl-3,4-O-isopropylidene-1,1-difluoro-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (**20a** and **20b**)

To a solution of **16** (324 mg, 0.80 mmol) in *t*-BuOH (28 mL) was added AIBN (39 mg, 0.02 mmol, 0.3 equiv). The mixture was then degassed, heated at 80 °C, and a degassed solution of Bu₃SnH (320 μ L, 1.20 mmol, 1.5 equiv) in *t*-BuOH (15 mL) was added dropwise via a syringe pump over 45 min. AIBN (39 mg, 0.02 mmol, 0.3 equiv) was added every 30 min until total consumption of the starting material (followed by NMR ¹⁹F), usually within 2 h. The solvent was then evaporated and the crude residue was purified by flash chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:5 then 9:1) as eluent to afford the pure (2S,3R,4R,5S) (**20b**) and the pure (2S,3R,4R,5R) (**20a**) diastereomers, and a mixture of both (70 mg, 85 mg and 25 mg, respectively, 89% overall) as pale yellow oils. Compound **20a**: *R*_f=0.30 (20% AcOEt in cyclohexane). $[\alpha]_D^{25} +15.4$ (c 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.52–4.46 (m, 1H), 4.30–4.23 (m, 1H), 2.53–2.33 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.19 (d, *J*=7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –106.6 (dt, *J*=237.2, 8.1 Hz, 1F), –122.9 (dt, *J*=237.4, 16.5, 2.8 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 126.4 (dd, *J*=262.2, 256.4 Hz), 113.3, 81.5 (d, *J*=6.9 Hz), 80.7 (d, *J*=6.3 Hz), 78.0 (dd, *J*=27.6, 17.8 Hz), 44.8 (t, *J*=22.0 Hz), 27.1, 24.9, 20.9, 10.3 (d, *J*=5.7 Hz). IR (neat) $\nu_{\max}$ 3490, 2986, 2941, 1761 cm^{–1}. MS (ESI⁺): *m/z*=268.1 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd for C₁₂H₁₄F₂O₃Se: C, 52.80; H, 6.44. Found: C, 52.67; H, 6.51. Compound **20b**: *R*_f=0.20 (20% AcOEt in cyclohexane). $[\alpha]_D^{25} -15.2$

(c 1.5, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.12 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.62 (dt, *J*=6.4, 4.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J*=6.4, 4.5 Hz, 1H), 2.53–2.32 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.18 (d, *J*=7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –112.5 (ddd, *J*=245, 25.3, 9.3 Hz, 1F), –115.8 (dq, *J*=246.2, 4.3 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 126.4 (dd, *J*=262.6, 256.6 Hz), 111.9, 81.3 (d, *J*=4.4 Hz), 78.4 (d, *J*=11.5 Hz), 76.5 (dd, *J*=36.2, 19.2 Hz), 41.9 (t, *J*=21.9 Hz), 26.1, 24.4, 21.0, 5.8 (d, *J*=4.4 Hz). MS (ESI⁺): *m/z*=268.2 ([M+H₂O]⁺).

4.10. (2S,3R,4S,5S)-2-O-Acetyl-3,4-bis(O-benzyl)-1,1-difluoro-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (**21**)

The same procedure was applied to **17** (50 mg; 0.09 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/AcOEt (97:3) as eluent afforded the desired product (17 mg, 48%) as a colorless oil. Only the major (2S,3R,4S,5S) diastereomer **21** was isolated. *R*_f=0.14 (5% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D^{25} +8.8$ (c 1.5, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.24 (m, 10H), 5.18 (dt, *J*=12.9, 2.7 Hz, 1H), 4.74–4.55 (m, 4H), 3.92 (dt, *J*=5.3, 3.8 Hz, 1H), 3.60 (ddd, *J*=9.8, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 2.48–2.26 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –111.7 (ddd, *J*=242.7, 13.1, 10.1 Hz, 1F), –113.5 (ddt, *J*=243.2, 11.0, 3.2 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 138.1, 137.6, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 123.0 (dd, *J*=263.8, 251.7 Hz), 86.3 (d, *J*=2.3 Hz), 84.7 (d, *J*=8.6 Hz), 76.3 (dd, *J*=35.6, 19.5 Hz), 73.1, 72.6, 43.4 (t, *J*=21.8 Hz), 21.0, 9.3 (d, *J*=5.2 Hz). IR (neat) $\nu_{\max}$ 2884, 1755 cm^{–1}. MS (ESI⁺): *m/z*=452.3 ([M+H₂O+2Na+2H]⁺), 426.2 ([M+2H₂O]⁺), 408.2 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd for C₂₂H₂₄F₂O₄: C, 67.68; H, 6.20. Found: C, 67.45; H, 6.22.

4.11. (2R,3S,4R,5R)-2-O-Acetyl-3,4-bis(O-benzoyl)-1,1-difluoro-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (**22**)

The same procedure was applied to **18** (57 mg; 0.10 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:5 then 9:1) as eluent afforded the desired product (18 mg, 43%) as a pale yellow oil and as a mixture of diastereomers. Only the analytical data of the major (2R,3S,4R,5R) diastereomer **22** are provided. *R*_f=0.27 (10% EtOAc in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10–8.01 (m, 4H), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.52–7.38 (m, 4H), 5.62–5.57 (m, 1.5H), 5.48–5.37 (m, 1.5H), 2.80–2.60 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.30 (d, *J*=7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –111.4 (ddd, *J*=243.1, 18.4, 11.7 Hz, 1F), –112.5 (ddq, *J*=243.2, 13.4, 2.1 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 166.0, 165.8, 133.9, 133.8, 133.7, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1, 129.4, 129.2, 128.9, 128.8, 122.6 (dd, *J*=261.2, 254.2 Hz), 79.3 (d, *J*=5.1 Hz), 78.7 (t, *J*=3.0 Hz), 76.3, 76.0, 75.8, 75.6, 74.6 (d, *J*=7.0 Hz), 43.8 (t, *J*=23.7 Hz), 9.6 (d, *J*=5.2 Hz). IR (neat) $\nu_{\max}$ 2982, 1760, 1729, 1602 cm^{–1}. MS (ESI⁺): *m/z*=858.87 ([2M+Na]⁺). Anal. Calcd for C₂₂H₂₀F₂O₆: C, 63.16; H, 4.82. Found: C, 63.20; H, 4.79.

4.12. (2R,3S,4R,5R)-1,1-Difluoro-2,3,4-tri(O-acetyl)-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (**23**)

The same procedure was applied to **19** (100 mg, 0.22 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:5 then 9:1) as eluent afforded the pure (2R,3S,4R,5R) diastereomer **23** and a mixture of the (2R,3S,4R,5R) and (2R,3S,4R,5S) diastereomers (16 mg and 30 mg, respectively, 70% overall) as pale yellow oils. *R*_f=0.31 (20% EtOAc in cyclohexane). $[\alpha]_D^{25} +6.1$ (c 1.8, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.25–5.17 (m, 2H), 4.94 (dd, *J*=9.5, 5.7 Hz, 1H), 2.56–2.35 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.17 (d, *J*=6.91 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –111.6 (ddd, *J*=243.8, 19.7, 11.9 Hz, 1F), –112.9 (dt, *J*=244.0, 3.3 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.3, 169.4, 125.9 (t, *J*=297.4 Hz), 76.5, 76.2, 75.9, 75.6, 75.5, 43.3 (t, *J*=23.6 Hz), 20.8, 20.7, 20.5, 9.0 (d, *J*=4.9 Hz). IR (neat) $\nu_{\max}$ 3486, 2947, 1756 cm^{–1}. MS (ESI⁺): *m/z*=318.2 ([M+Na]⁺), 332.07

([M+K]⁺). HRMS (Cl⁺) calcd for C₁₂H₁₇F₂O₆ ([M+H]⁺) *m/z* 295.0993, found 295.1004.

4.13. (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-1,1-Difluoro-5-methylcyclopentane-2,3,4-triol (**24**)

The same procedure was applied to **13** (100 mg; 0.31 mmol). Purification by column chromatography using CH₂Cl₂/MeOH (98:2) as eluent afforded the desired product (27 mg, 52%) as an inseparable mixture of diastereomers and as a colorless oil. Only the analytical data of the major (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*) diastereomer **24** are provided. *R_f*=0.23 (10% MeOH in CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.73–3.66 (m, 1H), 3.63–3.58 (m, 1H), 3.35–3.26 (m, 1H), 2.14–1.92 (m, 1H), 1.09 (d, *J*=7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CD₃OD) δ –108.86 (dt, *J*=226.1, 9.6 Hz, 1F), –110.21 (dt, *J*=277.1, 15.0 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 124.7 (dd, *J*=256.4, 254.2 Hz), 82.7 (dd, *J*=2.8, 2.6 Hz), 82.0, 79.6, 78.8 (d, *J*=5.3 Hz), 78.3 (dd, *J*=4.1, 3.1 Hz), 45.8 (t, *J*=22.1 Hz), 10.1 (dd, *J*=5.7, 2.7 Hz). IR (neat) *ν*_{max} 3292, 2928, 2632, 2537, 1728, 1585 cm^{–1}. MS (ESI⁺): *m/z*=186.23 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd for C₆H₁₀F₂O₃: C, 42.86; H, 5.99. Found: C, 42.43; H, 5.94.

4.14. (*R_S*)- and (*S_S*)-*N*-[(2*R*,3*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)pent-4-enylidene]-*tert*-butanesulfinamide (**26** and **30**)

To a solution of aldehyde **25** (317 mg, 1.07 mmol) and Ti(OEt)₄ (0.45 mL, 2.14 mmol, 2 equiv) in 5 mL of anhydrous THF was added (*R*) or (*S*)-2-methyl-2-propanesulfinamide (130 mg, 1.07 mmol, 1 equiv) and the mixture was refluxed for 1 h. Saturated aqueous NaCl (5 mL) was then added under vigorous stirring, and the suspension formed was filtered through Celite and washed with AcOEt. The filtrate was then washed with 10 mL of saturated aqueous NaCl and the aqueous layer extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5 then 90:10) to afford the desired product (362 mg, 85% for **26**, 345 mg, 81% for **30**). Compound **26**: *R_f*=0.48 (5% EtOAc in cyclohexane). [α]_D –189.7 (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.40–7.20 (m, 10H), 5.93–5.84 (ddd, *J*=17.5, 10.1, 7.4 Hz, 1H), 5.39 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.73 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 4.42 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.33 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.12 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 138.1, 137.8, 134.1, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 120.2, 81.6, 80.4, 72.7, 71.0, 57.9, 22.2. IR (neat) *ν*_{max} 3030, 2866, 1622, 1207 cm^{–1}. MS (ESI⁺) *m/z*=400.13 ([M+H]⁺), 417.07 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd for C₂₃H₂₉NO₃S: C, 69.14; H, 7.32; N, 3.51. Found: C, 69.16; H, 7.25; N, 3.68. Compound **30**: *R_f*=0.46 (5% EtOAc in cyclohexane). [α]_D +77.4 (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.33–7.18 (m, 10H), 5.92–5.80 (ddd, *J*=18.2, 10.6, 7.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 4.34 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.18 (t, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.02 (t, *J*=4.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 137.7, 137.4, 134.2, 128.4, 120.0, 81.1, 80.9, 72.7, 70.7, 56.9, 22.6. IR (neat) *ν*_{max} 3031, 2928, 1625, 1274 cm^{–1}. MS (ESI⁺) *m/z*=400.13 ([M+H]⁺), 417.07 ([M+H₂O]⁺). Anal. Calcd for C₂₃H₂₉NO₃S: C, 69.14; H, 7.32; N, 3.51. Found: C, 69.12; H, 7.27; N, 3.45.

4.15. (*R_S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-*tert*-butanesulfinamido-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene (**27**)

To a solution of **26** (200 mg, 0.50 mmol) and PhSeCF₂TMS (335 mg, 1.20 mmol, 2.4 equiv) in 4 mL of anhydrous DMF at –40 °C was added TBAT (270 mg, 0.50 mmol, 1 equiv). After 2 h stirring at –40 °C, saturated aqueous NH₄Cl (4 mL) was added at this

temperature and the mixture was extracted with AcOEt (3×5 mL). The combined organic layers were washed with water (4×10 mL) then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:05 to 90:10) as eluent to afford the desired product as an inseparable mixture of diastereomers (157 mg, 52%, dr=83:17). Only the analytical data of the major (*R_S*,2*S*,3*R*,4*R*) diastereomer **27** are provided. *R_f*=0.40 (30% EtOAc in cyclohexane). [α]_D –62.0 (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.34–7.15 (m, 13H), 6.05–5.94 (ddd, *J*=18.6, 10.4, 8.3 Hz, 1H), 5.29–5.14 (m, 2H), 5.01 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.67 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 4.47 (t, *J*=12.1 Hz, 2H), 4.18–4.14 (m, 2H), 4.02–3.91 (m, 1H), 3.77 (t, *J*=4.5 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –74.3 (dd, *J*=197.7, 11.4 Hz, 1F), –75.4 (dd, *J*=197.7, 12.4 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.3, 134.7, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 126.8 (t, *J*=301.0 Hz), 124.3, 120.3, 82.4, 78.8, 73.1, 71.1, 62.5 (t, *J*=12.6 Hz), 56.7, 22.6. IR (neat) *ν*_{max} 3296, 3031, 2868, 1216, 1173 cm^{–1}. MS (ESI⁺) *m/z*=608.13 ([M+H]⁺). HRMS (Cl⁺) calcd for C₃₀H₃₆F₂NO₃Se ([M+H]⁺) *m/z* 608.1549, found 608.1552.

4.16. (*S_S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-*tert*-butanesulfinamido-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-hex-5-ene (**31**)

The same procedure was applied to **30** (200 mg; 0.50 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:05 then 90:10) as eluent afforded the desired product **31** (219 mg, 72%, dr >98:02). *R_f*=0.52 (30% EtOAc in cyclohexane). [α]_D +9.3 (c 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.34–7.15 (m, 13H), 5.67–5.63 (m, 2H), 5.42–5.38 (m, 1H), 5.04 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.69 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 4.39 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.95–3.92 (m, 1H), 3.89–3.79 (m, 1H), 1.21 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –76.0 (dd, *J*=197.8, 11.3 Hz, 1F), –77.0 (dd, *J*=197.8, 12.4 Hz, 1F). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 137.3, 134.3, 129.2, 128.3, 127.3 (t, *J*=300.0 Hz), 122.9, 83.6, 77.0, 75.1, 71.3, 62.1 (t, *J*=23.8 Hz), 57.1, 22.8. IR (neat) *ν*_{max} 3306, 2958, 2868, 1255, 1179 cm^{–1}. MS (ESI⁺) *m/z*=608.13 ([M+H]⁺). HRMS (Cl⁺) calcd for C₃₀H₃₆F₂NO₃Se ([M+H]⁺) *m/z* 608.1548, found 608.1544.

4.17. (*R_S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-*tert*-butanesulfinamido-1,1-difluoro-5-methylcyclopentane (**29**)

To a degassed solution of **27** (100 mg, 0.165 mmol) and AIBN (8.2 mg, 0.05 mmol, 0.3 equiv) in 4 mL of *t*-BuOH was added over 1 h under reflux a degassed solution of Bu₃SnH (70 μL, 0.247 mmol, 1.5 equiv) in 2 mL of *t*-BuOH. AIBN (0.3 equiv) was added each 30 min until total consumption of the starting material (followed by ¹⁹F NMR). The solvent was then evaporated and the crude residue obtained was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5 to 80:20) to afford the desired product (46 mg, 72%) as a colorless oil and as a mixture of diastereomers. *R_f*=0.52 (30% AcOEt in cyclohexane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.23 (m, 10H), 4.75 (d, *J*=18.8 Hz, 1H), 4.71 (d, *J*=18.8 Hz, 1H'), 4.59–4.48 (m, 2H+2H'), 4.41 (d, *J*=18.8 Hz, 1H), 4.36 (d, *J*=18.8 Hz, 1H'), 4.14–3.97 (m, 3H+3H'), 3.70 (d, *J*=6.1 Hz, 1H'), 3.53 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.58–2.49 (m, 1H'), 2.32–2.06 (m, 1H), 1.25 (s, 9H+9H'), 1.16 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J*=7.1 Hz, 3H'). ¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃) δ –101.3 (d, *J*=250.8 Hz), –105.8 (d, *J*=235.8 Hz), –106.6 (d, *J*=234.1 Hz), –120.3 (d, *J*=232.7 Hz). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136.6, 136.5, 136.3, 136.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 127.9, 126.1 (t, *J*=256.1 Hz), 86.9 (d, *J*=7.2 Hz), 80.6, 80.5, 80.4, 80.3, 80.2, 80.0, 73.0 (2C), 72.4, 72.3, 61.6 (d, *J*=19.1 Hz), 61.2 (d, *J*=19.1 Hz), 60.8 (d, *J*=19.1 Hz), 60.5 (d, *J*=19.1 Hz), 56.8, 56.7, 43.7 (t, *J*=21.8 Hz), 41.9 (t, *J*=23.0 Hz), 22.8, 11.0 (d, *J*=6.9 Hz), 7.3 (d, *J*=7.4 Hz). MS (ESI⁺): *m/z*=452.20 ([M+H]⁺), 903.0 ([2M+H]⁺). Anal. Calcd for

$C_{24}H_{31}F_2NO_3S$: C, 63.83; H, 6.92; N, 3.10; S, 7.10. Found: C, 63.91; H, 7.26; N, 3.09; S, 6.78.

4.18. (*S_S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-*tert*-butane-sulfamido-1,1-difluoro-5-methylcyclopentane (**33**)

The same procedure was applied to **31** (100 mg, 0.165 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:5 to 80:20) to afford **33** (50 mg, 78%) as a colorless oil and as a mixture of diastereomers. Only the analytical data of the major (*S_S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*) diastereomer **33** are provided. R_f =0.19 (20% AcOEt in cyclohexane). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J =7.8 Hz, 2H), 7.38–7.28 (m, 8H), 4.88 (d, J =11.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J =11.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.87–3.77 (m, 2H), 3.59–3.55 (m, 1H), 3.42 (d, J =6.6 Hz, 1H), 2.38–2.23 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.14 (d, J =7.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (282.5 MHz, $CDCl_3$) δ –103.9 to –104.0+–104.7 to –104.9 (m, 1F), –109.8 (dt, J =234.6, 8.6 Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 137.9, 137.8, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.3, 124.8 (dd, J =258.9, 253.3 Hz), 86.3 (d, J =5.8 Hz), 85.6 (dd, J =5.5, 2.6 Hz), 73.1, 72.6, 63.8 (dd, J =26.6, 19.1 Hz), 57.0, 43.7 (dd, J =23.0, 20.8 Hz), 22.7, 12.7 (dd, J =6.5, 3.9 Hz). MS (ESI^+): m/z =452.13 ($[M+H]^+$). Anal. Calcd for $C_{24}H_{31}F_2NO_3S$: C, 63.83; H, 6.92; N, 3.10; S, 7.10. Found: C, 63.87; H, 6.88; N, 3.09; S, 7.01.

4.19. (2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-2-acetamido-hex-5-ene (**28**)

To a solution of **27** (200 mg, 0.33 mmol) in 4.5 mL of anhydrous MeOH was added HCl (4 M in dioxane, 83 μ L, 1 equiv) every hour until total consumption of the starting material. After concentration, the crude residue (196 mg, 0.39 mmol) was dissolved in 10 mL of anhydrous CH_2Cl_2 then Et_3N (0.11 mL, 0.78 mmol, 2 equiv), DMAP (6 mg, 0.05 mmol, 0.12 equiv), and Ac_2O (0.073 mL, 0.78 mmol, 2 equiv) were added. After 1 h 30 min stirring at rt, water was added. The aqueous layer was then extracted with CH_2Cl_2 and the combined organics were washed with saturated aqueous NaCl, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:05 to 80:20) to afford **28** (161 mg, 90% overall). R_f =0.42 (30% EtOAc in cyclohexane). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J =7.9 Hz, 2H), 7.37–7.16 (m, 13H), 7.02 (d, J =9.2 Hz, 1H), 5.90 (ddd, J =18.2, 10.1, 8.0 Hz, 1H), 5.29–5.13 (m, 2H), 5.10–4.91 (m, 1H), 4.54 (d, J =11.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J =10.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J =10.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J =10.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 1.68 (s, 3H). ^{19}F NMR (282.5 MHz, $CDCl_3$) δ –77.0 (dd, J =197.7, 7.2 Hz, 1F), –78.8 (dd, J =197.7, 19.6 Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 137.9, 137.5, 137.0, 135.4, 130.3, 129.7, 129.3, 128.9, 128.5, 124.6 (t, J =300.4 Hz), 120.1, 83.7, 77.1, 72.9, 71.9, 55.0 (dd, J =24.9, 20.7 Hz), 23.6. IR (neat) ν_{max} 3397, 3031, 2868, 1686 cm^{-1} . MS (ESI^+) m/z =562.80 ($[M+H_2O]^+$), 546 ($[M+H]^+$). Anal. Calcd for $C_{28}H_{29}F_2NO_3Se$: C, 61.76; H, 5.37; N, 2.57. Found: C, 61.74; H, 5.23; N, 2.53.

4.20. (2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-1,1-difluoro-1-phenylselanyl-2-acetamido-hex-5-ene (**32**)

The same procedure was applied to **31** (200 mg, 0.33 mmol). Purification by column chromatography using cyclohexane/AcOEt (95:05 to 80:20) afforded **32** (152 mg, 85% overall). R_f =0.28 (30% EtOAc in cyclohexane). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J =7.0 Hz, 2H), 7.34–7.14 (m, 13H), 6.23 (d, J =9.6 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J =15.6, 10.0, 7.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J =1.9 Hz, 1H), 5.34 (d, J =3.3 Hz, 1H), 4.88 (d, J =10.2 Hz, 1H), 4.81 (dt, J =16.4, 7.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J =12.8, 10.3 Hz, 2H), 4.39 (d, J =11.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J =7.6 Hz, 1H), 3.87 (t, J =7.5 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H). ^{19}F NMR (282.5 MHz, $CDCl_3$) δ –76.2 (dd, J =197.7, 8.2 Hz, 1F), –78.4 (dd, J =197.7, 16.5 Hz, 1F). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9, 138.4, 137.8, 137.5, 134.0, 129.7, 129.4, 128.7,

128.6 (2C), 128.3, 127.9, 126.8 (t, J =301.4 Hz), 121.1, 81.1, 75.0, 71.1, 54.2 (dd, J =24.7, 22.4 Hz), 23.5. IR (neat) ν_{max} 3433, 3031, 2867, 1689 cm^{-1} . MS (ESI^+) m/z =562.80 ($[M+H_2O]^+$), 546 ($[M+H]^+$). HRMS (CI^+) calcd for $C_{28}H_{30}F_2NO_3Se$ ($[M+H]^+$) m/z 546.1359, found 546.1363.

Acknowledgements

We thank the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and the Région Haute-Normandie for a PhD grant to G.F. We also thank Dr. Pedro Lameiras, Sophie Guillard, and Pr. Hassan Oulyadi (LRMN, COBRA UMR 6014, Mont Saint-Aignan, France) for the NOESY experiments.

Supplementary data

Copies of 1H , ^{19}F , ^{13}C NMR spectra for most compounds as well as copies of NOESY spectra for **20a**, **20b**, **21**, **23**, and **29** are provided. Supplementary data associated with this article can be found in online version, at doi:10.1016/j.tet.2010.03.079.

References and notes

- (a) Mathé, C.; Gosselin, G. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 276–281; (b) Matsuda, A.; Sasaki, T. *Cancer Sci.* **2004**, *95*, 105–111.
- (a) Agrofoglio, L. A.; Challand, S. R. *Acyclic, Carbocyclic and ι -Nucleosides*; Kluwer Academic: Dordrecht, 1998; (b) Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229–9272; (c) Ferrero, M.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4319–4348.
- (a) Meier, C.; Knispel, T.; Marquez, V. E.; Siddiqui, M. A.; De Clercq, E.; Balzarini, J. J. *Med. Chem.* **1999**, *42*, 1615–1624; (b) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; (c) Wang, J.; Jin, Y.; Rapp, K. L.; Bennett, M.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3736–3748 and references cited therein.
- For the synthesis of fluorinated carbocyclic analogues of deoxypentofuranoses, see: (a) Barth, F.; O-Yang, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5873–5876; (b) Arnone, A.; Bravo, P.; Cavicchio, G.; Frigerio, M.; Viani, F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8523–8540; (c) Yang, Y.-Y.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4257–4259; (d) Kumamoto, H.; Haraguchi, K.; Ida, M.; Nakamura, K. T.; Kitagawa, Y.; Hamasaki, T.; Baba, M.; Matsubayashi, S. S.; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7630–7636.
- For the synthesis of fluorinated carbocyclic analogues of hexopyranoses, see: (a) Jiang, S.; Singh, G.; Batsanov, A. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3873–3877; (b) Audouard, C.; Fawcett, J.; Griffith, G. A.; Kérouédan, E.; Miah, A.; Percy, J. M.; Yang, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4269–4272; (c) Deleuze, A.; Menozzi, C.; Sollogoub, M.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6680–6683; (d) Sardinha, J.; Guieu, S.; Deleuze, A.; Fernández-Alonso, M. C.; Rauter, A. P.; Sinaÿ, P.; Marrot, J.; Jiménez-Barbero, J.; Sollogoub, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1689–1703; (e) Sardinha, J.; Rauter, A. P.; Sollogoub, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5548–5550.
- (a) Moreno, B.; Quehen, C.; Rose-Hélène, M.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2477–2480; (b) Poulain, F.; Serre, A.-L.; Lalot, J.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2435–2438; (c) Poulain, F.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1803–1805 and references cited therein.
- Fourrière, G.; Lalot, J.; Van Hijfte, N.; Quirion, J.-C.; Leclerc, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7048–7050.
- Paquette, L. A.; Bailey, S. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 7849–7856.
- For the addition to aromatic or poorly functionalized aliphatic aldehydes, see: (a) Qin, Y.-Y.; Qiu, X.-L.; Yang, Y.-Y.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9040–9043; (b) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 529–534; (c) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Shibata, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1337–1340; (d) Mizuta, S.; Shibata, N.; Ogawa, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Chem. Commun.* **2006**, 2575–2577; (e) Pohmakotr, M.; Boonkitpattarakul, K.; leawsuwan, W.; Jarussophon, S.; Duangdee, N.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5973–5985; (f) Pohmakotr, M.; Panichakul, D.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9429–9436.
- (a) Hansen, F. G.; Bundgaard, E.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10139–10142; (b) Uenishi, J.; Ohmiya, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7011–7022; (c) Moutel, S.; Shipman, M.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 487–491.
- Aldehyde **9** was prepared according to a procedure similar to **4** and **5**.
- For the cyclization of difluoromethyl radicals, see: (a) Cavicchio, G.; Marchetti, V.; Arnone, A.; Bravo, P.; Viani, F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9439–9448; (b) Morikawa, T.; Kodama, Y.; Uchida, J.; Takano, M.; Washio, Y.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8915–8926; (c) Buttle, L. A.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3995–3998; (d) Arnone, A.; Bravo, P.; Frigerio, M.; Viani, F.; Cavicchio, G.; Crucianelli, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3459–3466; (e) Qin, Y.-Y.; Yang, Y.-Y.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Synthesis* **2006**, 1475–1479; (f) Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2489–2492; (g) Bootwicha, T.; Panichakul, D.; Kuhakarn, C.; Prabpai, S.; Kongsaeer, P.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3798–3805.

13. (a) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3073–3100; (b) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959–974; (c) Bar, G.; Parsons, A. F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 251–263.
14. (a) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1558–1566; (b) Liu, J.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1605–1608.
15. Lavoire, S.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 213–226.
16. (a) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61–69; (b) Cieplak, A. S. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1265–1336; (c) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191–1223.
17. It has already been suggested that strong steric effects could counterbalance the Anh/Eisenstein hyperconjugative orbital stabilization, see: Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3353–3361.
18. Wipf, P.; Jung, J.-K. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1469–1480.
19. For the addition of Ruppert's reagent to *tert*-butanesulfinylimines, see: (a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 589–590; (b) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2847–2850; (c) Prakash, G. K. S.; Mandal, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6538–6539.

Synthèse de CF₂-carbasucres par cyclisation radicalaire et application à la synthèse d'analogues de glycoconjugués à visée thérapeutique

Les O-glycoconjugués et les dérivés glycosidiques sont des composés naturels impliqués dans de nombreux processus biologiques. Cependant, leurs propriétés sont grevées par la médiocre stabilité *in vivo* de la liaison osidique. Il est donc intéressant de développer des mimes non hydrolysables. Nous nous sommes intéressés au remplacement de l'oxygène intracyclique par un groupement *gem*-difluorométhylène.

La synthèse d'analogues difluorocarbocycliques de 5-désoxypentofuranoses et de 1-amino-5-désoxypentofuranoses a été décrite. La synthèse comporte une addition de PhSeCF₂TMS sur des aldéhydes dérivés de sucres ou sur les *tert*-butanesulfinylimines correspondantes, suivie d'une cyclisation radicalaire. La diastéréosélectivité de ces deux étapes-clés a été étudiée, puis cette stratégie de synthèse a été appliquée à la synthèse de CF₂-carbasucres, notamment l'analogue CF₂-carbocyclique du D-arabinose.

Mots clés : Nucléosides, Carbasucres, Fluor, Cyclisation radicalaire.

Synthesis of fluorinated carbasugars by 5-exo radical cyclization: a general route to new glycomimetics

O-Glycoconjugates and carbohydrate-based molecules are natural compounds implied in many biological processes. However, their properties are burdened by the low *in vivo* stability of the osidic bond. It is thus interesting to develop non hydrolyzable mimetics. We were interested in the replacement of the intracyclic oxygen by a *gem*-difluoromethylene group.

The synthesis of difluorinated carbocyclic analogues of 5-deoxypentofuranoses and 1-amino-5-deoxypentofuranoses is described. The sequence involves an addition of PhSeCF₂TMS to carbohydrate-derived aldehydes or their corresponding *tert*-butanesulfinylimines followed by a radical cyclization. The stereochemical outcome of these two key steps was studied, and then this strategy was applied to CF₂-carbasugars, in particular of the CF₂-carbocyclic analogue of D-arabinose.

Key words : Nucleosides, Carbasugars, Fluorine, Radical cyclization.