

Université de Montréal

**Synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine et étude DFT du transfert d'hydrogène  
diastéréosélectif impliquant des intermédiaires radicalaires vicinaux à un ester**

par  
François Godin

Département de chimie  
Faculté des arts et des sciences

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

Université de Montréal, Avril 2014  
© François Godin, 2014

Identification du Jury

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

**Synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine et étude DFT du transfert d'hydrogène diastéréosélectif impliquant des intermédiaires radicalaires vicinaux à un ester**

Présenté par :

**François Godin**

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. Richard Giasson, Président-rapporteur

Pr. Yvan Guindon, Directeur de recherche

Pr. Stephen Hanessian, Membre du jury

Pr. André M. Beauchemin, Membre externe du jury

Pr. Alain Vincent, Représentant du doyen de la FAS

## Sommaire

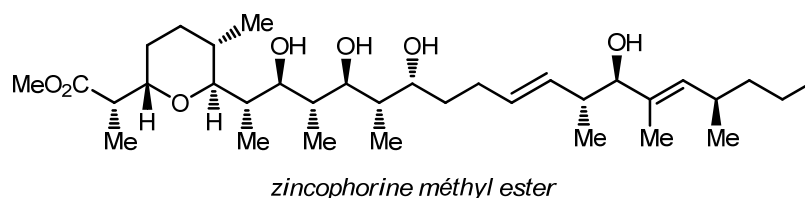
Cet ouvrage traite d'une méthodologie pour l'induction de centres stéréogènes au sein des motifs propionates par la chimie des radicaux et de son application à la synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine. Cet ionophore, aux propriétés biologiques intéressantes, présente plusieurs défis synthétiques dont une séquence de type polypropionate *anti, anti, anti, anti* difficilement accessible ainsi qu'un tétrahydropyrane *trans* trisubstitué. Récemment, l'intérêt renouvelé pour ces composés polyéthers, en tant qu'agents anticancéreux, accentue l'importance de stratégies versatiles permettant l'accès à ces structures ainsi qu'à leurs analogues.

Depuis quelques années, notre groupe s'intéresse à la synthèse d'unités propionates acycliques par une séquence réactionnelle contrôlée uniquement par le substrat. La première étape découle d'une aldolisation de Mukaiyama entre un aldéhyde  $\alpha$ -chiral et un énoxysilane tétrasubstitué portant une liaison carbone-halogène, et où l'issue stéréochimique dépend de la nature monodentate ou bidentate de l'acide de Lewis employé. La seconde réaction-clé implique la formation d'un radical tertiaire, vicinal à un ester, pouvant être réduit diastéréosélectivement en présence d'hydrure d'étain.

La première section décrit l'élaboration de motifs tétrahydropyranes trisubstitués et l'induction des centres stéréogènes vicinaux par une réduction radicalaire. Nous avons révélé que l'issue diastéréosélective de la réaction de cyclisation par une iodoéthérification était dictée par le groupement  $\gamma$ -méthyle des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés de départ. Nous avons ensuite démontré que les produits de la réaction radicalaire *anti* et *syn* pouvaient être obtenus sélectivement à partir d'un intermédiaire commun, respectivement en prenant appui sur l'effet exocyclique ou endocyclique lors de la réduction. Par une stratégie complémentaire, nous avons révélé que le précurseur radicalaire pouvait également être obtenu par une réaction de cycloéthérification en présence d'un énoxysilane tétrasubstitué. Une étude systématique des substituants du cycle a révélé que certaines relations stéréochimiques conduisaient à une perte de sélectivité au détriment du produit *anti*.

La seconde section concerne l'étude DFT au niveau BHandHLYP/TZVP des intermédiaires radicalaires impliqués lors du transfert d'hydrogène. Par une étude de décomposition de l'énergie d'activation, nous avons été en mesure de rationaliser l'issue diastéréosélective de la réaction sur la base des énergies de distorsion ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) et d'interaction ( $\Delta E_{int}^\ddagger$ ) requises pour accéder à la paire d'états de transition pro-*anti* et pro-*syn*. De plus, nous avons démontré qu'une analyse NBO (*natural bond orbital*) permettait de relativiser l'impact des interactions stéréoélectroniques. Par la suite, l'évaluation des intermédiaires radicalaires borinates et aluminates nous a permis de révéler que l'encombrement stérique de la chaîne propionate était la cause principale de la formation sélective des produits *anti* ou *syn* lors d'une réduction en présence d'un acide de Lewis.

La dernière section décrit l'élaboration de la séquence polypropionate de la zincophorine, et de ses isomères, à partir du fragment tétrahydropyrane substitué. Au cours de notre étude, nous avons identifié que le nombre de sites de chélation potentiels devait être limité à trois lors de l'aldolisation en condition Cram-chélate. De plus, nous avons démontré que les différents motifs acétates sont accessibles sélectivement par l'utilisation d'un énoxysilane encombré. Par ailleurs, nous avons révélé qu'une même séquence réactionnelle pouvait être employée pour la synthèse du fragment C17–C25 de son analogue naturel CP-78,545, et avons complété la plus récente synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine.



Mots clés : Acide de Lewis, Aldolisation de Mukaiyama, BHandHLYP/TZVP, DFT, Effet endocyclique, Effet exocyclique, Réduction radicalaire, Synthèse totale, Tétrahydropyrane, Zincophorine

## Abstract

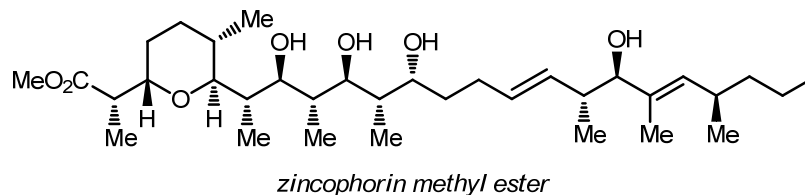
The focus of this thesis is the use of free radical chemistry for the introduction of stereogenic centres in propionate motifs and application of this methodology to the total synthesis of zincphorin methyl ester. This ionophore, with interesting biological properties, displays several synthetic challenges including an *anti, anti, anti, anti* polypropionate sequence and a trisubstituted *trans* tetrahydropyran. Recently, the renewed interest for polyether compounds as anticancer agents emphasizes the significance of versatile strategies to access these targets, as well as analogues thereof.

Over the last few years, our research group has been interested in the synthesis of acyclic polypropionates via a substrate-based strategy relying on two key reactions. The first one consists of a Mukaiyama aldol reaction between an  $\alpha$ -chiral aldehyde and a tetrasubstituted enoxysilane bearing a carbon–halogen bond, where the stereochemical outcome depends on the monodentate or bidentate nature of the Lewis acid. The second key step involves the generation of a tertiary free radical, vicinal to an ester, which can be reduced diastereoselectively in presence of trialkyl tin hydride.

The first section illustrates the elaboration of trisubstituted tetrahydropyran motifs and the induction of vicinal stereogenic centres via a radical reduction. We discovered that the diastereoselective outcome of the iodoetherification cyclization reaction was dictated by the  $\gamma$ -methyl group of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters. Moreover, we showed that both *anti* and *syn* reduction products could be accessed from a common radical intermediate, respectively by relying on the *exocyclic* or *endocyclic* effect during the reduction reaction. Using a complementary strategy, we also revealed that the radical precursor could be accessed via a cycloetherification reaction in presence of a tetrasubstituted enoxysilane. A systematic investigation of the substituents on the ring indicated that certain stereochemical relationships led to a decrease in *anti*-selectivity.

The second section presents a DFT study, at the BHandHLYP/TZVP level of theory, of radical intermediates involved in hydrogen transfer. Using an energy decomposition analysis, we were able to rationalize the diastereoselective outcome of the reaction on the basis of the distortion energy ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) and interaction energy ( $\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$ ) required to access pro-*anti* and pro-*syn* transition states. Moreover, we have demonstrated that a Natural Bond Orbital (NBO) analysis can be used to interpret stereoelectronic interactions. Subsequently, an evaluation of radical intermediates bearing a borinate or an aluminate revealed that steric hindrance of the propionate chain was mainly responsible for the selective formation of *anti* and *syn* reduction products in the presence of a Lewis acid.

The last section describes the elaboration of the polypropionate sequence of zincophorin, and analogues thereof, from the substituted tetrahydropyran fragment. In our analysis, we have highlighted the necessity to limit the number of potential chelation sites to three during the aldol step under Cram-chelate conditions. Moreover, we demonstrated that the different aldol acetate motifs are accessible using a bulky enoxysilane. Finally, we showed that a similar reaction sequence can be used to access the C17–C25 fragment of its natural analogue CP-78,545 and have completed the most recent total synthesis of zincophorin methyl ester.



Keywords : BHandHLYP/TZVP, DFT, Endocyclic Effect, Exocyclic Effect, Lewis Acid, Mukaiyama Aldol, Radical Reduction, Tetrahydropyran, Total Synthesis, Zincophorin

## Table des matières

Sommaire .....	i
Abstract .....	iii
Table des matières.....	v
Liste des figures .....	xi
Liste des schémas.....	xv
Liste des tableaux.....	xxiii
Liste des abréviations.....	xxv
Remerciements.....	xxviii
<b>CHAPITRE 1. Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 2. Synthèse de motifs polypropionates et application à la synthèse d'ionophores .....</b>	<b>10</b>
2.1. Introduction.....	10
2.2. Revue de la littérature .....	11
2.2.1. Contrôle par un auxiliaires chiral.....	11
2.2.2. Contrôle par un acide de Lewis chiral .....	14
2.2.3. Aldolisation de thiopyranes cycliques .....	15
2.2.4. Réactions d'allénylation.....	16
2.2.5. Réactions de crotylation.....	17
2.2.6. Additions de cuprates.....	22
2.2.7. Fonctionnalisation d'énones .....	23
2.2.8. Réactions à partir de cycles à trois chaînons.....	24
2.2.8.1. Ouverture d'époxydes.....	24
2.2.8.2. Ouverture de cyclopropanes.....	26
2.2.9. Réactions de Diels–Alder.....	27
2.2.10. Limitations des méthodologies .....	30

2.3.	Synthèse de polypropionates par la chimie des radicaux.....	30
2.3.1.	Aldolisation de Mukaiyama.....	31
2.3.1.1.	Généralités.....	31
2.3.1.2.	États de transition et sélectivité.....	32
2.3.1.3.	Addition sur des aldéhydes chiraux.....	35
2.3.1.4.	Application à la synthèse de motifs polypropionates.....	39
2.3.2.	Réduction radicalaire stéréosélective.....	42
2.3.2.1.	Stéréosélection acyclique.....	42
2.3.2.2.	Effet exocyclique.....	45
2.3.2.3.	Effet endocyclique.....	47
2.3.2.4.	Utilisation d'acides de Lewis à partir de $\beta$ -hydroxy esters.....	48
2.4.	Perspectives de recherche.....	50

**CHAPITRE 3. Synthèse de tétrahydropyranes substitués impliquant  
une réduction radicalaire : Application au fragment  
C1–C9 de la zincophorine et de ses analogues ..... 52**

3.1.	Introduction.....	52
3.2.	Perspectives de recherche.....	54
3.3.	Approche <i>Ouest-Est</i> .....	56
3.3.1.	Synthèse des esters $\alpha,\beta$ -insaturés <b>3.21b–3.21d</b> .....	57
3.3.2.	Synthèse des précurseurs radicalaires THP par iodoéthérification.....	64
3.3.3.	Réduction radicalaire des motifs THP.....	72
3.3.3.1.	Étude de la réduction radicalaire des substrats <b>3.64a</b> et <b>3.67a</b> en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ .....	75
3.3.3.2.	Preuves de structure des produits <b>3.70–3.73a,b</b> .....	77
3.3.4.	Conclusions et perspectives.....	80
3.4.	Approche <i>Est-Ouest</i> .....	82
3.4.1.	Conclusions et perspectives.....	88



<b>CHAPITRE 4. Étude computationnelle DFT du transfert d'hydrogène sur un radical tertiaire vicinal à un ester et à un centre stéréogène : Évaluation du modèle exocyclique.....</b>	<b>90</b>
4.1. Introduction.....	90
4.2. Notions de chimie quantique.....	92
4.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	94
4.3.1. Modélisation d'intermédiaires radicalaires par DFT.....	97
4.4. Ensemble de bases.....	99
4.4.1. Types de bases.....	100
4.4.1.1. Fonctions de polarisation.....	102
4.4.1.2. Fonctions diffuses.....	102
4.5. Modèles de solvation.....	103
4.6. Analyse des résultats de calculs.....	103
4.6.1. Analyse NBO.....	104
4.6.2. Décomposition de l'énergie d'activation.....	105
4.7. Description du problème des systèmes radicalaires.....	107
4.8. Méthodologie employée pour notre analyse DFT.....	109
4.9. Évaluation de l'intermédiaire radicalaire THP ( <b>4.14</b> ).....	110
4.9.1. État fondamental.....	110
4.9.2. Barrières énergétiques à l'état fondamental.....	114
4.9.2.1. Isomérisation de l'énol radical <i>E-Z</i> .....	114
4.9.2.2. Inversion de conformation chaise.....	116
4.9.3. Analyse des états de transition.....	117
4.10. Analyse des substrats bicycliques ( <b>4.17–4.18</b> ).....	124
4.11. Analyse du substrat acyclique éthyle ( <b>4.13</b> ).....	126
4.12. Analyse du substrat acyclique isopropyle ( <b>4.19</b> ).....	127
4.13. Décomposition de l'énergie d'activation et origine de l'effet exocyclique.....	129

4.14.	Analyse des intermédiaires radicalaires vicinaux à un THP substitué .....	133
4.14.1.	Description des substrats représentatifs .....	133
4.14.2.	Évaluation de l'état fondamental et des barrières énergétiques pour l'intermédiaire radicalaire <b>4.22</b> .....	134
4.14.3.	Analyse des états de transition des THP substitués .....	135
4.14.4.	Comparaison des motifs THP 6,7- <i>trans</i> ( <b>4.22</b> ) et 6,7- <i>cis</i> ( <b>4.23</b> ) .....	138
4.14.5.	Évaluation du motif THP 3,7- <i>cis</i> ( <b>4.24</b> ) .....	140
4.14.6.	Évaluation du motif THP <b>4.25</b> substitué en C6 .....	141
4.15.	Conclusions et perspectives .....	142

**CHAPITRE 5. Étude computationnelle DFT du transfert d'hydrogène sur un radical tertiaire vicinal à un ester et à un centre stéréogène en présence d'acides de Lewis .....**

5.1.	Introduction .....	144
5.2.	Problématique .....	144
5.3.	Réduction radicalaire de motifs $\beta$ -hydroxy esters en présence d'acide de Lewis de bore et d'aluminium .....	146
5.4.	Étude des intermédiaires radicalaires diéthylborinates .....	150
5.4.1.	Intermédiaire portant une chaîne éthyle en C3 ( <b>5.25</b> ) .....	150
5.4.2.	Intermédiaire portant une chaîne secondaire en C3 pourvu d'un groupement OMe en C5 ( <b>5.26</b> ) .....	154
5.4.3.	Intermédiaire portant une chaîne isopropyle en C3 ( <b>5.27</b> ) .....	158
5.4.4.	Conclusions préliminaires des intermédiaires borinates .....	160
5.5.	Étude des intermédiaires radicalaires diméthylaluminates .....	161
5.5.1.	Étude de l'intermédiaire aluminate <i>i</i> Pr ( <b>5.30</b> ) .....	163
5.5.2.	Étude de l'intermédiaire aluminate $\alpha$ -OMe ( <b>5.31</b> ) .....	168
5.6.	Conclusions et perspectives .....	171

<b>CHAPITRE 6. Synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine .....</b>	<b>173</b>
6.1. Introduction.....	173
6.2. Synthèses antérieures de la zincophorine.....	173
6.2.1. Approche de Danishefsky .....	174
6.2.2. Approche de Cossy .....	176
6.2.3. Approche de Miyashita .....	178
6.2.4. Approche de Leighton.....	180
6.3. Travaux précédents de notre groupe et approche envisagée.....	182
6.4. Élaboration du motif C1–C11 (1 <sup>re</sup> itération).....	184
6.5. Élaboration du motif C1–C13 (2 <sup>e</sup> itération).....	185
6.5.1. Réaction d’aldolisation sur le fragment C1–C13 .....	185
6.5.2. Réduction radicalaire des précurseurs bromés C1–C13 .....	191
6.5.3. Preuves de structure des motifs propionates .....	192
6.5.4. Déprotection de fragments C1–C13 avancés.....	193
6.5.5. Conclusions préliminaires.....	194
6.6. Élaboration du motif C1–C16 (3 <sup>e</sup> itération).....	196
6.6.1. Étude sur l’élaboration de motif acétates à partir de propionates.....	200
6.6.2. Preuves de structure des motifs acétates et <i>gem</i> -diméthylés.....	202
6.6.3. Extension du fragment C1–C15 de la zincophorine .....	204
6.7. Synthèse du fragment C17–C25 de la zincophorine ( <b>6.161</b> ) et de CP-78,545 ( <b>6.162</b> ).....	207
6.8. Fonctionnalisation et couplage des fragments C1–C16 et C17–C25.....	210
6.9. Conclusions et perspectives .....	218

<b>CHAPITRE 7. Partie expérimentale et description de la méthodologie de calcul DFT .....</b>	<b>221</b>
7.1. Instrumentation .....	221
7.2. Solvants et chromatographie .....	222
7.3. Notes générales .....	222
7.4. Méthodologie de calcul DFT .....	223
 Références .....	 225
 Annexe A : Partie expérimentale et caractérisation .....	 i
Procédures générales .....	ii
Section expérimentale du Chapitre 3 .....	vi
Section expérimentale du Chapitre 6 .....	xxxi
Annexe B : Schémas supplémentaires du Chapitre 3 .....	cxv
Annexe C : Rapports d'analyse cristallographique .....	cxix
Composé <b>3.76</b> .....	cxx
Composé <b>6.133</b> .....	cxxx
Composé <b>6.134</b> .....	cxl
Annexe D : Résultats de l'étude computationnelle DFT .....	cl

## Liste des figures

<b>Figure 1.1</b> : Mécanisme proposé pour la biosynthèse de la 6-déoxyérythronolide (1.7), précurseur de l'érythromycine A (1.8) par un ensemble d'enzymes PKS de type I .....	3
<b>Figure 2.1</b> : Motifs propionates de type stéréotriade (2.1–2.4) constituant un polypropionate (2.5) .....	10
<b>Figure 4.1</b> : Méthodologie employée pour l'analyse computationnelle des intermédiaires radicalaires et des états de transition du transfert d'hydrogène.....	91
<b>Figure 4.2</b> : Représentation d'une orbitale de type a) Slater (STO) et b) Gaussian (GTO).....	100
<b>Figure 4.3</b> : Représentation d'une interaction donneur–accepteur entre une orbitale NBO occupée $\sigma$ et une orbitale NBO antiliante $\sigma^*$ selon l'analyse au second ordre de la théorie des perturbations.....	105
<b>Figure 4.4</b> : Illustration du modèle de distorsion–interaction pour une réaction du type $A-B + C \rightarrow A + B-C$ .....	107
<b>Figure 4.5</b> : Profil énergétique ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) issu d'une rotation de la liaison C2–C3 pour l'intermédiaire radicalaire 4.14 dans une configuration <i>E</i> -énol radical portant la chaîne C3 équatoriale (éq) ou axiale (ax) .....	111
<b>Figure 4.6</b> : Représentation de la densité de spin pour l'intermédiaire 4.14-éq à l'état fondamental dans une configuration <i>E</i> -énol radical .....	112
<b>Figure 4.7</b> : Représentation de l'orbitale SOMO (a) ainsi que des principales interactions stabilisantes pour l'intermédiaire 4.14-éq à l'état fondamental en fonction des orbitales NBO de spin $\alpha$ (b–d).....	113
<b>Figure 4.8</b> : Énergie relative ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) des états fondamentaux et de transition (É.T. A) pour l'isomérisation de l'énol radical ( <i>E</i> – <i>Z</i> ) pour l'intermédiaire THP 4.14 calculée au niveau BHandHLYP/TZVP .....	115
<b>Figure 4.9</b> : Interconversion des conformations chaises (É.T. B) pour l'intermédiaire THP 4.14 calculée au niveau BHandHLYP/TZVP .....	117
<b>Figure 4.10</b> : Projection de Fischer des états de transition décalés menant au produit a) 2,3- <i>anti</i> et b) 2,3- <i>syn</i> ainsi que les valeurs d'énergie relative de Gibbs ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) dans le toluène pour l'intermédiaire radicalaire THP 4.14-éq ( $R, R' = -(\text{CH}_2)_4-$ ) .....	118

<b>Figure 4.11</b> : États de transition <b>C</b> et <b>H</b> de l'intermédiaire radicalaire <b>4.14-éq</b> incluant les longueurs (Å) et ordres de liaison Wiberg en parenthèse. Les énergies de Gibbs (kcal mol <sup>-1</sup> ) dans le toluène correspondent aux valeurs relatives à partir de <b>4.14-éq-E</b> .....	120
<b>Figure 4.12</b> : Analyse NBO des orbitales pour les états de transition <b>C</b> (2,3- <i>anti</i> ) et <b>H</b> (2,3- <i>syn</i> ) du substrat THP <b>4.14-éq</b> calculés au niveau BHandHLYP/TZVP .....	122
<b>Figure 4.13</b> : Diagramme d'énergie des principales interactions pour <b>4.14-éq</b> aux É.T. <b>C</b> (2,3- <i>anti</i> ) et <b>H</b> (2,3- <i>syn</i> ) avec la HOMO ( $\sigma_{\text{Sn-H}}$ ) et la LUMO ( $\sigma^*_{\text{Sn-H}}$ ) de Me <sub>3</sub> SnH .....	123
<b>Figure 4.14</b> : Résultats de l'analyse des états de transition pour l'intermédiaire <b>4.17</b> .....	124
<b>Figure 4.15</b> : États de transition de l'intermédiaire radicalaire <b>4.18</b> . Les énergies de Gibbs (kcal mol <sup>-1</sup> ) dans le DCM correspondent aux valeurs relatives à partir de <b>4.18-E</b> .....	125
<b>Figure 4.16</b> : Surface de l'énergie potentielle (kcal mol <sup>-1</sup> ) des conformères à l'état fondamental pour l'intermédiaire radicalaire <b>4.13-E</b> .....	126
<b>Figure 4.17</b> : États de transition de l'intermédiaire radicalaire <b>4.13</b> éther méthylique avec un groupement éthyle en position C3. Les énergies de Gibbs (kcal mol <sup>-1</sup> ) dans le DCM correspondent aux valeurs relatives à partir de <b>4.13-E</b> .....	127
<b>Figure 4.18</b> : États de transition de l'intermédiaire radicalaire <b>4.19</b> éther méthylique avec un groupement isopropyle en position C3. Les énergies de Gibbs (kcal mol <sup>-1</sup> ) dans le DCM correspondent aux valeurs relatives à partir de <b>4.19-E</b> .....	128
<b>Figure 4.19</b> : Origine de l'effet exocyclique. Les valeurs d'énergies (kcal mol <sup>-1</sup> ) correspondent à l'énergie de distorsion du radical ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) des substrats <b>4.14</b> , <b>4.13</b> et <b>4.19</b> .....	132
<b>Figure 4.20</b> : États de transition menant aux produits 2,3- <i>anti</i> (É.T. <b>C</b> ) et 2,3- <i>syn</i> (É.T. <b>H</b> ) pour les motifs THP substitués.....	134
<b>Figure 4.21</b> : États fondamentaux de l'intermédiaire THP 6,7- <i>trans</i> <b>4.22</b> avec l'état de transition associé correspondant aux barrières a) de l'isomérisation de l'énol <i>E-Z</i> (É.T. <b>A</b> ) et b) de l'inversion de cycle (É.T. <b>B</b> ).....	135
<b>Figure 4.22</b> : États de transition demi-chaises (É.T. <b>B</b> ) et énergie relative (kcal mol <sup>-1</sup> ) correspondant à l'inversion de cycle de l'intermédiaire radicalaire <b>4.25</b> .....	137

<b>Figure 4.23</b> : États de transition pro- <i>anti</i> (É.T. <b>C</b> ) et pro- <i>syn</i> (É.T. <b>H</b> ) des intermédiaires THP substitués a) 6,7- <i>trans</i> ( <b>4.22</b> ) et b) 6,7- <i>cis</i> ( <b>4.23</b> ).....	139
<b>Figure 4.24</b> : États de transition pro- <i>anti</i> (É.T. <b>C</b> ) et pro- <i>syn</i> (É.T. <b>H</b> ) de l'intermédiaire THP substitué 3,7- <i>cis</i> ( <b>4.24</b> ).....	141
<b>Figure 4.25</b> : États de transition pro- <i>anti</i> (É.T. <b>C</b> ) et pro- <i>syn</i> (É.T. <b>H</b> ) de l'intermédiaire THP substitués par un C6-Me ( <b>4.25</b> ).....	142
<b>Figure 5.1</b> : Représentation des interactions importantes entre les orbitales naturelles à l'état fondamental pour l'intermédiaire borinate <b>5.25</b> selon l'analyse NBO.....	151
<b>Figure 5.2</b> : États de transition identifiés pour l'intermédiaire diéthylborinate portant une chaîne éthyle en C3 ( <b>5.25</b> ) .....	152
<b>Figure 5.3</b> : Conformations de l'intermédiaire radicalaire <b>5.26</b> à l'état fondamental.....	155
<b>Figure 5.4</b> : Analyse NBO de la conformation de l'intermédiaire <b>5.26-E-2</b> à l'état fondamental.....	156
<b>Figure 5.5</b> : États de transition pro- <i>anti</i> et pro- <i>syn</i> pour l'intermédiaire diéthylborinate <b>5.26</b> dans une conformation acyclique ( <b>I</b> ) ou mimant l'effet exocyclique ( <b>II</b> ).....	157
<b>Figure 5.6</b> : États de transition pro- <i>anti</i> et pro- <i>syn</i> pour l'intermédiaire diéthylborinate <b>5.27</b> chaîne isopropyle en position C3 .....	158
<b>Figure 5.7</b> : Variation de l'énergie de distorsion $\Delta E_d^\ddagger$ aux états de transition de basses énergies pro- <i>anti</i> (É.T. <b>C</b> ) et pro- <i>syn</i> (É.T. <b>H</b> ) pour les substrats a) <b>5.27</b> et b) <b>4.19</b> .....	159
<b>Figure 5.8</b> . Énergies libres de Gibbs relatives (kcal mol <sup>-1</sup> ) dans le DCM des états fondamentaux pour l'intermédiaire radicalaire <b>5.30</b> .....	163
<b>Figure 5.9</b> : Orbitales NBO pour l'intermédiaire <b>5.30-2-E</b> à l'état fondamental.....	164
<b>Figure 5.10</b> : États de transition pro- <i>syn</i> ( <b>F</b> ) et pro- <i>anti</i> ( <b>D</b> ) pour l'intermédiaire diméthylaluminat <b>5.30</b> portant une chaîne <i>i</i> Pr en C3.....	166
<b>Figure 5.11</b> : Livraison de R <sub>3</sub> SnH sur les faces pro- <i>syn</i> et pro- <i>anti</i> de l'intermédiaire radicalaire <b>5.30-E-2</b> en conformation demi-chaise.....	167
<b>Figure 5.12</b> : Énergies de Gibbs relatives (kcal mol <sup>-1</sup> ) dans le DCM des états fondamentaux pour l'intermédiaire radicalaire <b>5.31</b> .....	169

<b>Figure 5.13</b> : États de transition pro- <i>syn</i> ( <b>F</b> ) et pro- <i>anti</i> ( <b>D</b> ) pour l'intermédiaire <b>5.31</b> .....	170
<b>Figure 6.1</b> : Clivages en 2 fragments lors des synthèses totales de la zincophorine ( <b>1.4</b> ) .....	173
<b>Figure 6.2</b> : Comparaison spectrale (RMN $^1\text{H}$ ) du méthyl ester de la zincophorine <b>1.4b</b> obtenu avec le composé rapporté par Cossy <i>et al.</i> <sup>29</sup> .....	213



## Liste des schémas

<b>Schéma 1.1</b> : Exemples de produits naturels de type polyéthers carboxyliques .....	1
<b>Schéma 1.2</b> : Structure de la zincophorine ( <b>1.4</b> ), de son ester méthylique ( <b>1.4b</b> ) et de l'analogue naturel CP-78,545 ( <b>1.4c</b> ).....	5
<b>Schéma 1.3</b> : Structure du complexe 2 : 1 de la zincophorine ( <b>1.4</b> ) liée au zinc .....	6
<b>Schéma 1.4</b> : Défis rencontrés par Cossy lors de l'élaboration du fragment C1–C9 ( <b>1.9</b> ) <sup>29</sup> .....	8
<b>Schéma 2.1</b> : Stratégie d'aldolisation d'Evans à partir d'une oxazolidinone chirale <b>2.6</b> .....	12
<b>Schéma 2.2</b> : Stratégie d'aldolisation de Paterson à partir d'une éthylcétone $\alpha$ -chirale .....	13
<b>Schéma 2.3</b> : Stratégie d'aldolisation de Paterson impliquant des énolates de bore chiraux .....	14
<b>Schéma 2.4</b> : Synthèse de polypropionates via l'aldolisation de thiopyranes cycliques .....	15
<b>Schéma 2.5</b> : Synthèse de propionates par condensation d'allénylmétaux .....	16
<b>Schéma 2.6</b> : Application de la stratégie de Marshall à l'élaboration de polypropionates .....	17
<b>Schéma 2.7</b> : Crotylation asymétrique à base de réactifs chiraux de bore .....	18
<b>Schéma 2.8</b> : Application des méthodes de crotylation asymétrique à base de bore pour la synthèse de fragments complexes .....	19
<b>Schéma 2.9</b> : Méthodologie de Panek impliquant des crotylsilanes chiraux .....	20
<b>Schéma 2.10</b> : Réactifs crotylsilanes chiraux <b>2.64</b> et réaction tandem développés par Leighton .....	22
<b>Schéma 2.11</b> : Addition conjuguée de cuprate développée par Hanessian .....	23
<b>Schéma 2.12</b> : Fonctionnalisation de motifs énonés développée par Mulzer .....	24
<b>Schéma 2.13</b> : Méthodologies développées par Miyashita pour l'ouverture d'époxydes .....	25

<b>Schéma 2.14</b> : Méthodologie de Prieto pour l'ouverture d'époxydes par un alcynyl-alane .....	26
<b>Schéma 2.15</b> : Ouverture de cyclopropylcarbinols <b>2.95a,b</b> par oxymercuration.....	27
<b>Schéma 2.16</b> : Synthèse de polypropionates par une réaction hétéro Diels–Alder.....	27
<b>Schéma 2.17</b> : Méthodologies élaborées par Vogel pour la synthèse de polypropionates .....	28
<b>Schéma 2.18</b> : Synthèse de motifs propionates à partir du furane <b>2.114</b> .....	29
<b>Schéma 2.19</b> : Synthèse de polypropionates par ouverture de l'oxabicyclic <b>2.124</b> .....	30
<b>Schéma 2.20</b> : Stratégie générale pour l'accès aux motifs propionates <b>2.134</b> .....	31
<b>Schéma 2.21</b> : Exemple de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama.....	32
<b>Schéma 2.22</b> : Mécanisme proposé pour la réaction d'aldolisation de Mukaiyama.....	33
<b>Schéma 2.23</b> : États de transition ouverts proposés par Heathcock <i>et al.</i> .....	34
<b>Schéma 2.24</b> : Auxiliaires, acides et bases de Lewis chiraux appliqués à l'aldolisation de Mukaiyama .....	35
<b>Schéma 2.25</b> : États de transition suggérés pour l'induction asymétrique-1,2.....	36
<b>Schéma 2.26</b> : États de transition suggérés pour l'induction asymétrique-1,3.....	37
<b>Schéma 2.27</b> : Impact de la configuration relative des centres stéréogènes en position $\alpha$ (C2) et $\beta$ (C3) selon le modèle d'induction asymétrique combiné en fonction du mode d'activation (monodentate ou bidentate).....	38
<b>Schéma 2.28</b> : États de transition suggérés par Evans pour rationaliser la sélectivité des produits <b>2.157</b> en fonction de l'encombrement de la chaîne R du nucléophile <sup>11a</sup> .....	39
<b>Schéma 2.29</b> : État de transition suggéré impliquant l'aldéhyde <b>2.158</b> et $\text{TiCl}_3\text{O}i\text{Pr}$ .....	41
<b>Schéma 2.30</b> : Influence d'un substituant polaire ( $\text{R}^1 = \text{OMe}, \text{F}$ ) sur l'énergie relative des conformères <sup>126d</sup> .....	44
<b>Schéma 2.31</b> : État de transition pro- <i>anti</i> <b>2.II</b> proposé pour la <i>stéréosélection acyclique</i> .....	45
<b>Schéma 2.32</b> : États de transition proposés pour rationaliser l'augmentation du ratio en faveur du produit 2,3- <i>anti</i> selon l'effet <i>exocyclique</i> .....	45

<b>Schéma 2.33</b> : Réduction radicalaire de différents précurseurs présentant un exocycle.....	46
<b>Schéma 2.34</b> : État de transition proposé lié à l'inversion de la sélectivité en faveur du produit 2,3- <i>syn</i> ( <b>2.172b</b> ) selon l'effet endocyclique.....	47
<b>Schéma 2.35</b> : Synthèse de polypropionates 2,3- <i>syn</i> et 2,3- <i>anti</i> en fonction de l'acide de Lewis employé.....	50
<b>Schéma 2.36</b> : Synthèse du fragment C1–C9 de la zincophorine par une réduction radicalaire stéréocontrôlée et application de la méthodologie itérative pour l'élaboration de la séquence polypropionate.....	51
<b>Schéma 3.1</b> : Motif tétrahydropyrane (THP) substitué de quelques ionophores.....	52
<b>Schéma 3.2</b> : Modèle proposé par Cane, Celmer et Westley <sup>139</sup> pour expliquer la biosynthèse de la monensine A ( <b>1.3</b> ) .....	53
<b>Schéma 3.3</b> : Synthèse par Miyashita <i>et al.</i> du THP 3,7- <i>trans</i> <b>3.13</b> de la zincophorine et du centre stéréogène en position C8 par l'utilisation d'un allylsilane chiral <b>3.12</b> .....	54
<b>Schéma 3.4</b> : Méthodologie envisagée pour permettre l'accès aux différents isomères des centres stéréogènes vicinaux à un tétrahydropyrane substitué à partir d'un intermédiaire radicalaire <b>3.14</b> .....	55
<b>Schéma 3.5</b> : Approches envisagées menant à l'induction de la stéréochimie 7,8- <i>syn</i> (Ouest-Est) et 2,3- <i>anti</i> (Est-Ouest) du fragment C1–C9 de la zincophorine <b>3.16</b> .....	55
<b>Schéma 3.6</b> : Rétrosynthèse du fragment C1–C9 de la zincophorine <b>3.19</b> et isomères possibles ( <b>3.21a–d</b> ) variant la stéréochimie des centres C3 et C6.....	57
<b>Schéma 3.7</b> : Synthèse stéréodivergente des fragments <b>3.28</b> et <b>3.29</b> .....	58
<b>Schéma 3.8</b> : Mécanisme proposé pour la réduction énantiosélective de cétone par l'oxazaborolidine <i>B</i> -Me-( <i>S</i> )-CBS .....	60
<b>Schéma 3.9</b> : États de transition proposés pour rationaliser la diminution de sélectivité d'un motif ( <i>E</i> )-énone chiral en fonction de l'isomère du réactif <i>B</i> -Me-CBS.....	62
<b>Schéma 3.10</b> : Distribution à l'équilibre des formes <i>s-cis</i> et <i>s-trans</i> de cétones $\alpha,\beta$ -insaturées <sup>156c</sup> .....	63
<b>Schéma 3.11</b> : Synthèse des fragments <b>3.60–3.63</b> à partir des alcools <b>3.35a,b</b> et <b>3.36a,b</b> .....	64

<b>Schéma 3.12</b> : Analyse de la stéréochimie relative des motifs THP 3,7- <i>cis</i> <b>3.65b</b> et <b>3.66b</b> .....	66
<b>Schéma 3.13</b> : Intermédiaires proposés ( <b>3.E–3.G</b> ) lors de la réaction d'iodoéthérisation impliquant un ester $\alpha,\beta$ -insaturés <b>3.68</b> .....	67
<b>Schéma 3.14</b> : États de transition (É.T. <b>3.H–3.K</b> ) proposés pour la réaction d'iodoéthérisation du substrat <b>3.60</b> .....	68
<b>Schéma 3.15</b> : États de transition (É.T. <b>3.H'</b> , <b>3.K''</b> et <b>3.K'''</b> ) proposés de la réaction d'iodoéthérisation pour le substrat a) <b>3.61</b> , b) <b>3.62</b> et c) <b>3.63</b> .....	69
<b>Schéma 3.16</b> : États de transition proposés pour <b>3.64a</b> suivant un contrôle par l'effet exocyclique (pro- <i>anti</i> , É.T. <b>3.L</b> ) ou endocyclique (pro- <i>syn</i> , É.T. <b>3.M</b> ) ...	74
<b>Schéma 3.17</b> : Complexes possibles pour un THP générique <b>3.74</b> avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ .....	75
<b>Schéma 3.18</b> : Conformations suggérées pour les complexes bidentate des précurseurs radicalaires <b>3.64–3.67</b> en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (X = Br ou $\text{OEt}_2$ ).....	76
<b>Schéma 3.19</b> : Fonctionnalisation du produit 7,8- <i>syn</i> <b>3.70b</b> vers le diol <b>3.76</b> .....	77
<b>Schéma 3.20</b> : Conformations proposées pour expliquer la tendance observée de déplacement du proton H7 des produits <b>3.71a</b> (7,8- <i>anti</i> ) et <b>3.71b</b> (7,8- <i>syn</i> ) .....	79
<b>Schéma 3.21</b> : Conformations proposées pour expliquer la tendance observée de déplacement du groupement C8–Me des produits <b>3.71a</b> (7,8- <i>anti</i> ) et <b>3.71b</b> (7,8- <i>syn</i> ).....	79
<b>Schéma 3.22</b> : Différents motifs THP substitués (6,7- <i>trans</i> ) synthétisés selon l'approche Ouest-Est, incluant celui correspondant au fragment C1–C9 de la zincophorine ( <b>3.71b</b> ).....	80
<b>Schéma 3.23</b> : Approche bidirectionnelle pour la synthèse de THP par iodoéthérisation.....	81
<b>Schéma 3.24</b> : Synthèse du fragment C1–C9 de l'alborixine ( <b>3.8</b> ) par iodoéthérisation .....	82
<b>Schéma 3.25</b> : Rétrosynthèse envisagée pour l'accès aux motifs THP substitués selon l'approche <i>Est-Ouest</i> .....	83
<b>Schéma 3.26</b> : Synthèse des précurseurs radicalaires THP substitués <b>3.86</b> , <b>3.88</b> , <b>3.90</b> et <b>3.92</b> .....	83

<b>Schéma 3.27</b> : Conformations proposées pour l'intermédiaire radicalaire 6,7- <i>cis</i> <b>3.88c</b> lors de la livraison de l'hydrure d'étain menant au produit 2,3- <i>anti</i> .....	85
<b>Schéma 3.28</b> : Effet de la relation C6–C7 sur l'issue diastéréosélective de la réduction radicalaire en position C2 .....	89
<b>Schéma 4.1</b> : Cyclisation de radicaux acyles par Ryu <i>et al.</i> <sup>193a,b</sup> .....	98
<b>Schéma 4.2</b> : Addition réductrice de radicaux sur un dérivé oxydé de trifluorométhylcétène dithioacétal <b>4.7</b> .....	98
<b>Schéma 4.3</b> : Modèle proposé pour justifier la différence de sélectivité entre les substrats <b>4.13</b> et <b>4.14</b> selon l'effet <i>exocyclique</i> .....	108
<b>Schéma 4.4</b> : Intermédiaires radicalaires THP ( <b>4.14</b> ), bicycliques (C3-éq, <b>4.17</b> ; C3-ax, <b>4.18</b> ) et acyclique ( <b>4.13</b> ) .....	109
<b>Schéma 4.5</b> : Formes de résonances possibles d'un radical vicinal à un ester .....	109
<b>Schéma 4.6</b> : Impact de la source d'hydrure sur la sélectivité de la réduction radicalaire sur le motif <b>4.21</b> à température ambiante .....	129
<b>Schéma 4.7</b> : Précurseurs radicalaires des principaux motifs THP substitués et leur intermédiaire associé pour modélisation DFT .....	133
<b>Schéma 4.8</b> : Conformations à l'équilibre pour le radical <b>4.24</b> orientant la chaîne C3 équatoriale (éq) ou axiale (ax) .....	137
<b>Schéma 4.9</b> : Réduction radicalaire de précurseurs acycliques dotés d'un groupement méthyle en position C3 .....	143
<b>Schéma 5.1</b> : Réduction radicalaire du motif β-hydroxy ester <b>5.1</b> en présence d'acides de Lewis .....	145
<b>Schéma 5.2</b> : Modes de complexation possibles des intermédiaires radicalaires C3,C5-alkoxy avec leur produit majoritaire attendu .....	146
<b>Schéma 5.3</b> : Déplacement chimique relatif ( $\Delta\delta$ , ppm) des signaux en C1 et C3 par RMN <sup>13</sup> C à –40 °C pour les précurseurs <b>5.6</b> , <b>5.10</b> et <b>5.13</b> en présence d'un acide de Lewis .....	149
<b>Schéma 5.4</b> : Intermédiaires radicalaires borinates considérés pour l'analyse DFT .....	150
<b>Schéma 5.5</b> : Représentation des intermédiaires radicalaires <b>4.13</b> (OMe) et <b>5.25</b> (OBEt <sub>2</sub> ) dans leur conformation à l'É.T. pro- <i>anti</i> C avec leur valeurs respectives $\Delta E_d^\ddagger$ et $\Delta E_{int}^\ddagger$ .....	153

<b>Schéma 5.6</b> : Origine de la sélectivité 2,3- <i>anti</i> lors de la réduction radicalaire de motifs propionates en présence d'un dialkylborinate .....	160
<b>Schéma 5.7</b> : Alkylation radicalaire en présence de Me <sub>3</sub> Al rapportée par Renaud <i>et al.</i> <sup>247</sup> .....	162
<b>Schéma 5.8</b> : Intermédiaires radicalaires aluminates considérés pour l'analyse DFT ...	162
<b>Schéma 5.9</b> : Comparaison des intermédiaires radicalaires aluminate <b>5.30</b> et borinate <b>5.27</b> .....	165
<b>Schéma 5.10</b> : Complexes aluminates envisagés pour expliquer l'issue stéréosélective de la réduction de l'intermédiaire radicalaire <b>5.31</b> .....	168
<b>Schéma 5.11</b> : Origine de la sélectivité 2,3- <i>syn</i> lors de la réduction radicalaire de motifs propionates en présence d'un diméthylaluminat .....	171
<b>Schéma 5.12</b> : Synthèse de centres tertiaires et quaternaires par une réaction d'alkylation radicalaire en présence d'acide de Lewis d'aluminium et de bore.....	172
<b>Schéma 6.1</b> : Coupures rétrosynthétiques clés de la zincophorine par Danishefsky .....	174
<b>Schéma 6.2</b> : Synthèse des fragments C17–C25 ( <b>6.2</b> ) et C1–C16 ( <b>6.1</b> ) de la zincophorine selon l'approche de Danishefsky <i>et al.</i> .....	175
<b>Schéma 6.3</b> : Coupures rétrosynthétiques clés de la zincophorine par Cossy.....	176
<b>Schéma 6.4</b> : Synthèse des fragments C13–C25 ( <b>6.17</b> ) et C1–C9 ( <b>6.16</b> ) de la zincophorine selon l'approche de Cossy <i>et al.</i> .....	177
<b>Schéma 6.5</b> : Coupures rétrosynthétiques clés de la zincophorine par Miyashita .....	178
<b>Schéma 6.6</b> : Synthèse des fragments C16–C25 ( <b>6.29</b> ) et C1–C15 ( <b>6.28</b> ) de la zincophorine selon l'approche de Miyashita <i>et al.</i> .....	179
<b>Schéma 6.7</b> : Coupures rétrosynthétiques clés de la zincophorine par Leighton .....	180
<b>Schéma 6.8</b> : Synthèse des fragments C17–C25 ( <b>6.38</b> ) et C1–C16 ( <b>6.37</b> ) de la zincophorine selon l'approche de Leighton <i>et al.</i> .....	181
<b>Schéma 6.9</b> : Première rétrosynthèse envisagée du méthyl ester de la zincophorine .....	182
<b>Schéma 6.10</b> : Réduction radicalaire des fragments C1–C13 ( <b>6.53</b> ), C1–C11 ( <b>6.54</b> ) et C1–C9 ( <b>6.55</b> ) du méthyl ester de la zincophorine .....	183

<b>Schéma 6.11</b> : Rétrosynthèse révisée du fragment C1–C13 de la zincophorine ( <b>6.57</b> ).....	184
<b>Schéma 6.12</b> : Élongation du fragment C1–C9 ( <b>6.59</b> ) vers les motifs <b>6.62–6.63a,b</b> .....	184
<b>Schéma 6.13</b> : Preuve de structure du fragment <b>6.62a</b> et synthèse de l'aldéhyde <b>6.64</b> .....	185
<b>Schéma 6.14</b> : Intermédiaires possibles entre <b>6.64</b> et $\text{TiCl}_3\text{O}i\text{Pr}$ menant au produit Cram-chélate ( <b>6.64–A,B,C</b> ) ou Felkin–Anh ( <b>6.64–D,E</b> ).....	187
<b>Schéma 6.15</b> : Synthèse de l'aldéhyde <b>6.71</b> à partir du produit <b>6.62a</b> .....	188
<b>Schéma 6.16</b> : Complexes de titane proposés pour expliquer la variation de sélectivité en fonction du groupement protecteur en position C1 (R = TBDPS, <b>6.71</b> ; R = Bn, <b>6.64</b> ) .....	190
<b>Schéma 6.17</b> : Formation des lactones respectivement à partir des produits <b>6.75a,b</b> et <b>6.77a</b> .....	192
<b>Schéma 6.18</b> : Preuve de structure du produit <b>6.67a</b> par convergence vers le produit <b>6.83</b> obtenu selon l'approche synthétique originale.....	193
<b>Schéma 6.19</b> : Déprotection des composés <b>6.83</b> et <b>6.81</b> vers leur triol respectif <b>6.86</b> et <b>6.88</b> .....	194
<b>Schéma 6.20</b> : Synthèse des 4 motifs propionates ( <b>6.76–6.77a,b</b> ) issus du fragment C1–C11 de la zincophorine ( <b>6.71</b> ou <b>6.64</b> ) .....	195
<b>Schéma 6.21</b> : Approches envisagées pour générer la relation 12,13- <i>syn</i> de la zincophorine .....	196
<b>Schéma 6.22</b> : Allylation de Mukaiyama sur l'aldéhyde C1–C13 <b>6.89</b> et <b>6.92</b> .....	197
<b>Schéma 6.23</b> : Stratégies basées sur l'utilisation d'un groupement temporaire lors de l'aldolisation menant à la synthèse de motifs acétates .....	198
<b>Schéma 6.24</b> : Aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde <b>6.105</b> en présence de l'énoxysilane trisubstitué <b>6.104</b> .....	199
<b>Schéma 6.25</b> : Aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde <b>6.98</b> en présence des énoxysilanes <b>6.104</b> et <b>6.109</b> .....	199
<b>Schéma 6.26</b> : Aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes C1–C9 ( <b>6.59</b> ) et C1–C11 ( <b>6.64</b> ) en présence de l'énoxysilane <b>6.104</b> .....	200
<b>Schéma 6.27</b> : Cyclisation des motifs acétates ( <b>6.125–6.128</b> ) et <i>gem</i> -diméthylés ( <b>6.117–6.118</b> et <b>6.121–6.122</b> ) vers leur lactone correspondante.....	202

<b>Schéma 6.28</b> : Preuves de structure des composés cristallins <b>6.133</b> et <b>6.134</b> par rayons X .....	203
<b>Schéma 6.29</b> : Motifs acétates ( <b>6.125–6.128</b> ) dérivés des aldéhydes <b>6.114</b> et <b>6.115</b> ....	203
<b>Schéma 6.30</b> : Synthèse du fragment <b>6.142</b> à partir du motif acétate <b>6.91a</b> .....	204
<b>Schéma 6.31</b> : Synthèse des motifs carbamates <b>6.144</b> et <b>6.145</b> .....	205
<b>Schéma 6.32</b> : Synthèse du fragment <b>6.151</b> à partir du motif <b>6.142</b> .....	205
<b>Schéma 6.33</b> : Synthèse du fragment <b>6.158</b> à partir du motif <b>6.62a</b> .....	206
<b>Schéma 6.34</b> : Rétrosynthèse des fragments C17–C25 de la zincophorine ( <b>6.161</b> ) et de l’analogue CP-78,545 ( <b>6.162</b> ) .....	208
<b>Schéma 6.35</b> : Résolution enzymatique décrite par Effenberger <i>et al.</i> pour différents alcools primaires <b>6.165</b> substitués par un groupement $\alpha$ -méthyle <sup>260</sup> .....	208
<b>Schéma 6.36</b> : Synthèse de l’alcool <b>6.167</b> par alkylation asymétrique .....	209
<b>Schéma 6.37</b> : Synthèse des fragments C17–C25 de la zincophorine ( <b>6.161</b> ) et de son analogue CP-78,545 ( <b>6.162</b> ) .....	209
<b>Schéma 6.38</b> : Preuve de structure du fragment C17–C25 de la zincophorine <b>6.38</b> .....	210
<b>Schéma 6.39</b> : Synthèse de l’aldéhyde ( <b>6.177</b> ) et de la sulfone ( <b>6.179</b> ) sur le fragment C1–C16 <b>6.151</b> .....	211
<b>Schéma 6.40</b> : Couplage des fragments C1–C16 ( <b>6.179</b> ) et C17–C25 ( <b>6.38</b> ), et complétion de l’ester méthylique de la zincophorine ( <b>1.4b</b> ) .....	212
<b>Schéma 6.41</b> : Couplage des fragments C1–C16 ( <b>6.179</b> ) et C17–C25 ( <b>6.182</b> ) de l’analogue CP-78,545 ( <b>1.4c</b> ) .....	214
<b>Schéma 6.42</b> : Sommaire de la stratégie permettant la synthèse des différentes structures isomères de la zincophorine .....	215
<b>Schéma 6.43</b> : Synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine <b>1.4b</b> .....	216
<b>Schéma 6.44</b> : Modification de l’énoxysilane <b>2.132</b> par son analogue thioester <b>6.194</b> .....	219
<b>Schéma 6.45</b> : Synthèse convergente d’un fragment de la zincophorine ( <b>6.201</b> ) impliquant un précurseur $\alpha$ -halocétone .....	220



## Liste des tableaux

<b>Tableau 2.1</b> : Effet de la taille du nucléophile ( <b>2.156</b> ) et du solvant sur l'issue diastéréosélective de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde <b>2.155</b> .....	38
<b>Tableau 2.2</b> : Aldolisation de Mukaiyama en présence de l'énoxysilane <b>2.132</b> sur les aldéhydes 2,3- <i>syn</i> <b>2.158</b> et 2,3- <i>anti</i> <b>2.160</b> <sup>120b</sup> .....	40
<b>Tableau 2.3</b> : Impact des substituants sur la diastéréosélectivité de la réduction radicalaire <sup>126b,c, 126e-g</sup> .....	43
<b>Tableau 2.4</b> : Réduction radicalaire de motifs β-hydroxy esters <b>2.173–2.176</b> .....	48
<b>Tableau 3.1</b> : Réduction sélective vers l'alcool 2,3- <i>anti</i> et 2,3- <i>syn</i> à partir de l'énone ( <b>3.28–3.29</b> ) ou de la cétone ( <b>3.33–3.34</b> ) .....	59
<b>Tableau 3.2</b> : Réduction par le CBS sur d'autres motifs ( <i>E</i> )-énone similaires possédant un centre stéréogène vicinal .....	61
<b>Tableau 3.3</b> : Iodoéthérisation des alcools <b>3.60–3.63</b> pour la synthèse de THP substitué .....	65
<b>Tableau 3.4</b> : Effet de la configuration des centres en position C3 et C6 sur l'iodoéthérisation en condition limitante de réactif .....	71
<b>Tableau 3.5</b> : Réduction radicalaire du précurseur <b>3.64a</b> .....	72
<b>Tableau 3.6</b> : Réduction radicalaire des précurseurs <b>3.65b</b> , <b>3.66b</b> et <b>3.67a</b> .....	73
<b>Tableau 3.7</b> : Déplacements chimiques (RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C) des produits <b>3.70–3.73a,b</b> .....	78
<b>Tableau 3.8</b> : Réduction radicalaire des précurseurs <b>3.86</b> , <b>3.88</b> , <b>3.90</b> et <b>3.92</b> .....	84
<b>Tableau 3.9</b> : Réduction des précurseurs radicalaires <b>3.97–3.98</b> <sup>172</sup> .....	86
<b>Tableau 3.10</b> : Réduction des précurseurs radicalaires <b>3.101–3.107</b> <sup>172</sup> .....	87
<b>Tableau 4.1</b> : Énergies électroniques (kcal mol <sup>-1</sup> ) de distorsion ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) et d'interaction ( $\Delta E_{int}^\ddagger$ ) dérivées de la décomposition de l'énergie d'activation ( $\Delta E^\ddagger$ ) <sup>a</sup> .....	130
<b>Tableau 4.2</b> : Énergies de Gibbs relatives (kcal mol <sup>-1</sup> ) calculées dans le toluène pour les états fondamentaux et de transition des intermédiaires THP substitués <b>4.22–4.25</b> .....	136

<b>Tableau 5.1</b> : Réduction radicalaire des précurseurs acycliques <b>5.3–5.13</b> .....	147
<b>Tableau 6.1</b> : Aldolisation de Mukaiyama à partir du substrat 8,9- <i>anti</i> ; 9,10- <i>anti</i> <b>6.64</b> .....	186
<b>Tableau 6.2</b> : Aldolisation de Mukaiyama à partir du substrat 8,9- <i>anti</i> ; 9,10- <i>anti</i> <b>6.71</b> .....	189
<b>Tableau 6.3</b> : Réduction des précurseurs radicalaires <b>6.65</b> , <b>6.66</b> et <b>6.72</b> .....	191
<b>Tableau 6.4</b> : Étude de l'aldolisation de Mukaiyama sur un aldéhyde 2,3- <i>anti</i> ( <b>6.114</b> ) et 2,3- <i>syn</i> ( <b>6.115</b> ) en fonction de l'énolate et de la source d'acide de Lewis.....	201

## Liste des abréviations

<b>A.L.</b>	acide de Lewis
<b>A<sup>1,3</sup></b>	tension allylique-1,3
<b>Ac</b>	acétyle
<b>acac</b>	acétylacétone
<b>AIBN</b>	azobisisobutyronitrile
<b>angle <math>\theta_b</math></b>	angle de pyramidalisation du radical
<b>app</b>	apparent
<b>ax</b>	axial
<b>9-BBN</b>	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
<b>BHandHLYP</b>	fonctionnelle moitié-moitié Becke–LYP
<b>Bn</b>	benzyle
<b>brsm</b>	basé sur la récupération du produit de départ ( <i>based on recovered starting material</i> )
<b>bs</b>	singulet large
<b>BSSE</b>	<i>basis set superposition error</i>
<b>Bz</b>	benzoyle
<b>CBS</b>	Corey–Bakshi–Shibata
<b>CCM</b>	chromatographie sur couche mince
<b>CDI</b>	carbonyldiimidazole
<b>cHex</b>	cyclohexane
<b>COSY</b>	<i>correlation spectroscopy</i>
<b>CSA</b>	acide camphosulfonique
<b>CSC</b>	cellules souches cancéreuses
<b>d</b>	doublet
<b><math>\delta</math></b>	déplacement chimique
<b>DCM</b>	dichlorométhane
<b>DDQ</b>	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
<b>DFT</b>	théorie fonctionnelle de la densité ( <i>density functional theory</i> )
<b>DIAD</b>	diisopropyle azodicarboxylate
<b>DIBAL-H</b>	hydrure de diisobutylaluminium
<b>DIEA</b>	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
<b>DMAP</b>	4-diméthylaminopyridine
<b>DMB</b>	3,4-diméthoxybenzyle
<b>DMP</b>	périodinane de Dess–Martin
<b>DMSO</b>	diméthylsulfoxyde
<b>DNB</b>	dinitrobenzène ( <i>para</i> - ou <i>méta</i> -)
<b><i>E</i></b>	<i>entgegen</i>
<b>É.F.</b>	état fondamental

<b>É.T.</b>	état de transition
$\Delta E_d^\ddagger$	énergie de distorsion
$\Delta E_{int}^\ddagger$	énergie d'interaction
$E_{xc}$	énergie d'échange et de corrélation
<b>ECP</b>	pseudo-potentiel effectif ( <i>effective core potential</i> )
<b>éq</b>	équatorial
<b>éq. ou equiv.</b>	équivalent
<b>ESI</b>	ionisation par électronébulisateur
<b>Et</b>	éthyle
<b>G</b>	énergie de Gibbs
<b>GGA</b>	<i>generalized gradient approximation</i>
<b>GLC</b>	<i>gas-liquid chromatography</i>
<b>GTO</b>	<i>Gaussian-type orbital</i>
<b>h</b>	heure
<b>Ha</b>	Hartree (1 Ha = 627.5095 kcal mol <sup>-1</sup> )
<b>HDA</b>	hétéro Diels–Alder
<b>HF</b>	Hartree–Fock
<b>HOMO</b>	<i>highest occupied molecular orbital</i>
<b>HRMS</b>	spectrométrie de masse haute résolution
<b>HWE</b>	Horner–Wadsworth–Emmons
<b>imid.</b>	imidazole
<b><i>i</i>Pr</b>	<i>iso</i> -propyle
<b>IR</b>	infrarouge
<b>IRC</b>	<i>intrinsic reaction coordinate</i>
<b>kcal</b>	kilocalorie (1 kcal = 4.2 kJ)
<b>KHMDS</b>	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
<b>LDA</b>	<i>local density approximation</i>
<b>LSDA</b>	<i>local-spin-density approximation</i>
<b>LUMO</b>	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
<b>m</b>	multiplet
<b>Me</b>	méthyle
<b>min</b>	minute
<b>MOM</b>	méthoxyméthyle
<b>MP</b>	Møller–Plesset
<b>mp</b>	point de fusion
<b>MS</b>	spectrométrie de masse
<b>Ms</b>	méthyle sulfonyle
<b>MW</b>	masse moléculaire
<b>NBO</b>	<i>natural bonding orbital</i>
<b>NMO</b>	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine

<b>nOe</b>	<i>nuclear Overhauser effect</i>
<b>OM</b>	orbitales moléculaires
<b>PCC</b>	chlorochromate de pyridinium
<b>PCM</b>	<i>polarizable continuum model</i>
<b>Ph</b>	phényle
<b>Piv</b>	pivaloyle
<b>PMB</b>	<i>para</i> -méthoxybenzyle
<b>ppm</b>	partie par million
<b>PT</b>	phényltétrazole
<b>pyr. ou py</b>	pyridine
<b>q</b>	quadruplet
<b>R<sub>f</sub></b>	facteur de rétention
<b>RMN <sup>13</sup>C (<sup>13</sup>C NMR)</b>	résonance magnétique nucléaire du carbone
<b>RMN <sup>1</sup>H (<sup>1</sup>H NMR)</b>	résonance magnétique nucléaire du proton
<b>RPE</b>	résonance paramagnétique électronique
<b>s</b>	singulet
<b>SAR</b>	<i>structure-activity relationship</i>
<b>SCF</b>	champ auto-cohérent ( <i>self-consistent field</i> )
<b>S<sub>N</sub>2'</b>	substitution nucléophile bimoléculaire avec réarrangement d'allyle
<b>SOMO</b>	<i>singly occupied molecular orbital</i>
<b>STO</b>	<i>Slatter-type orbital</i>
<b>t</b>	triplet
<b>t.a. (ou r.t.)</b>	température ambiante ( <i>room temperature</i> )
<b>TADDOL</b>	$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
<b>TBAF</b>	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
<b>TBAI</b>	iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
<b>TBDPS</b>	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
<b>TBS ou TBDMS</b>	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<b><i>t</i>Bu</b>	<i>tert</i> -butyle
<b>TES</b>	triéthylsilyle
<b>Tf</b>	trifluorométhanesulfonyle
<b>THF</b>	tétrahydrofurane
<b>THP</b>	tétrahydropyrane
<b>TLC</b>	<i>thin layer chromatography</i>
<b>TMS</b>	triméthylsilyle
<b>Ts</b>	<i>para</i> -toluènesulfonyle
<b>TZVP</b>	triple-zeta plus polarisation
<b>Z</b>	<i>zusammen</i>
<b>ZPE</b>	<i>zero point energy</i> (énergie du point zéro)

## Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier mon superviseur, le Professeur Yvan Guindon, qui m'a accueilli dans son groupe de recherche et qui m'a encadré tout au long de mon projet. Son esprit critique et ses nombreux conseils ont grandement contribué à la réussite de mes projets, ainsi qu'à mon épanouissement. Il a su m'orienter tout en me laissant une latitude intellectuelle dans la poursuite de mes objectifs, et a réussi à me transmettre sa passion remarquable pour la recherche. Je le remercie de m'avoir poussé toujours plus loin et je suis très reconnaissant qu'il m'ait permis de présenter mes résultats à divers congrès. Je garde de très bons souvenirs des discussions dans son bureau et du soutien qu'il m'a fourni tout au long de mon séjour au laboratoire. J'ai énormément appris de mon mentor ces dernières années, et ses qualités humaines font de lui quelqu'un pour qui j'aurai toujours énormément de respect et d'admiration.

Mon expérience au laboratoire n'aurait pas été aussi enrichissante sans la présence des deux chercheurs associés avec qui j'ai eu la chance de travailler, le Dr. Philippe Mochirian et Dr. Michel Prévost. Chacun à leur manière, leurs judicieux conseils, leur persévérance et leur patience m'ont permis de grandir et devenir un meilleur scientifique. Philippe, je garde un excellent souvenir des moments passés en ta compagnie (au laboratoire et à l'extérieur) et de ton aide sur les différents aspects de mon projet. J'ai pu bénéficier énormément de ton expérience comme collègue, mais également de ta complicité comme ami. Michel, l'étude DFT n'aurait pas été aussi profitable sans ta contribution et ta curiosité intellectuelle. Tout au long de cette aventure, j'ai bénéficié de tes connaissances et tu m'as transmis ton intérêt à pousser davantage la compréhension des concepts.

Je voudrais également remercier les autres membres du laboratoire présents (Starr Dostie, Guillaume Tambutet, Dr. Fabiola Becerril-Jiménez) et passés (Dr. Jean-François Brazeau, Dr. Benoît Cardinal-David, Mikael Calosso, Olivier St-Jean, Frédérick Viens), avec qui j'ai eu la chance de collaborer. Vos qualités scientifiques et personnelles ont contribué à maintenir une ambiance de travail stimulante. Je voudrais souligner l'apport de ma voisine de hotte, Fabiola, pour ses conseils, son éthique de travail et son attitude positive. Un merci particulier à Marie-Eve Waltz, collègue chimiste et amie de longue date, pour les très bons moments qu'on a partagés, et ce malgré des opinions divergents sur le hockey.

Je voudrais souligner la contribution des étudiants que j'ai eu la chance de superviser : Sabrina Dhambri, Émilie Fiola-Masson et Gabrielle St-Pierre, pour leur participation aux résultats décrits dans cet ouvrage.

Je remercie également le Pr. Tom Woo (Univ. Ottawa) pour nous avoir permis d'utiliser les ressources informatiques de sa grappe d'ordinateurs (*cluster*), et du Dr. Serge I. Gorelsky pour son expertise en DFT et son aide à la compréhension des résultats de l'étude computationnelle.

Je voudrais remercier les membres du comité, Pr. Richard Giasson et Pr. Stephen Hanessian, ainsi qu'au membre externe du jury, Pr. André Beauchemin, pour leur temps à l'évaluation de cette thèse. Un grand merci aux personnes qui m'ont aidé à corriger ce document (Philippe, Michel, Stéphane, Eve), mais également à tous ceux qui ont relu mes publications et demandes de bourses. Merci également à Alain Lachapelle pour m'avoir transmis sa passion pour la chimie et la synthèse organique.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance envers le FQRNT (B2), la Fondation de l'IRCM (Bourse André-Caillé) et le département de chimie pour leur appui financier tout au long de mes études qui m'ont permis de me consacrer entièrement à mes travaux de recherche.

Je tiens à remercier ma copine, Eve, pour sa patience tout au long de mon cheminement et sa compréhension d'une situation qui n'est pas la sienne. Je me trouve chanceux de t'avoir à mes côtés pour partager mes succès, et tu as toujours su trouver les mots justes pour m'encourager dans les moments difficiles. Cette belle complicité est inestimable et je nous souhaite de nombreux projets dans les années à venir.

Je remercie particulièrement mes parents, Claire et Rémi, mon frère Simon et ma famille pour avoir toujours cru en moi et pour leurs encouragements constants. Vous ne savez à quel point votre contribution a été importante et je vous serez toujours reconnaissant de votre présence et du support que vous m'avez fourni tout au long de mes études graduées. Merci à mon ami chimiste de longue date, Stéphane, avec qui j'ai toujours aimé discuter de science et à Danny pour toutes nos soirées qui m'ont permis de décrocher un peu. Finalement, je tiens à souligner l'importance de tous ceux et celles qui ont contribué indirectement à la réussite de ce projet, ainsi qu'à tous mes collègues de l'IRCM pour avoir fait de mon séjour une expérience inoubliable.



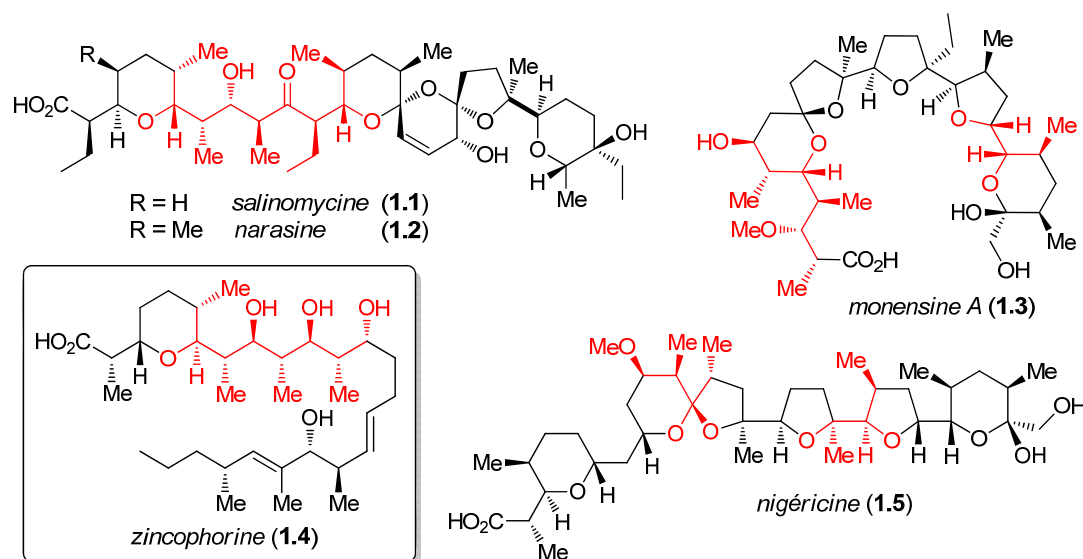
*A noble purpose inspires sacrifice,  
stimulates innovation and encourages perseverance*  
– Gary Hamel

## CHAPITRE 1. Introduction

La découverte de nouvelles molécules permettant de mieux traiter les infections, ou certains types de cancers, représente un défi de taille. Encore à ce jour, plusieurs des composés développés par l'industrie pharmaceutique découlent de produits naturels.<sup>1</sup> Pour la plupart, ceux-ci sont synthétisés par différents organismes terrestres et marins, généralement en réponse à un stress environnemental.

Une classe importante de ces métabolites secondaires correspond aux produits de type polycétides.<sup>2</sup> L'intérêt envers ces derniers provient principalement du fait qu'au moins 1% des composés, isolés à ce jour, présentent une activité biologique; soit 5 fois plus en moyenne que toute autre classe de cibles naturelles.<sup>3</sup> Du point de vue structural, ces produits, riches en oxygène, sont généralement scindés en deux groupes : les polycétides aromatiques et les polycétides complexes, qui incluent notamment les macrolides, les polyènes et les polyéthers.<sup>4</sup> Cette dernière sous-classe est caractérisée par la présence de motifs cycliques tétrahydrofurane (THF) et/ou tétrahydropyrane (THP). Pour la plupart, ces polyéthers incluent une séquence polypropionate (illustrée en rouge) et un acide carboxylique terminal (Schéma 1.1).

**Schéma 1.1** : Exemples de produits naturels de type polyéthers carboxyliques



Plusieurs de ces composés présentent une activité ionophore,<sup>5</sup> concédée par un repliement des fonctions oxygénées vers l'intérieur de la structure. Cette propriété provient de la capacité à former des complexes lipophiles réversibles avec des cations inorganiques, permettant ainsi leur transport à travers la membrane cellulaire. Au niveau des organismes, cette perméabilité envers certains ions conduit à une perturbation de l'équilibre fragile du potentiel membranaire.<sup>6</sup> En prenant avantage de cet effet, plusieurs polycétides ont trouvé une application commerciale comme antibiotiques, antifongiques, cytostatiques et insecticides,<sup>7</sup> mais également comme agents anticancéreux potentiels.<sup>8</sup>

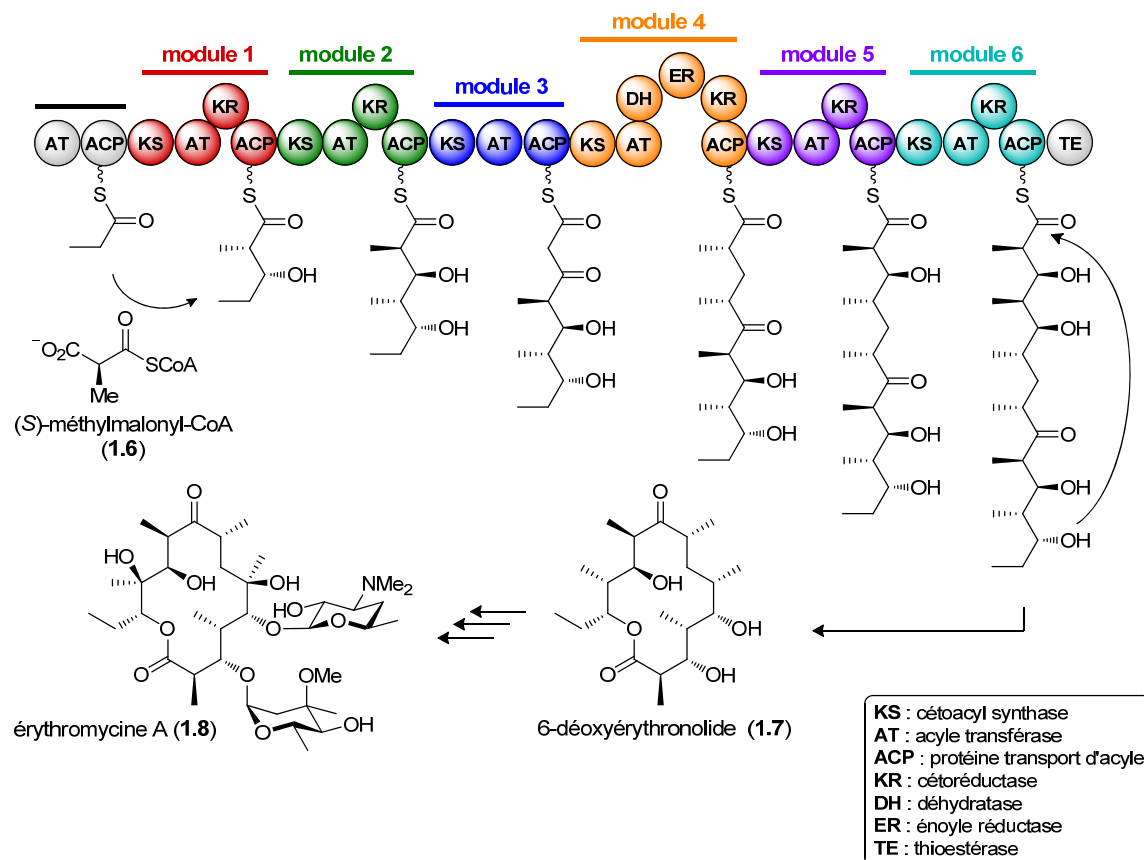
Récemment, la communauté scientifique a vu son intérêt amplifié envers la classe des ionophores polyéthers suite aux travaux de Gupta *et al.*<sup>9</sup> Par criblage, ce groupe a pu identifier que la salinomycine (**1.1**), utilisés comme antibiotique animal pour ses propriétés anticoccidiennes,<sup>10</sup> était 100 fois plus puissant que le paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>). De plus, l'utilisation de composé permettait de supprimer, de façon sélective, les cellules souches cancéreuses (CSC) en plus d'inhiber le développement du cancer du sein dans des modèles murins. Cette découverte importante provient du fait que les CSC, responsables de la croissance et de la réapparition de tumeurs,<sup>11</sup> sont résistantes aux traitements actuels contre le cancer, dont la chimiothérapie et la radiation.<sup>12</sup> Toutefois, le mécanisme d'action par lequel la salinomycine (**1.1**) permet de supprimer les CSC demeure encore inconnu à ce jour. Il a toutefois été postulé que l'activité ionophore soit possiblement en cause, puisque la nigéricine (**1.5**) s'est également révélée un composé actif aux cours des études de criblage.<sup>9</sup>

Depuis cette percée majeure, il s'est produit un véritable engouement quant à l'emploi de la salinomycine (**1.1**), ainsi que des autres ionophores, sur différents types de cancer.<sup>13</sup> Les travaux de Huczynski *et al.* dans ce sens, ont d'ailleurs permis une meilleure compréhension du transport des cations à travers la membrane cellulaire pour plusieurs ionophores.<sup>14</sup> Aux cours de leurs études, son groupe s'est également intéressé à l'évaluation des propriétés pour certains analogues obtenus notamment à partir de la monensine A (**1.3**)<sup>15</sup> et du lasalocide.<sup>16</sup> Dans le cas des structures dérivées de la salinomycine (**1.1**), il a été démontré que plusieurs des composés possédaient également

une forte activité antiproliférative envers des souches cancéreuses résistantes.<sup>17</sup> Cependant, leur analyse s'est limitée à ce jour aux ionophores disponibles commercialement. L'accès à de nouvelles structures polycétides est d'autant plus crucial afin d'accroître le bassin des composés pouvant être évalués.

De façon naturelle, la structure des polycétides est élaborée à partir de fragments simples et d'une collection d'enzymes de type polycétide synthase (PKS).<sup>18</sup> Bien que plusieurs variétés de PKS aient été identifiées,<sup>19</sup> l'ensemble non-itératif de type I constitue toujours le modèle standard d'assemblage pour plusieurs de ces polycétides, représenté à la Figure 1.1 pour la 6-déoxyérythronolide (1.7).<sup>20</sup>

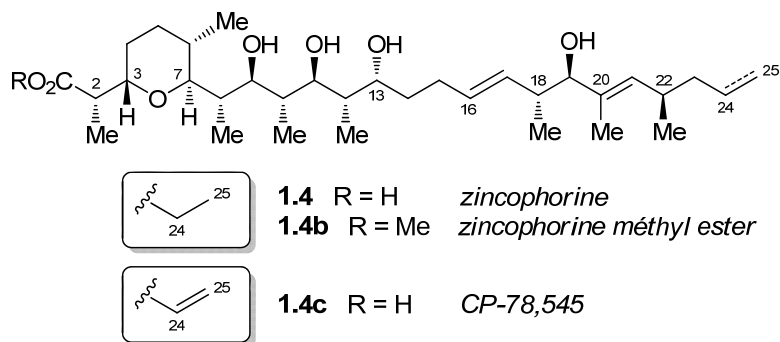
**Figure 1.1** : Mécanisme proposé pour la biosynthèse de la 6-déoxyérythronolide (1.7), précurseur de l'érythromycine A (1.8) par un ensemble d'enzymes PKS de type I



D'une manière comparable à la biosynthèse d'acide gras,<sup>21</sup> l'extension d'une unité de la chaîne polycétide se produit par condensation thio-Claisen d'unités méthylmalonyl-CoA **1.6** (ou de ses dérivés) impliquant un ensemble de trois domaines catalytiques :  $\beta$ -cétoacyl synthase (KS), acyl transférase (AT) et une protéine de transport d'acyl (ACP). De plus, chaque module d'élongation peut posséder différents domaines de transformation pour l'obtention d'un motif  $\beta$ -hydroxy (cétoréductase, KR), d'une oléfine conjuguée (déhydratase, DH), ou d'une chaîne complètement saturée (énoyl réductase, ER). La chaîne est ensuite libérée du complexe enzymatique sous l'action d'un domaine terminal thioestérase (TE), avant de subir d'autres modifications additionnelles permettant de compléter la cible (e.g. érythromycine A, **1.8**). En somme, les meilleures connaissances acquises sur le processus de biosynthèse<sup>22</sup> ont permis le développement de méthodes basées sur la fermentation.<sup>23</sup> Bien que cette technique permette de générer une quantité appréciable de certains intermédiaires, une modification de la machinerie cellulaire est généralement assez complexe. Ainsi, cette approche souffre d'un manque considérable de flexibilité pour la synthèse de structures analogues en vue de l'exploration complète des propriétés biologiques.

Conséquemment, la synthèse demeure souvent la seule façon d'accéder à une cible (ou à un fragment de celle-ci), en plus de permettre plus efficacement le développement de dérivés pour ces composés. Toutefois, les motifs polypropionates sont particulièrement difficiles à obtenir de façon itérative compte tenu du grand nombre de centres stéréogènes contigus. Bien qu'il existe plusieurs méthodes synthétiques permettant l'accès aux divers motifs polypropionates, il est habituellement difficile de prévoir les cas de non-agencement menant à de mauvaises sélectivités lorsqu'appliquées à la synthèse d'un fragment complexe. Depuis quelques années, notre groupe s'intéresse à la structure de la zincophorine **1.4** (Schéma 1.2) qui présente quelques ressemblances structurelles avec la salinomycine **1.1**, dont un motif tétrahydropyrane substitué, ainsi qu'une séquence polypropionate de relation *anti, anti, anti, anti* reconnu comme étant difficilement accessible.

**Schéma 1.2** : Structure de la zincophorine (**1.4**), de son ester méthylique (**1.4b**) et de l'analogue naturel CP-78,545 (**1.4c**)

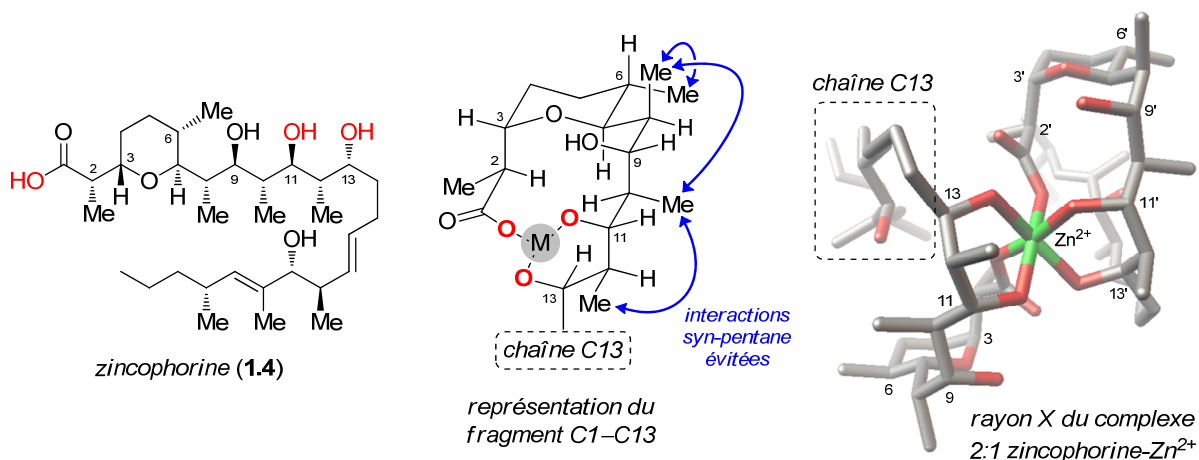


La zincophorine **1.4** (aussi identifiée griseocholine ou M144255) est un ionophore polyéther qui a été isolé en 1984, de façon indépendante par deux groupes à partir de souches d'eubactéries *Streptomyces griseus*.<sup>24</sup> Un autre produit (CP-78,545, **1.4c**) a également été identifié dans le milieu de culture.<sup>25</sup> Cette structure analogue est remarquable puisqu'elle présente une oléfine terminale (24-déhydrozincophorine), une fonction qui n'est généralement pas retrouvée au sein d'autres composés polyéthers de la classe des ionophores.

D'un point de vue biologique, la forme acide de la zincophorine **1.4** présente une forte activité antibiotique *in vitro* envers les bactéries Gram-positives et *Clostridium welchii* ( $\leq 1$  ppm), ainsi que pour le virus de l'herpès simplex (HSV) de type I.<sup>24a</sup> Cependant, le composé s'est révélé non-efficace contre différents types de levures, champignons et bactéries Gram-négatives.<sup>24b</sup> De façon comparable, CP-78,545 **1.4c** a démontré des propriétés similaires à **1.4** en plus d'une activité inhibitrice envers *Brachyspira hyodysenteriae*, un organisme anaérobie responsable de la dysenterie porcine.<sup>25</sup> Les sels de sodium et d'ammonium de la zincophorine, quant à eux, démontrent une inhibition importante du parasite protozoaire *Eimeria tenella* qui cause la coccidiose aviaire chez les embryons de poulet.<sup>24b</sup> Finalement, l'ester méthylique de la zincophorine (**1.4b**) s'est révélé efficace contre le virus de l'influenza WSN, en plus de présenter une cytotoxicité nettement moindre que pour l'acide carboxylique correspondant.<sup>26</sup>

Le nom trivial de la zincophorine **1.4** provient de sa capacité à former des complexes avec des cations divalents, particulièrement le zinc, selon l'ordre de stabilité déterminé empiriquement  $Zn^{2+} \approx Cd^{2+} > Mg^{2+} > Sr^{2+} \approx Ba^{2+} \approx Ca^{2+}$ .<sup>24a</sup> D'un point de vue structurel, la zincophorine **1.4** possède plusieurs fonctionnalités intéressantes : 13 centres stéréogènes, 2 oléfines (*E*) dont une trisubstituée ainsi qu'un tétrahydropyrane trisubstitué de relation 3,7-*trans*. Contrairement à plusieurs autres composés polyéthers, la séquence polypropionate qui compose la zincophorine (C6–C13) se retrouve en majeure partie sous une forme acyclique. La stéréochimie du composé a d'abord été confirmée par des études RMN,<sup>27</sup> puis par une évaluation cristallographique du sel de zinc–magnésium (Schéma 1.3).<sup>24a</sup>

**Schéma 1.3** : Structure du complexe 2 : 1 de la zincophorine (**1.4**) liée au zinc



Tel que noté pour le motif analogue CP-78,545 **1.4c**,<sup>25</sup> l'évaluation du complexe a révélé que la chélation, au niveau du cation, est octaédrique par 2 molécules de zincophorine **1.4** (symétrique en C2) par l'acide carboxylique en C1 et les alcools en position C11 et C13. Il est également intéressant de noter que la chaîne en position C13 est repliée vers l'arrière, possiblement pour préserver le caractère lipophile de l'extérieur du complexe. De plus, la structure cristalline indique que l'oxygène du tétrahydropyrane substitué n'est pas directement impliqué dans la chélation. Tel qu'observé dans le cas de la salinomycine **1.1**,<sup>28</sup> ce cycle paraît plutôt orienter l'acide carboxylique en direction du motif polypropionate, lequel est disposé de façon à minimiser les interactions défavorables (i.e. *syn-pentane*).

Il est toutefois important de se rappeler que les propriétés biologiques pour plusieurs de ces métabolites secondaires découlent probablement d'une évolution adaptative. En d'autres termes, ces molécules peuvent être considérées comme des « composés-pilotes » pouvant être améliorés sur la base de l'efficacité, de la sélectivité, ou de leurs propriétés pharmacologiques. Dans une perspective de l'optimisation d'une structure en fonction de son activité par la synthèse d'analogues (i.e. étude SAR), il est donc d'intérêt de développer une approche versatile permettant également la synthèse stéréosélective de structures dérivées.

Afin de pallier la faible disponibilité naturelle, combiné au fait qu'il existe peu de composés démontrant une affinité pour la séquestration du zinc, notre groupe a entrepris la synthèse totale de la zincophorine **1.4** et de ses dérivés. Récemment, notre groupe a décrit une approche permettant de générer tous les différents isomères des motifs polypropionates. Cette méthodologie est basée sur une séquence réactionnelle impliquant une aldolisation de Mukaiyama et une réduction radicalaire stéréosélective, contrôlée par un acide de Lewis (A.L.). Afin de mettre en perspective notre approche, le *Chapitre 2* présente une brève revue des différentes approches qui permettent l'élaboration de motifs polypropionates et de leurs applications à la synthèse de polycétides.

En se servant des similitudes avec d'autres composés, nous avons postulé que le fragment tétrahydropyrane substitué (fragment C1–C9) de la zincophorine **1.4** sert à induire la conformation requise, nécessaire à son activité biologique. Afin de mieux comprendre leur fonction au sein des polyéthers ionophores, nous avons donc entrepris de générer différents analogues de l'éther cyclique. Le *Chapitre 3* présente les différentes approches qui nous ont permis de prendre avantage de la chimie des radicaux pour l'induction de centres stéréogènes vicinaux au THP.

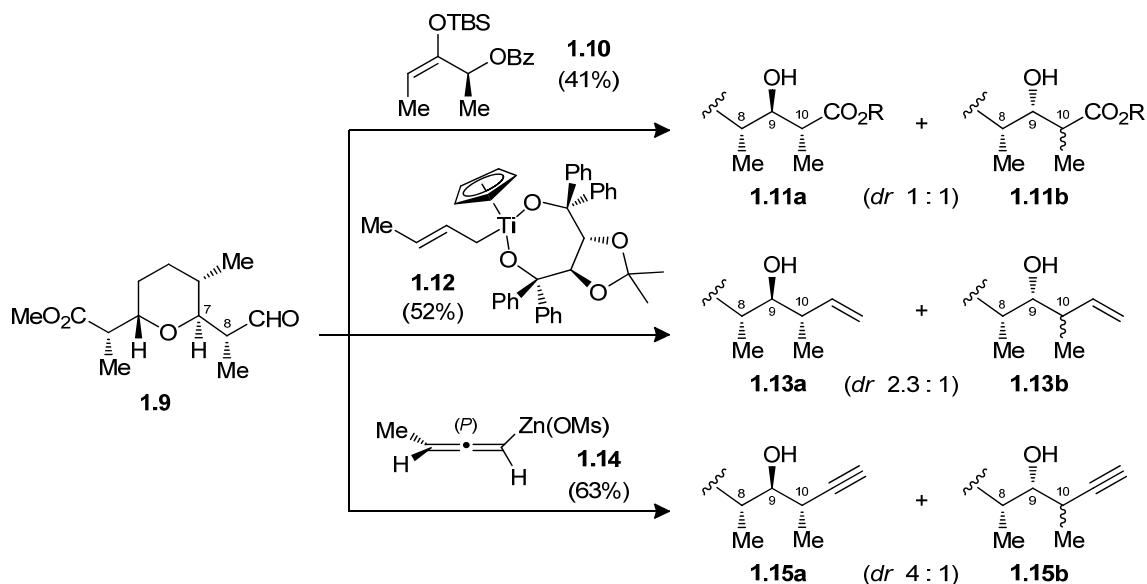
Les résultats obtenus lors de cette étude nous ont ensuite permis de réévaluer le modèle d'induction initialement proposé, l'effet exocyclique, par le biais d'une étude DFT. Le but de cette analyse était d'abord de fournir des évidences computationnelles, permettant de rationaliser l'induction de centres stéréogènes impliquant un intermédiaire



radicalaire (*Chapitre 4*). Parallèlement, nous étions intéressés à mieux comprendre l'effet des acides de Lewis sur l'issue diastéréosélective de la réduction à l'hydrure d'étain. Plus spécifiquement, nous voulions rationaliser les états de transition impliqués, qui permettent de conduire aux motifs propionates *anti* et *syn* complémentaires, à partir d'un précurseur halogéné commun dérivé d'un  $\beta$ -hydroxy esters (*Chapitre 5*).

Par la suite, nous souhaitions élaborer le reste de la séquence polypropionate de la zincophorine **1.4**, à partir du fragment THP C1–C9, en employant notre approche séquentielle. À ce sujet, les études précédentes effectuées par Cossy *et al.*<sup>29</sup> sur le motif **1.9** ont confirmé que l'induction du motif 8,9-*anti*; 9,10-*anti* présentait certains défis (Schéma 1.4). Afin de favoriser la formation du produit 8,9-*anti* selon un état de transition *anti* Felkin–Anh, différentes alternatives ont été envisagées, notamment par l'utilisation d'un énolate chiral (**1.10**),<sup>30</sup> d'un TADDOL-crotyltitane (**1.12**)<sup>31</sup> et d'un réactif d'allénylzincique (**1.14**).<sup>32</sup> Dans le meilleur des cas toutefois, un faible ratio de 4 : 1 a été obtenu en faveur du produit **1.15a** avec le réactif d'allénylzincique (*P*).

**Schéma 1.4** : Défis rencontrés par Cossy lors de l'élaboration du fragment C1–C9 (**1.9**)<sup>29</sup>



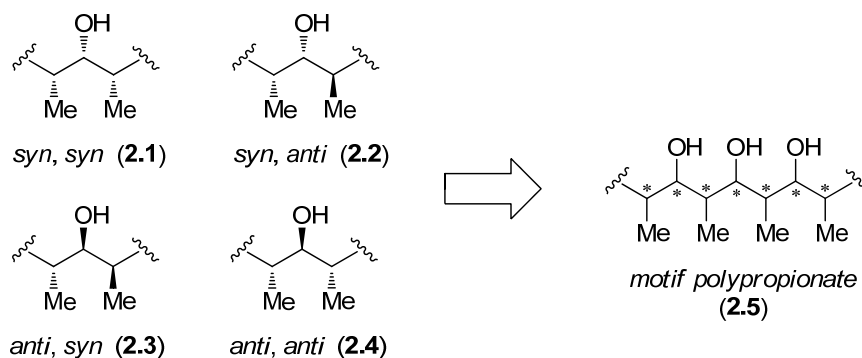
En cheminant vers la synthèse totale de notre cible, l'objectif était de vérifier si la méthodologie impliquant des radicaux pouvait être appliquée de façon itérative à l'élaboration de séquence polypropionates à partir d'un intermédiaire THP substitué (*Chapitre 6*). Nous souhaitions également évaluer s'il était possible de générer la relation 12,13-*syn* selon une approche similaire, impliquant cette fois, un motif aldol acétate. Finalement, nous voulions être en mesure de compléter la synthèse de la zincophorine **1.4**, mais également de son analogue naturel CP-78,545 **1.4c**.

## CHAPITRE 2. Synthèse de motifs polypropionates et application à la synthèse d'ionophores

### 2.1. Introduction

Les motifs propionates, qui correspondent à une séquence alternative de groupements méthyles et hydroxyles, disposés sur une chaîne aliphatique, sont partie intégrante de plusieurs ionophores. En fonction de la stéréochimie relative des substituants, il existe 4 isomères stéréotriades<sup>33</sup> **2.1–2.4**, tels que représentés à la Figure 2.1. Ces motifs, répliqués en série, mènent aux fragments de type polypropionate **2.5** devenant davantage complexes, compte tenu du grand nombre de centres stéréogènes contigus (i.e.  $2^n$  configurations possibles). En 1978, Corey *et al.* ont rapporté la toute première synthèse du polycétide érythronolide B,<sup>34</sup> démontrant ainsi que la construction de ces motifs était possible, mais non triviale. Depuis ces travaux notoires, plusieurs méthodologies ont été développées en prenant avantage de la bidirectionnalité des polypropionates, dans l'espoir d'accéder plus efficacement à ces fragments d'une façon stéréosélective. Par ailleurs, plusieurs de ces approches ont été appliquées à la synthèse totale (ou partielle) d'ionophores.

**Figure 2.1** : Motifs propionates de type stéréotriade (**2.1–2.4**) constituant un polypropionate (**2.5**)



Il existe bon nombre d'articles de revue qui présentent en détails les différentes méthodologies permettant la synthèse de motifs polypropionates.<sup>35</sup> Au cours de la section suivante, il sera question d'un bref survol des approches les plus efficaces à ce jour, et de leur application à la synthèse de polycétides.

## 2.2. Revue de la littérature

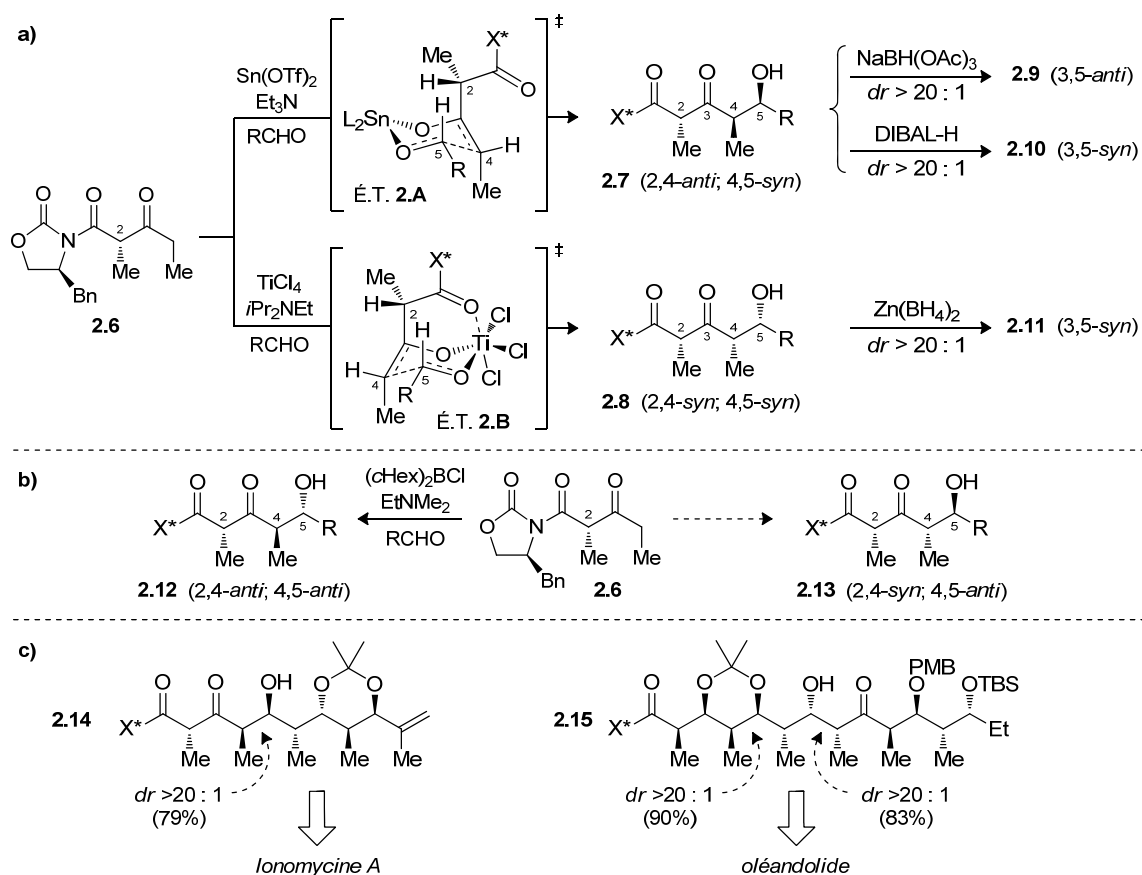
L'ensemble des méthodes peut généralement être scindés en deux catégories, celles contrôlées par le réactif ou par le substrat. Au sein de la première classe, la réaction d'aldolisation, qui mime le processus biosynthétique (cf. Figure 1.1), est possiblement l'une des réactions les plus utiles pour la construction de motifs  $\beta$ -hydroxy carbonyles, notamment présents au sein des propionates.<sup>36</sup> Afin de contrôler l'issue stéréosélective du couplage sur un aldéhyde, d'autres groupes ont plutôt développé des approches basées sur des composés organométalliques allyliques, dont les réactions de crotylation et d'allénylation. La deuxième catégorie englobe les autres méthodes qui préconisent un biais imposé par le substrat pour contrôler l'induction des centres stéréogènes. En plus des réactions d'addition de cuprates et autres approches séquentielles, une grande proportion de ces méthodologies se basent sur l'ouverture d'un motif cyclique.

### 2.2.1. Contrôle par un auxiliaires chiral

La méthode développée par Evans, qui implique l'utilisation d'une oxazolidinone chirale pour contrôler l'induction asymétrique, est possiblement l'une des méthodes les plus utiles pour la formation des adduits *syn*-aldol.<sup>37</sup> À travers les années, cette stratégie a d'ailleurs inspiré plusieurs groupes à développer d'autres variantes de ces  $\beta$ -cétioimides,<sup>38</sup> mais également à modifier les conditions d'énolisation pour permettre l'accès aux autres relations stéréochimiques.<sup>39</sup> Appliquée à la synthèse de polypropionates, la stratégie d'Evans envisage d'abord de dicter la relation C4–C5 par la stéréochimie de l'énolate, puis de contrôler la réduction au niveau du carbonyle en C3 (Schéma 2.1). Dépendamment de l'acide de Lewis employé, ils ont suggéré les états de transition **2.A** et **2.B** impliquant l'énolate (*Z*) pour rationaliser la formation sélective des adduits 4,5-*syn*

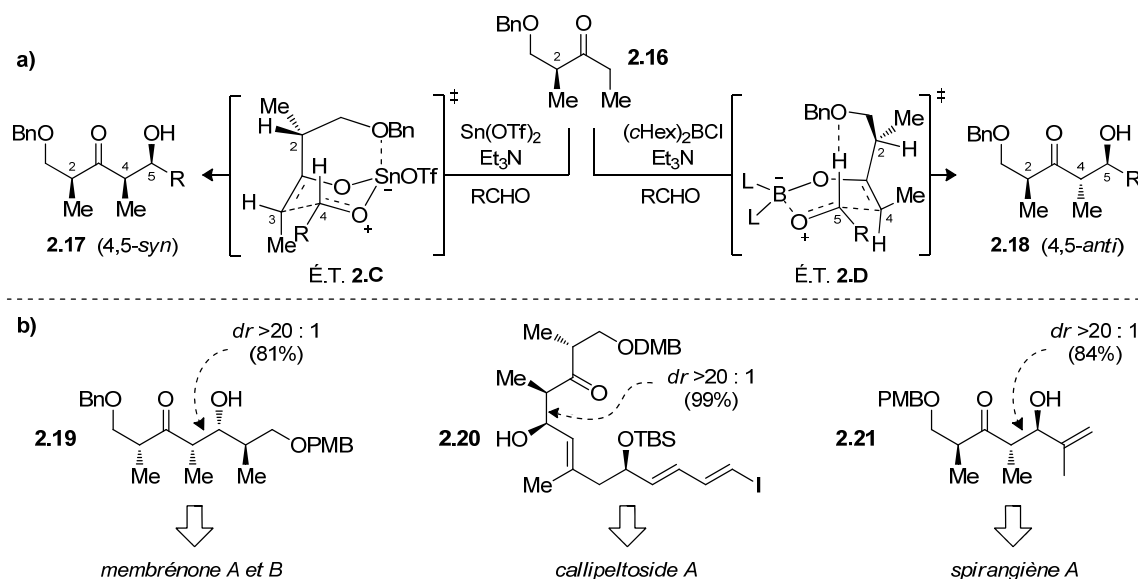
**2.7** et **2.8**, où le centre en C2 agit comme élément principal de contrôle (Schéma 2.1a).<sup>40</sup> Quant à la réduction du carbonyle en C3 dirigée par l'hydroxyle en C5, ils ont noté que ces motifs conduisaient à d'excellentes sélectivités en faveur des diols 3,5-*anti* (**2.9**) ou 3,5-*syn* (**2.10**), par un choix approprié de l'hydrure. Suite aux travaux de Brown sur les chlorodialkylboranes encombrés,<sup>41</sup> Evans a démontré que la formation sélective de l'énolate (*E*) pouvait être appliquée à la synthèse du motif *anti-anti* **2.12**, mais était nettement moins inefficace pour la construction du motif *syn-anti* **2.13** (Schéma 2.1b).<sup>42</sup> Toutefois, leur stratégie séquentielle a été appliquée à de nombreuses synthèses totales pour la construction des fragments polypropionates présents au sein d'ionophores (Schéma 2.1c), dont la Ionomyicine A (**2.14**) et l'oléandolide (**2.15**).<sup>43</sup>

**Schéma 2.1** : Stratégie d'aldolisation d'Evans à partir d'une oxazolidinone chirale **2.6**



Le groupe de Paterson a également consacré beaucoup d'efforts au développement de méthodes impliquant un contrôle par le substrat, notamment par l'utilisation d'un motif éthylcétone  $\alpha$ -chiral.<sup>30</sup> À cet effet, notons que d'autres groupes se sont intéressés à l'utilisation de substrats chiraux similaires, dont Masamune,<sup>44</sup> Thornton<sup>45</sup> et Heathcock.<sup>46</sup> Ses travaux sur le motif  $\beta$ -alkoxy **2.16**, dérivé de l'ester de Roche, lui ont permis d'accéder aux deux motifs 2,5-*syn* **2.17** et **2.18** (Schéma 2.2a), respectivement par l'utilisation d'un énolate d'étain (*Z*) ou de bore (*E*).<sup>47</sup> Dans le premier cas, Paterson suggère la formation d'un intermédiaire bicyclique où la fonction  $\beta$ -alkoxy est chélatée par le métal (É.T. **2.C**). En présence de l'énolate de bore, l'analyse computationnelle DFT récente par Goodman<sup>48</sup> suggère plutôt un état de transition bateau (É.T. **2.D**) pour rationaliser la formation du produit **2.18**, impliquant un pont hydrogène entre le groupement alkoxy et le proton formyle.

**Schéma 2.2** : Stratégie d'aldolisation de Paterson à partir d'une éthylcétone  $\alpha$ -chirale



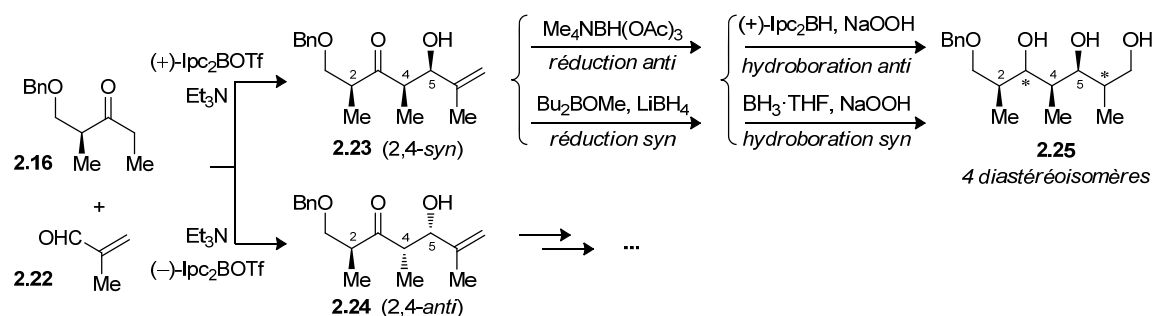
Inspiré par cette approche, le groupe de Menche a décrit récemment une approche divergente permettant d'accéder à tous les isomères polypropionates 2,5-*syn* et 2,5-*anti*.<sup>49</sup> Par ailleurs, l'utilisation des éthylcétones  $\alpha$ -chirales en synthèse est largement répandue et a permis la construction de plusieurs molécules naturelles (Schéma 2.2b), incluant

la siphonarine B,<sup>50a</sup> les membrénones A et B (**2.19**),<sup>50b</sup> le callipeltoside A (**2.20**),<sup>50c</sup> la discodermolide,<sup>50d,e</sup> le spirangiène A (**2.21**)<sup>50f</sup> et le phorbaside A.<sup>50g</sup>

### 2.2.2. Contrôle par un acide de Lewis chiral

Le groupe de Paterson est également reconnu pour l'ensemble de ses travaux sur l'utilisation d'acides de Lewis chiraux de bore arborant des groupements isopinocamphéyles (Ipc).<sup>30c</sup> À partir de l'énolate (*Z*) dérivé de **2.16** et de la métacroléine **2.22**, ils ont été en mesure de rationaliser que la formation sélective des adduits 4,5-*syn* **2.23** ou **2.24** découlait du biais imposé par l'énantiomère (+)- ou (-)-Ipc utilisé (Schéma 2.3). Par la suite, il a été démontré que la réduction subséquente du carbonyle de l'hydroxycétone pouvait également être contrôlée en fonction de l'agent utilisé. Par la suite, une hydroboration *syn* ou *anti* de l'alcène terminal complète la séquence permettant d'accéder au 4 diastéréoisomères (**2.25**).<sup>51</sup> Cependant, certains isomères ne sont toutefois pas accessibles directement par cette approche, mais peuvent être obtenus par une série de transformations. Puisqu'elle procure un accès à plusieurs motifs de la série stéréopentade, cette stratégie a également été appliquée à la synthèse de polycétides.<sup>52</sup> Plus récemment, le groupe de Paterson a développé une approche combinatoire pour la synthèse divergente de ces motifs sur support solide.<sup>53</sup>

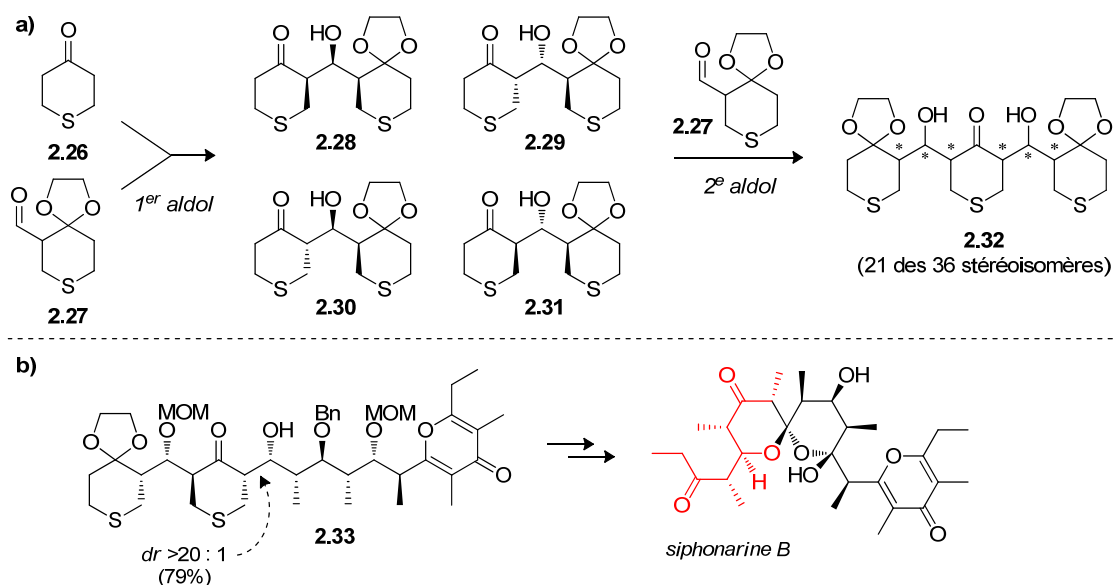
**Schéma 2.3** : Stratégie d'aldolisation de Paterson impliquant des énolates de bore chiraux



### 2.2.3. Aldolisation de thiopyranes cycliques

L'approche choisie par Ward est plutôt de contrôler l'issue diastéréosélective de la réaction d'aldolisation par l'utilisation de thiopyranes cycliques (**2.26–2.27**), combinée à une résolution cinétique dynamique.<sup>54</sup> Inspiré par la voie empruntée par Woodward lors de la synthèse de l'erythromycine A,<sup>55</sup> son groupe a été en mesure de générer les 4 fragments **2.28–2.31**,<sup>56</sup> lesquels peuvent être facilement transformés en motifs propionates après désulfurisation (Schéma 2.4a).<sup>57</sup> Ils ont également montré que leur méthode peut être utilisée une seconde fois, et ainsi permettre d'accéder aux motifs hexapropionates correspondants (**2.32**). La complexité grandissante des intermédiaires impliqués, et l'augmentation des cas de non-agencement rendent toutefois cette approche assez complexe et difficilement prévisible. À ce jour, ils ont été en mesure de compléter 21 des 36 stéréoisomères possibles par 2 réactions de couplage carbone-carbone en variant les conditions d'aldolisation.<sup>54a, 58</sup> Par ailleurs, ils ont démontré l'application de leur stratégie à la synthèse de différents produits naturels (Schéma 2.4b), notamment la siphonarine B (**2.33**)<sup>54b</sup> et plus récemment de la caloundrine B.<sup>54c</sup>

**Schéma 2.4** : Synthèse de polypropionates via l'aldolisation de thiopyranes cycliques

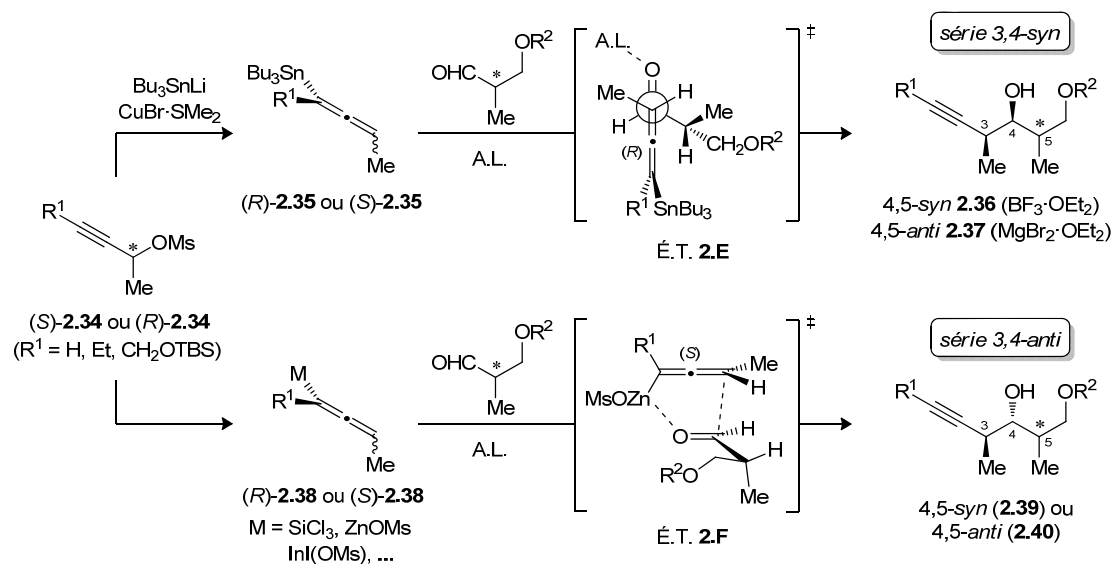




### 2.2.4. Réactions d'allénylation

Parallèlement aux travaux de Tamaru,<sup>59</sup> le groupe de Marshall a développé une approche générale pour la synthèse de tous les isomères stéréotriades avec d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités à partir de mésylates propargyliques (*S*)-**2.34** et (*R*)-**2.34** (Schéma 2.5).<sup>32g,h</sup> Ils ont démontré que les adduits homopropargyliques de la série 3,4-*syn* **2.36–2.37** pouvaient être obtenus à partir d'un allène d'étain (*R*)-**2.35** ou (*S*)-**2.35** selon un état de transition ouvert en condition Felkin–Anh (É.T. **2.E**, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) ou Cram-chélate (MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>).<sup>32g</sup> Quant aux adduits 3,4-*anti* **2.39–2.40**, plusieurs variantes ont été développées par son groupe impliquant la formation *in situ* d'allénylmétaux (*R*)-**2.38** ou (*S*)-**2.38** de trichlorosilane,<sup>32a,b</sup> le zinc<sup>32c,d</sup> et l'indium.<sup>32e,f</sup> Appuyé par des études DFT et *ab initio*,<sup>32i</sup> ils ont rationalisé la formation sélective du produit 4,5-*anti* **2.40** par un état de transition éclipsé (É.T. **2.F**), où le contrôle par le réactif permet de surmonter les considérations Felkin–Anh.

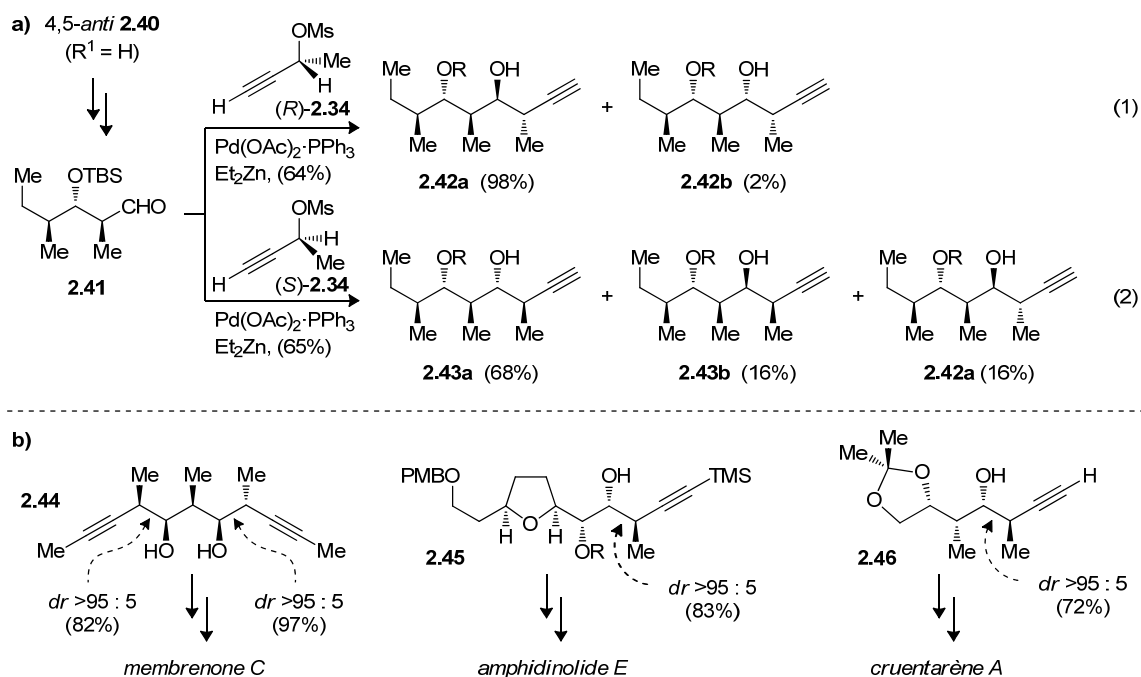
Schéma 2.5 : Synthèse de propionates par condensation d'allénylmétaux



Une fonctionnalisation des alcools homopropargyliques 3,4-*syn* **2.36–2.37** et 3,4-*anti* **2.39–2.40** (R<sup>1</sup> = H) leur a également permis d'évaluer l'efficacité de leur méthodologie à l'élaboration de motifs polypropionates.<sup>32j</sup> Généralement, l'addition de l'allénylzincique dérivé du mésylate (*R*)-**2.34** sur les différents isomères permettait de conduire à de

bonnes sélectivités en faveur du produit **2.42a** désiré (Schéma 2.6a, éq. 1). Cependant, ils ont noté un cas important de non-agencement lors de l'élaboration du motif *anti-anti* **2.43a** découlant de la réaction entre l'aldéhyde **2.41** et l'allénylmétal issu de (*S*)-**2.34** (éq. 2). De plus, la présence du produit **2.42a**, possiblement issu d'une racémisation *in situ* du réactif, souligne la difficulté inhérente des méthodes employant en parallèle un réactif et un substrat chiraux. Néanmoins, leur approche convient parfaitement pour l'élaboration de certains fragments clé de polycétides (Schéma 2.6b), notamment appliquée à la synthèse de la leptofuranine D,<sup>32k</sup> la membrénone C (**2.44**),<sup>32l</sup> l'amphidinolide E (**2.45**),<sup>32m</sup> et plus récemment par Maier *et al.* de la cruentarène A (**2.46**).<sup>60</sup>

**Schéma 2.6** : Application de la stratégie de Marshall à l'élaboration de polypropionates



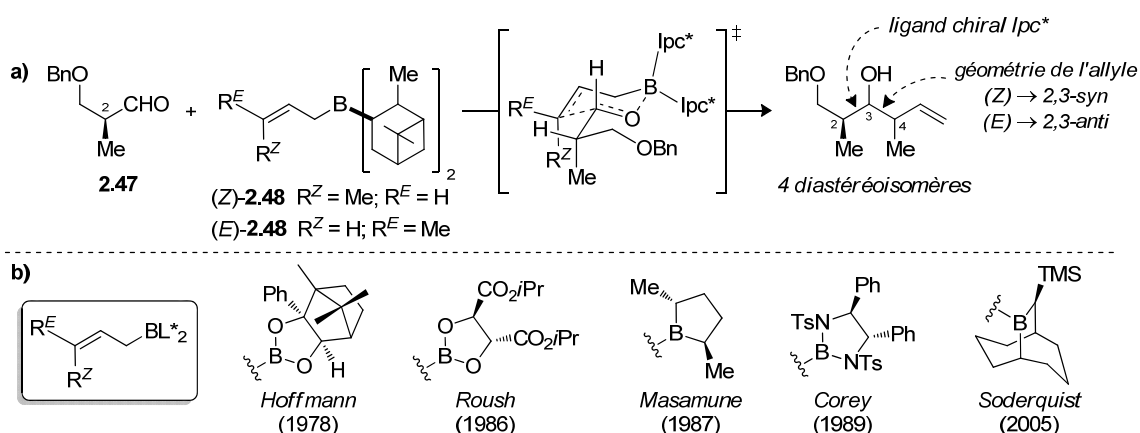
### 2.2.5. Réactions de crotylation

Les réactions de crotylation sont très importantes pour la construction de motifs propionates, bien qu'elles ne possèdent pas d'équivalent biosynthétique.<sup>18</sup> Suite aux travaux de Denmark,<sup>61</sup> les réactifs organométalliques allyliques sont regroupés en fonction de leur mécanisme d'addition (type I, II ou III), et conduisent aux adduits de type  $\gamma$  pour la plupart des métaux. En modifiant la structure au niveau du métal et/ou des

ligands, plusieurs groupes ont été en mesure de moduler la réactivité du crotylmétal, leur permettant ainsi d'accéder à la formation d'alcools homoallyliques de façon stéréosélective.<sup>62</sup>

Au sein des réactions de type I, les composés à base de bore ont reçu passablement d'attention pour la création de centre stéréogènes.<sup>63</sup> L'approche développée par Brown,<sup>64</sup> qui fait usage de crotylboranes chiraux, est d'ailleurs devenue une méthode standard en crotylation asymétrique (Schéma 2.7a). Selon un modèle d'états de transition fermé et supporté par des études *ab initio*,<sup>65</sup> la stéréochimie relative C3–C4 (*syn* ou *anti*) est dictée par la géométrie de l'allyle, respectivement (*Z*)-**2.48** ou (*E*)-**2.48**. D'autres part, l'auxiliaire isopinocamphéyle (dérivé des énantiomères du  $\alpha$ -pinène) surpasse le biais diastéréofacial de l'aldéhyde  $\alpha$ -chiral et impose la relation C2–C3. Cependant, la difficulté de contrôler la stéréochimie du réactif et l'instabilité de ce dernier à haute température limite quelque peu cette approche. Il existe à ce jour plusieurs autres versions des réactifs de bore chiraux, développées notamment par Hoffmann,<sup>66a-c</sup> Roush,<sup>66d,e</sup> Masamune,<sup>66f</sup> Corey<sup>66g</sup> et Soderquist<sup>66h,i</sup> (Schéma 2.7b).

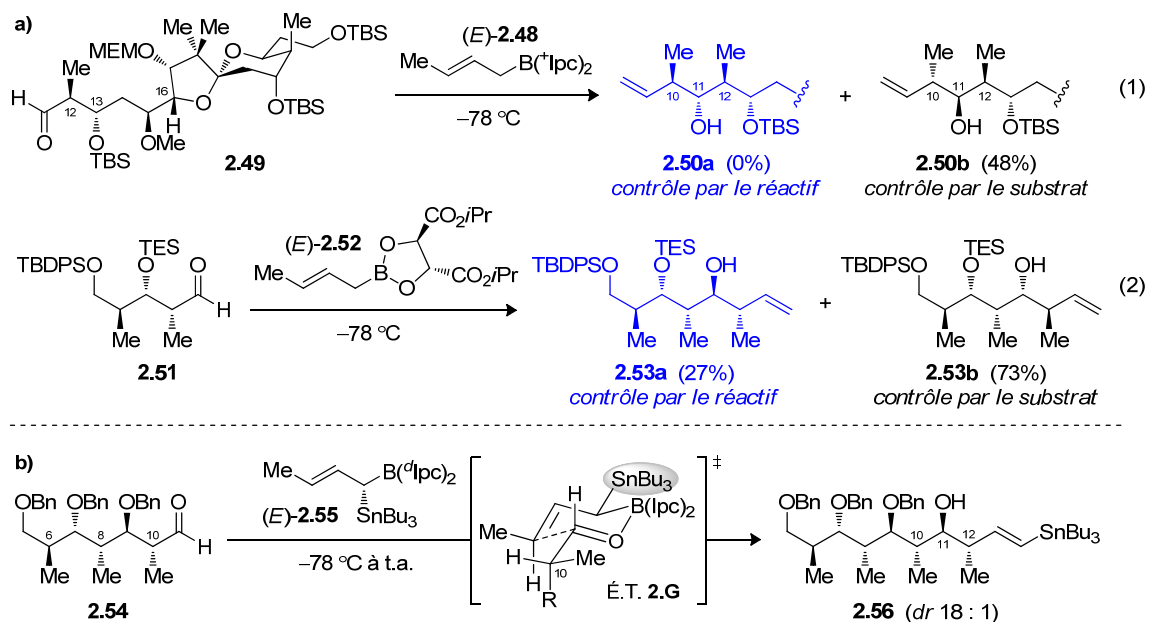
**Schéma 2.7** : Crotylation asymétrique à base de réactifs chiraux de bore



Ces méthodes permettent généralement d'obtenir d'excellentes sélectivités à partir d'un aldéhyde  $\alpha$ -chiral simple, mais présentent certaines limitations quant à leur usage sur des motifs plus élaborés. Principalement dans le cas du motif *anti-anti*, la présence d'interactions déstabilisantes à l'état de transition affaiblit le contrôle exercé par le

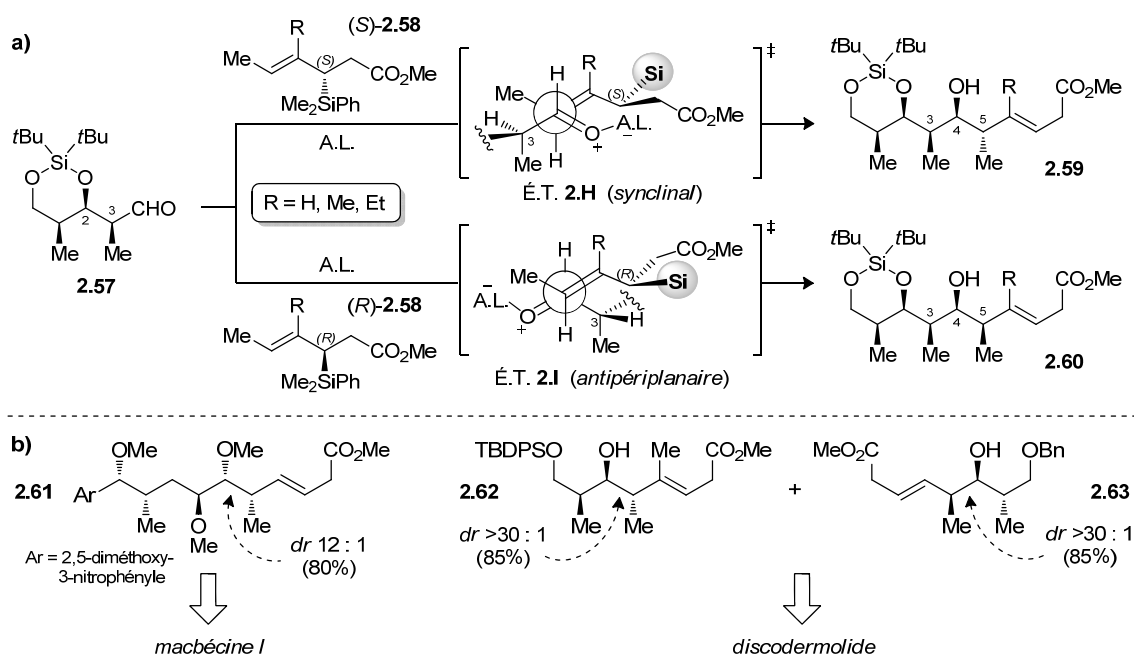
réactif.<sup>67</sup> Par exemple, Armstrong *et al.* n'ont pas été en mesure d'obtenir le produit désiré **2.50a** en vue de la synthèse totale de la (-)-calyculine C (Schéma 2.8a, éq. 1) en employant le crotylborane de Brown (*E*)-**2.48** sur l'aldéhyde **2.49**.<sup>68a</sup> Un constat similaire, en faveur du produit non-désiré **2.53b**, a également été noté au cours des travaux par Roush sur l'élaboration du motif **2.51** en vue de la synthèse du fragment C19–C29 de la rifamycine S (Schéma 2.8a, éq. 2).<sup>68b</sup> Dans les deux cas, le biais diastéréofacial de l'aldéhyde l'emporte sur le contrôle par l'auxiliaire chiral. Pour pallier au problème, Roush *et al.* ont récemment développé une version modifiée du réactif de crotylation (*E*)-**2.55** doté d'un groupement SnBu<sub>3</sub> en position α.<sup>69</sup> Afin de justifier la formation préférentielle du produit de non-agencement *anti-anti*, ils ont suggéré que le positionnement pseudo-équatorial du groupement α-stannyle devenait l'élément dominant de stéréocontrôle, pouvant ainsi surmonter le biais imposé par le groupement B(Ipc)<sub>2</sub> (E.T. **2.G**, Schéma 2.8b). Cette approche a d'ailleurs été appliquée à synthèse du fragment **2.56** incorporant la relation 10,11-*anti*; 11,12-*anti* de la zincophorine, ainsi qu'à la séquence polypropionate des chaxamycines A–D.<sup>69c</sup>

**Schéma 2.8** : Application des méthodes de crotylation asymétrique à base de bore pour la synthèse de fragments complexes



D'autre part, les travaux de Keck<sup>70</sup> ont permis de d'initier le développement des réactifs de crotylation de type II (M = Sn, Si), lesquels nécessitent une activation électrophile par un acide de Lewis et procèdent par un état de transition ouvert. Par la suite, le groupe de Panek a démontré que des réactifs crotylsilanes chiraux (*S*)-**2.58** et (*R*)-**2.58** pouvaient également être appliqués à la synthèse de motifs polypropionates lorsqu'un groupement encombré, prévenant toute chélation, était présent sur l'aldéhyde (**2.57**, Schéma 2.9a).<sup>71</sup> Pour rationaliser les sélectivités observées, ils ont suggéré des états de transition (É.T. **2.H–2.I**), où la stéréochimie des centres C4 et C5 est dictée respectivement par un contrôle Felkin–Anh et par la configuration du groupement  $\alpha$ -silane. En appliquant leur approche à la synthèse de motifs dotés de plusieurs centres stéréogènes, ils ont noté que le biais imposé par le crotylsilane chiral permettait de surmonter un contrôle dicté par l'induction asymétrique-1,3. Bien que seulement 4 des 16 motifs polypropionate ont pu être construits sélectivement, ils ont démontré la pertinence de leur approche lors de la construction des fragments **2.61–2.63** menant à la synthèse totale de la macbécine I<sup>71c,d</sup> et de la discodermolide<sup>71e,f</sup> (Schéma 2.9b).

**Schéma 2.9** : Méthodologie de Panek impliquant des crotylsilanes chiraux



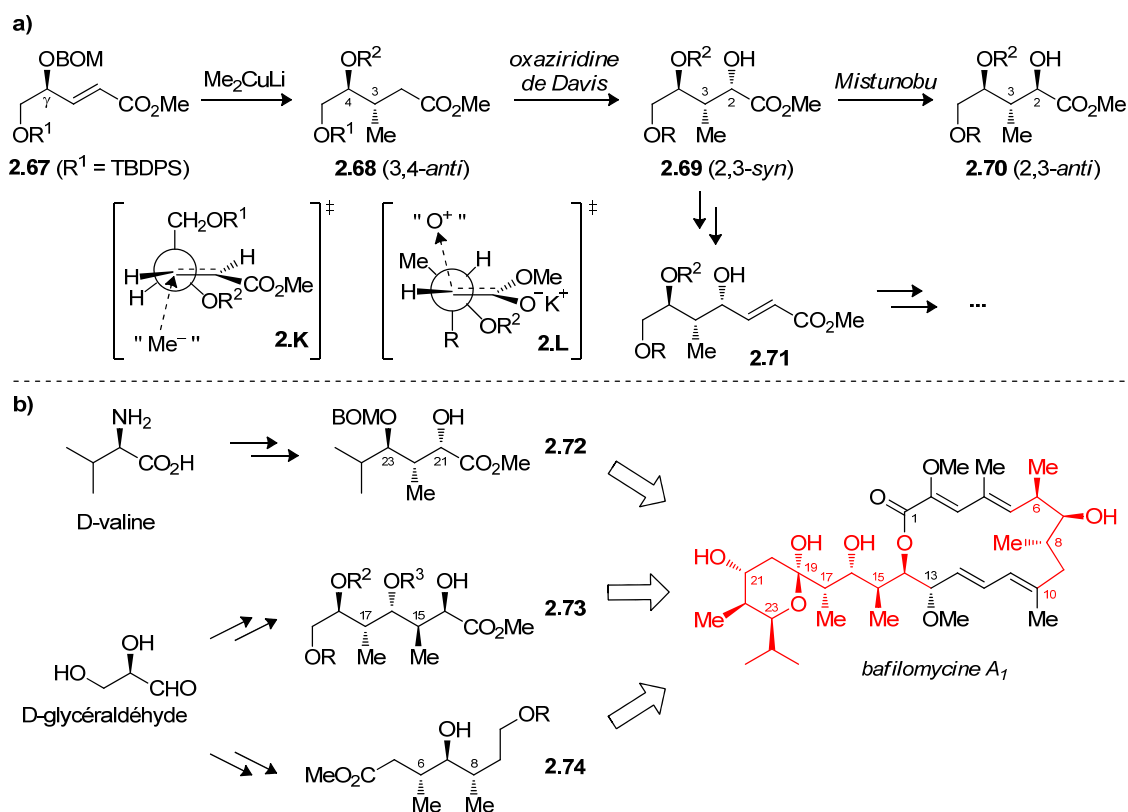
Au niveau des réactifs à base de silicium, le groupe de Roush a également rapporté l'utilisation de (*Z*)-crotyltrifluorosilane ( $M = \text{SiF}_3$ ) pour l'élaboration de séquence polypropionate.<sup>72</sup> Cependant, ils ont constaté que seuls les aldéhydes de stéréochimie 2,3-*anti* conduisaient à des sélectivités intéressantes. D'autre part, l'addition de crotyltrichlorosilanes ( $M = \text{SiCl}_3$ ) en présence d'une base de Lewis a également été étudiée par Denmark,<sup>73</sup> mais ne s'avérait pas compatible avec les aldéhydes aliphatiques.

Récemment, le groupe de Leighton a développé des réactifs chiraux crotylsilanes (*Z*)-**2.64** et (*E*)-**2.64** (EZ-CrotylMix™), qui peuvent être synthétisés à grande échelle et entreposés en tant que composés cristallins (Schéma 2.10a).<sup>74</sup> En combinaison avec  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , ils ont démontré que d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités étaient observées sur une variété d'aldéhydes aliphatiques, aromatiques et  $\alpha,\beta$ -insaturés.<sup>74b</sup> Il ont d'ailleurs rapporté que certains motifs propionates de type stéréotriade pouvaient être générés sans l'utilisation d'un dérivé provenant de l'ester de Roche.<sup>74c</sup> Parallèlement à ces travaux, le même groupe a présenté une autre approche pour la synthèse de motifs propionates impliquant une séquence réactionnelle catalysée par le rhodium (Schéma 2.10b).<sup>75</sup> À partir d'un alcyne tel que **2.65**, ils ont été en mesure de générer sélectivement le motif  $\beta,\beta'$ -dihydroxycétone **2.66** par une réaction de silylfomylation–crotylsilylation, suivie d'une oxydation de Tamao. Pour rationaliser le contrôle de la sélectivité, ils ont suggéré que l'intermédiaire **2.J** pourrait être impliqué. L'oxydation au peroxyde servirait à produire la forme énol qui conduirait à l'induction du dernier centre méthyle après tautomérisation. En combinant ces deux méthodologies, Leighton *et al.* ont démontré dernièrement qu'il était en mesure de construire efficacement des motifs polypropionates complexes,<sup>76</sup> retrouvés au sein de la zincophorine<sup>76c</sup> (*vide infra*, section 6.2.4) et de la dictyostatine.<sup>76d</sup>



allylique-1,2.<sup>78a</sup> La fonction hydroxyle est ensuite introduite à partir de l'oxaziridine de Davis<sup>79</sup> sur l'énolate de potassium. L'état de transition **2.L** mène préférentiellement à une livraison de l'électrophile sur la face opposée au groupement R pour produire sélectivement l'alcool 2,3-*syn* **2.69**. Combinée à une oléfination de Wittig, ils ont démontré le potentiel itératif de cette stratégie en complétant la synthèse totale de la bafilomycine A<sub>1</sub><sup>78c</sup> (**2.72–2.74**, Schéma 2.11b) et des motifs déoxypropionates *syn* retrouvés au sein de la (-)-doliculide.<sup>78d</sup> Bien que cette approche permette de générer efficacement le motif **2.69**, une inversion de configuration de l'alcool par une réaction de Mitsunobu<sup>80</sup> est cependant nécessaire afin d'accéder à la stéréochimie 2,3-*anti* **2.70**.

**Schéma 2.11** : Addition conjuguée de cuprate développée par Hanessian



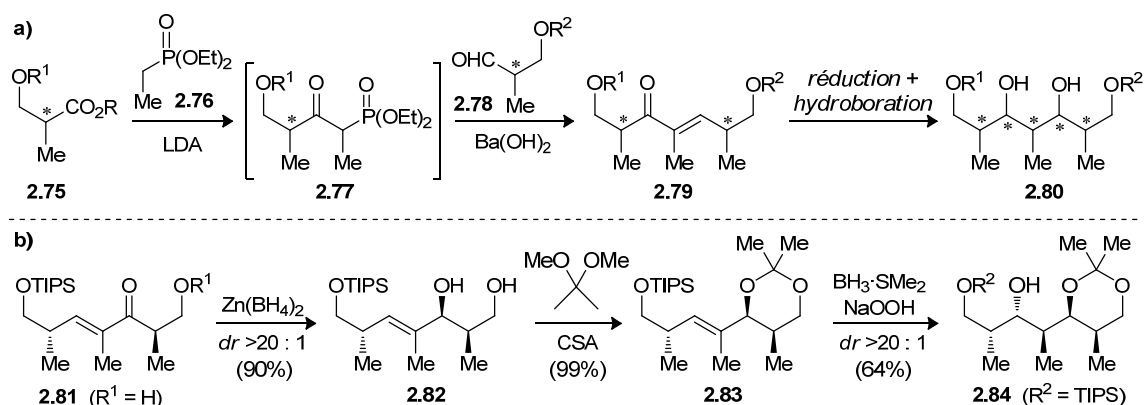
### 2.2.7. Fonctionnalisation d'étones

En 2005, le groupe de Mulzer a publié une approche séquentielle pour la synthèse de motifs polypropionates basée sur un couplage Horner–Wadsworth–Emmons (HWE)



entre un aldéhyde **2.78** et un  $\beta$ -cétophosphonate **2.77**, suivie d'une fonctionnalisation de la cétone **2.79** en **2.80**.<sup>81</sup> Par une réduction *syn* de l'énone **2.81** au  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ , suivie d'une protection du diol (**2.82**) et d'une hydroboration stéréocontrôlée (**2.83**), ils ont été en mesure de compléter le fragment C1–C7 (**2.84**) de la monensine A. Aux cours de leurs études, ils ont toutefois observé qu'une rigidification du substrat par un acétonide était nécessaire, lors de l'attaque du borane, pour augmenter la sélectivité faciale découlant d'une minimisation de la tension allylique-1,3. Par ailleurs, l'application de cette méthodologie demeure relativement limitée à certains motifs polypropionates, compte tenu des faibles sélectivités obtenues lors de la réduction de l'énone en contrôle Felkin–Anh, et ce malgré la présence en  $\text{R}^1$  d'un groupe protecteur encombré.

**Schéma 2.12** : Fonctionnalisation de motifs énonés développée par Mulzer



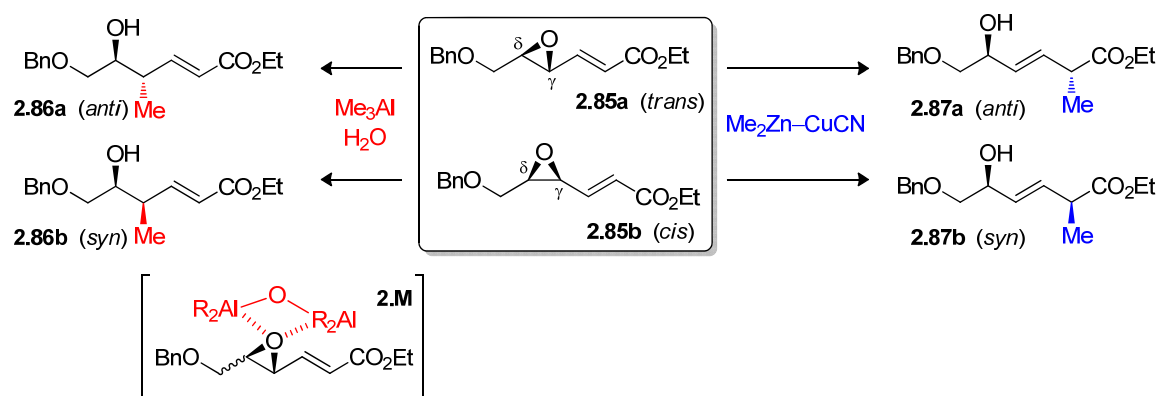
## 2.2.8. Réactions à partir de cycles à trois chaînons

### 2.2.8.1. Ouverture d'époxydes

Depuis les travaux de Kishi à la fin des années 1970,<sup>82</sup> l'ouverture d'époxydes par déplacement nucléophile est couramment utilisée pour la synthèse de centres stéréogènes vicinaux, et procure une approche efficace pour la construction de motifs polypropionates. Le groupe de Miyashita a développé une réaction de méthylation stéréospécifique impliquant des  $\gamma,\delta$ -époxyacrylates (Schéma 2.13).<sup>83</sup> Par l'utilisation du  $\text{Me}_3\text{Al}$  en présence d'eau dans un ratio 2 : 1, ils ont été en mesure d'obtenir les motifs *anti* **2.86a** et *syn* **2.86b**, respectivement à partir des époxydes *trans* **2.85a** et *cis* **2.85b**.

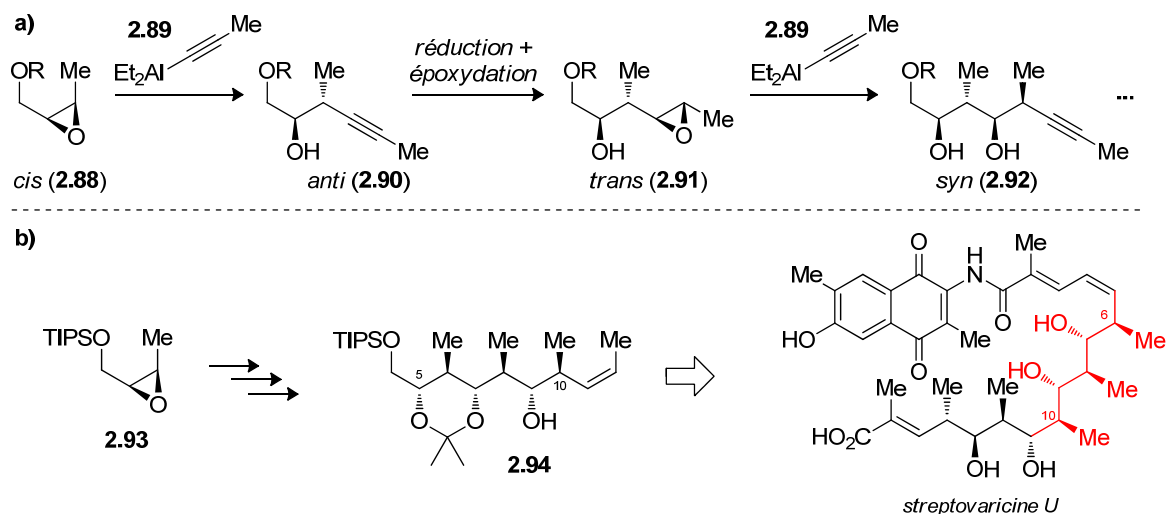
Ils expliquent la réactivité accrue de leur réactif par une activation électrophile double de l'époxyde par une espèce bidentate (**2.M**), bien que la nature exacte de l'espèce active n'ait pas été confirmée.<sup>83b</sup> Toutefois, cette approche peut être employée de façon itérative, ce qui a permis à Miyashita *et al.* de compléter plusieurs fragments d'ionophores, dont la streptovaricine U<sup>83c</sup> et la scytophycine C.<sup>83d,e</sup> Par la suite, les travaux du même groupe les ont conduits au développement du réactif Me<sub>2</sub>Zn–CuCN comme agent de méthylation stéréospécifique, permettant l'addition en position α par un déplacement S<sub>N</sub>2' à partir des même substrats **2.85a** et **2.85b**.<sup>83f</sup> La combinaison de ces deux approches leur a permis de compléter la synthèse totale de la zincophorine (cf. section 6.2.3).<sup>83g,h</sup>

**Schéma 2.13** : Méthodologies développées par Miyashita pour l'ouverture d'époxydes



Pour sa part, le groupe de Prieto a opté pour une ouverture régiospécifique d'époxydes par un réactif alcynyl-alane **2.89** (Schéma 2.14a).<sup>84</sup> Cette fois encore, la stéréochimie du substrat dicte le motif propionate obtenu, mais l'ordre est inversé (i.e. propionate *anti* **2.90** à partir de l'époxyde *cis* **2.88**, et vice versa). Une réduction de l'alcyne (*cis* ou *trans*) leur permet ensuite de générer les alcools homoallyliques nécessaires à l'application itérative de leur approche. Des études spectroscopiques, appuyées par des calculs *ab initio* DFT, leur ont permis de suggérer que la formation de complexes aluminium–oxygène, impliqués à l'état de transition, était dictée par la relation stéréochimique entre les substituants d'un époxyalcool (e.g. **2.91**).<sup>84b</sup> Récemment, ils ont appliqué leur méthodologie à la synthèse d'un fragment de la bafilomycine A<sub>1</sub><sup>84c</sup> ainsi que de la streptovaricine U (**2.94**, Schéma 2.14b).<sup>84d</sup>

**Schéma 2.14** : Méthodologie de Prieto pour l'ouverture d'époxydes par un alcynyl-alane

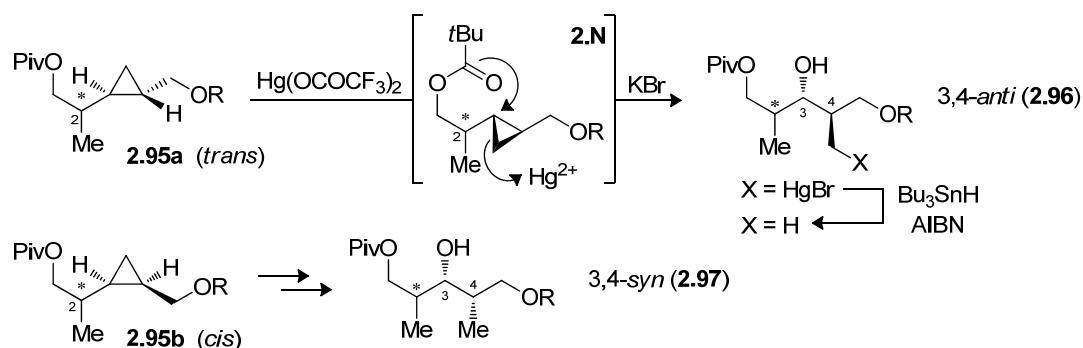


Il existe plusieurs autres méthodologies impliquant l'ouverture d'un époxyde pour la formation d'un motif propionate.<sup>85</sup> Bien que certaines d'entre elles ont été appliquées à la synthèse de produits naturels, la plupart de ces autres approches sont généralement limitées à la formation d'une stéréochimie particulière et ne permettent pas, à ce jour, une application itérative pour la construction de polypropionates.

### 2.2.8.2. Ouverture de cyclopropanes

La formation de propionates impliquant une réaction d'ouverture de cycle n'est toutefois pas limitée aux époxydes. De son côté, le groupe de Cossy a opté pour une oxymercuration de dérivés cyclopropylcarbinol *trans* (**2.95a**) ou *cis* (**2.95b**), suivi d'une réaction de démercuration au  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  pour la synthèse des motifs stéréotriades (Schéma 2.15).<sup>86</sup> Pour rationaliser la formation des produits *anti* (**2.96**) et *syn* (**2.97**), ils ont suggéré une assistance anchimérique de l'ester pivaloïque avec inversion de configuration (**2.N**). Malgré certains problèmes liés à une migration partielle du pivaloate, ils ont noté que la configuration du centre stéréogène méthyle en C2 n'affectait pas l'issue diastéréosélective de la réaction. Cette approche est notable puisqu'elle leur a permis d'accéder au motif tétrahydropyrane substitué C1–C9 de la zincophorine (cf. section 6.2.2)<sup>86c</sup> ainsi qu'à certains fragments polypropionates, suite à une application itérative.<sup>86b</sup>

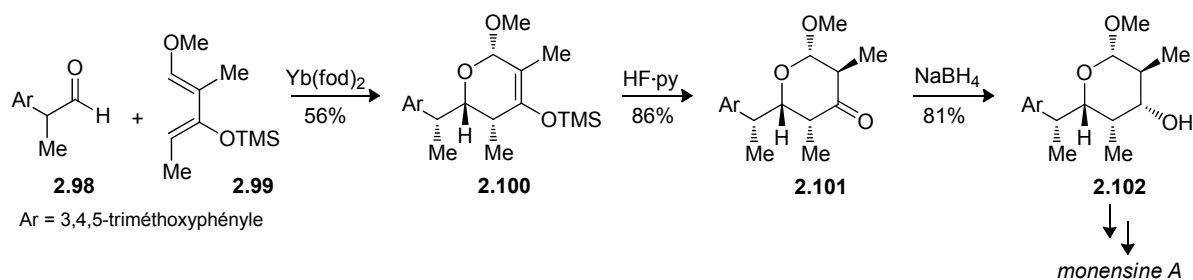
**Schéma 2.15** : Ouverture de cyclopropylcarbinols **2.95a,b** par oxymercuration



### 2.2.9. Réactions de Diels–Alder

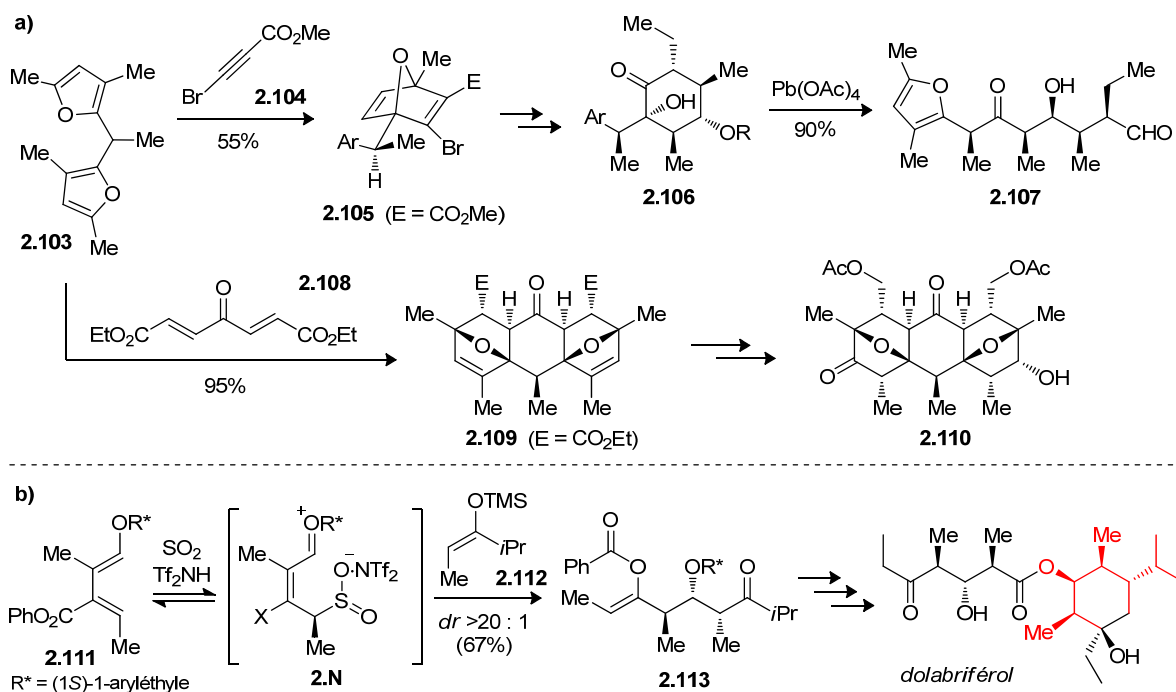
Au terme des méthodes qui prennent avantage d'un intermédiaire cyclique, la réaction de Diels–Alder a également été appliquée à la synthèse de propionates. À ce sujet, Danishefsky a été l'un des pionniers du domaine en démontrant une hétérocycloaddition entre un aldéhyde **2.98** et un diène tétrasubstitué **2.99** (Schéma 2.16).<sup>87</sup> En se servant du gabarit cyclique pour l'induction des autres centres stéréogènes, cette approche lui a ainsi permis de générer facilement l'unité pyrane substitué **2.102** retrouvée au sein de la monensine A (Schéma 1.1).<sup>87c</sup> De façon similaire, une réaction hétéro Diels–Alder a été employée à deux reprises lors de la première synthèse totale de la zincophorine.<sup>87e,f</sup> En plus de permettre la création du tétrahydropyrane substitué, son approche lui a également permis de générer le fragment polypropionate C8–C11 de relation *anti-anti-anti-anti* après plusieurs manipulations et ouverture de l'adduit cyclique (cf. section 6.2.1).

**Schéma 2.16** : Synthèse de polypropionates par une réaction hétéro Diels–Alder



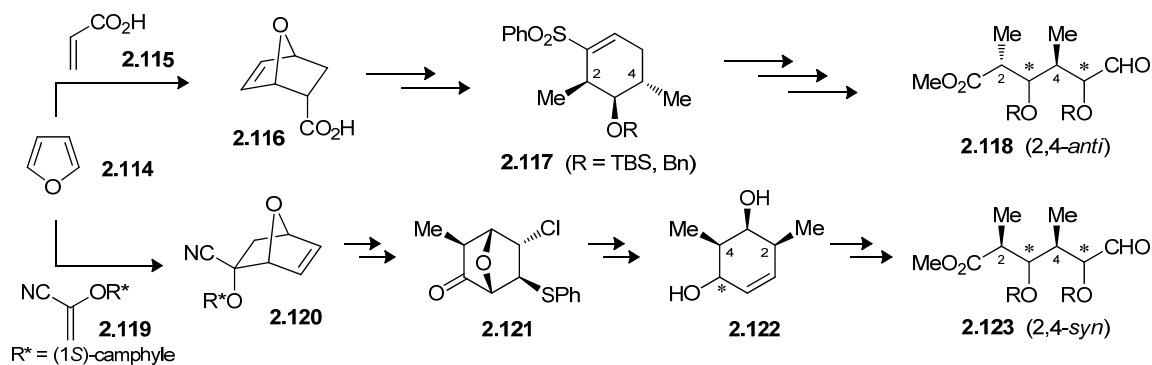
Le groupe de Vogel s'est également illustré dans le domaine par l'élaboration de chaîne polypropionates découlant d'une cycloaddition entre **2.103** et l'alcyne **2.104** (Schéma 2.17a).<sup>88</sup> Par une série de transformations, ils ont été en mesure de fonctionnaliser l'adduit **2.105** en un dérivé **2.106**, lequel correspond à la version cyclique du propionate **2.107** pouvant être obtenu aisément après clivage oxydatif. La présence du motif furane, au sein du produit **2.107**, leur a servi à développer une autre approche impliquant une double réaction Diels–Alder avec la diénone **2.108** pour former le produit **2.109** avec un excellent rendement.<sup>88c-e</sup> Bien qu'ils aient démontré qu'une désymétrisation est possible par hydroboration, l'ouverture du composé **2.110** en séquence polypropionate linéaire n'a pas été encore rapportée. Parallèlement à ces travaux, l'intérêt envers les motifs complexes ont conduit ce groupe à développer une réaction *umpolung* catalysée par SO<sub>2</sub> entre **2.111** et **2.112** (Schéma 2.17b),<sup>89</sup> ce qui leur a permis de compléter un fragment (**2.113**) lors de la toute première synthèse du dolabriférol.<sup>89d</sup> En combinant cette méthodologie à une désymétrisation, ils ont récemment été en mesure de générer une chaîne polypropionate contenant jusqu'à 10 centres stéréogènes contigus.<sup>89f,g</sup>

**Schéma 2.17** : Méthodologies élaborées par Vogel pour la synthèse de polypropionates



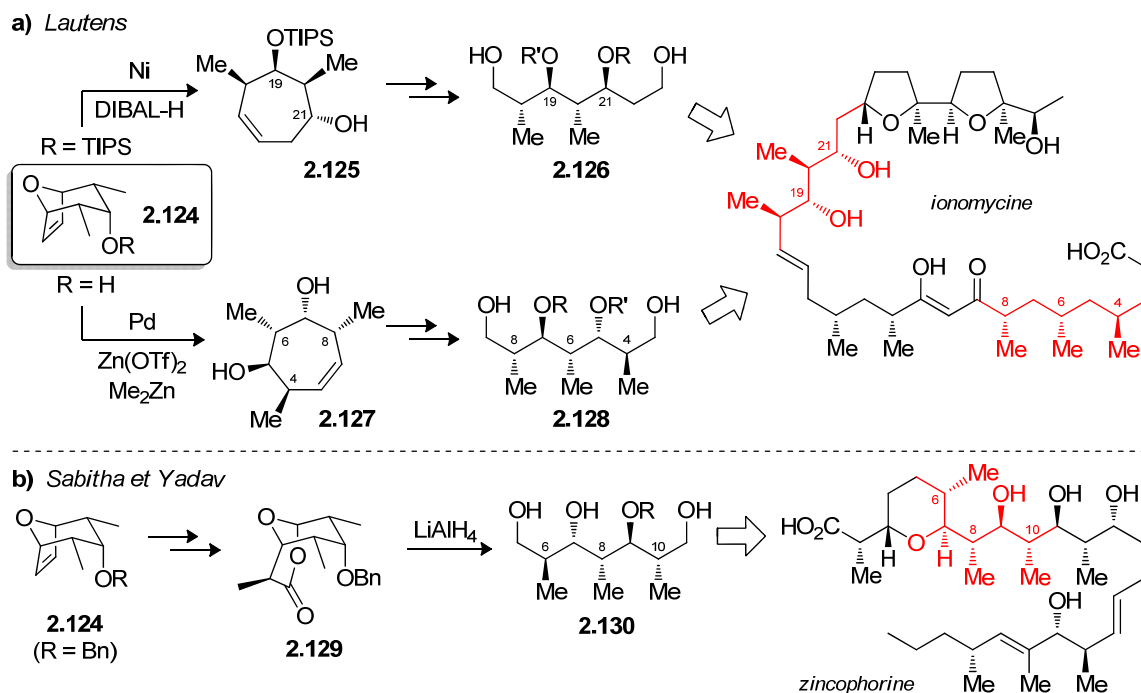
Au registre des réactions Diels–Alder, notons également la contribution d’Arjona et Plumet qui ont développé une approche divergente à la synthèse des stéréotétrades 2,4-*anti* **2.118** et 2,4-*syn* **2.123** (Schéma 2.18).<sup>90</sup> À partir de l’adduit bicyclique **2.116**, obtenu d’une cycloaddition entre le furane **2.114** et l’acide acrylique **2.115**, ils ont pu générer l’intermédiaire **2.117** pouvant être utilisé pour obtenir les 4 diastéréoisomères de la série 2,4-*anti* **2.118**. En modifiant l’ordre des manipulations effectuées sur le composé **2.121**, tous les isomères de la série 2,4-*syn* **2.123** ont également été complétés. Un avantage de leur méthode est de fournir un niveau d’oxydation distinct, de part et d’autre de la chaîne (**2.118** et **2.123**), permettant ainsi une élaboration bidirectionnelle. Cependant, cette approche met en évidence certaines limitations quant à l’utilisation d’un gabarit cyclique comme point de départ. En effet, plusieurs manipulations sont nécessaires afin de générer les différentes relations stéréochimiques des motifs polypropionates, autres que celle imposées par le biais du substrat.

**Schéma 2.18** : Synthèse de motifs propionates à partir du furane **2.114**



D’autre part, le groupe de Lautens a développé des méthodologies efficaces pour l’ouverture d’oxabicycles-[3.2.1] **2.124** catalysée par le nickel, en condition réductrice (DIBAL-H)<sup>91a,b</sup> ou par le palladium en présence d’un dialkylzincique.<sup>91c-e</sup> En combinant ces deux approches, ils ont été en mesure de compléter la plus récente synthèse, à ce jour, de l’ionomycine à partir des fragments **2.126** et **2.128** (Schéma 2.19a).<sup>91f</sup> En s’inspirant de cette approche, Sabitha et Yadav ont plutôt opté pour une désymétrisation de **2.124** en lactone **2.129**.<sup>92</sup> Cette approche leur a d’ailleurs permis de compléter la synthèse de plusieurs fragments propionates, dont l’acide bourgéanique,<sup>92b</sup> la sangliféhrine A<sup>92c</sup> ainsi que le fragment C5–C11 **2.130** de la zincophorine (Schéma 2.19b).<sup>92d</sup>

**Schéma 2.19** : Synthèse de polypropionates par ouverture de l'oxabicycle **2.124**



### 2.2.10. Limitations des méthodologies

Bien que cette revue des approches ne soit pas exhaustive, on peut noter que plusieurs de ces méthodes permettent de générer sélectivement certaines relations stéréochimiques. Cependant, la présence inhérente d'un non-agencement entre le contrôle du réactif et celui du substrat limite souvent l'application de ces méthodes à la synthèse de certains produits naturels. De plus, la synthèse d'analogues de ces derniers devient plus ardue, car il est difficile de prévoir les non-agencements potentiels en cas d'une modification des relations stéréochimiques sur l'analogue ciblé.

### 2.3. Synthèse de polypropionates par la chimie des radicaux

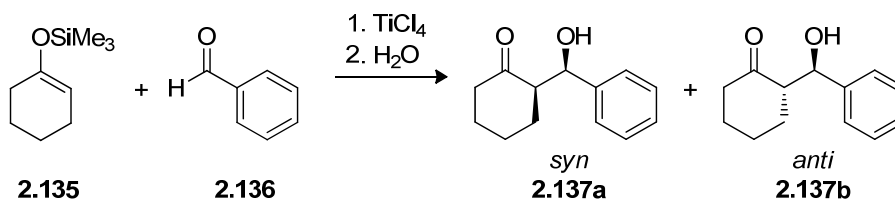
Notre groupe s'est intéressé au développement d'une méthodologie permettant l'induction de centres stéréogènes sur des substrats acycliques en employant la chimie des radicaux (Schéma 2.20). Afin de générer un motif propionate générique **2.134**, la stratégie implique d'abord l'induction du centre en C3 par une réaction d'aldolisation de





en synthèse asymétrique. Le but de la prochaine section n'est pas de décrire tous les aspects de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama, mais plutôt de présenter les aspects utiles permettant de mettre en contexte la présentation de la méthodologie développée au sein de notre groupe pour la synthèse de motifs propionates.

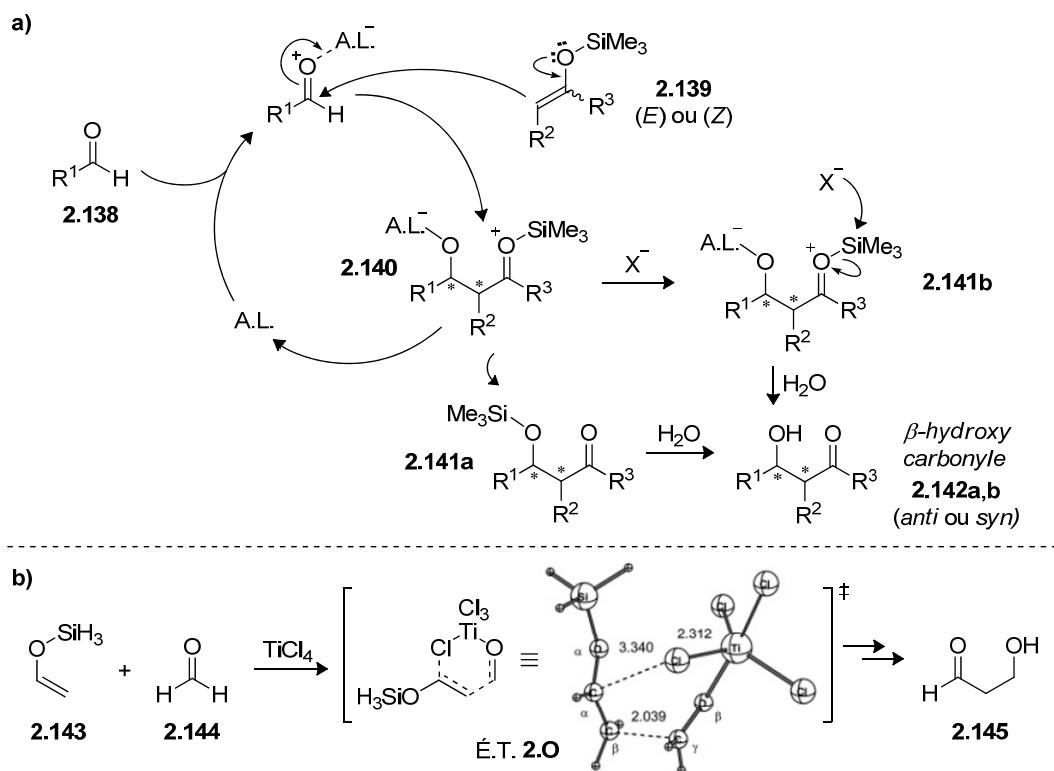
**Schéma 2.21** : Exemple de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama



### 2.3.1.2. États de transition et sélectivité

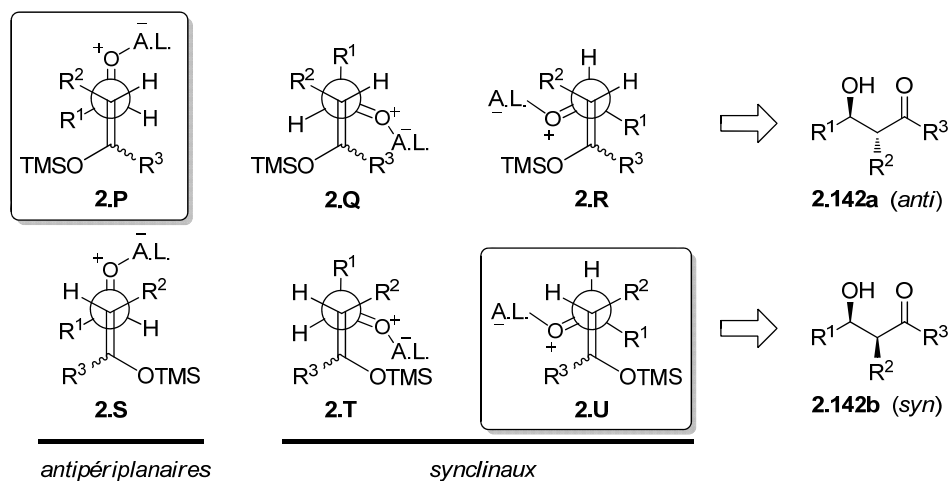
À ce jour, différents mécanismes réactionnels ont été proposés pour expliquer l'aldolisation de Mukaiyama catalysée par un acide de Lewis.<sup>96</sup> Bien que celui n'a pas été encore déterminé de façon irréfutable, plusieurs groupes proposent que le mécanisme dépende des propriétés de l'acide de Lewis utilisé. Selon le mécanisme le plus souvent suggéré (Schéma 2.22a), la présence d'un acide de Lewis mène d'abord à une coordination avec l'oxygène du carbonyle **2.138**,<sup>97</sup> rendant ce dernier plus susceptible à l'attaque par un nucléophile silylé **2.139** (*E* ou *Z*). L'adduit **2.140**, généré par la formation du lien C–C, libère ensuite l'acide de Lewis dans le cycle catalytique. L'alcool silylé **2.140** peut ensuite être déprotégé en β-hydroxycarbone **2.142a,b** lors du parachèvement de la réaction (**2.141a**), ou être directement obtenu par un clivage de la liaison Si–O en présence d'une espèce anionique X<sup>-</sup> (**2.141b**).<sup>98</sup> Sur la base d'études *ab initio* (MP2/6-311+G\*\* // B3LYP/6-31G\*) impliquant des acides de Lewis chlorés (e.g. TiCl<sub>4</sub>), Wong *et al.* ont proposé un état de transition (É.T. **2.O**) menant à la formation simultanée du lien C–C avec un déplacement d'un atome de chlore, à partir d'un pré-complexe π–π entre l'énol silane **2.143** et l'aldéhyde **2.144** activé (Schéma 2.22b).<sup>99</sup>

Schéma 2.22 : Mécanisme proposé pour la réaction d'aldolisation de Mukaiyama



La réaction entre l'aldéhyde pro-chiral **2.138** et un énolate (*E*)- ou (*Z*)-**2.139** permet ainsi de générer deux nouveaux centres stéréogènes de relation diastéromérique *anti* ou *syn*. Bien qu'un modèle cyclique fermé ait déjà été suggéré,<sup>100</sup> les états de transition ouverts antipériplanaires et synclinaux, qui ont été proposés par Heathcock,<sup>101</sup> demeurent à ce jour le modèle standard pour cette réaction (Schéma 2.23). Afin de rationaliser la formation des produits *anti* (**2.142a**) et *syn* (**2.142b**), il est important de considérer les interactions stériques entre les deux substrats, mais également l'ensemble des effets inductifs et du dipôle (effets stéréoélectroniques). Cependant, l'impact relatif des différentes contributions reste difficile à évaluer afin de prédire l'issue stéréochimique d'une réaction et le ratio attendu des produits.

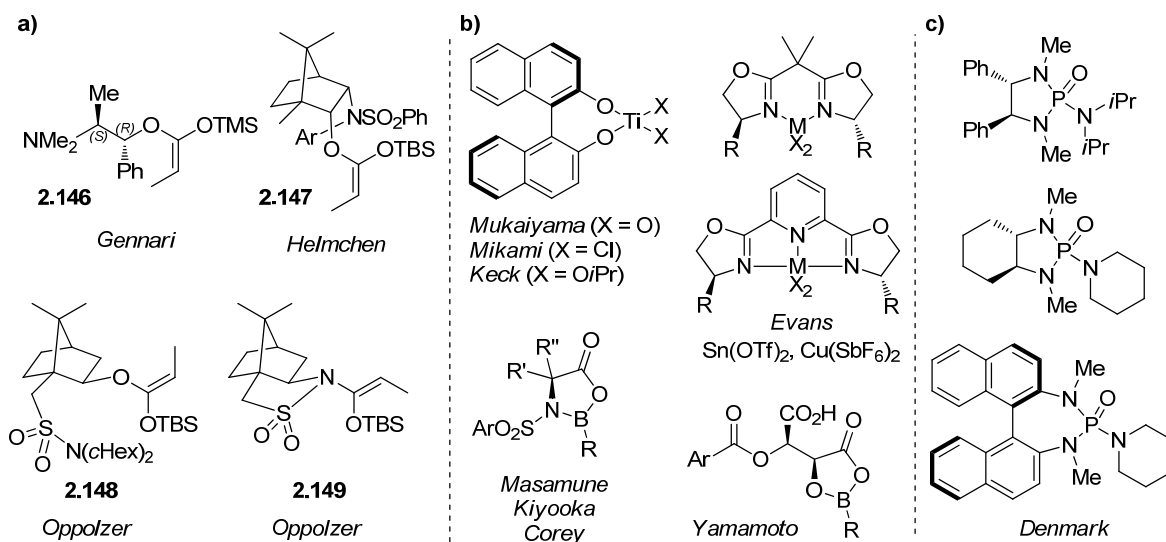
Schéma 2.23 : États de transition ouverts proposés par Heathcock *et al.*



Les travaux de Denmark sur des adamantanes ont permis de suggérer que le produit *anti* (**2.142a**) devrait uniquement être obtenu à partir d'un état antipériplanaire (**2.P**), et le produit *syn* (**2.142b**) via un état de transition synclinal (**2.T** et **2.U**).<sup>102</sup> Plus récemment, Helquist et Wiest ont supporté ces résultats expérimentaux par le biais d'une étude DFT (M06/6-311G\* // B3LYP/6-31G\*) et d'un modèle de solvation implicite en considérant les différentes conformations.<sup>103</sup> Selon leur analyse, la différence d'énergie entre la paire d'états de transition, pouvant corrélérer correctement avec le ratio des produits, s'expliquerait selon les É.T. pro-*anti* **2.P** et pro-*syn* **2.U**.

La formation sélective de centres stéréogènes est un but essentiel du chimiste organicien et demeure, encore à ce jour, un défi de taille. Dans le cas particulier de l'aldolisation de Mukaiyama, différents auxiliaires chiraux sur l'énol silylé ont été employés afin de contrôler l'issue diastéréosélective, notamment à partir de dérivés de la *N*-méthyléphédrine **2.146**<sup>104a,b</sup> et du camphre **2.147–2.149**<sup>100, 104c-f</sup> (Schéma 2.24a). Au cours des années 1990, le domaine de recherche s'intéressant à la version asymétrique de cette réaction a connu un véritable essor.<sup>105</sup> Plusieurs acides de Lewis chiraux ont d'ailleurs été développés notamment à base de titane,<sup>106</sup> de bore<sup>107</sup> et de cuivre,<sup>108</sup> permettant de conduire à d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 2.24b).<sup>95b</sup> Le groupe de Denmark a également démontré que la réaction d'un énolate trichlorosilane pouvait être catalysée par l'utilisation de phosphoramides chirales en tant que base de Lewis (Schéma 2.24c).<sup>109</sup>

**Schéma 2.24** : Auxiliaires, acides et bases de Lewis chiraux appliqués à l'aldolisation de Mukaiyama



Outre l'utilisation d'un contrôle par le réactif, il est également possible de tirer avantage de l'induction provenant d'un substrat chiral. Cette approche, d'une grande importance depuis les débuts de la chimie asymétrique, a bien évidemment l'inconvénient de devoir contrôler l'induction chirale en présence d'un ou plusieurs centres stéréogènes. Plus ce nombre augmente, plus difficile en est la prévision. Toutefois, plusieurs modèles d'induction ont été développés depuis le modèle de Cram,<sup>110</sup> pour rationaliser la discrimination  $\pi$ -faciale du carbone trigonal de l'aldéhyde. Dans ce sens, les travaux d'Evans ont permis d'éclaircir certains éléments importants quant à l'influence des centres stéréogènes lors de l'addition d'un nucléophile.<sup>111</sup> Le modèle qui en découle permet de rationaliser les niveaux de sélectivités obtenus, suivant une induction asymétrique d'un substituant en position  $\alpha$  (induction-1,2), en position  $\beta$  (induction-1,3), ou en présence des deux (induction combinée).

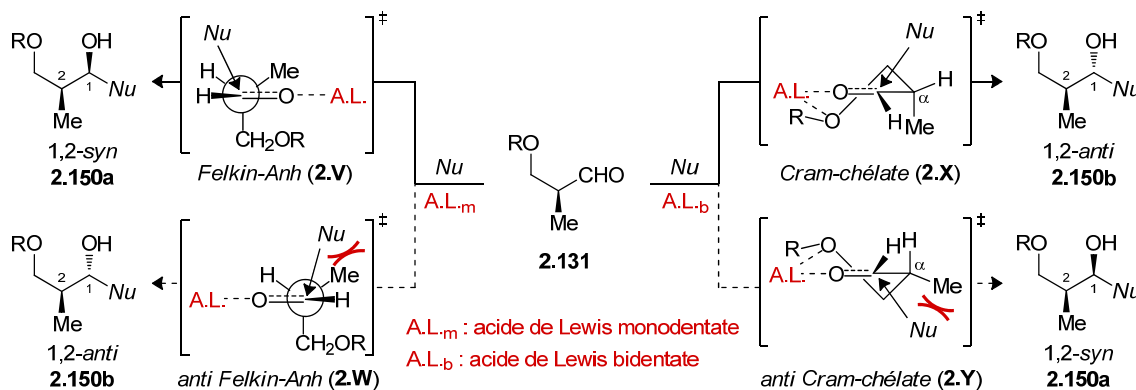
### 2.3.1.3. Addition sur des aldéhydes chiraux

Appliqué à la réaction d'aldolisation de Mukaiyama en présence d'un acide de Lewis monodentate (A.L.<sub>m</sub>), le modèle d'induction asymétrique-1,2 présentement accepté combine les éléments des hypothèses formulées par Felkin<sup>112</sup> et Anh-Eisenstein.<sup>113</sup>

Tel que supporté par les travaux *ab initio* de Houk,<sup>114</sup> le modèle Felkin–Anh stipule que la chaîne encombrée ( $R_L$  ou  $\text{CH}_2\text{OR}$  dans le cas de **2.131**) se positionne perpendiculaire au carbonyle et que le nucléophile ( $Nu$ ) s’additionne selon la trajectoire de Bürgi–Dunitz (Schéma 2.25).<sup>115</sup> De plus, la minimisation des facteurs stériques, électroniques et de tension torsionnelle s’applique également lorsque la chaîne encombrée ( $R_L$ ) correspond à un groupement électroattracteur ayant l’orbitale antiliante  $\sigma^*$  de plus basse énergie. La position coplanaire du lien  $\text{C}-R_L$  avec le système  $\pi$  du carbonyle peut ainsi mener à une délocalisation de la densité électronique ( $\pi_{\text{C=O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C}-R_L}$ ). Par ailleurs, les travaux de Cieplak<sup>116</sup> suggèrent qu’il y a également une stabilisation entre le lien antipériplanaire ( $\sigma_{\text{C}-R_L}$ ) et l’antiliante du lien se développant ( $\sigma^*_{\text{C}-Nu}$ ).

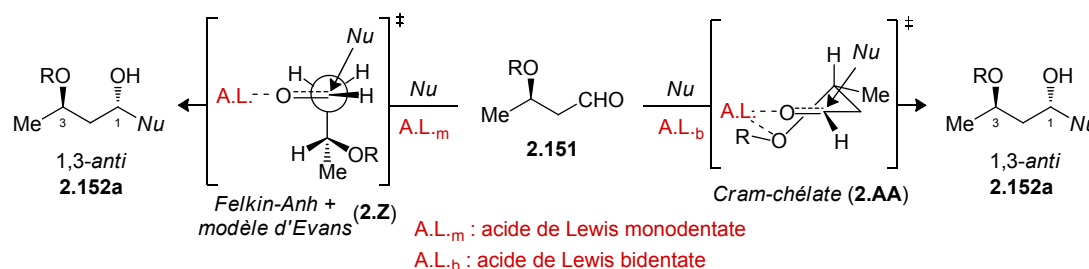
Dans le cas d’un motif  $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -alkoxy **2.131**, l’état de transition de plus basse énergie est celui minimisant les interactions avec le nucléophile (É.T. **2.V**) et mène au produit de relation 1,2-*syn* **2.150a** (Schéma 2.25). Afin de favoriser une meilleure discrimination avec l’état de transition *anti* Felkin–Anh (**2.W**), il est nécessaire que le groupement protecteur ( $R$ ) soit suffisamment encombré.<sup>117</sup> En présence d’un acide de Lewis bidentate (A.L.b) et d’une paire d’électrons libres disponible sur la fonction  $\beta$ -alkoxy, le modèle de Cram-chélate (**2.X**) est plutôt avancé pour rationaliser la formation des produits. Des intermédiaires cycliques demi-chaises, supportées par les études RMN de Keck,<sup>118</sup> suggèrent que l’état de transition favorisé implique le plus petit substituant en position  $\alpha$ . L’addition du nucléophile, se faisant opposée au groupement méthyle pseudo-équatorial, conduit donc au produit 1,2-*anti* **2.150b**.

**Schéma 2.25** : États de transition suggérés pour l’induction asymétrique-1,2



Le modèle d'induction asymétrique-1,3 peut également être séparé en fonction du type d'acide de Lewis employé. Dans le cas d'un acide de Lewis monodentate (A.L.<sub>m</sub>), la formation du produit 1,3-*anti* **2.152a** découle du modèle d'induction-1,2 (Felkin–Anh) suivant le modèle polaire révisé d'Evans<sup>111a</sup> (Schéma 2.26). Appuyé par des calculs semi-empiriques (AM1), il a été suggéré que la chaîne adopte préférentiellement une conformation permettant de minimiser les interactions stériques et électrostatiques, i.e. où le groupement alkoxy en β s'oriente *anti* par rapport au carbonyle (É.T. **2.Z**). De façon comparable, la formation d'un complexe par un acide de Lewis bidentate (A.L.<sub>b</sub>) conduit également à une sélectivité faciale menant au produit 1,3-*anti* **2.152a** suivant l'attaque du nucléophile du côté le moins encombré du complexe formé (É.T. **2.AA**).

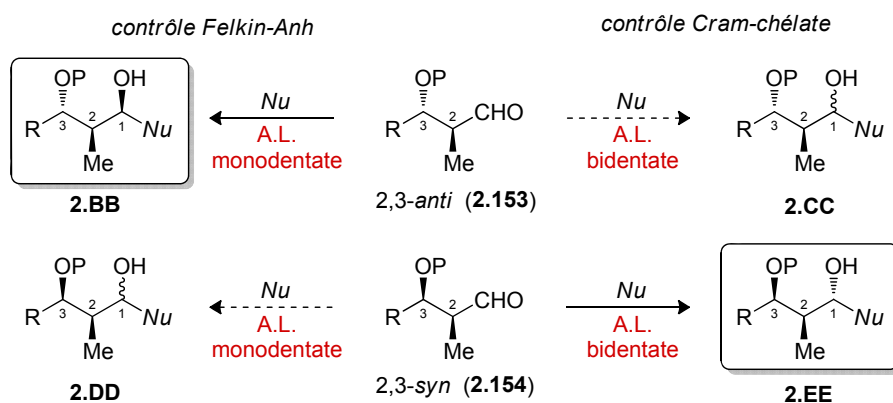
**Schéma 2.26** : États de transition suggérés pour l'induction asymétrique-1,3



La considération des modèles d'induction asymétrique-1,2 et 1,3 combinés (*merged*)<sup>111</sup> est particulièrement importante pour décrire l'issue stéréochimique des réactions d'aldolisation impliquant des aldéhydes α-méthyl-β-alkoxy disubstitués.<sup>119</sup> La fusion des éléments du modèle de Felkin–Anh et du modèle polaire révisé d'Evans conduit à une discrimination faciale renforcée ou opposée, dictée par la configuration relative des substituants α et β (Schéma 2.27). En présence d'un acide de Lewis monodentate, le biais imposé par les centres stéréogènes du motif 2,3-*anti* **2.153** est dit complémentaire, et conduit à d'excellentes sélectivités (**2.BB**). Un cas similaire est observé pour le motif 2,3-*syn* **2.154** en contrôle Cram-chélate (**2.EE**), où les deux modèles d'induction agissent de pairs. Dans certains cas cependant, l'induction stéréofaciale des centres α et β est opposée (**2.CC** et **2.DD**), ce qui conduit à des niveaux de sélectivité variables. En effet, le substrat 2,3-*anti* **2.153** en présence d'un acide de Lewis bidentate préconise la formation de produits différents selon les modèles

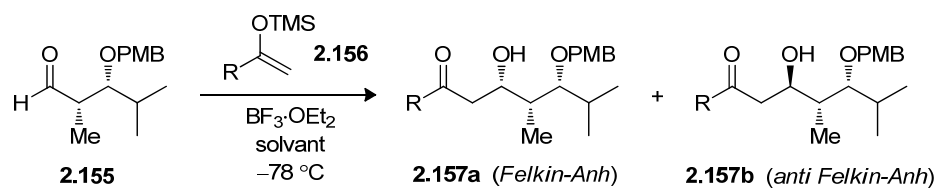
d'induction-1,2 et 1,3 (**2.CC**). Ce problème est également noté au niveau du motif 2,3-*syn* **2.154**, en présence d'une activation monodentate (**2.DD**).

**Schéma 2.27** : Impact de la configuration relative des centres stéréogènes en position  $\alpha$  (C2) et  $\beta$  (C3) selon le modèle d'induction asymétrique combiné en fonction du mode d'activation (monodentate ou bidentate)



Les travaux d'Evans ont également permis de mettre en évidence l'influence de l'encombrement du nucléophile sur le niveau de sélectivité lors de l'aldolisation de Mukaiyama en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Tableau 2.1).<sup>111a</sup>

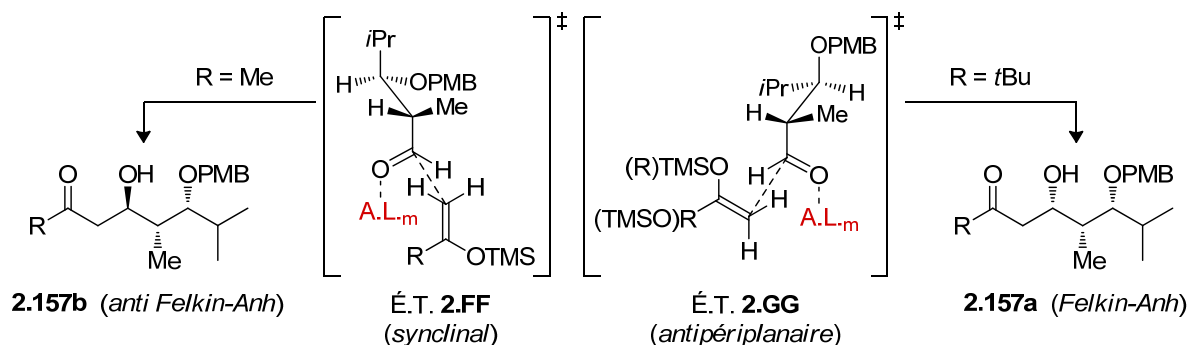
**Tableau 2.1** : Effet de la taille du nucléophile (**2.156**) et du solvant sur l'issue diastérosélective de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde **2.155**



Entrée	R ( <b>2.156</b> )	Solvant	Ratio <b>2.157a</b> : <b>2.157b</b> ( <i>Felkin</i> : <i>anti-Felkin</i> )	Rend. (%)
1	Me		17 : 83	82
2	<i>i</i> Pr	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	56 : 44	98
3	<i>t</i> Bu		96 : 4	89
4	Me		6 : 94	92
5	<i>i</i> Pr	toluène	32 : 68	86
6	<i>t</i> Bu		88 : 12	75

En présence d'un énoxysilane peu encombré ( $R = \text{Me}$ ), il a été suggéré que la formation du produit *anti* Felkin-Anh **2.157b** provienne d'un stérécontrôle dicté principalement par le centre  $\beta$  selon un état de transition synclinal (Schéma 2.28, É.T. **2.FF**), et que cet effet était accentué dans un solvant moins polaire (Tableau 2.1, entrées 4–6). Toutefois, une augmentation de la taille du nucléophile et de la constante diélectrique du solvant permet toutefois de résoudre ce cas de non-agencement (Tableau 2.1, entrées 1–3) et favoriser l'induction-1,2 suivant un état de transition antipériplanaire (Schéma 2.28, É.T. **2.GG**). Selon cette analyse, l'issue stéréochimique découle donc d'une balance entre les effets stériques et stéréoélectroniques, de l'acide de Lewis et des substituants de l'énoxysilane.<sup>111a</sup>

**Schéma 2.28** : États de transition suggérés par Evans pour rationaliser la sélectivité des produits **2.157** en fonction de l'encombrement de la chaîne R du nucléophile<sup>111a</sup>



#### 2.3.1.4. Application à la synthèse de motifs polypropionates

Dans l'optique d'une stratégie divergente permettant l'élaboration de motifs polypropionates, notre groupe a également démontré qu'il était possible de prendre avantage d'un contrôle dominé uniquement par l'induction-1,2 par l'utilisation d'un énoxysilane encombré dérivé d'ester (**2.132**) sur les aldéhydes 2,3-*syn* **2.158** et 2,3-*anti* **2.160** (Tableau 2.2).<sup>120</sup>



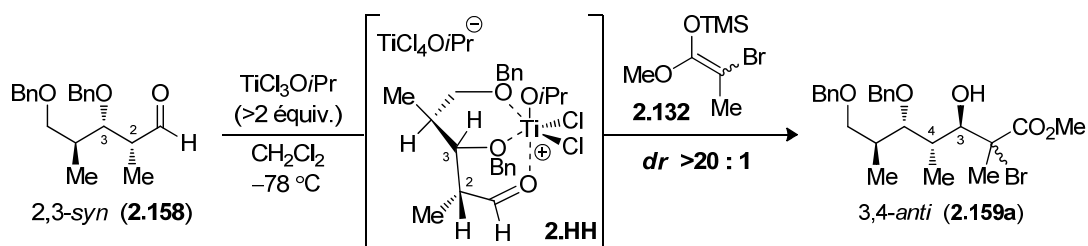
**Tableau 2.2** : Aldolisation de Mukaiyama en présence de l'énoxysilane **2.132** sur les aldéhydes 2,3-*syn* **2.158** et 2,3-*anti* **2.160**<sup>120b</sup>

Entrée	Aldéhyde	A.L. (équiv.)	Ratio <b>a</b> : <b>b</b> (3,4- <i>syn</i> : 3,4- <i>anti</i> )		Rend. (%)
1	<b>2.158</b>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.2)	>20 : 1	( <b>2.159</b> )	89
2	<b>2.158</b>	TiCl <sub>4</sub> (1.2)	–	( <b>2.159</b> )	–
3	<b>2.158</b>	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr (1.2)	1 : 3	( <b>2.159</b> )	67
4	<b>2.158</b>	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr (2.5)	1 : >20	( <b>2.159</b> )	77
5	<b>2.160</b>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.2)	>20 : 1	( <b>2.161</b> )	94
6	<b>2.160</b>	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr (2.5)	1 : >20	( <b>2.161</b> )	72

D'excellentes sélectivités ont été observées en faveur des produits Felkin–Anh 3,4-*syn* (**2.159a** et **2.161a**) pour les deux substrats impliquant l'acide de Lewis monodentate BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (entrées 1 et 5). Bien que TiCl<sub>4</sub> s'était révélée efficace sur des motifs plus simples,<sup>121</sup> son emploi sur le motif 2,3-*syn* **2.158** a conduit principalement à une dégradation importante de l'aldéhyde (entrée 2).<sup>120a</sup> Une diminution de l'acidité du complexe de titane a permis d'obtenir l'adduit 3,4-*anti* **2.159b** avec une sélectivité modeste par l'utilisation de TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr (entrée 3). Cependant, il a été noté que le produit Cram-chélate pouvait être obtenu sélectivement en augmentant la quantité de l'acide de Lewis (>2 équiv., entrée 4), et que ces conditions étaient également efficaces pour le motif 2,3-*anti* **2.160** (entrée 6). Afin de rationaliser la formation sélective des adduits Cram-chélates, divers complexes ont été considérés.

Dans ce sens, les travaux de Gau *et al.* ont permis de révéler certains éléments propres aux complexes de titane.<sup>122</sup> Sur la base d'études cristallographiques, ils ont suggéré une classification des ligands en fonction de leur capacité de coordination ( $i\text{PrO}^- > \text{Cl}^- > \text{THF} > \text{Et}_2\text{O} > \text{PhCHO} > \text{CO}_2\text{Me}$ ). Par leurs études cristallographiques, ils ont noté que le ligand le moins basique était toujours positionné *trans* par rapport au plus fort. La considération des postulats de Gau, supportés par des études RMN  $^{13}\text{C}$  à basse température du Dr. Jean-François Brazeau<sup>120b</sup> ont permis à notre groupe de suggérer un complexe « ate » à trois points de chélation **2.HH** pour justifier l'issue stéréochimique de la réaction dictée par l'induction-1,2 (Schéma 2.29).<sup>117</sup>

**Schéma 2.29** : État de transition suggéré impliquant l'aldéhyde **2.158** et  $\text{TiCl}_3\text{O}i\text{Pr}$



En somme, la réaction d'aldolisation en présence d'un énoxysilane encombré (**2.132**) s'avère être une approche efficace pour prédire et contrôler la stéréochimie des adduits en s'appuyant sur l'induction-1,2. Bien que la pertinence de cette méthodologie ait été démontrée par l'élaboration à partir de tous les différents motifs propionates benzylés, elle n'avait pas été encore appliquée à la synthèse totale d'un ionophore à partir d'un fragment avancé.

Pour compléter la séquence réactionnelle menant aux produits polypropionates, les différents précurseurs halogénés doivent toutefois être réduits. Depuis déjà plusieurs années, notre groupe s'intéresse à la chimie des radicaux pour contrôler l'issue stéréosélective de ce type de réactions.

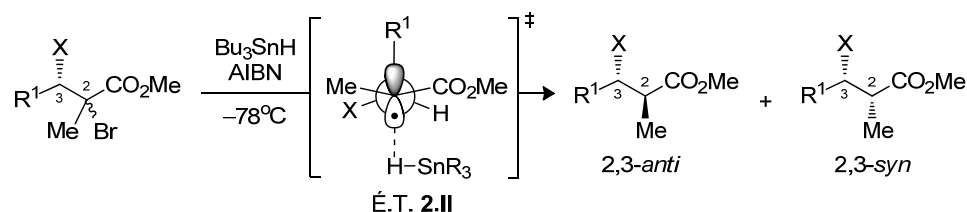
### 2.3.2. Réduction radicalaire stéréosélective

Depuis les travaux de Gomberg au début du siècle dernier,<sup>123</sup> la chimie des radicaux s'était principalement développée autour des réactions de polymérisation et de cyclisation. Vers la fin des années 1980, certains groupes ont démontré qu'il était possible d'appriivoiser ces intermédiaires radicalaires hautement réactifs pour permettre leur usage à des réactions stéréosélectives.<sup>124</sup> Depuis ces découvertes, plusieurs nouvelles méthodologies ont vu le jour pour la formation efficace de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome.<sup>125</sup> Le contrôle de la diastéréosélectivité représente un défi particulièrement important au niveau des intermédiaires acycliques en conditions cinétiques compte tenu de la liberté conformationnelle inhérente à ces systèmes.

#### 2.3.2.1. Stéréosélection acyclique

Au début des années 1990, les travaux au sein de notre laboratoire ont démontré un exemple de livraison sélective d'hydrogène sur un intermédiaire radicalaire acyclique, situé de part et d'autre d'un ester et d'un groupement électroattracteur.<sup>126</sup> Suite au clivage homolytique d'un précurseur halogéné (Br, I) ou d'un phénylsélénure (SePh), il a été noté que le produit 2,3-*anti* pouvait être obtenu sélectivement (Tableau 2.3). L'issue stéréochimique a été rationalisée en faisant appel à des considérations stériques et stéréoélectroniques, selon un état de transition identifié *stéréosélection acyclique* (É.T. 2.II). Les principaux éléments de contrôle responsables de la formation sélective du produit 2,3-*anti* implique une minimisation de la tension allylique-1,3 et de la répulsion dipôle-dipôle, en plus d'une stabilisation du radical par hyperconjugaison.

**Tableau 2.3 :** Impact des substituants sur la diastéréosélectivité de la réduction radicalaire<sup>126b,c, 126e-g</sup>



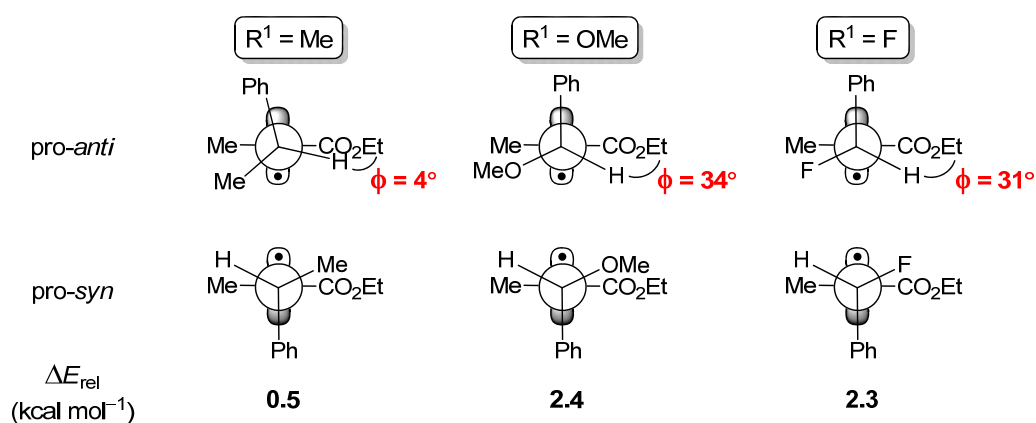
Entrée	R <sup>1</sup>	X	Ratio 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>
1	Ph	OMe	32 : 1
2	Ph	F	20 : 1
3	Ph	Me	2 : 1
4	Et	OMe	1.5 : 1
5	<i>i</i> Pr	OMe	24 : 1
6	<i>t</i> Bu	OMe	21 : 1

Appuyé par des études conformationnelles et spectroscopiques à l'état fondamental,<sup>126a,d</sup> il a été suggéré que la délocalisation du radical dans le système  $\pi$  du carbonyle menait à la formation d'un énol radical. Celui-ci peut ainsi générer un biais impliquant la tension allylique-1,3 ( $A^{1,3}$ ) comme élément de contrôle.<sup>127</sup> Le positionnement du plus petit substituant dans le plan de l'énol radical (H dans le cas présent) permet de mener à une espèce planaire, où les faces sont discriminées par la différence d'encombrement stérique entre les deux autres groupements. Cette minimisation de la tension allylique se trouve également présente au sein d'autres composés carbonylés, comme des cétones ou des amides, mais conduit à une diminution significative du ratio en présence d'un groupement nitrile.<sup>128</sup>

En remplaçant le méthyle en C3 par un groupement méthoxy, une hausse importante du ratio a été noté (Tableau 2.3, entrée 3 vs 1). Une sélectivité similaire, obtenue lorsque le substituant était un fluor (entrée 2), a permis de vérifier que cette variation ne découlait pas d'interactions stériques. En collaboration avec le groupe de Giese, une étude RPE a permis de révéler une augmentation importante de l'angle dièdre  $\phi$ , entre le proton et

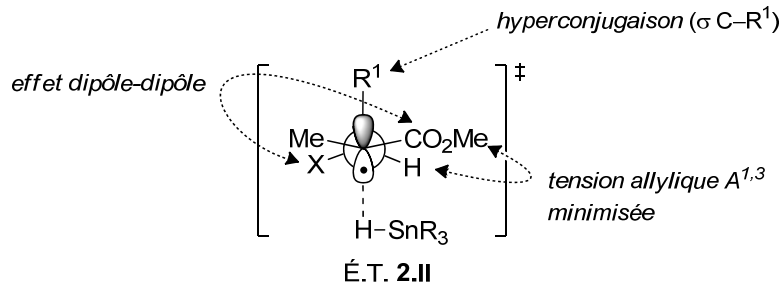
l'ester dans la conformation de basse énergie *pro-anti* (Schéma 2.30). La minimisation du dipôle-dipôle, occasionnée par une opposition du groupement électroattracteur ( $R^1 = \text{OMe}, \text{F}$ ) et de l'ester, permettrait ainsi de mieux bloquer la face supérieure du radical par le phényle. Appuyé par des calculs AM1, il a été suggéré que cette variation de l'angle dièdre à l'état fondamental se traduise par une différence d'énergie relative ( $\Delta E_{\text{rel}}$ ) plus importante à l'état de transition entre les conformations du radical libérant la face *pro-anti* et *pro-syn*.<sup>126d</sup>

**Schéma 2.30** : Influence d'un substituant polaire ( $R^1 = \text{OMe}, \text{F}$ ) sur l'énergie relative des conformères<sup>126d</sup>



Par ailleurs, une modification de l'encombrement stérique de la chaîne  $R^1$  a permis de révéler une augmentation significative du ratio (Tableau 2.3, entrées 4–6) pouvant être rationalisée par une discrimination plus importante entre la paire d'états de transition. De plus, des études complémentaires<sup>126f</sup> ont permis de supporter l'argument d'une hyperconjugaison plus importante par  $\sigma$ -donation entre la HOMO du lien  $\text{C}-R^1$  et la SOMO pauvre du radical, en fonction de la richesse électronique du substituant. Puisque les radicaux réagissent généralement selon des états de transition précoces,<sup>129</sup> la conformation adoptée devrait donc être similaire à celle retrouvée à l'état fondamental. En considérant l'ensemble des effets retrouvés à l'état fondamental, un état de transition *pro-anti* a été suggéré, permettant de libérer la face inférieure du radical et ainsi dicter la face d'attaque préférentielle pour la livraison du l'hydrogène (Schéma 2.31).

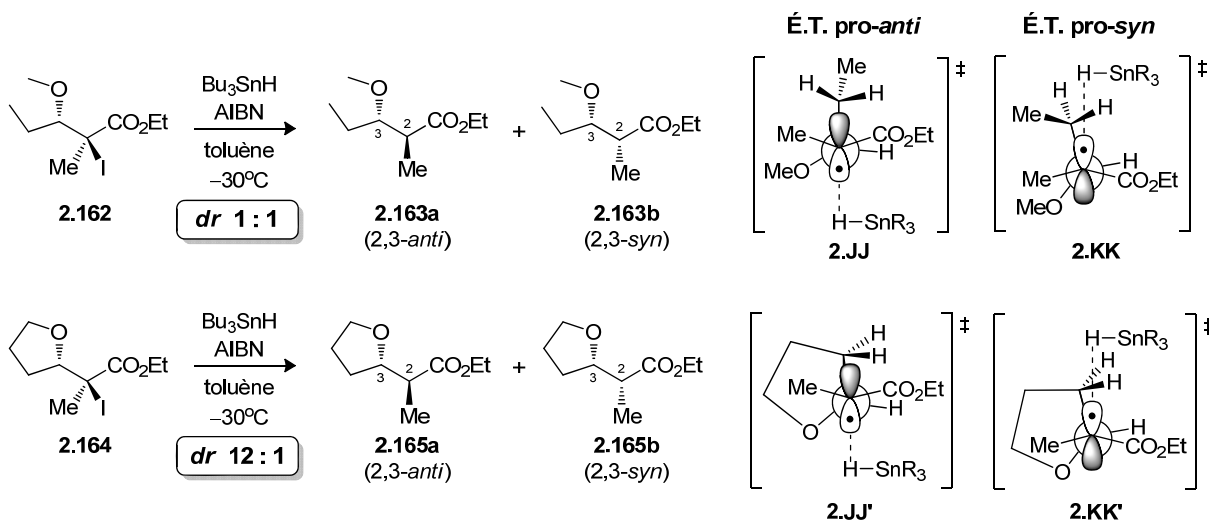
Schéma 2.31 : État de transition pro-*anti* 2.II proposé pour la stéréosélection acyclique



### 2.3.2.2. Effet exocyclique

Le contrôle de la sélectivité lors de la réduction radicalaire était toutefois limité à des motifs dotés d'une chaîne  $R^1$  présentant un fort encombrement stérique (Tableau 2.3, entrées 1, 5 et 6). Des travaux ultérieurs ont montré qu'en liant  $R^1$  et X de façon à former un cycle tétrahydrofurane **2.164**, une augmentation importante du ratio était notée en faveur du produit 2,3-*anti* (12 : 1) par rapport au substrat acyclique **2.162** (1 : 1) à  $-30^\circ\text{C}$  dans le toluène (Schéma 2.32). Cette observation, identifiée *effet exocyclique*, a été rationalisée selon un modèle d'état de transition se basant sur la minimisation des interactions stériques et stéréoelectroniques décrites précédemment.<sup>130</sup>

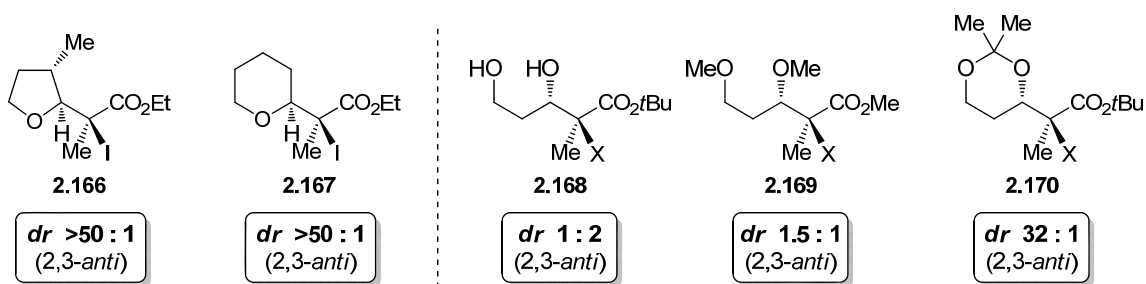
Schéma 2.32 : États de transition proposés pour rationaliser l'augmentation du ratio en faveur du produit 2,3-*anti* selon l'effet exocyclique



Il a été suggéré que la formation des produits majoritaires 2,3-*anti* **2.163a** et **2.165a** provienne d'une livraison sur la face inférieure du radical selon un état pro-*anti* (É.T. pro-*anti* **2.JJ** et **2.JJ'**), ayant une conformation similaire pour les deux substrats. Or, la variation de sélectivité entre **2.162** et **2.164** devrait donc provenir d'une meilleure discrimination, entre les deux faces d'attaque du radical, au sein de l'état de transition menant à la formation du produit minoritaire 2,3-*syn* **2.163b** et **2.165b** (É.T. pro-*syn* **2.KK** et **2.KK'**). Selon le modèle proposé, cette différence proviendrait d'interactions stériques défavorables, avec l'hydrure d'étain, davantage retrouvées au sein du motif THF **2.164** (É.T. **2.KK'**). En effet, la rigidification du système apportée par la liaison carbone-carbone devrait entraîner une livraison plus encombrée sur la face supérieure du radical, par rapport au substrat acyclique **2.162** (É.T. **2.KK**) où une plus grande liberté conformationnelle est possible. Conséquemment, le rotamère acyclique du substrat **2.162**, minimisant les interactions entre la chaîne alkyle et l'hydrure livré, devrait être d'énergie similaire à son état pro-*anti* (É.T. **2.JJ**), afin de corréliser les faibles sélectivités observées.

Différents substrats ont également été considérés afin de vérifier la généralité de l'effet exocyclique (Schéma 2.33). D'excellents ratios en faveur du produit 2,3-*anti* ont pu être obtenus dans le cas d'un motif THF substitué en position  $\beta$  (**2.166**)<sup>130a</sup> ou en présence d'un tétrahydropyrane (**2.167**).<sup>126e</sup> Par ailleurs, la rigidification apportée par la formation d'un exocycle a permis à notre groupe de surmonter les faibles sélectivités associées aux précurseurs C3,C5-diol (**2.168**)<sup>130b</sup> ou bis-méthoxy (**2.169**) par la formation d'un acétonide (**2.170**).<sup>130a</sup>

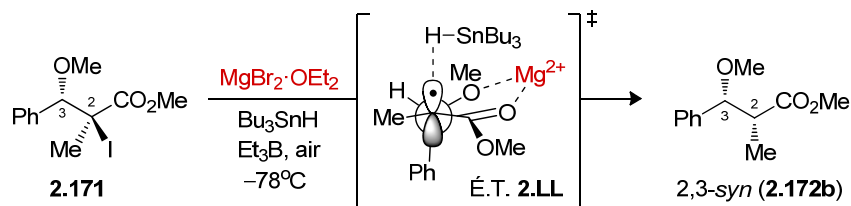
**Schéma 2.33** : Réduction radicalaire de différents précurseurs présentant un exocycle



### 2.3.2.3. Effet endocyclique

Encore à ce jour, une restriction de la liberté conformationnelle est une stratégie couramment utilisée pour permettre l'induction asymétrique sur des substrats acycliques sous contrôle cinétique. Parmi les différentes approches, la complexation des fonctionnalités basiques par des métaux permet de réduire la flexibilité des espèces en solution, et ainsi augmenter la différence d'énergie entre les états de transition. À ce sujet, notre groupe a été l'un des premiers à s'intéresser à l'utilisation d'acides de Lewis en présence d'intermédiaires radicalaires.<sup>131</sup> Il a été observé que la réduction radicalaire, effectuée sur le substrat **2.171** en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , permettait de renverser le sens de l'induction et mener à la formation sélective du produit complémentaire 2,3-*syn* **2.172b** (Schéma 2.34). L'état de transition suggéré **2.LL**, identifié *effet endocyclique*, impliquerait une chélation des groupements méthoxy et ester par l'acide de Lewis bidentate. Des études RMN  $^{13}\text{C}$  basse température ont d'ailleurs permis de confirmer la présence d'un chélate au niveau des précurseurs.<sup>126g</sup> Suite à la formation du radical, la conformation adoptée pourrait ainsi surmonter le contrôle exercé par les différents effets stériques et stéréoélectroniques (É.T. **2.II**, cf. Schéma 2.31), et ainsi permettre une livraison sur la face supérieure du radical (É.T. **2.LL**). Notons également que la rigidification apportée par un acide de Lewis de magnésium s'est également avérée utile lors de réactions d'allylation radicalaires.<sup>132</sup>

**Schéma 2.34** : État de transition proposé lié à l'inversion de la sélectivité en faveur du produit 2,3-*syn* (**2.172b**) selon l'effet endocyclique



substrat	A.L.	ratio <b>2.172a</b> : <b>2.172b</b> (2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> )
<b>2.171</b>	–	>25 : 1
<b>2.171</b>	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	1 : >25



### 2.3.2.4. Utilisation d'acides de Lewis à partir de $\beta$ -hydroxy esters

Les excellentes sélectivités obtenues en faveur des produits 2,3-*anti* et 2,3-*syn* ont ensuite incité notre groupe à développer une approche basée sur l'utilisation d'acides de Lewis pour contrôler la réduction à partir de motifs  $\beta$ -hydroxy esters (Tableau 2.4). En effet, la difficulté synthétique associée au clivage du groupement méthoxy limitait leur utilité synthétique pour l'élaboration de motif propionates.

**Tableau 2.4** : Réduction radicalaire de motifs  $\beta$ -hydroxy esters **2.173–2.176**

$$\text{Substrate (2.173-2.176)} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{B, air, CH}_2\text{Cl}_2]{\text{A.L., Bu}_3\text{SnH}} \text{2,3-anti (2.177-2.180a)} + \text{2,3-syn (2.177-2.180b)}$$

Entrée (substrat)	A.L.	Ratio a : b <sup>a</sup> (2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> )	Rend. (%)
1	–	1 : 2	79 <sup>130b</sup>
2	Et <sub>3</sub> B	>20 : 1	90 <sup>130b</sup>
3	Bu <sub>2</sub> BOTf, DIEA	>20 : 1	70 <sup>130b</sup>
-----			
4	Et <sub>2</sub> BOTf, DIEA	>20 : 1	77 <sup>133b</sup>
5	Me <sub>2</sub> AlCl	1 : >20	75 <sup>133a</sup>
6	Me <sub>3</sub> Al	1 : >20	73 <sup>133c</sup>
-----			
7	Et <sub>2</sub> BOTf, DIEA	>20 : 1	65 <sup>133b</sup>
8	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	1 : >20	75 <sup>133a</sup>
-----			
9	Bu <sub>2</sub> BOTf, DIEA	>20 : 1	90 <sup>134</sup>
10	Me <sub>3</sub> Al	1 : >20	82 <sup>134</sup>

<sup>a</sup> Réactions effectuées à 0 °C (entrées 1–3) et à –78 °C (entrées 4–10).

D'excellentes sélectivités ont été observées en présence de Et<sub>3</sub>B par rapport à l'alcool libre secondaire (Tableau 2.4, entrées 2 vs 1). Il a été démontré que le réactif de bore pouvait servir à la fois comme initiateur radicalaire et comme agent servant à générer *in situ* un boronate cyclique sur **2.173**.<sup>130b</sup> La discrimination faciale, conférée par

l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de triéthylborane, s'est révélée une approche pratique pour la réduction de diols compte tenu de la stabilité des intermédiaires boronates (caractérisés par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{11}\text{B}$ ) et de la facilité de leur clivage lors du parachèvement de la réaction. Au cours de ces travaux, l'utilisation de  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  en présence de la base de Hünig (DIEA) s'est également montrée une méthode efficace afin d'obtenir d'excellentes sélectivités 2,3-*anti* (entrée 3), possiblement par la formation du butylboronate.<sup>130b</sup> Lors de l'application de cette méthodologie à la synthèse de motifs propionates, il a été noté que l'emploi de  $\text{Et}_2\text{BOTf}$  (ou  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ) en présence de DIEA s'avérait aussi être une méthode générale. En effet, il a été noté que la formation *in situ* d'un intermédiaire borinate permettait de conduire sélectivement au produit 2,3-*anti* lorsque l'alcool en C5 était protégé (**2.174–2.175**, entrées 4 et 7),<sup>133b</sup> mais également sur un motif C4-alkoxy (**2.176**, entrée 9).<sup>134</sup>

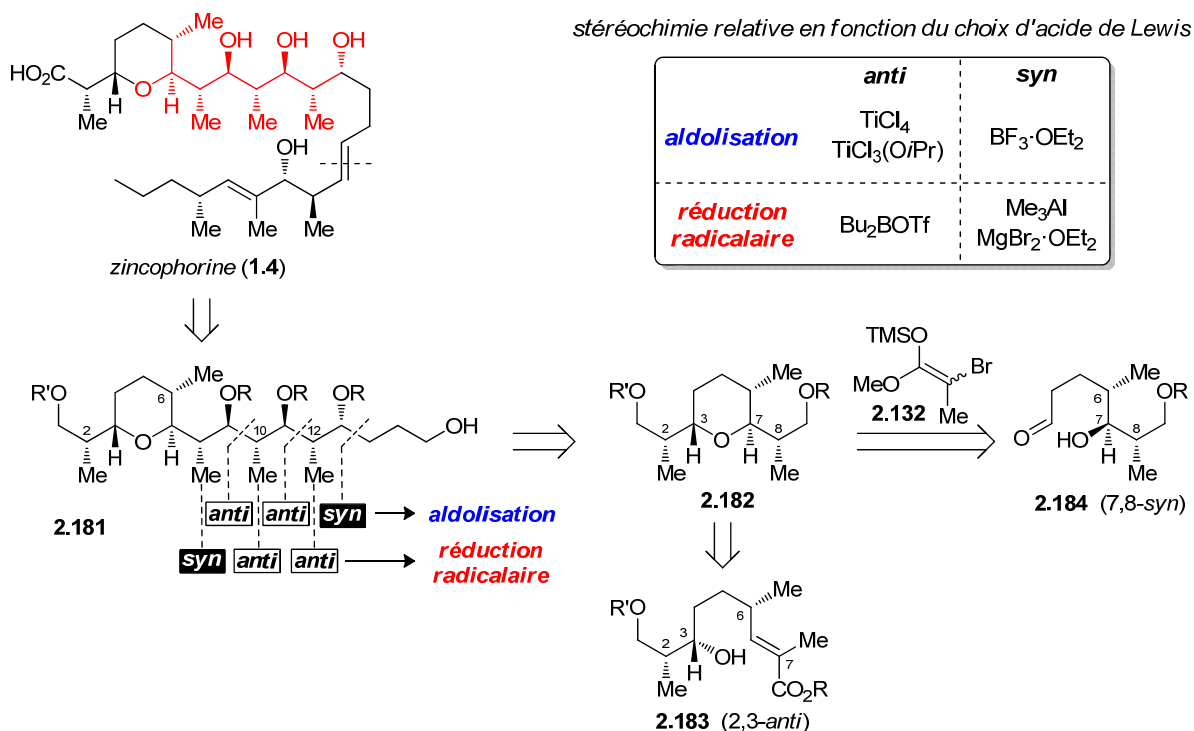
Alternativement, il a été noté que le produit complémentaire 2,3-*syn* des motifs propionates pouvait également être généré sélectivement par l'emploi d'un acide de Lewis d'aluminium (entrées 5–6 et 10) ou de magnésium (entrée 8).<sup>133a</sup> Il a été postulé que la formation d'un complexe de type *endocyclique* (cf. section 2.3.2.3) entre l'oxygène du centre stéréogène et l'ester permettrait de favoriser un état de transition libérant l'autre face du radical lors du transfert d'hydrogène radicalaire.<sup>131</sup> Ainsi, les quatre motifs propionates stéréotriades (**2.178a,b** et **2.179a,b**) ont pu être générés sélectivement de façon divergente à partir de précurseurs bromés **2.174** et **2.175**.

Combinée à la réaction d'aldolisation de Mukaiyama, notre groupe a démontré que cette méthodologie pouvait être appliquée de façon itérative lors de la réduction menant à la synthèse des 16 motifs polypropionates possibles;  $\text{Me}_3\text{Al}$  pour le produit 2,3-*syn* et  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ –DIEA pour le produit 2,3-*anti* à partir du même précurseur (Schéma 2.35).<sup>120</sup>



De plus, nous voulions prendre avantage de la chimie des radicaux pour contrôler l'induction stéréogénique de part et d'autre du tétrahydropyrane substitué de façon bidirectionnelle (i.e. positions C2 et C8). D'un côté, nous avons envisagé que la stéréochimie 7,8-*syn* puisse découler d'une réduction radicalaire sous un contrôle par l'effet *endocyclique* suite à la chélation entre l'éther du THP et l'ester. D'autre part, nous avons également noté que la relation 2,3-*anti* pourrait être induite par un contrôle dicté par l'effet *exocyclique*. Afin de générer les précurseurs halogénés nécessaires, nous avons considéré 2 possibilités, soit par une haloéthérfication de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.183** ou suite à l'addition de l'énolate **2.132** sur l'oxonium généré *in situ* à partir de **2.184**.

**Schéma 2.36** : Synthèse du fragment C1–C9 de la zincophorine par une réduction radicalaire stéréocontrôlée et application de la méthodologie itérative pour l'élaboration de la séquence polypropionate

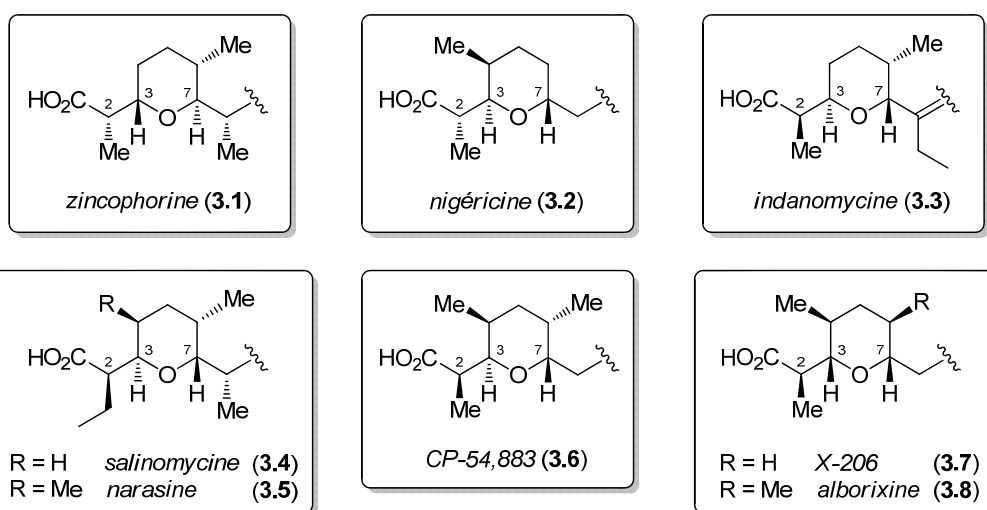


## CHAPITRE 3. Synthèse de tétrahydropyranes substitués impliquant une réduction radicalaire : Application au fragment C1–C9 de la zincophorine et de ses analogues

### 3.1. Introduction

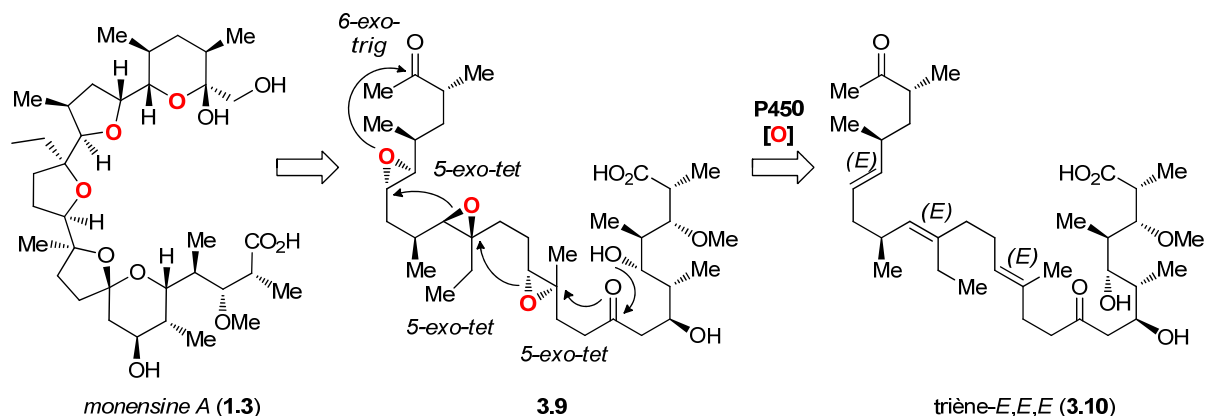
La synthèse de tétrahydropyranes (THP) substitués a reçu passablement d'attention au cours des dernières années,<sup>135</sup> compte tenu de la présence répandue de ces éthers cycliques au sein de nombreuses molécules (Schéma 3.1). Cet intérêt de la part des chimistes organiciens provient principalement des propriétés de ces composés isolés de sources naturelles. En effet, plusieurs d'entre eux possèdent des activités biologiques intéressantes, incluant des effets antibiotiques, antiviraux, antitumoraux et antifongiques.<sup>5b, 136</sup> Toutefois, la synthèse de ces motifs n'est pas triviale, puisque le niveau de substitution varie considérablement sur le THP et en périphérie. Ce défi a donc encouragé plusieurs groupes de recherche à développer de nouvelles méthodes efficaces et sélectives pour la préparation de ces cycles possédant un ou plusieurs centre(s) stéréogène(s).

**Schéma 3.1:** Motif tétrahydropyran (THP) substitué de quelques ionophores



Afin d'expliquer la présence de ces motifs au sein d'un grand nombre de composés,<sup>5a</sup> plusieurs hypothèses ont été avancées quant à la biosynthèse de ces produits naturels.<sup>4, 18, 137</sup> En effectuant des études de marquage isotopique au  $^{18}\text{O}_2$ , il a été noté que plusieurs des oxygènes présents au sein des éthers cycliques provenaient d'une source externe.<sup>138</sup> Appliqué à la monensine A (**1.3**), il a été alors suggéré au début des années 1980 par Cane, Celmer et Westley<sup>139</sup> que la formation de ces motifs provienne de l'ouverture intramoléculaire en cascade d'époxydes (**3.9**), lesquels seraient issus de l'oxydation au cytochrome P450 du triène-*E,E,E* **3.10** (Schéma 3.2). Par la suite, les travaux de Leadlay<sup>140</sup> ont permis de valider ce modèle, qui répond aux règles de Baldwin,<sup>141</sup> en confirmant la stéréochimie *trans* du précurseur triène **3.10**. Des travaux récents, appuyés par une modélisation computationnelle, ont toutefois mis en évidence que d'autres chemins réactionnels de cyclisation pouvaient être également impliqués lors de la biosynthèse des ionophores de type polyéther par catalyse enzymatique.<sup>142</sup>

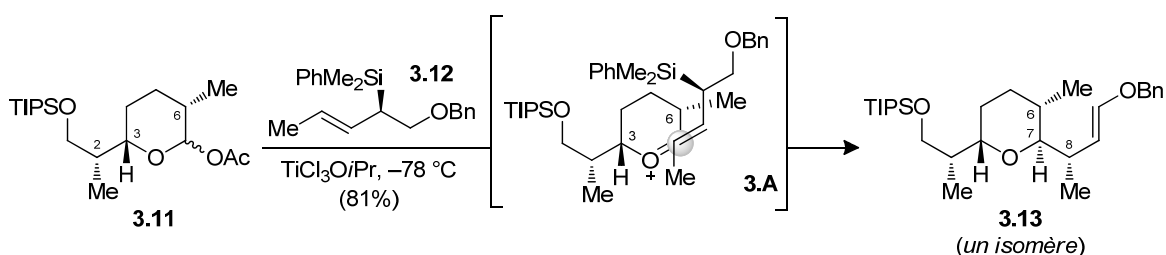
**Schéma 3.2:** Modèle proposé par Cane, Celmer et Westley<sup>139</sup> pour expliquer la biosynthèse de la monensine A (**1.3**)



Plusieurs défis doivent toutefois être relevés lors de l'élaboration de ces molécules. Par exemple, toute approche sous contrôle thermodynamique rendrait difficile l'obtention de motifs tétrahydropyranes de relation 3,7-*trans* (cf. Schéma 3.1), qui sont moins stables en comparaison avec les motifs THP 3,7-*cis*.<sup>143</sup> De plus, la présence *E* de substituants sur le cycle peut également compliquer la synthèse de ces motifs, selon certaines des méthodologies qui ont été développées jusqu'à présent.<sup>135</sup>

On doit toutefois noter l'élégance des résultats obtenus dans certains cas. Miyashita *et al.* ont réussi à générer, à partir de l'acétal protégé **3.11**, l'isomère 3,7-*trans* correspondant au fragment **3.13** de la zincophorine de relation 7,8-*syn* (Schéma 3.5).<sup>83g</sup> La face d'attaque sur l'oléfine est contrôlée par la stéréochimie de l'allylsilane chiral **3.12**, alors que celle de l'oxonium provient des considérations stériques (centres en C3 et C6), et possiblement stéréoélectroniques (**3.A**).

**Schéma 3.3:** Synthèse par Miyashita *et al.* du THP 3,7-*trans* **3.13** de la zincophorine et du centre stéréogène en position C8 par l'utilisation d'un allylsilane chiral **3.12**



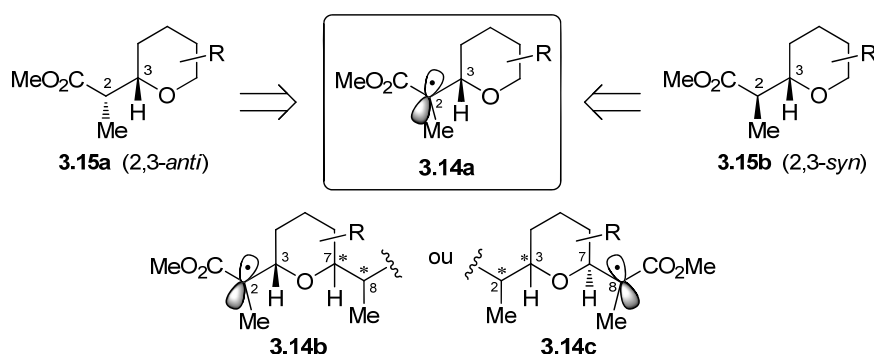
Cependant, la modification de la stéréochimie d'un de ces centres (dans le cadre d'une étude SAR), rendrait cette transformation hasardeuse et de ce fait, imprévisible. Ceci est malheureusement une des limitations associées à l'usage d'un réactif et un substrat chiral. De plus, cette incertitude s'accroît inévitablement à mesure que la complexité du substrat augmente, compte tenu d'un possible non-agencement entre la face du réactif et celle du substrat. Il serait donc souhaitable de développer une approche complémentaire, susceptible de générer les différents isomères de THP substitués, en évitant d'utiliser des réactifs chiraux difficilement accessibles.

### 3.2. Perspectives de recherche

Afin de permettre l'accès plus direct aux différents isomères, nous avons plutôt envisagé que la stéréochimie des centres stéréogènes vicinaux aux THP fonctionnalisés serait induite à partir d'un intermédiaire radicalaire. Un exemple de l'induction du centre stéréogène en C2 est illustré au Schéma 3.4 pour le radical **3.14a**. Tel que présenté précédemment (cf. sections 2.3.2.2 et 2.3.2.3), notre groupe a démontré qu'il était

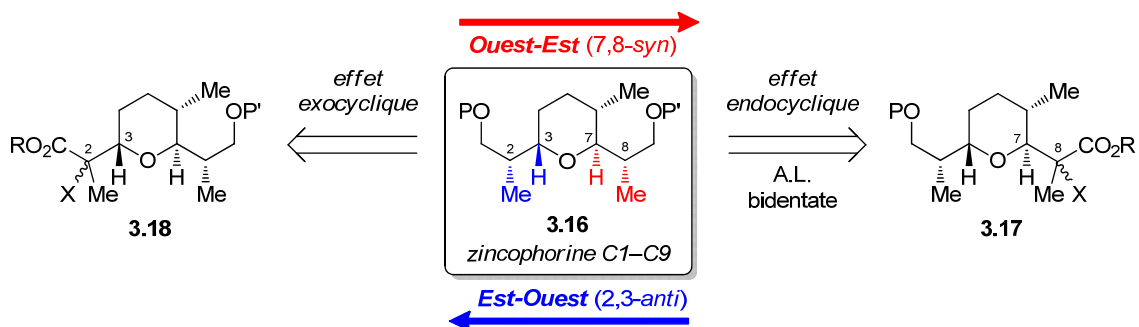
possible de contrôler l'induction asymétrique en  $\alpha$  d'un cycle saturé incorporant un oxygène. Par le biais d'une réduction radicalaire à l'hydrure d'étain, nous espérons ainsi être en mesure d'obtenir sélectivement la stéréochimie *anti* (**3.15a**) ou *syn* (**3.15b**), entre la fonction éther (C3–O) et un groupement méthyle (C2–Me) *exo* relatif au cycle. Selon cette approche, il serait également possible d'introduire le centre stéréogène de part et d'autre du THP (C2 et C8) en utilisant une réduction radicalaire (**3.14b,c**).

**Schéma 3.4** : Méthodologie envisagée pour permettre l'accès aux différents isomères des centres stéréogènes vicinaux à un tétrahydropyrane substitué à partir d'un intermédiaire radicalaire **3.14**



Dans le cas du fragment C1–C9 de la zincophorine **3.16** (Schéma 3.5), il serait donc possible d'envisager 2 approches rétrosynthétiques (identifiées *Ouest-Est* ou *Est-Ouest*). Celles-ci permettraient de générer l'un ou l'autre des centres vicinaux au motif THP, substitué en position C8 (7,8-*syn*) ou C2 (2,3-*anti*), par une réduction stéréocontrôlée d'un précurseur halogéné (**3.17** ou **3.18**).

**Schéma 3.5** : Approches envisagées menant à l'induction de la stéréochimie 7,8-*syn* (Ouest-Est) et 2,3-*anti* (Est-Ouest) du fragment C1–C9 de la zincophorine **3.16**





La première approche *Ouest-Est* (en rouge) se base sur l'induction de la stéréochimie 7,8-*syn* désirée par la réduction radicalaire d'un précurseur **3.17** en présence d'un acide de Lewis bidentate, afin de prendre avantage d'un contrôle par l'effet endocyclique (cf. section 2.3.2.3). Plusieurs isomères du fragment C1–C9 de la zincophorine **3.16** ont été synthétisés suivant cette approche, et font l'objet d'un manuscrit déjà publié.<sup>144</sup>

La seconde approche *Est-Ouest* (en bleu) repose sur l'induction de la stéréochimie 2,3-*anti* désirée, selon la réduction radicalaire d'un précurseur halogéné **3.18**, en s'appuyant sur l'effet exocyclique (cf. section 2.3.2.2). Les résultats obtenus au cours de cette étude ont mené à l'analyse computationnelle DFT des états de transition impliqués lors du transfert d'hydrogène sur des motifs THP substitués (cf. Chapitre 4).

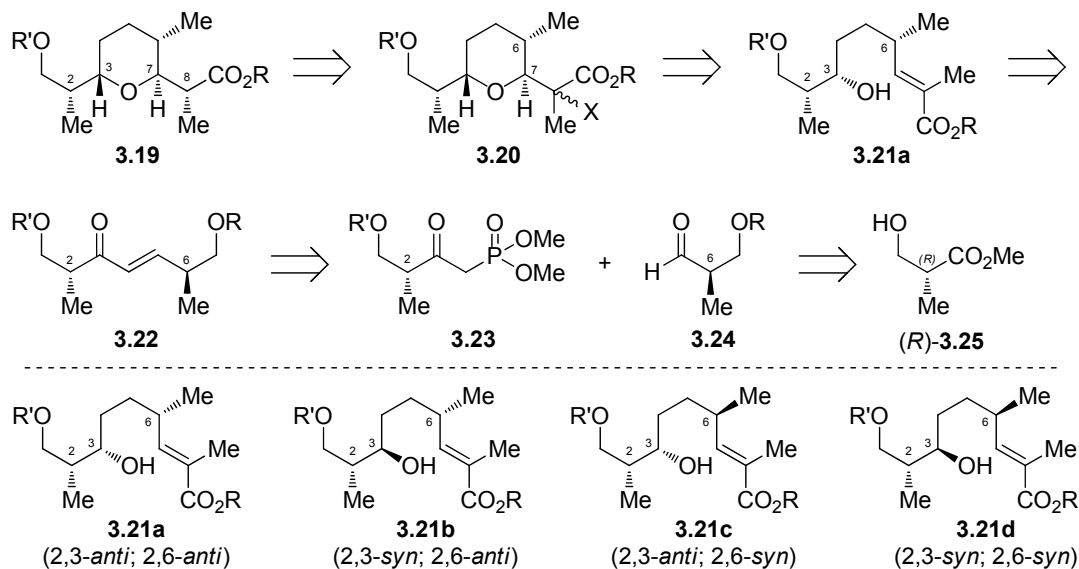
Le présent chapitre compile certains résultats importants obtenus au cours de mes travaux de maîtrise pour chacune de ces approches,<sup>145</sup> et met l'emphase sur les nouveaux résultats qui nous ont conduits à la synthèse d'analogues du fragment C1–C9 de la zincophorine. Cette étude nous a permis ultimement de mieux comprendre et rationaliser l'issue stéréochimique lors de la réduction radicalaire en position *exo* de motifs THP substitués.

### 3.3. Approche *Ouest-Est*

Tel qu'illustré au Schéma 3.6 pour le fragment C1–C9 de la zincophorine **3.19**, la première approche qui a été envisagée impliquait la formation sélective d'un THP 3,7-*trans* portant un précurseur radicalaire en position C8 (**3.20**). Nous avons précédemment démontré que le motif **3.20**, doté d'une stéréochimie 6,7-*trans*, peut être obtenu sélectivement par une réaction d'haloéthérification sur l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **3.21a** (2,3-*anti*; 2,6-*anti*).<sup>145</sup> Ce fragment peut être obtenu rapidement par l'homologation du motif **3.22**, où la stéréochimie de l'alcool en C3 provient d'une réduction diastéréosélective de la cétone. Finalement, les centres stéréogènes en position C2 et C6 proviennent tous deux de l'ester de Roche-(*R*) **3.25**, par un couplage Horner–Wadsworth–Emmons (HWE),<sup>146</sup> des deux fragments fonctionnalisés **3.23** et **3.24**. Notre

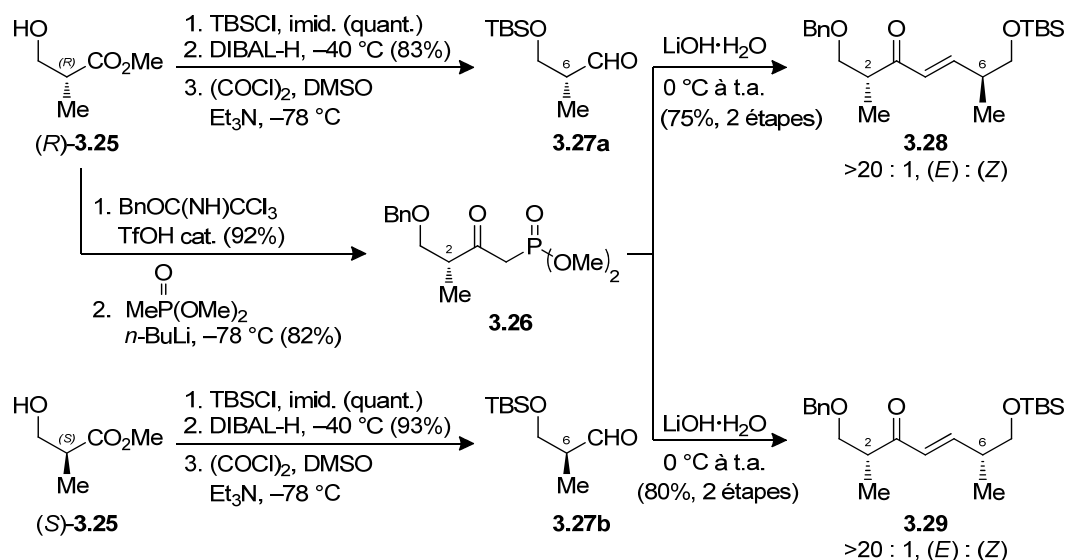
groupe s'est également intéressé à investiguer l'effet de la stéréochimie relative des substituants en position C3 et C6 sur la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation. Or, en gardant constant le centre stéréogène en C2, nous espérons générer sélectivement différents THP substitués à partir des 4 isomères possibles (**3.21a–3.21d**).

**Schéma 3.6** : Rétrosynthèse du fragment C1–C9 de la zincophorine **3.19** et isomères possibles (**3.21a–d**) variant la stéréochimie des centres C3 et C6



### 3.3.1. Synthèse des esters $\alpha,\beta$ -insaturés **3.21b–3.21d**

L'ester de Roche (*R*)-**3.25**, protégé par un éther benzyle, a d'abord été transformé en  $\beta$ -cétophosphonate **3.26** par le sel de lithium du diméthylméthylphosphonate (Schéma 3.7). Ce produit a ensuite été soumis à une oléfination HWE en présence de l'aldéhyde **3.27a** ou **3.27b**, découlant respectivement de l'alcool chiral (*R*)-**3.25** ou (*S*)-**3.25** protégé par un TBS.<sup>147</sup> À cette étape, nous avons considéré différents protocoles de couplage spécifiques à des substrats sensibles (aux conditions basiques de la réaction), tel que développés par Masamune–Roush ( $LiCl/DBU$ )<sup>148a</sup> et Paterson ( $Ba(OH)_2$  activé).<sup>148b</sup> Il a été noté que des rendements plus constants étaient obtenus pour la synthèse de **3.28** en présence de  $LiOH$  hydraté<sup>148c</sup> (*E* : *Z*, >20 : 1). Ces conditions appliquées au motif **3.29** ont aussi permis de générer exclusivement l'isomère (*E*) avec un excellent rendement (80%).

Schéma 3.7 : Synthèse stéréodivergente des fragments **3.28** et **3.29**

À ce point, nous avons envisagé des méthodes de réduction asymétrique des énonés (**3.28–3.29**) afin de produire les alcools allyliques correspondants (**3.30–3.31**). Nous avons choisi le réactif chiral oxazaborolidine **3.32** de Corey–Bakshi–Shibata (CBS)<sup>149</sup> en fonction d'études précédentes effectuées par notre groupe<sup>150</sup> et d'autres<sup>147a, 151</sup> sur des substrats cétones similaires (Tableau 3.1). À des fins de comparaison, les motifs cétones correspondants (**3.33** et **3.34**), obtenus par hydrogénation en présence de pyridine,<sup>152</sup> ont également été soumis aux conditions de réduction.

Le substrat énone **3.28** a été réduit pour conduire à l'alcool allylique 2,3-*anti* **3.30a** avec l'isomère (*S*)-CBS (Tableau 3.1, entrée 1), alors qu'une sélectivité moindre en faveur du produit **3.30b** a été notée lorsque le réactif (*R*)-CBS était employé (entrée 2). Le substrat **3.29**, soumis aux mêmes conditions expérimentales, a conduit à une sélectivité comparable (~8 : 1) en faveur du produit 2,3-*anti* (**3.31a**) avec le réactif chiral (*S*)-CBS, ou 2,3-*syn* (**3.31b**) avec l'isomère (*R*)-CBS (entrées 5–6). Il est important de noter que dans aucun cas, l'hydroboration de la double liaison conjuguée menant au produit cétone n'a pas été observé. Finalement, la réaction appliquée aux motifs cétones **3.33** ou **3.34** nous a conduit à une érosion importante des ratios observés (entrées 3–4 et 7–8).

**Tableau 3.1 :** Réduction sélective vers l'alcool 2,3-*anti* et 2,3-*syn* à partir de l'énone (3.28–3.29) ou de la cétone (3.33–3.34)

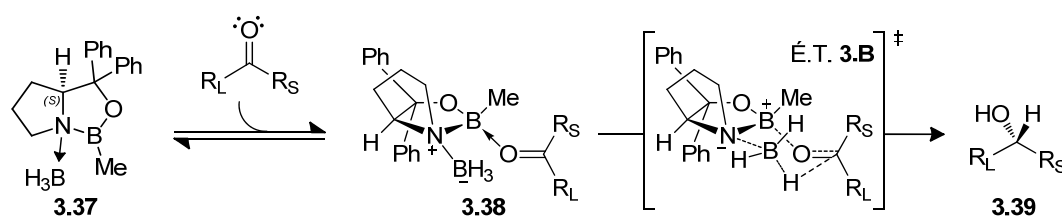
Entrée	Substrat	Conditions	Ratio a : b <sup>a</sup> (2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> )	Rend. <sup>b</sup>
1	3.28	( <i>S</i> )-CBS	>20 : 1 (3.30)	86% <sup>145</sup>
2	3.28	( <i>R</i> )-CBS	1 : 6.5 (3.30)	69% <sup>145</sup>
3	3.33	( <i>S</i> )-CBS	1 : 1.2 (3.35)	43% (+48% 3.33)
4	3.33	( <i>R</i> )-CBS	1.1 : 1 (3.35)	63%
5	3.29	( <i>S</i> )-CBS	8.4 : 1 (3.31)	86%
6	3.29	( <i>R</i> )-CBS	1 : 7.6 (3.31)	77%
7	3.34	( <i>S</i> )-CBS	1 : 1.3 (3.36)	72%
8	3.34	( <i>R</i> )-CBS	2.6 : 1 (3.36)	81%

<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut. <sup>b</sup> Rendement du produit isolé.

Le mécanisme proposé, pour rationaliser la réduction énantiosélective de cétones par le réactif CBS,<sup>149</sup> implique d'abord une coordination de la paire d'électrons basique de l'azote au borane pour générer un bicyclic fusionné *cis* 3.37 (Schéma 3.8). Ceci a pour effet d'activer le borane comme source d'hydruure et d'augmenter le caractère acide de l'orbitale vide du bore endocyclique. De plus, cette orbitale permet d'intensifier la

complexation du carbonyle (**3.38**) sur la paire libre la plus disponible ( $R_S$ ).<sup>\*</sup> Ainsi, les interactions avec la chaîne alkyle de l'oxazaborolidine sont minimisées afin de faciliter la livraison intramoléculaire de l'hydrure. Des études computationnelles suggèrent un état de transition à six chaînons de type chaise (É.T. **3.B**), menant à la formation de **3.39**.<sup>153</sup> Lorsqu'il n'y a pas de différenciation stérique substantielle des substituants du carbonyle (i.e.  $R_S \approx R_L$ ), la réduction procède généralement avec une baisse de ratio, tel qu'observée dans le cas des cétones **3.33** ou **3.34**.

**Schéma 3.8** : Mécanisme proposé pour la réduction énantiosélective de cétone par l'oxazaborolidine *B*-Me-(*S*)-CBS



Dans le cas des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturés (**3.28** et **3.29**), l'assignation des sigles  $R_L$  et  $R_S$  n'est pas triviale. En effet, la portion oléfine des substrats se comporte généralement comme le plus gros groupement du carbonyle (i.e.  $R_L$ ), tel que rapporté par Corey lors d'une revue sur différentes cétones.<sup>149</sup> Dans le cas étudié, cette affirmation semble contre-intuitive compte tenu de la présence d'un  $\alpha'$ -méthyle en position C2. Cependant, il peut être envisagé que des interactions entre l'oxazaborolidine et le groupement protecteur de la fonction  $\gamma$ -alkoxy de l'énone (i.e. OTBS en C7) soient également en cause.<sup>154</sup> Bien qu'il n'existe pas à ce jour une confirmation à cette hypothèse,<sup>155</sup> certains groupes ont toutefois appliqué l'approche CBS pour la réduction d'énones similaires à **3.28** et **3.29**, qui possèdent un centre stéréogène vicinal (Tableau 3.2).

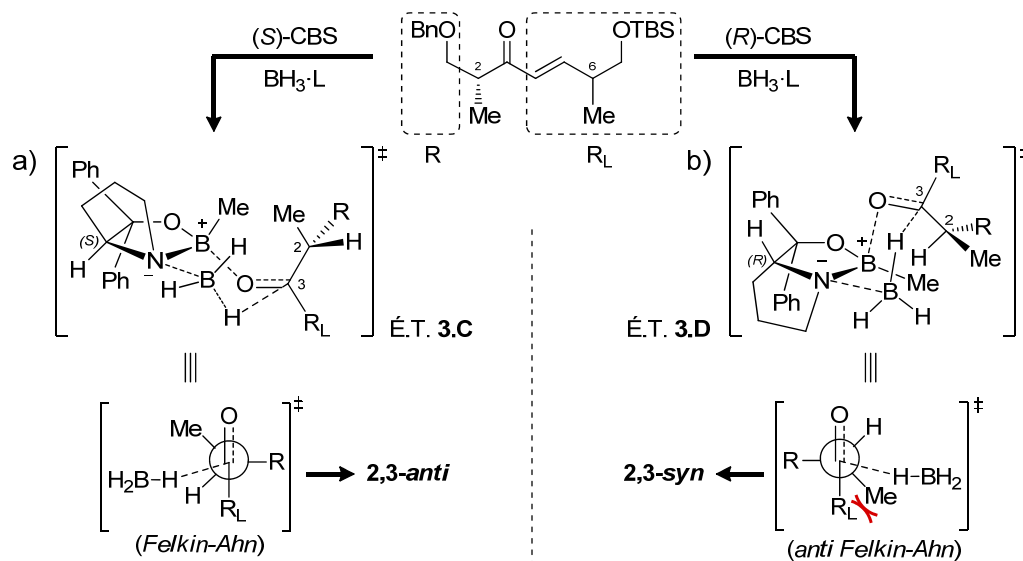
\* Selon la nomenclature généralement employée, l'indice correspond à la l'encombrement stérique du substituant soit  $R_S$  (*small*) et  $R_L$  (*large*).

**Tableau 3.2** : Réduction par le CBS sur d'autres motifs (*E*)-énone similaires possédant un centre stéréogène vicinal

Entrée	Substrat	Conditions	Ratio <i>anti</i> : <i>syn</i>	Rend.
1	 (3.40)	( <i>S</i> )-CBS, BH <sub>3</sub> ·THF	>20 : 1	89% <sup>151a</sup>
2	 (3.40)	( <i>R</i> )-CBS, BH <sub>3</sub> ·THF	1 : 6	84% <sup>151a</sup>
3	 (3.41)	( <i>S</i> )-CBS, BH <sub>3</sub> ·THF	9 : 1	72% <sup>147c</sup>
4	 (3.42)	( <i>S</i> )-CBS, BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	19 : 1	66% <sup>92d</sup>

On peut constater que la réduction des énones chirales permet également de mener à de très bonnes sélectivités dans le cas de l'isomère (*S*)-CBS (Tableau 3.2, entrées 1 et 4), quoique légèrement inférieure avec une relation 2,6-*syn* entre les méthyles (entrée 3). Une diminution de la sélectivité est également observée lors de la réduction par l'isomère (*R*)-CBS (Tableau 3.2, entrée 2 et Tableau 3.1, entrée 2) et peut être rationalisée par une analyse des états de transition possiblement impliqués lors de la réduction de ces motifs (Schéma 3.9).

**Schéma 3.9** : États de transition proposés pour rationaliser la diminution de sélectivité d'un motif (*E*)-énone chiral en fonction de l'isomère du réactif *B*-Me-CBS

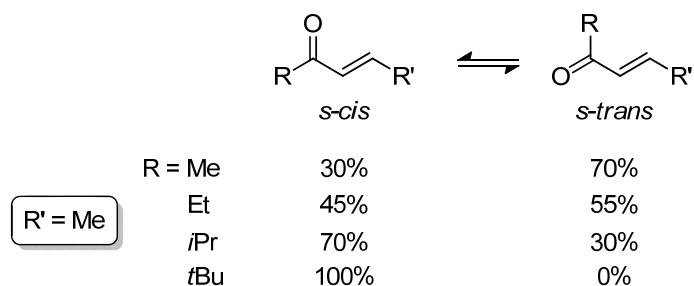


En considérant la chaîne du côté de l'oléfine comme étant le groupement encombrant (i.e. R<sub>L</sub>), la formation du produit 2,3-*anti* est favorisée par l'agencement du biais imposé par le réactif (*S*)-CBS, ainsi que par l'induction asymétrique-1,2 selon le modèle de Felkin-Ahn (É.T. 3.C, Schéma 3.9a). En présence de l'isomère (*R*)-CBS (Schéma 3.9b), le biais imposé par l'agent réducteur chiral s'oppose au contrôle par le substrat (i.e. non-agencement), ce qui résulte ainsi en une diminution du ratio. Or, il peut sembler toutefois surprenant que la configuration du centre en position C6 puisse mener à une variation du ratio (Tableau 3.1, entrée 1 vs 5). Sur la base de l'analyse présentée et des résultats expérimentaux, il est possible que la conformation adoptée avec une relation *syn* des méthyles en C2 et C6 (e.g. 3.29, Tableau 3.1) mène à une énergie plus élevée pour l'état de transition 2,3-*anti*, et conséquemment à une érosion de la sélectivité; hypothèse qui pourrait éventuellement être étudiée de façon computationnelle.

La conformation de ces systèmes (*E*)-énone n'est toutefois pas fixée entre les formes *s-cis* et *s-trans* de l'énone.<sup>156</sup> La distribution de l'équilibre, à l'état fondamental, dépend principalement des interactions de van der Waals entre les substituants,<sup>156b</sup> et il a été démontré que l'isomère *s-cis* était davantage favorisé en présence d'un encombrement stérique (Schéma 3.10).<sup>156c</sup> Au niveau des substrats 3.28–3.29, les substituants de l'énone

sont plutôt encombrés ( $R, R' \approx iPr$ ), ce qui forcerait davantage l'équilibre vers l'isomère *s-cis*. Cependant, la forme *s-trans* ne peut être totalement éliminée, puisque la conformation préférentiellement adoptée à l'état de transition devrait être celle minimisant l'ensemble des interactions déstabilisantes (i.e. intramoléculaires et avec le réactif).

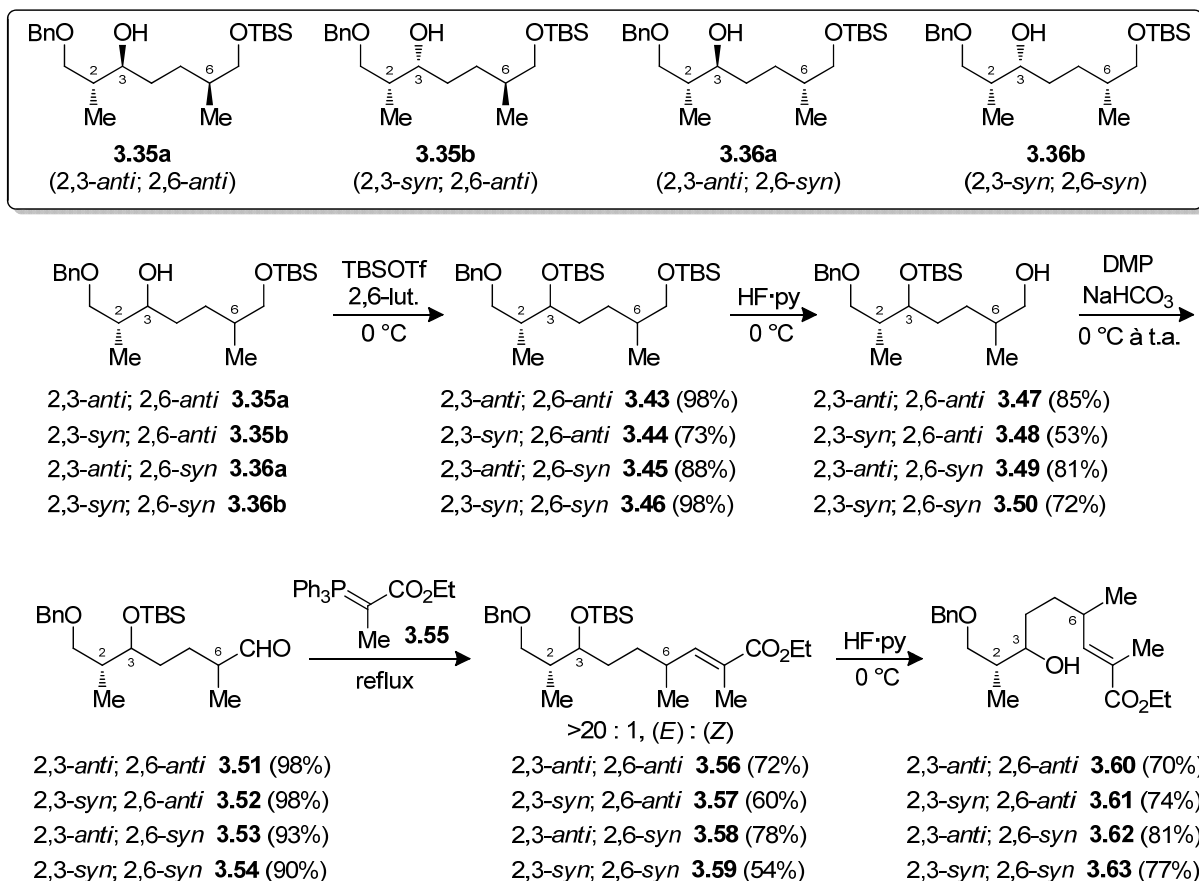
**Schéma 3.10** : Distribution à l'équilibre des formes *s-cis* et *s-trans* de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées<sup>156c</sup>



Les alcools **3.35a,b** et **3.36a,b** obtenus par hydrogénation des alcools allyliques correspondants **3.30a,b** et **3.31a,b**, ont ensuite été protégés par un groupement TBS (**3.43–3.46**), avant d'être soumis à une déprotection sélective de l'éther silylé primaire par HF·py à 0 °C (Schéma 3.11). Les alcools **3.47–3.50** ont ensuite été homologués par une oxydation au périodine de Dess-Martin<sup>157</sup> (**3.51–3.54**) suivie d'une oléfination de Wittig sur le produit brut avec un ylure stabilisé **3.55**. Les produits **3.56–3.59**, ainsi obtenus sélectivement en faveur de l'isomère *E* (>20 : 1), ont ensuite été déprotégés par HF·py pour obtenir les alcools **3.60–3.63**, correspondants aux substrats de la réaction-clé de cyclisation. Les différentes relations stéréochimiques entre les centres stéréogènes ont été confirmée par l'analyse des constantes de couplage et des effets nOe sur les produits cyclisés (*vide infra*).



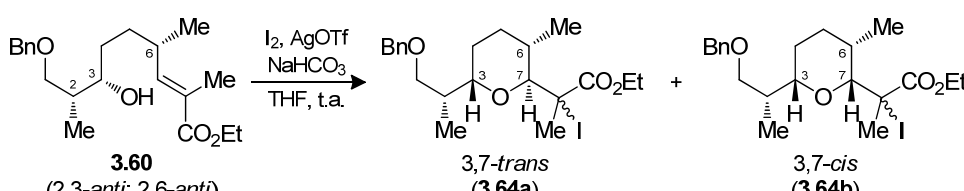
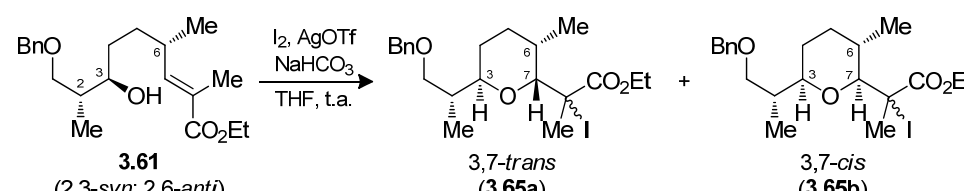
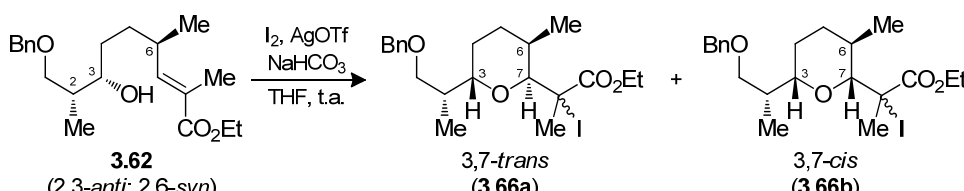
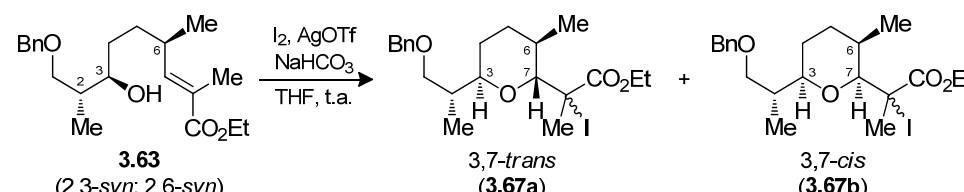
Schéma 3.11 : Synthèse des fragments 3.60–3.63 à partir des alcools 3.35a,b et 3.36a,b



### 3.3.2. Synthèse des précurseurs radicalaires THP par iodoéthérification

La réaction d'iodoéthérification a largement été étudiée dans le cadre de synthèse de plusieurs hétérocycles dont des carbamates,<sup>158</sup> des carbonates,<sup>159</sup> des lactones<sup>160</sup> et des éthers cycliques.<sup>161</sup> En vue d'obtenir les motifs THP portant un précurseur radicalaire en position C8, nous avons ainsi considéré les conditions développées par notre groupe ( $\text{I}_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{AgOTf}$ ). Il a été démontré, pour la synthèse de THF trisubstitués, que ces conditions permettaient d'accéder au produit cinétique à partir d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés correspondants.<sup>158a, 161a</sup> Le Tableau 3.3 présente les résultats obtenus lors de la réaction d'iodoéthérification effectuée sur les substrats 3.60–3.63.

**Tableau 3.3** : Iodoéthérification des alcools **3.60**–**3.63** pour la synthèse de THP substitué

Entrée	Substrat	Ratio <b>a</b> : <b>b</b> <sup>a</sup> (3,7- <i>trans</i> : 3,7- <i>cis</i> )	Rend. <sup>b</sup>
1	 <p><b>3.60</b> (2,3-<i>anti</i>; 2,6-<i>anti</i>)</p> <p>3,7-<i>trans</i> (<b>3.64a</b>) + 3,7-<i>cis</i> (<b>3.64b</b>)</p>	>20 : 1 ( <b>3.64</b> )	70% <sup>145</sup>
2	 <p><b>3.61</b> (2,3-<i>syn</i>; 2,6-<i>anti</i>)</p> <p>3,7-<i>trans</i> (<b>3.65a</b>) + 3,7-<i>cis</i> (<b>3.65b</b>)</p>	1 : >20 ( <b>3.65</b> )	90%
3	 <p><b>3.62</b> (2,3-<i>anti</i>; 2,6-<i>syn</i>)</p> <p>3,7-<i>trans</i> (<b>3.66a</b>) + 3,7-<i>cis</i> (<b>3.66b</b>)</p>	1 : >20 ( <b>3.66</b> )	59%
4	 <p><b>3.63</b> (2,3-<i>syn</i>; 2,6-<i>syn</i>)</p> <p>3,7-<i>trans</i> (<b>3.67a</b>) + 3,7-<i>cis</i> (<b>3.67b</b>)</p>	>20 : 1 ( <b>3.67</b> )	64%

<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut. <sup>b</sup> Rendement du produit isolé.

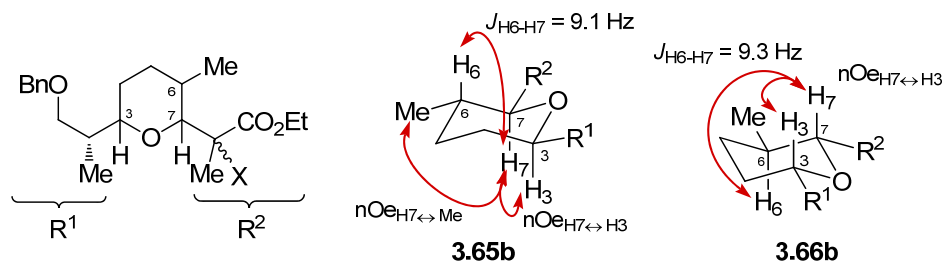
Dans tous les cas, cette réaction conduit à un seul produit (>20 : 1), et ce avec de bons à d'excellents rendements en faveur des produits 6,7-*trans* (Tableau 3.3, entrées 1–4).<sup>\*</sup> En effet, les motifs THP 3,7-*trans* ont pu être obtenus à partir des substrats possédant une relation *syn* entre les substituants C3 et C6 (**3.60** et **3.63**), alors que les

<sup>\*</sup> Compte tenu des excellentes sélectivités et des rendements obtenus, les conditions n'ont pas été optimisées davantage.

motifs THP 3,7-*cis* ont été obtenus à partir d'une relation 3,6-*anti* (**3.61** et **3.62**). En somme, la stéréochimie du centre en C6 dicte l'issue de la réaction, et aucun non-agencement est causé par les centres en position C2 et C3.

L'analyse des constantes de couplage  $^1\text{H}$  RMN et des effets nOe a permis de confirmer la stéréochimie relative des substituants dans le cas des THP substitués **3.65b** et **3.66b** (Schéma 3.12). La forte constante de couplage entre les protons en C6 et C7 suggère une conformation où la chaîne  $\text{R}^2$  est positionnée équatoriale, alors que les effets nOe observés chez les protons H3 ou H7 soutiennent une stéréochimie 3,7-*cis*. Quant au produit **3.64a**, correspondant au motif de la zincophorine, la stéréochimie absolue a été vérifiée par diffraction des rayons X (*vide infra*).

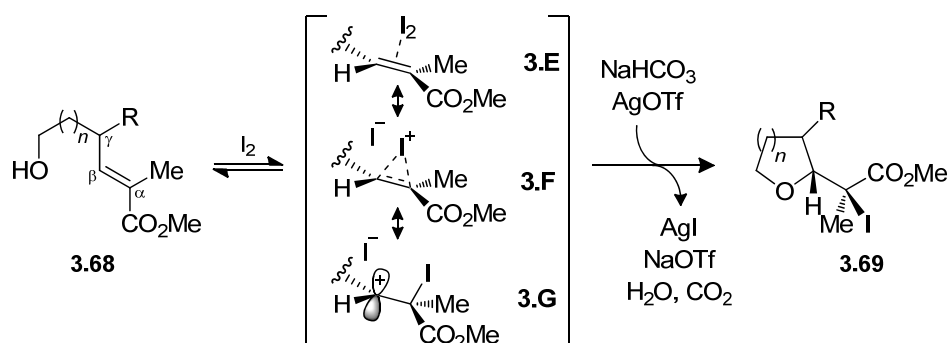
**Schéma 3.12** : Analyse de la stéréochimie relative des motifs THP 3,7-*cis* **3.65b** et **3.66b**



En se basant sur les études précédentes,<sup>162</sup> il peut être suggéré que la réaction d'iodoéthérification, sous contrôle cinétique, procède d'abord par une activation électrophile réversible de l'oléfine par l'iode (Schéma 3.16).<sup>161b</sup> À cette étape, l'identité de l'intermédiaire impliqué à l'étape limitante de cyclisation n'est pas clairement définie.<sup>163</sup> Selon le degré de séparation de la charge, il est possible d'envisager la présence d'un complexe de type  $\pi$  (**3.E**),<sup>163a</sup> un halonium ponté (**3.F**)<sup>163b</sup> ou un cation entièrement développé (**3.G**).<sup>163c,d</sup> En général, le dernier cas limite (**3.G**) n'est suggéré que si la présence de substituants vicinaux permettent une stabilisation du carbocation (e.g. phényle), donc peu probable dans le cas présent. Différentes études proposent que ce soit plutôt un système  $\pi$  (**3.E**) plus hâtif qui prédomine à l'état de transition lors d'une cyclisation intramoléculaire.<sup>164</sup> Dans le cas des motifs étudiés, le groupement ester électroattracteur appauvrit la densité électronique de l'oléfine, mais polarise également le

lien pour permettre une cyclisation *exo* sur la face opposée strictement au niveau du carbone  $\beta$ . Par ailleurs, la présence d'un groupe R en position  $\gamma$  de l'ester fournit un élément additionnel de contrôle à l'état de transition. En effet, des considérations stériques et stéréoélectroniques ont été mises en évidence pour rationaliser les sélectivités obtenues pour des motifs THF ( $n = 1$ ) en présence d'un substituant électroattracteur ( $R = OH$  ou F).<sup>161a,c, 165</sup> D'un point de vue du mécanisme, il est proposé que la base ( $NaHCO_3$ ) a pour rôle d'empêcher la réouverture du cycle par rétro hétéro-Michael, ce qui permettrait l'équilibration thermodynamique des produits.<sup>161b</sup> Quant au triflate d'argent ( $AgOTf$ ), celui-ci permettrait plutôt d'accélérer la vitesse de réaction des oléfines électrodéficientes, possiblement par une activation de l'iode au niveau du complexe.<sup>158a</sup>

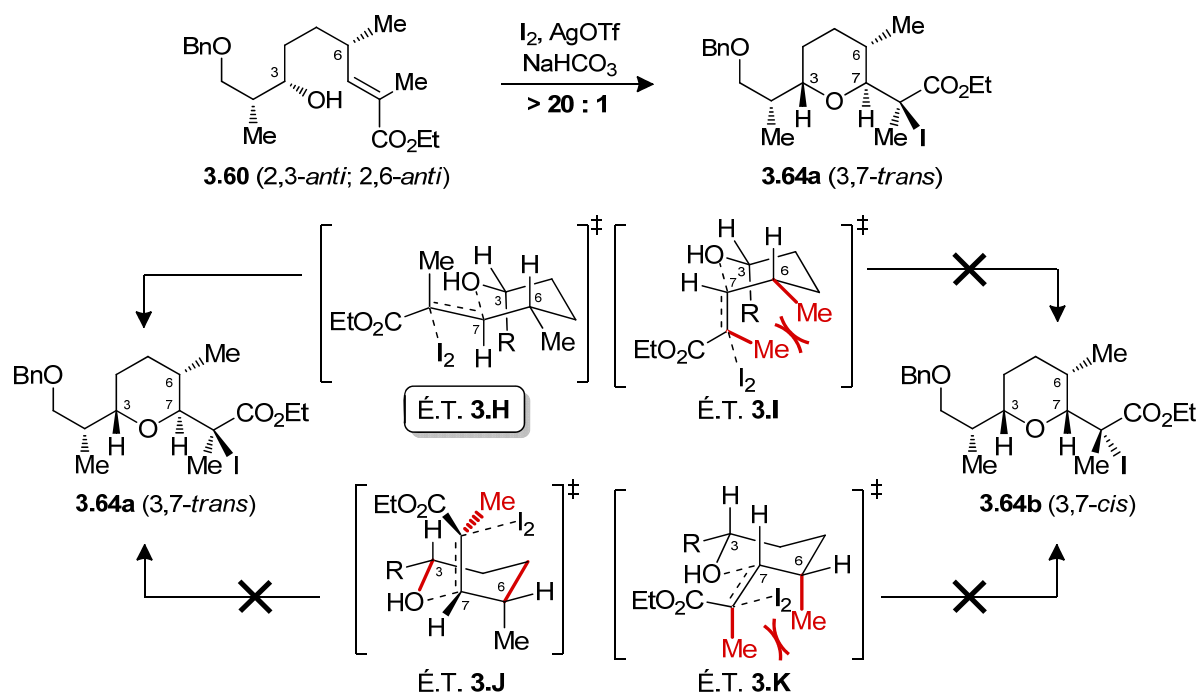
**Schéma 3.13** : Intermédiaires proposés (**3.E–3.G**) lors de la réaction d'iodoéthérification impliquant un ester  $\alpha,\beta$ -insaturés **3.68**



La formation sélective du fragment C1–C9 de la zincophorine **3.64a** peut s'expliquer par l'étude des différents états de transition (Schéma 3.14, É.T. **3.H–3.K**) permettant d'accéder au produit 3,7-*trans* (**3.64a**) ou 3,7-*cis* (**3.64b**). Dans les états de transition menant au produit 3,7-*cis* (**3.I** et **3.K**), de fortes interactions découlant de la tension allylique-1,3 ( $A^{1,3}$ ) entre l'oléfine substituée et le méthyle en C6 augmentent l'énergie. Alternativement, l'état **3.J** devrait être fortement déstabilisé par la présence du groupement méthyle pointant vers l'intérieur du cycle. L'état **3.H**, qui permet une minimisation de  $A^{1,3}$ , est possiblement celui de plus basse énergie pour accéder au motif THP 3,7-*trans* **3.64a**. Par ailleurs, il est possible qu'il y ait une composante

stéréoélectronique provenant du positionnement coplanaire de l'oléfine avec le lien C6–Me ( $\pi_{C7-C8} \rightarrow \sigma^*_{C6-Me}$ , **3.H** et **3.I**) ou C6–H ( $\pi_{C7-C8} \rightarrow \sigma^*_{C6-H}$ , **3.J** et **3.K**), mais que celle-ci soit négligeable en comparaison avec les contraintes stériques présentes aux différents états de transition.

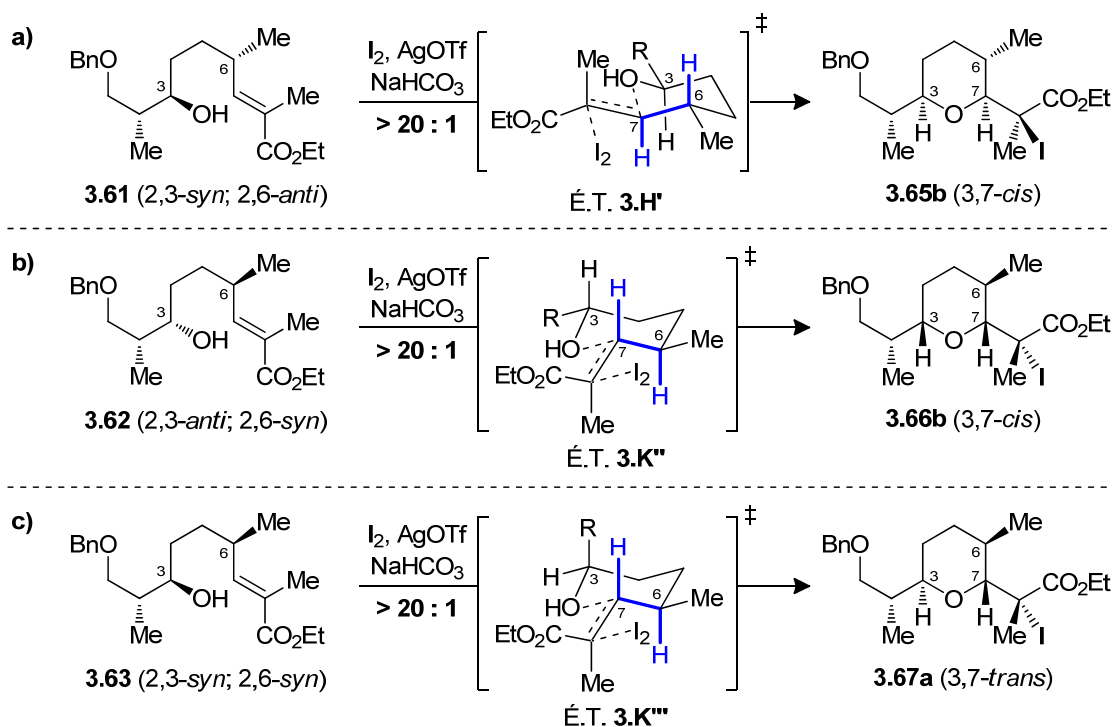
**Schéma 3.14** : États de transition (É.T. **3.H–3.K**) proposés pour la réaction d'iodoéthérification du substrat **3.60**



Lorsque la stéréochimie des centres en position C3 et C6 est modifiée, des états de transition comparables à ceux décrits au Schéma 3.14 ont été considérés pour **3.61** (**3.H'–3.K'**), **3.62** (**3.H''–3.K''**) et **3.63** (**3.H'''–3.K'''**), en modifiant la stéréochimie des centres en position C3 et C6 (cf. Annexe B). Dans le cas où la configuration de l'alcool est inversée par rapport à **3.60** (**3.61**, Schéma 3.15a), il est suggéré que la chaîne R en C3 se positionne préférentiellement en position équatoriale selon l'état de plus basse énergie **3.H'**, ce dernier conduisant à la formation exclusive du produit 3,7-cis **3.65b**. Une analyse similaire, effectuée sur le substrat **3.62** (Schéma 3.15b), pour laquelle la configuration du méthyle en C6 est inversée relativement à **3.60**, suggère que ce soit l'état de transition **3.K''** qui soit favorisé pour générer le produit iodé **3.66b**, par une

minimisation des interactions stériques. Or, lorsque la configuration des centres C3 et C6 est inversée (**3.63**) par rapport au fragment correspondant à la zincophorine (**3.60**), le produit *3,7-trans* **3.67a** est rationalisé par un état **3.K'''** où la chaîne C3–R est désormais orientée axiale (Schéma 3.15c). Dans tous les cas, la formation exclusive des isomères *6,7-trans* (illustrée en bleu) suggère l'importance d'une minimisation des interactions déstabilisantes pour abaisser l'énergie de l'état de transition proposé, et maintenir une différence d'énergie suffisante avec celui menant au produit minoritaire correspondant (**3.64–3.67**).

**Schéma 3.15** : États de transition (É.T. **3.H'**, **3.K''** et **3.K'''**) proposés de la réaction d'iodoéthérification pour le substrat a) **3.61**, b) **3.62** et c) **3.63**\*



\* Seul l'état de transition de plus basse énergie est représenté et découle du modèle défini pour le substrat **3.64** (Schéma 3.14) pour lequel la stéréochimie des substituants en C3 et C6 a été modifiée en conséquence. Tous les autres états de transition pour les substrats **3.61–3.63** sont représentés à l'Annexe B.

Nous avons ensuite suggéré que l'énergie relative entre les différents états de transition de plus basse énergie soit affectée par la modification de la configuration des différents centres. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons préparé un mélange ~1 : 1 des substrats **3.62/3.63** et **3.62/3.60** et les avons soumis à la réaction d'iodoéthérisation en condition limitante de réactifs (Tableau 3.4) de manière à évaluer l'influence respective des substituants en position C3 et C6 (illustré en rouge). Dans chaque cas, la chaîne R en position C3 peut être orientée équatoriale ou axiale selon les états de transition proposés (Schémas 3.14–3.15).

L'étude de la configuration au niveau de l'alcool en C3 (Tableau 3.4, entrée 1) ou du méthyle en position C6 (entrée 2) a révélé que le produit **3.66b** est favorisé dans les deux cas. Ce produit supporte l'argument d'un état de transition de plus basse énergie avec la chaîne R en C3 positionnée de façon équatoriale (É.T. **3.K''**). Il est possible également que la vitesse apparente de réaction soit plus élevée pour le substrat **3.62**, ce qui pourrait également expliquer la présence d'une plus grande proportion de produit **3.66b** en condition limitante de réactif. Par ailleurs, il est toutefois difficile de conclure sur l'énergie relative des états de transition **3.K'''** et **3.H** positionnant tous deux la chaîne R axiale, respectivement pour la formation des produits **3.67a** et **3.64a**. Bien que cette analyse ne soit pas exhaustive, il semble qu'un état de transition positionnant la chaîne C3 équatoriale soit favorisé.

**Tableau 3.4 :** Effet de la configuration des centres en position C3 et C6 sur l'iodoéthérification en condition limitante de réactif

Entrée	Ratio <sup>a</sup> (substrats)	Conditions (équiv.)	Ratio <sup>a</sup> (produits)	% conv. <sup>b</sup>
<p> <b>3.62</b> (2,3-<i>anti</i>) + <b>3.63</b> (2,3-<i>syn</i>)         </p>	1.06 / 1 <b>(3.62 / 3.63)</b>	I <sub>2</sub> (0.5), AgOTf (0.5), NaHCO <sub>3</sub> (0.5)	1.74 / 1 <b>(3.66b / 3.67a)</b>	28%
<p> <b>3.62</b> (2,6-<i>syn</i>) + <b>3.60</b> (2,6-<i>anti</i>)         </p>	1 / 1.25 <b>(3.62 / 3.60)</b>	I <sub>2</sub> (0.5), AgOTf (0.5), NaHCO <sub>3</sub> (0.5)	1.13 / 1 <b>(3.66b / 3.64a)</b>	31%

<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le mélange (substrats) et sur le produit brut (produits) au niveau du doublet C6–Me. <sup>b</sup> Conversion calculée à partir du mélange brut par RMN <sup>1</sup>H.



### 3.3.3. Réduction radicalaire des motifs THP

Les différents précurseurs ont ensuite été soumis aux conditions de réduction radicalaire en présence d'hydrure d'étain. Par cette étude, nous voulions vérifier si le transfert d'hydrogène s'effectuait de façon sélective, sous contrôle *exocyclique* ou *endocyclique* (cf. sections 2.3.2.2 et 2.3.2.3). L'optimisation des conditions expérimentales s'est effectuée au niveau du précurseur **3.64a** (Tableau 3.5) correspondant au fragment C1–C9 de la zincophorine et de son épimère en C8, pour ensuite être appliquée aux motifs **3.65b**, **3.66b** et **3.67a** (Tableau 3.6).

**Tableau 3.5** : Réduction radicalaire du précurseur **3.64a**

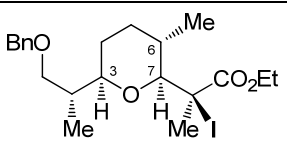

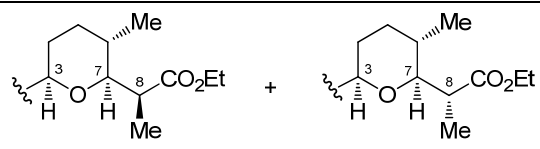
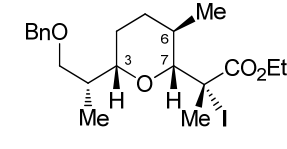

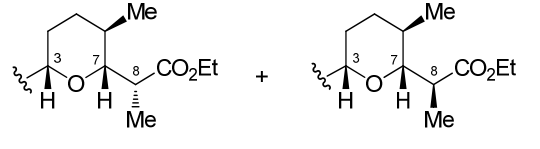
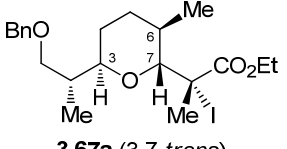

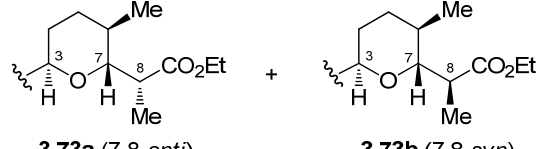
Entrée	Conditions (A.L. / R <sub>3</sub> SnH / solvant / température)				Ratio <b>a</b> : <b>b</b> <sup>a</sup> (7,8- <i>anti</i> : 7,8- <i>syn</i> )	Rend. <sup>b</sup>
1	–	Bu <sub>3</sub> SnH	toluène	–78 °C	>20 : 1	62% <sup>145</sup>
2	–	Bu <sub>3</sub> SnH	THF	–78 °C	>20 : 1	54% <sup>145</sup>
3	–	Ph <sub>3</sub> SnH	toluène	–78 °C	>20 : 1	86%
4	–	Ph <sub>3</sub> SnH	THF	–78 °C	>20 : 1	71%
5	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	Bu <sub>3</sub> SnH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–78 °C	1 : >20	40% <sup>c</sup>
6	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	Bu <sub>3</sub> SnH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	1 : 10	63% <sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut. <sup>b</sup> Rendement du produit isolé. <sup>c</sup> Produit secondaire observé, ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **3.75** (*vide infra*). <sup>d</sup> Résultat obtenu par le Dr. Ioannis Katsoulis. <sup>e</sup> Produit secondaire (ester  $\alpha,\beta$ -insaturé) non-observé.

La réaction de transfert d'hydrogène radicalaire, initiée par Et<sub>3</sub>B sans acide de Lewis, a permis de générer le produit 7,8-*anti* (**3.70a**) avec une excellent sélectivité (>20 : 1), tant dans le THF que le toluène (Tableau 3.5, entrées 1–2) et indépendamment de la source d'hydrure employée (entrées 3–4).

En présence d'un acide de Lewis bidentate ( $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ), le fragment **3.70b** de la zincophorine (7,8-*syn*) a été obtenu sélectivement, mais avec une diminution importante du rendement isolé à  $-78^\circ\text{C}$  (Tableau 3.5, entrée 5). L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du produit brut a révélé la présence d'un produit secondaire présentant un système  $\alpha,\beta$ -insaturé (*vide infra*). Cependant, une légère hausse du rendement isolé (et l'absence du produit secondaire) a été obtenue en maintenant la température à  $0^\circ\text{C}$  lors de la réduction avec  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , au détriment toutefois de la diastéréosélectivité (entrée 6).

**Tableau 3.6** : Réduction radicalaire des précurseurs **3.65b**, **3.66b** et **3.67a**

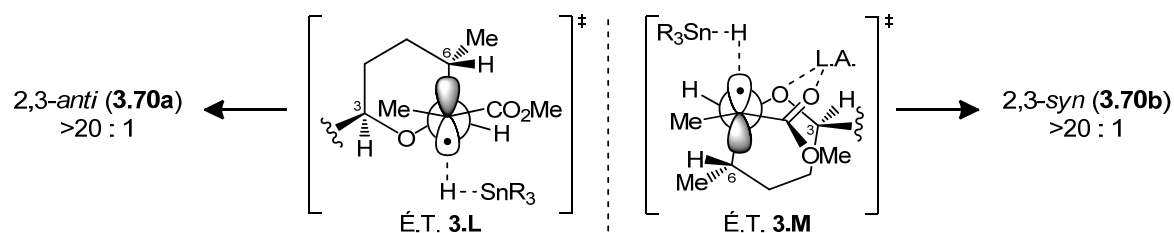
Entrée	Substrat	Conditions <sup>a</sup>	Ratio <b>a</b> : <b>b</b> <sup>b</sup> (7,8- <i>anti</i> : 7,8- <i>syn</i> )	Rend. <sup>c</sup>
	 <b>3.65b</b> (3,7- <i>cis</i> )		 <b>3.71a</b> (7,8- <i>anti</i> ) + <b>3.71b</b> (7,8- <i>syn</i> )	
1	<b>3.65b</b>	<b>A</b>	>20 : 1	( <b>3.71</b> ) 96%
2	<b>3.65b</b>	<b>B</b>	1 : >20	( <b>3.71</b> ) 79%
	 <b>3.66b</b> (3,7- <i>cis</i> )		 <b>3.72a</b> (7,8- <i>anti</i> ) + <b>3.72b</b> (7,8- <i>syn</i> )	
3	<b>3.66b</b>	<b>A</b>	>20 : 1	( <b>3.72</b> ) 76%
4	<b>3.66b</b>	<b>B</b>	1 : >20	( <b>3.72</b> ) 71%
	 <b>3.67a</b> (3,7- <i>trans</i> )		 <b>3.73a</b> (7,8- <i>anti</i> ) + <b>3.73b</b> (7,8- <i>syn</i> )	
5	<b>3.67a</b>	<b>A</b>	>20 : 1	( <b>3.73</b> ) 82%
6	<b>3.67a</b>	<b>B</b>	1 : 6.4	( <b>3.73</b> ) 79%

<sup>a</sup> **A** :  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.5 équiv.),  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.2 équiv.) / air, toluène (0.1 M),  $-78^\circ\text{C}$ . **B** :  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (3 équiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M),  $0^\circ\text{C}$ , 1 h puis  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.5 équiv.),  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.2 équiv.) / air,  $-78^\circ\text{C}$ .  
<sup>b</sup> Ratio déterminé par RMN  $^1\text{H}$  sur le produit brut. <sup>c</sup> Rendement du produit isolé.

L'utilisation des conditions générales **A** ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , toluène,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ )<sup>\*</sup> sur les substrats **3.65b**, **3.66b** et **3.67a** a permis de mener sélectivement au produit 7,8-*anti* avec de bons rendements (Tableau 3.6, entrées 1, 3 et 5). En contrepartie, les conditions générales **B** ( $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) appliquées aux motifs **3.65b** et **3.66b** ont permis de générer sélectivement le motif 7,8-*syn* (**3.71b–3.72b**) attendu avec de bons rendements (entrées 2 et 4), alors qu'une érosion de ratio a été notée pour le motif **3.67a** (entrée 6).

Selon les modèles d'états de transition proposés par notre groupe et représentés au Schéma 3.16 pour le radical issu de **3.64a**, les excellentes sélectivités en faveur du produit 7,8-*anti* **3.70a** (Tableau 3.5, entrées 1–4) peuvent être rationalisées suivant un contrôle par l'effet exocyclique (É.T. **3.L**). Alternativement, l'obtention du produit 7,8-*syn* **3.70b** (Tableau 3.5, entrées 5–6) peut être justifiée pour un contrôle endocyclique (É.T. **3.M**).

**Schéma 3.16** : États de transition proposés pour **3.64a** suivant un contrôle par l'effet exocyclique (pro-*anti*, É.T. **3.L**) ou endocyclique (pro-*syn*, É.T. **3.M**)



Dans les deux cas, il est proposé qu'un encombrement stérique moins important, sur l'une ou l'autre des faces du radical, mène à un état de transition de plus basse énergie, soit la face pro-*anti* pour l'É.T. **3.L** et pro-*syn* pour l'É.T. **3.M** lors de la livraison radicalaire de l'hydrogène. Nous voulions toutefois investiguer davantage pourquoi de plus faible rendement (**3.64a**; Tableau 3.5, entrée 5) ou sélectivité (**3.67a**; Tableau 3.6, entrée 6) étaient obtenues dans certains cas, lors de la réduction en présence de  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ .

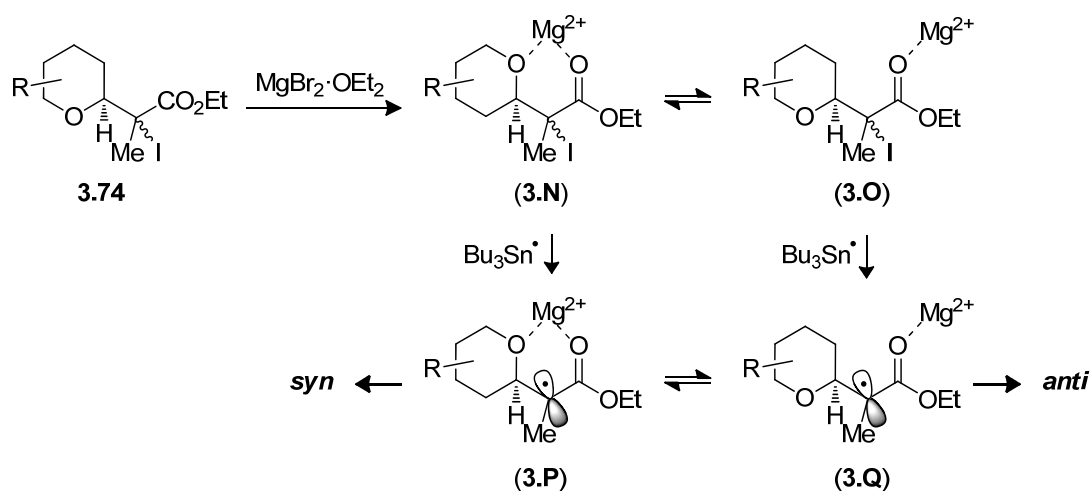
\* Bien que  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  permette d'obtenir un rendement légèrement plus élevé,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  a été sélectionné pour les conditions générales en fonction de la commodité avec laquelle il était possible de se débarrasser des sous-produits de réactions.

### 3.3.3.1. Étude de la réduction radicalaire des substrats 3.64a et 3.67a en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$

Tel que mentionné précédemment (cf. section 2.3.2.3), la formation d'un complexe entre l'ester et l'oxygène, de part et d'autre du centre réactionnel, est nécessaire au contrôle par l'effet endocyclique avant la rupture homolytique du lien C–I. Or, l'analyse RMN  $^1\text{H}$  des constantes de couplage des motifs **3.65b** et **3.66b** suggère que les précurseurs radicalaires orientent la chaîne en C7 portant l'halogénure préférentiellement de façon équatoriale (cf. Schéma 3.12), et ce, dû probablement au fort encombrement stérique concédé par l'iodure tertiaire en C8.

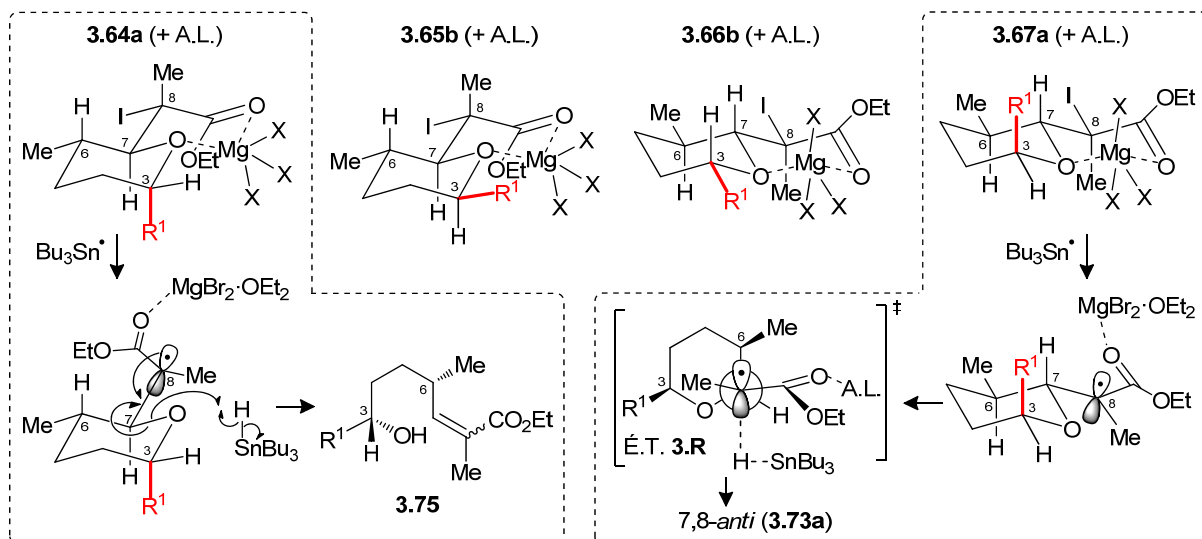
Bien que la structure du  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  ait été élucidée et que la formation de complexe bidentate soit rapportée pour plusieurs réactions,<sup>166</sup> la structure impliquée au niveau de la coordination de l'acide de Lewis oxophile avec un carbonyle n'est pas clairement définie. En se basant sur une analyse similaire effectuée par notre groupe,<sup>167</sup> nous avons postulé qu'il pourrait y avoir un équilibre entre différentes espèces en solution (**3.N–Q**), pour cet acide de Lewis relativement faible, au niveau du précurseur ou suite à la formation du radical (Schéma 3.17).

**Schéma 3.17** : Complexes possibles pour un THP générique **3.74** avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$



Au niveau des différents intermédiaires, il est possible que la formation d'un complexe bidentate (**3.N** et **3.P**) puisse être défavorisée à cause des interactions stériques entre le substrat (e.g. R) et les ligands présents sur le magnésium. Ainsi, d'autres espèces peuvent être présentes en solution, dont une activation monodentate de l'ester (**3.O** et **3.Q**). Conséquemment, cet intermédiaire ne bénéficierait plus de la conformation requise pour un contrôle par l'effet endocyclique (menant au produit 7,8-*syn*), advenant que la vitesse de réaction pour le transfert de l'hydrogène soit compétitive avec la vitesse d'équilibration des conformères. Afin de mieux comprendre les interactions pouvant survenir au niveau des précurseurs iodés, les différents complexes bidentate de type [4.4.0] avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  ont été considérés pour les substrats **3.64–3.67** (Schéma 3.18).

**Schéma 3.18** : Conformations suggérées pour les complexes bidentate des précurseurs radicalaires **3.64–3.67** en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (X = Br ou  $\text{OEt}_2$ )



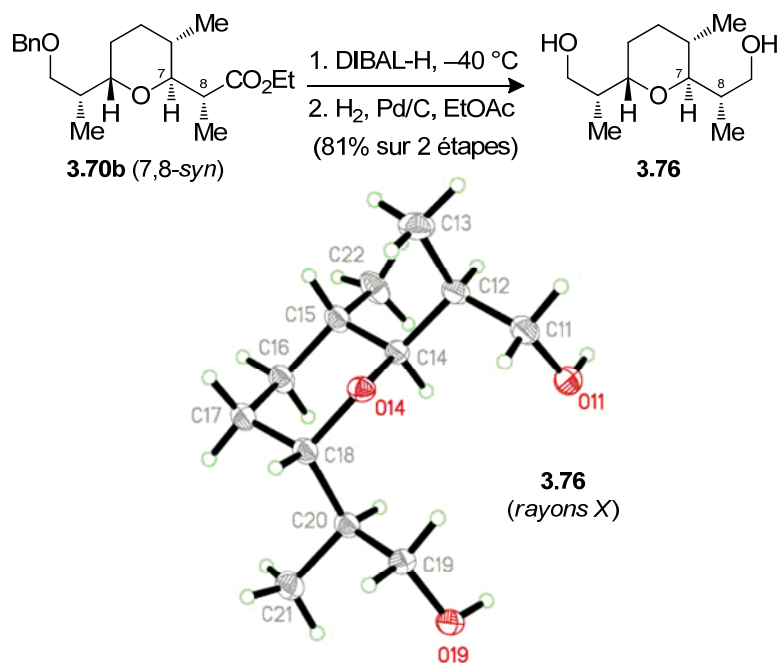
Dans le cas des motifs **3.64a** et **3.67a**, il a été noté que la chaîne  $\text{R}^1$  devait être orientée axiale. Il est donc possible que la formation de ces complexes nécessite donc une énergie plus élevée que pour **3.65b** et **3.66b** ( $\text{R}^1$  équatorial), et que le processus d'activation monodentate menant au produit 7,8-*anti* devienne conséquemment plus compétitif. De ce fait, une alternative pouvant expliquer la perte de sélectivité en faveur du produit 7,8-*syn* **3.73b**, lors de la réduction du motif **3.67a** (Tableau 3.6, entrée 6), pourrait provenir de l'état de transition de type exocyclique (É.T. **3.R**) favorisant plutôt

le produit 7,8-*anti* **3.73a** (Schéma 3.18). Alternativement, dans le cas du motif **3.64a**, il pourrait s'agir plutôt d'une ouverture du THP par fragmentation au niveau du radical menant à la formation de **3.75** qui contribuerait à la diminution de rendement de la réaction à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Lorsque la température est augmentée à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Tableau 3.5, entrée 6), la réduction radicalaire selon un complexe monodentate de type exocyclique similaire à É.T. **3.R** pourrait devenir plus compétitive que la réaction secondaire, et ainsi expliquer la diminution de ratio, en plus de l'absence du sous-produit d'ouverture de cycle (**3.75**).

### 3.3.3.2. Preuves de structure des produits **3.70–3.73a,b**

Afin de vérifier le sens de l'induction suite au transfert d'hydrogène, le produit **3.70b**, correspondant à la zincophorine, a d'abord été réduit par DIBAL-H puis soumis à une déprotection du groupement benzyle par hydrogénation (Schéma 3.19). Après purification, la stéréochimie du produit **3.76** a pu être confirmée par diffraction des rayons X. Par la même occasion, la stéréochimie du produit **3.70a** (issu du même précurseur **3.64a**) a pu être identifiée comme étant le produit 7,8-*anti*.

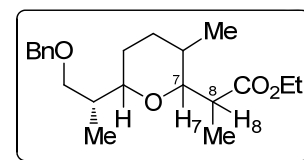
Schéma 3.19 : Fonctionnalisation du produit 7,8-*syn* **3.70b** vers le diol **3.76**



La transformation des autres produits de réduction radicalaire (**3.71–3.73a,b**) vers leur diol correspondant n'a pas mené à d'autres composés cristallins. Nous avons alors considéré une évaluation des déplacements chimiques des esters **3.70–3.73a,b** (Tableau 3.7) au niveau des protons en positions 7 et 8 (RMN  $^1\text{H}$ ), ainsi que pour les carbones en positions 7, 8 et du méthyle en C8 (RMN  $^{13}\text{C}$ ).

**Tableau 3.7** : Déplacements chimiques (RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) des produits **3.70–3.73a,b**

Entrée	Substrat (C7–C8)	RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>		RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>		
		H7	H8	C7	C8	C8–Me
1	<b>3.70a</b> ( <i>anti</i> )	3.56	2.96	79.8	40.9	18.4
2 <sup>b</sup>	<b>3.70b</b> ( <i>syn</i> )	3.65	2.89	78.2	40.6	18.1
3	<b>3.71a</b> ( <i>anti</i> )	3.06	2.72	85.5	42.2	17.6
4	<b>3.71b</b> ( <i>syn</i> )	3.44	2.64	83.6	41.7	17.2
5	<b>3.72a</b> ( <i>anti</i> )	3.07	2.72	85.5	42.2	17.6
6	<b>3.72b</b> ( <i>syn</i> )	3.42	2.63	83.7	41.7	17.2
7	<b>3.73a</b> ( <i>anti</i> )	3.54	3.02	80.1	41.1	18.6
8	<b>3.73b</b> ( <i>syn</i> )	3.61	2.94	78.5	40.7	18.3

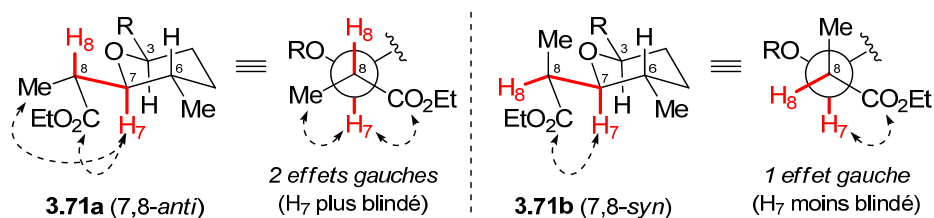


<sup>a</sup> Les valeurs correspondent aux déplacements chimiques ( $\delta$ , ppm) référencés par rapport au signal résiduel du solvant  $\text{CD}_3\text{Cl}$ . <sup>b</sup> Stéréochimie absolue confirmée par diffraction de rayons X (Schéma 3.19).

Les signaux des protons H7 correspondants aux produits de réduction 7,8-*anti* **3.70a–3.73a** (Tableau 3.7, entrées 1, 3, 5 et 7) présentent un déplacement chimique légèrement plus blindé que pour les produits 7,8-*syn* **3.70b–3.73b** (entrées 2, 4, 6 et 8). La même tendance avait déjà été précédemment observée sur des esters  $\alpha$ -alkyl- $\beta$ -alkoxy similaires, permettant ainsi l'assignation de la stéréochimie de ces motifs.<sup>168</sup> En considérant les structures des THP 3,7-*cis* **3.71a** et **3.71b** positionnant la chaîne C7 équatoriale, il est envisageable que le groupement ester, se positionne *anti* par rapport à l'oxygène (minimisation du dipôle) menant ainsi à une interaction gauche entre H7 et l'ester (Schéma 3.20). Cependant, dans le cas de la conformation 7,8-*anti* (**3.71a**), le proton H7 présente une interaction gauche supplémentaire avec le méthyle en C8. Tel que rationalisé dans le cas de motifs similaires,<sup>168</sup> l'encombrement stérique additionnel peut

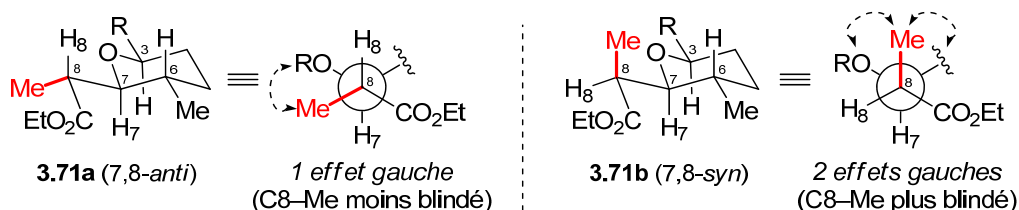
expliquer un blindage légèrement plus important pour le signal H7 dans le cas des motifs 7,8-*anti* (**3.70a–3.73a**). Dans le cas du signal H8, il est possible que d'autres effets (e.g. anisotropie magnétique) soient impliqués pour expliquer la tendance inverse observée.

**Schéma 3.20** : Conformations proposées pour expliquer la tendance observée de déplacement du proton H7 des produits **3.71a** (7,8-*anti*) et **3.71b** (7,8-*syn*)



Au niveau des déplacements par RMN  $^{13}\text{C}$ , les signaux en C7, C8 et du méthyle en C8 des produits 7,8-*anti* **3.70a–3.73a** (Tableau 3.7, entrées 1, 3, 5 et 7) ont tous révélé des valeurs légèrement plus déblindées que pour les motifs 7,8-*syn* **3.70b–3.73b** (entrées 2, 4, 6 et 8). Par ailleurs, une tendance similaire a précédemment été notée par Heathcock<sup>169</sup> sur des esters  $\alpha$ -alkyle- $\beta$ -alkoxy similaires en considérant les structures cycliques de basses énergies. L'argument des effets gauches pour le méthyle en C8 (C8–Me) supporte une densité électronique plus importante (i.e. blindage) dans le cas du motif 7,8-*syn* (**3.71b**), par rapport aux THP dotés d'une relation 7,8-*anti* (**3.71a**) représenté au Schéma 3.21. Quant au signal de C8, il a été noté que le carbone portant un groupement alkyle disposé axial (i.e. Me dans 7,8-*syn*) était également plus blindé.<sup>169</sup>

**Schéma 3.21** : Conformations proposées pour expliquer la tendance observée de déplacement du groupement C8–Me des produits **3.71a** (7,8-*anti*) et **3.71b** (7,8-*syn*)



Néanmoins, il est important de noter que cette analyse demeure un modèle empirique qui permet de supporter l'assignement de la stéréochimie des produits en fonction des tendances observées par d'autres groupes sur des substrats similaires.

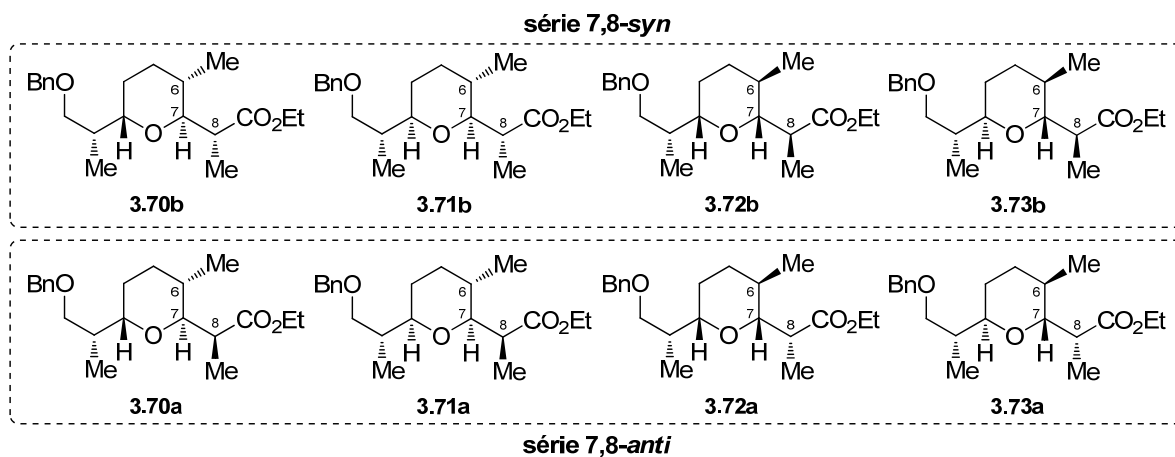


### 3.3.4. Conclusions et perspectives

En somme, l'approche *Ouest-Est* nous a permis de générer 8 des 16 isomères possibles de THP trisubstitués dans une perspective de diversité structurale, incluant le fragment C1–C9 de la zincophorine **3.70b** où les centres en position C2, C7 et C8 ont été induits. Au cours de cette étude, nous avons révélé que la réaction de cyclisation avec l'iode sur différents esters  $\alpha,\beta$ -insaturés substitués par un  $\gamma$ -méthyle se déroulait avec un excellent contrôle, ce qui permet de générer exclusivement les motifs THP de stéréochimie 6,7-*trans*.

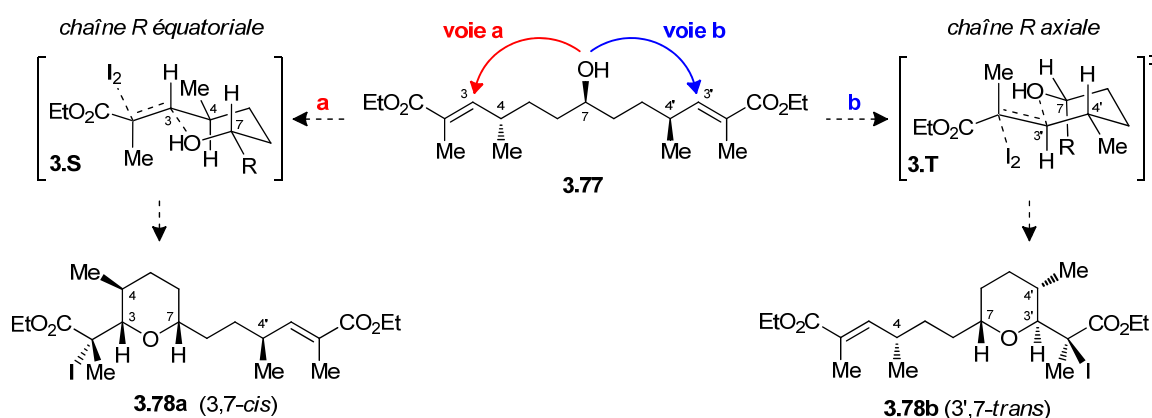
Par la suite, la réduction radicalaire des précurseurs iodés obtenus ont pu être soumis à une réaction diastéréosélective de transfert d'hydrogène radicalaire, avec ou sans acide de Lewis bidentate afin de générer respectivement les produits 7,8-*syn* **3.70–3.73b** et 7,8-*anti* **3.70–3.73a** (Schéma 3.22). En outre, nous avons soulevé l'importance d'une analyse des complexes bidentate impliquant un THP substitué afin de rationaliser la perte de sélectivité ou de rendement pouvant survenir lorsque la réduction radicalaire est effectuée en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ .

**Schéma 3.22** : Différents motifs THP substitués (6,7-*trans*) synthétisés selon l'approche *Ouest-Est*, incluant celui correspondant au fragment C1–C9 de la zincophorine (**3.71b**)



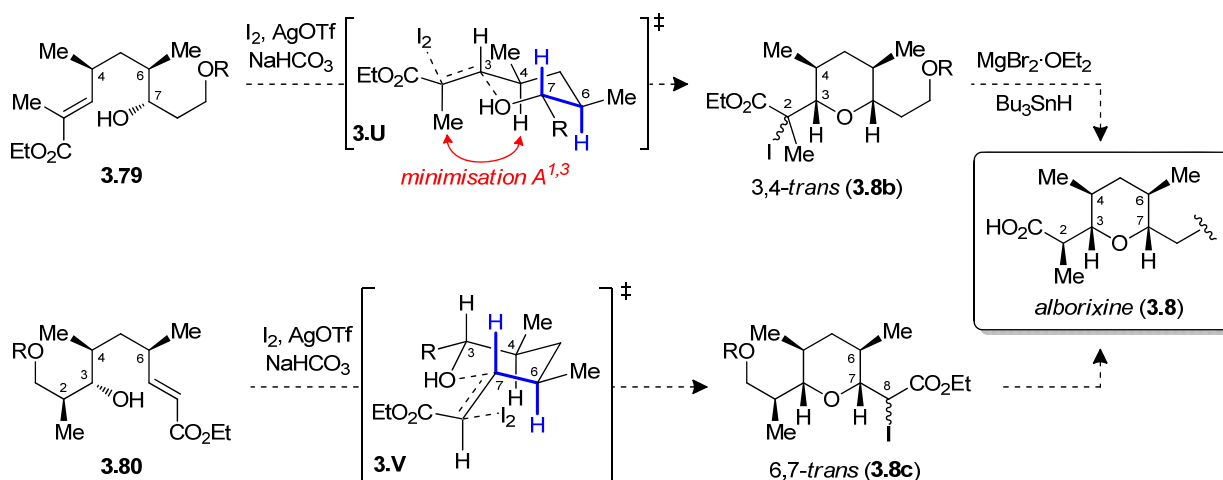
Afin de supporter les études de compétition effectuées, il serait intéressant de considérer un motif **3.77** sur lequel la réaction d'iodoéthérification pourrait mener soit au produit *3,7-cis* **3.78a** ou *3',7-trans* **3.78b**, selon la voie de cyclisation empruntée (voie a ou b, Schéma 3.23). Cette approche bidirectionnelle, employée précédemment par notre groupe pour un motif tétrahydrofurane comparable,<sup>161c</sup> pourrait fournir une meilleure description du mécanisme de l'iodoéthérification, et ainsi confirmer si le positionnement axial de la chaîne R (É.T. **3.T**) implique effectivement un état de transition d'énergie plus élevée que lorsque la chaîne est orientée équatoriale (É.T. **3.S**). En effet, le ratio des produits **3.78a** et **3.78b** ainsi obtenus serait indicatif de l'énergie relative des états de transition, en plus de fournir des molécules hautement fonctionnalisées.

**Schéma 3.23** : Approche bidirectionnelle pour la synthèse de THP par iodoéthérification



Par ailleurs, l'étendue de la réaction de cyclisation pourrait également être évaluée afin d'accéder à d'autres THP plus fonctionnalisés, tels que le motif C1–C9 de l'alborixine **3.8** (Schéma 3.24). Dans ce cas-ci, la présence de deux relations *trans* entre le méthyle et la chaîne du THP (i.e. *3,4-trans* et *6,7-trans*) pourrait se prêter adéquatement à une réaction d'iodoéthérification des motifs **3.79** ou **3.80** de part et d'autre du cycle, menant à un précurseur radicalaire en position C2 (**3.8b**) ou C8 (**3.8c**), respectivement selon leur état de transition respectif (É.T. **3.U** ou **3.V**). Les iodures ainsi obtenus pourraient ensuite être réduits vers le produit *2,3-syn* (effet endocyclique) ou vers le motif acétate correspondant afin de conduire au fragment C1–C9 de l'alborixine (**3.8**).

Schéma 3.24 : Synthèse du fragment C1–C9 de l'alborixine (**3.8**) par iodoéthérification

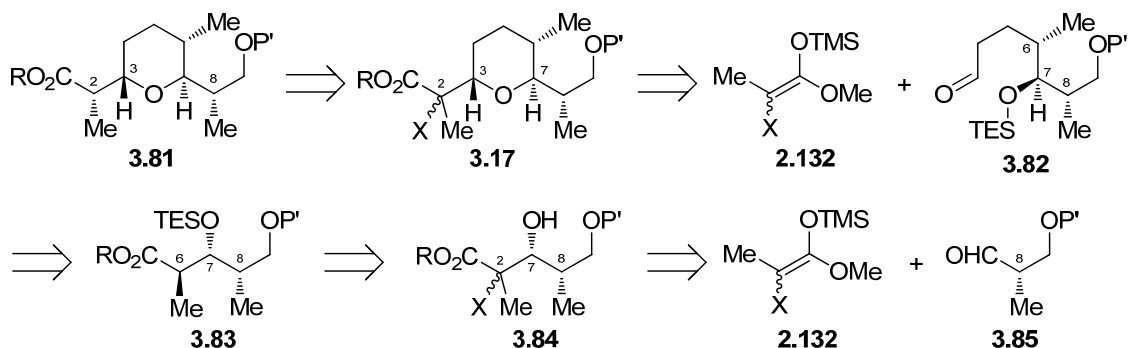


Néanmoins, la limitation de l'approche *Ouest-Est* à générer uniquement les motifs *6,7-trans* nous a amené à considérer une seconde approche pour la synthèse des analogues *6,7-cis* du THP substitué.

### 3.4. Approche *Est-Ouest*

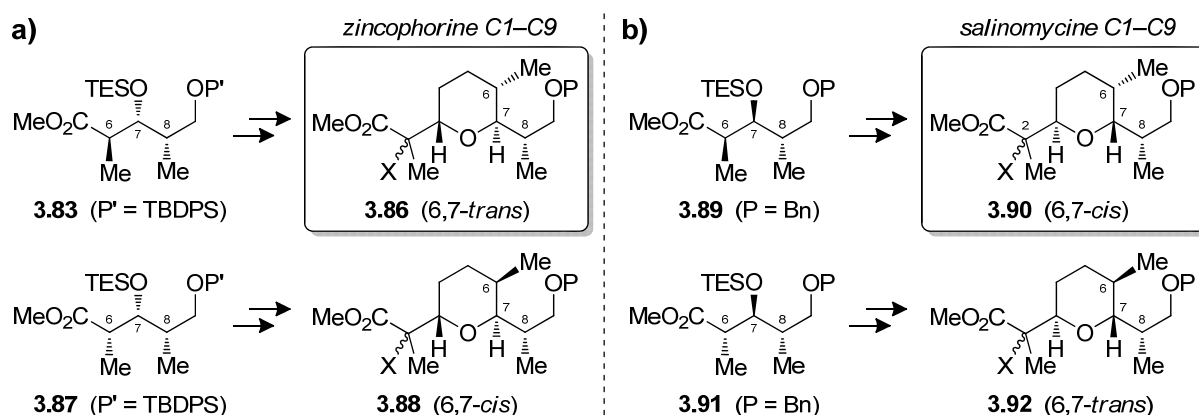
Selon l'approche *Est-Ouest*, nous avons envisagé d'induire la stéréochimie *2,3-anti* du motif **3.81** par une réduction radicalaire, sous contrôle par l'effet exocyclique, du précurseur **3.17** (cf. Schéma 3.5). Ce dernier motif proviendrait de l'addition d'un énoxysilane tétrasubstitué **2.132** sur un oxonium généré *in situ*. Celui-ci serait issu d'un fragment acyclique **3.82** provenant de l'homologation d'un propionate **3.83**. Tel que présenté précédemment, ce motif découle de la réduction radicalaire du motif **3.84**, obtenu par aldolisation de Mukaiyama d'un aldéhyde protégé **3.85** avec **2.132**.

**Schéma 3.25** : Rétrosynthèse envisagée pour l'accès aux motifs THP substitués selon l'approche *Est-Ouest*



Cette approche, qui a initialement été explorée par le Dr. Philippe Mochirian,<sup>170</sup> a permis à notre groupe de générer différents motifs THP 3,7-*trans* substitués en C6 en variant la stéréochimie du propionate **3.83**. Au cours de mes travaux de maîtrise,<sup>145</sup> nous avons démontré la synthèse du précurseur **3.86** de la zincophorine ainsi que son analogue en position C6 **3.88**, issus respectivement des propionates 7,8-*syn* **3.83** et **3.87** (Schéma 3.26a). De façon complémentaire, le Dr. Jean-François Brazeau<sup>171</sup> s'est intéressé au motif **3.90** correspondant au fragment de la salinomycine\* ainsi qu'à son analogue C6 **3.92**, tous deux découlant des motifs propionates 7,8-*anti* **3.89** et **3.91** (Schéma 3.26b).

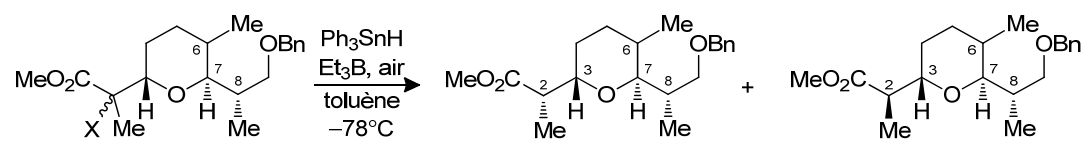
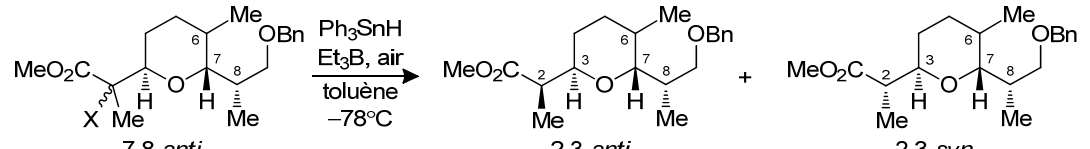
**Schéma 3.26** : Synthèse des précurseurs radicalaires THP substitués **3.86**, **3.88**, **3.90** et **3.92**



\* Le fragment C1-C9 de la salinomycine possède un groupement C2-éthyle plutôt qu'un C2-méthyle tel qu'illustré au Schéma 3.26 pour **3.90**. Les deux motifs ont toutefois mené à une sélectivité comparable lors de la réduction radicalaire.<sup>171</sup>

Les motifs soumis aux conditions de réduction radicalaire dans le toluène (Tableau 3.8) nous ont permis de constater que le motif de la zincophorine **3.86** (6,7-*trans*) était réduit avec une excellente sélectivité en faveur du produit 2,3-*anti* **3.93** (Tableau 3.8, entrée 1). En contrepartie, l'analogue C6 **3.88** (6,7-*cis*) nous a conduit au produit 2,3-*anti* **3.94** avec une diminution importante de la sélectivité (entrée 2). De plus, la réduction des motifs **3.90** et **3.92** a révélé que cette tendance était également présente au sein des charpentes de THP 7,8-*anti*, où de plus faibles sélectivités étaient obtenues lorsque les substituants présentaient une stéréochimie 6,7-*cis* (entrée 3) en comparaison avec le motif de relation 6,7-*trans* (entrée 4).

**Tableau 3.8** : Réduction radicalaire des précurseurs **3.86**, **3.88**, **3.90** et **3.92**

Entrée	Substrat	Ratio <b>a</b> : <b>b</b> <sup>a</sup> (2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> )	Rend. <sup>b</sup>
	 <p>7,8-<i>syn</i> <b>3.86</b> (6,7-<i>trans</i>) <b>3.88</b> (6,7-<i>cis</i>)</p>	 <p>7,8-<i>anti</i> <b>3.90</b> (6,7-<i>cis</i>) <b>3.92</b> (6,7-<i>trans</i>)</p>	
1	<b>3.86</b> (6,7- <i>trans</i> )	15.1 : 1 ( <b>3.93</b> )	81% <sup>145</sup>
2	<b>3.88</b> (6,7- <i>cis</i> )	5.4 : 1 ( <b>3.94</b> )	68% <sup>145</sup>
3	<b>3.90</b> (6,7- <i>cis</i> )	2.5 : 1 ( <b>3.95</b> )	83% <sup>171</sup>
4	<b>3.92</b> (6,7- <i>trans</i> )	16.2 : 1 ( <b>3.96</b> )	79% <sup>171</sup>

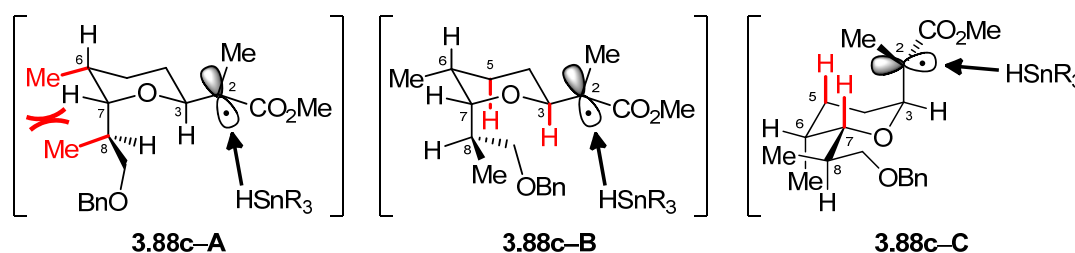
<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut. <sup>b</sup> Rendement du produit isolé.

À la lumière de ces résultats, la configuration du centre en C6 semblait avoir un impact sur l'issue de la réduction radicalaire. Toutefois, ces résultats étaient difficiles à justifier suivant le modèle d'états de transition proposé pour l'effet exocyclique (cf. section 2.3.2.2). L'étude RMN <sup>1</sup>H des constantes de couplage des différents motifs THP

indique, dans tous les cas, un positionnement équatorial de la chaîne C3 portant le précurseur radicalaire. Toutefois, la conformation du THP portant un halogénure n'est pas nécessairement garante de celle présente à l'état de transition. En effet, il est généralement reconnu que la réaction de clivage homolytique du précurseur halogéné procède via un état de transition tardif (*late transition state*) selon le postulat de Hammond,<sup>129</sup> alors que la réduction radicalaire implique plutôt un état précoce (*early transition state*).<sup>124</sup> Selon cette hypothèse, la conformation adoptée par le substrat devrait donc ressembler davantage à celle du radical lors de la réaction de transfert d'hydrogène.

Différentes hypothèses ont alors été envisagées pour tenter d'expliquer cette différence de sélectivité. Sur la base des résultats expérimentaux, il était clair que la différence d'énergie entre les états de transition *pro-anti* et *pro-syn* était plus petite dans le cas des motifs 6,7-*cis* que pour les THP 6,7-*trans*. Différentes hypothèses ont alors été considérées en s'intéressant à l'intermédiaire radicalaire 6,7-*cis* **3.88c** (issu du mélange de précurseurs halogénés 7,8-*syn* **3.88a,b**) lors de la livraison de l'hydrure d'étain menant au produit 2,3-*anti* (Schéma 3.27).

**Schéma 3.27** : Conformations proposées pour l'intermédiaire radicalaire 6,7-*cis* **3.88c** lors de la livraison de l'hydrure d'étain menant au produit 2,3-*anti*

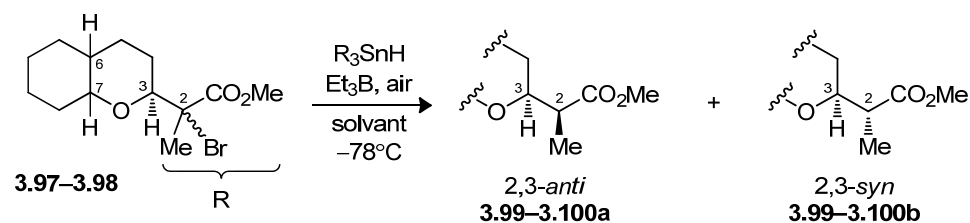


Dans un cas, l'orientation du proton à l'intérieur du cycle forcerait une interaction de type *syn*-pentane entre les groupements méthyles en C8 et C6 (**3.88c-A**), alors qu'une répulsion impliquant les protons axiaux en H3 et H5 serait envisagée pour l'autre rotamère C7-C8 (**3.88c-B**). Alternativement, il a été postulé qu'une conformation positionnant la chaîne C3 axiale (**3.88c-C**) pourrait également être impliquée pour mener au produit 2,3-*anti*, pour lesquels il y aurait possiblement des interactions déstabilisantes du méthyle en C2 avec les protons H5 et H7. Sur la base de cette analyse, il a alors été

suggéré que la diminution de sélectivité pourrait provenir de diverses interactions déstabilisantes (indiquées en rouge) ne pouvant être complètement minimisées lorsque le THP présente une relation 6,7-*cis*. Ainsi, l'énergie de l'état de transition pro-*anti* serait plus élevée, ce qui diminuerait la différence d'énergie par rapport à l'état pro-*syn* et mènerait conséquemment à une diminution de la sélectivité.

Afin de mieux comprendre l'origine de cette perte de sélectivité entre les THP de relation 6,7-*trans* et 6,7-*cis*, nous avons d'abord voulu vérifier l'effet de l'orientation de la chaîne C3 (équatoriale ou axiale) sur l'issue de la réduction radicalaire, advenant une barrière d'inversion de cycle plus petite que l'énergie d'activation du transfert d'hydrogène radicalaire. Aux cours de ses travaux de maîtrise, Frédérick Viens a synthétisé des motifs 6,7-*trans*-octahydrochromens pour lesquels la chaîne C3 était fixée en position équatoriale (**3.97**, 3,7-*cis*) ou axiale (**3.98**, 3,7-*trans*), lesquels ont été soumis aux conditions de réduction radicalaire.<sup>172</sup>

**Tableau 3.9** : Réduction des précurseurs radicalaires **3.97–3.98**<sup>172</sup>



Entrée	Substrat	Conditions		Ratio <b>a</b> : <b>b</b> <sup>a</sup> (2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> )	Rend. <sup>b</sup>
		hydrure	solvant		
1	( <b>3.97</b> )	Ph <sub>3</sub> SnH	toluène	>20 : 1	72%
2	( <b>3.97</b> )	Bu <sub>3</sub> SnH	DCM	>20 : 1	74%
3	( <b>3.98</b> )	Ph <sub>3</sub> SnH	toluène	1.8 : 1	76%
4	( <b>3.98</b> )	Bu <sub>3</sub> SnH	DCM	1 : 5.2	— <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut. <sup>b</sup> Rendement du produit isolé. <sup>c</sup> Rendement non déterminé.

D'excellentes sélectivités 2,3-*anti* ont été obtenues dans le cas des précurseurs 3,7-*cis* **3.97** (Tableau 3.9, entrées 1–2), pour lesquels la chaîne en C3 est orientée équatoriale, alors qu'une érosion importante du ratio a été notée lorsque la chaîne était fixée axiale (**3.98**, entrée 3). Lors de la réduction en présence de Bu<sub>3</sub>SnH dans le DCM, une inversion de ratio en faveur du produit 2,3-*syn* **3.100b** a même été notée (entrée 4). Cette analyse ne nous indiquait toutefois pas si la perte de sélectivité dans le cas des substrats 6,7-*cis* était causée par une orientation axiale de la chaîne C3 (**3.88c–C**, Schéma 3.27), ou par des interactions déstabilisantes au niveau des états pro-*anti* lorsque cette même chaîne est équatoriale (**3.88c–A,B**). Par ailleurs, d'autres motifs THP simplifiés ont également été préparés par F. Viens selon l'approche *Est-Ouest* (cf. Schéma 3.25) en variant la nature de l'aldéhyde de départ **3.85** (correspondant à la chaîne en C7 du produit). Le Tableau 3.9 résume les résultats obtenus lors de la réduction radicalaire des différents précurseurs.

**Tableau 3.10** : Réduction des précurseurs radicalaires **3.101–3.107**<sup>172</sup>

$$\text{3.101-3.107} \xrightarrow[\text{-78}^\circ\text{C}]{\text{Ph}_3\text{SnH, Et}_3\text{B, air, toluène}} \text{2,3-anti (3.108-3.114a)} + \text{2,3-syn (3.108-3.114b)}$$

Entrée	Substrat	R <sup>1</sup>	Ratio a : b <sup>a</sup> (2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> )	Rend. <sup>b</sup>
1			( <b>3.101</b> ) 17 : 1 ( <b>3.108</b> )	76%
2			( <b>3.102</b> ) 17 : 1 ( <b>3.109</b> )	70%
3			( <b>3.103</b> ) 12 : 1 ( <b>3.110</b> )	75%
4			( <b>3.104</b> ) 14 : 1 ( <b>3.111</b> )	82%
5			( <b>3.105</b> ) >20 : 1 ( <b>3.112</b> )	87%
6			( <b>3.106</b> ) 5 : 1 ( <b>3.113</b> )	67%
7			( <b>3.107</b> ) 15 : 1 ( <b>3.114</b> )	85%

<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut. <sup>b</sup> Rendement du produit isolé.



Dans le cas des motifs THP 6,7-*trans*, l'absence du groupe CH<sub>2</sub>OBn **3.101** ou du substituant méthyle en C8 **3.102** (Tableau 3.10, entrées 1–2) ont mené à une sélectivité comparable à celle observée précédemment pour **3.86** (Tableau 3.8, entrée 1). Lorsque le groupement méthyle était retiré en position C6 **3.103** (Tableau 3.10, entrée 3) et C8 **3.104** (entrée 4), une diminution marginale de la sélectivité a été notée. Cependant, il était intéressant de constater que la réduction du précurseur THP 3,7-*cis* **3.105** permettait de mener exclusivement au produit 2,3-*anti* **3.112a** (entrée 5). Dans le cas du précurseur 6,7-*cis* portant une chaîne R<sup>1</sup> isopropyle **3.106** (entrée 6), une faible sélectivité comparable à **3.88** (Tableau 3.8, entrée 2) a également été observée. Cependant, le retrait du substituant en C8 (**3.107**) permettait de récupérer un niveau intéressant de sélectivité 2,3-*anti* **3.114a** (Tableau 3.10, entrée 7).

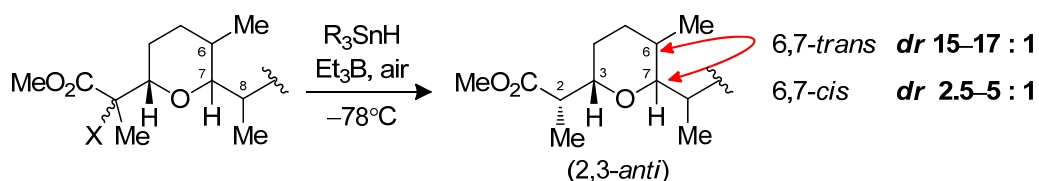
La difficulté de pouvoir rationaliser l'effet de la stéréochimie du centre en position C6 nous a amené à questionner son impact par le biais d'une analyse DFT des états de transition impliqués lors du transfert d'hydrogène radicalaire avec un hydrure d'étain. Par une étude computationnelle, nous espérons relever les facteurs conformationnels ainsi que les interactions possibles avec le réactif (hydrure d'étain) afin d'expliquer l'issue diastéréosélective de la réaction.

### 3.4.1. Conclusions et perspectives

Les différents motifs synthétisés selon l'approche *Est-Ouest* nous ont permis de mettre en lumière que des substituants éloignés du centre réactionnel pouvaient avoir un effet important sur le ratio des produits lors de la réduction d'un radical vicinal à un ester. L'approche basée sur l'addition de l'énoxysilane **2.132** sur un oxonium généré *in situ* nous a ainsi permis de contourner les exigences de l'iodoéthérisation à générer uniquement les motifs 6,7-*trans*. Bien que cette seconde approche permette de conduire uniquement aux THP de relation 3,7-*trans*, il serait éventuellement avantageux de générer une banque de composés THP fonctionnalisés plus élaborées en utilisant l'une ou l'autres des deux approches en fonction des relations stéréochimiques désirées sur le cycle.

Par ailleurs, la réaction de cycloéthérification utilisée lors de l'approche *Est-Ouest* nous a permis de révéler que les substrats présentant une relation 6,7-*cis* mènent à des sélectivités plus faibles, lors de la réduction radicalaire, que les motifs dotés de la relation 6,7-*trans* (Schéma 3.28). De plus, l'évaluation des motifs rigidifiés a permis de révéler une diminution importante du ratio 2,3-*anti* lorsque la chaîne portant le radical est fixée en position axiale. Cependant, certaines suppositions devaient être faites quant à la barrière d'inversion de cycle et relativement à l'interaction avec l'hydrure d'étain, pour justifier la variation de sélectivité selon le modèle d'états de transition impliquant un contrôle par l'effet exocyclique. Cette difficulté à rationaliser l'issue diastéréosélective de la réduction radicalaire nous a donc poussé à considérer une approche computationnelle afin d'évaluer le contrôle exercé par l'effet exocyclique.

**Schéma 3.28** : Effet de la relation C6–C7 sur l'issue diastéréosélective de la réduction radicalaire en position C2



## CHAPITRE 4. Étude computationnelle DFT du transfert d'hydrogène sur un radical tertiaire vicinal à un ester et à un centre stéréogène : Évaluation du modèle exocyclique

### 4.1. Introduction

Au cours des dernières années, la chimie computationnelle a connu un véritable essor, plus particulièrement les méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).<sup>173</sup> Leur popularité est attribuée principalement au fait qu'elles requièrent moins de ressources matérielles et produisent des résultats d'une précision comparable à d'autres méthodes post-Hartree-Fock qui considèrent la corrélation électronique (e.g. perturbation de Møller-Plesset). La méthode DFT permet, entre autres, de mesurer diverses propriétés moléculaires découlant de la structure électronique<sup>174</sup> et peut être appliquée à une grande variété de systèmes incluant des réactions impliquant des radicaux libres.<sup>175</sup>

Dans le cadre de notre étude, nous voulions principalement investiguer par une méthode de chimie quantique, la réaction du transfert d'hydrogène sur un radical tertiaire flanqué d'un côté par un ester et de l'autre par un centre stéréogène électroattracteur. Tel que présenté au Chapitre 3, la configuration des substituants sur un THP occasionne un effet important sur la diastéréosélectivité des réductions radicalaires et cet effet ne peut être rationalisé selon le modèle exocyclique. En se basant sur nos résultats expérimentaux, nous souhaitons donc développer une approche théorique nous permettant de comprendre l'origine de la diastéréosélectivité et ainsi permettre une meilleure compréhension de ces systèmes radicalaires. Cette étude est le résultat d'une collaboration avec Dr. Serge I. Gorelsky\* nous permettant d'effectuer les calculs théoriques avec le logiciel Gaussian 09<sup>176</sup> sur la grappe d'ordinateurs (*cluster*) du

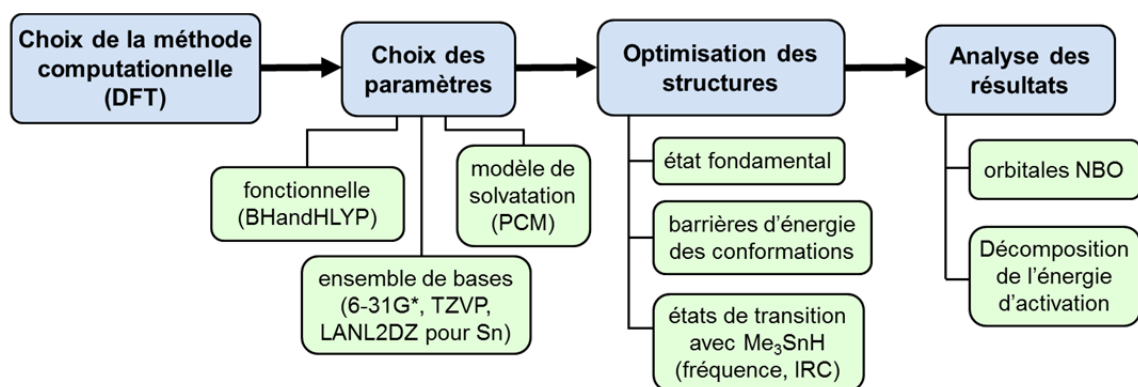
---

\* Centre de recherche et d'innovation en catalyse (CRIC) de l'Université d'Ottawa.

Pr. Tom Woo.\* Plus récemment, nous avons également employé les ressources informatiques du serveur WestGrid.† Une partie des résultats présentés dans ce chapitre fait l'objet de deux manuscrits déjà publiés.<sup>177</sup>

D'un point de vue de la méthodologie employée (Figure 4.1), les intermédiaires radicalaires ont été optimisés par DFT avec la fonctionnelle BHandHLYP, d'abord au niveau 6-31G\* puis selon la base TZVP (*triple-zeta valence plus polarisation*) en considérant les différentes conformations à l'état fondamental, ainsi que les barrières énergétiques entre celles-ci. À l'état de transition, le pseudo-potential LANL2DZ a été considéré pour l'étain ( $\text{Me}_3\text{SnH}$ ), et les points stationnaires ont été vérifiés par une analyse de la fréquence et par des calculs IRC (*intrinsic reaction coordinate*). Afin d'estimer la contribution apportée par le solvant, les structures ont également été optimisées en se basant sur le modèle de solvation PCM (*polarizable continuum model*). Finalement, nous avons considéré une évaluation des orbitales naturelles NBO (*natural bonding orbitals*) pour mieux interpréter la nature électronique des interactions, ainsi qu'une analyse de la décomposition de l'énergie d'activation afin de séparer les différentes contributions à l'état de transition.

**Figure 4.1** : Méthodologie employée pour l'analyse computationnelle des intermédiaires radicalaires et des états de transition du transfert d'hydrogène



\* Centre de recherche et d'innovation en catalyse (CRIC) de l'Université d'Ottawa.

† Consortium de calcul de haute performance (CHP) de la plateforme nationale Calcul Canada (CC).

Afin de mettre en contexte les éléments qui constituent la stratégie de calcul décrite ci-haut, nous croyons qu'il est utile de fournir un bref rappel des fondements théoriques qui s'y rattachent. À cet effet, le but premier de la prochaine section n'est pas de présenter toute la chimie quantique, mais plutôt de mettre en lumière la problématique et illustrer les concepts pertinents employés au cours de notre étude.

## 4.2. Notions de chimie quantique

La résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps (4.1) est à la base des calculs de chimie quantique pour un système où la fonction d'onde  $\psi$  représente l'état d'un système composé de  $N$  noyaux (coordonnées  $R_N$ ) et  $n$  électrons (coordonnées  $r_n$ ). L'énergie totale du système correspond à l'opérateur Hamiltonien  $\hat{H}$  (4.2) défini par la somme des termes d'énergie cinétique  $\hat{T}$  (noyaux  $\hat{T}_N$  et électrons  $\hat{T}_e$ ) et potentielle  $\hat{V}$  (interactions noyaux–noyaux  $\hat{V}_{NN}$ , électrons–électrons  $\hat{V}_{ee}$  et électrons–noyaux  $\hat{V}_{eN}$ ).

$$\hat{H}\psi(R, r) = E\psi(R, r) \quad (4.1)$$

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} \quad (4.2)$$

L'approximation de Born–Oppenheimer<sup>178</sup> soutient qu'on ne tienne pas compte de l'énergie cinétique des noyaux ( $\hat{T}_N$ ) puisque ceux-ci possèdent une masse beaucoup plus importante que celle des électrons, et que le terme de répulsion entre noyaux ( $\hat{V}_{NN}$ ) soit considéré constant. De ce fait, on peut simplifier l'Hamiltonien électronique  $\hat{H}_e$  (4.3) en une combinaison de contributions monoélectroniques ( $\hat{T}_e, \hat{V}_{eN}$ ) et du terme d'interaction électrons–électrons ( $\hat{V}_{ee}$ ). Ce dernier terme est à l'origine du problème rendant difficile toute résolution exacte de l'équation de Schrödinger (4.1) à cause des concepts d'échanges\* et de corrélation électronique† qu'il contient.

---

\* La contribution d'échange est une conséquence de l'indiscernabilité des particules et provient de la répulsion entre deux électrons de spin identique.

† La corrélation électronique correspond à l'interaction entre deux électrons liés à leur position, c'est-à-dire que leur mouvement est corrélé.

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} \quad (4.3)$$

La notion d'échange-corrélation est une partie intégrante des postulats de mécanique quantique, et peut être exprimé conceptuellement par le principe d'exclusion de Pauli qui stipule que deux électrons ne peuvent partager les mêmes quatre nombres quantiques ( $n$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $s$ ). En d'autres termes, deux électrons de spins identiques (ou opposés) ne peuvent se trouver au même endroit dans l'espace. À ce jour, la majeure partie des problèmes de chimie computationnelle provient de la manière d'interpréter le concept d'échange-corrélation. Il existe toutefois différentes méthodes qui permettent de considérer ce problème, en effectuant les approximations nécessaires à la résolution de la partie électronique de l'équation de Schrödinger (4.3).

La méthode Hartree-Fock (HF)<sup>179</sup> décrit la fonction d'onde  $\psi$  et estime le terme d'interaction électronique ( $\hat{V}_{ee}$ ) en tenant compte de l'effet moyen du terme de répulsion électronique (approximation de champ moyen). Cette approche fait également appel à l'utilisation d'une combinaison linéaire d'orbitales atomiques afin de représenter les orbitales moléculaires (OM). Le calcul de  $\hat{V}_{ee}$ , dans un contexte polyélectronique, est donc facilité par la division en une série d'équations impliquant un seul électron indépendant, interagissant dans un champ moyen. Cependant, le traitement des interactions coulombiennes, par une valeur moyenne, ne prend pas en considération la position des électrons (corrélation électronique), ce qui mène par conséquent à un terme de répulsion électron-électron trop important. Conséquemment, il est reconnu que l'approche HF sert généralement de point de départ à des méthodes plus élaborées.

Dans un formalisme post-HF, il existe plusieurs méthodes qui permettent de tenir compte de cette corrélation électronique, mais celles-ci requièrent généralement des ressources informatiques plus importantes.<sup>179b</sup> À titre d'exemples, notons la théorie de la perturbation de Møller-Plesset (MP), la méthode du cluster couplé (CC) et celle de l'interaction de configuration quadratique (QCI).

### 4.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Il existe une autre approche qui permet de traiter différemment le problème des interactions entre les électrons ( $\hat{V}_{ee}$ ), soit la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, *density functional theory*). Ce changement de paradigme est basé sur le premier théorème de Hohenberg et Kohn rapporté en 1964 (4.4),<sup>180</sup> qui stipule que l'énergie est une fonctionnelle de la densité (fonction  $F$  d'une densité  $\rho$ , elle-même fonction de la position des électrons de coordonnées  $r_n$ ), laquelle propriété est physiquement observable (e.g. diffraction des rayons X). Conséquemment, l'énergie d'un système à l'état fondamental, ainsi que toutes ses propriétés, est décrite par la densité électronique ( $\rho$ ) selon l'équation (4.5), telle que

$$E[\rho] = F[\rho(r_n)] \quad (4.4)$$

$$= T_e[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{ext}[\rho] \quad (4.5)$$

où  $T_e[\rho]$ ,  $V_{ee}[\rho]$  et  $V_{ext}[\rho]$  correspondent respectivement aux fonctionnelles d'énergie cinétique, à la contribution répulsive électron-électron et au potentiel extérieur représentant les interactions électrons-noyaux. Le traitement du théorème de Hohenberg et Kohn implique l'introduction de la fonctionnelle universelle ( $F_{HK}$ ) indépendante du potentiel extérieur qui regroupe les deux premiers termes de l'équation (4.5). Ces travaux pionniers ne permettaient pas néanmoins de déterminer la fonctionnelle d'énergie cinétique  $T_e[\rho]$  avec assez de précision à moins de connaître explicitement la fonction d'onde ( $\psi$ ), ainsi que les composantes non-classiques provenant des interactions entre électrons étant contenues dans  $V_{ee}[\rho]$ .

$$F_{HK}[\rho] = T_e[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (4.6)$$

Une avancée majeure dans le domaine découle des travaux de Kohn et Sham (KS) l'année suivante,<sup>181</sup> qui ont redéfini la fonctionnelle  $F_{HK}$ . Il est reconnu que leur contribution a permis de rendre la méthode DFT utile en permettant d'obtenir de façon itérative la densité électronique minimisant l'énergie du système selon un principe

variationnel.\* Cette nouvelle expression de  $F_{\text{HK}}$  (4.7) contient les termes de l'énergie cinétique des électrons indépendants ( $T_{KS}$ ) et de la contribution d'énergie coulombienne entre les différents électrons ( $J$ ), deux termes pouvant être calculés analytiquement. Toutefois, la composante non-classique de répulsion correspondant aux notions d'échange et de corrélation électronique ( $E_{\text{XC}}$ ) doit être estimée.

$$F_{\text{HK}}[\rho] = T_{KS}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{XC}}[\rho] \quad (4.7)$$

En combinant les expressions (4.6) et (4.7), on retrouve encore une fois le terme problématique provenant de l'interaction entre électrons ( $V_{ee}$ ), ce qui rend impossible une résolution exacte de  $E_{\text{XC}}$  (4.8).

$$E_{\text{XC}}[\rho] = T_e[\rho] - T_{KS}[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (4.8)$$

Afin d'approximer  $E_{\text{XC}}[\rho]$  par ses contributions d'échange et de corrélation, différentes approches ont alors été développées. Une de ces méthodes considère la densité électronique, en tout point, comme étant uniforme (LDA, *local-density approximation*), ou dans une formule plus générale (LSDA, *local-spin-density approximation*), tenant compte séparément de la densité propre au spin de chaque électron ( $\rho_\alpha$  et  $\rho_\beta$ ). De plus, cette méthode considère indépendamment chacune des contributions de  $E_{\text{XC}}$  en deux termes indépendants ( $E_X$  et  $E_C$ ), tels que décrits en (4.9).

$$E_{\text{XC}}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] \quad (4.9)$$

Ce traitement permet à la composante d'échange ( $E_X$ ) d'être calculée selon la formule générale proposée par Slater,<sup>182</sup> alors que la composante de corrélation  $E_C$  peut être obtenue par des simulations Monte Carlo.<sup>183</sup> La fonctionnelle LDA (ou LSDA) permet dans certains cas une description adéquate de la densité électronique, mais tend à surestimer l'énergie de liaison, compte tenu de la supposition d'un nuage électronique uniforme.

---

\* Dérivé du second théorème de Hohenberg et Kohn, ce principe permet d'estimer l'énergie à l'état fondamental d'un système à partir d'une fonction d'onde non-normalisée et de paramètres pouvant être variés jusqu'à la minimisation de l'énergie, c'est-à-dire que l'énergie approximée est toujours plus élevée que l'énergie exacte.



Conséquemment, une seconde méthode pour calculer  $E_{XC}$  a été développée dans les années 1980 à la suite des contributions importantes de Becke, Perdew, Langreth et Parr.<sup>175b</sup> Cette approche introduit un gradient (GGA, *generalized gradient approximation*) et permet ainsi de mieux représenter l'inhomogénéité de la densité électronique au sein d'une orbitale. Conséquemment, cette amélioration a permis de mener, entre autres, à une meilleure description de l'énergie de dissociation et des liaisons faibles (e.g. ponts hydrogènes).

Finalement, la dernière grande classe des méthodes permettant de calculer la contribution d'échange-corrélation ( $E_{XC}$ ) correspond aux approches hybrides développées au début des années 1990, qui incluent un terme d'échange Hartree-Fock ( $E_X^{HF}$ ) à une fraction provenant de la fonctionnelle DFT d'échange-corrélation L(S)DA ou GGA. Il existe une variété de fonctionnelles hybrides pour lesquelles la contribution relative de chacun des termes est souvent déterminée de façon empirique. La plus répandue d'entre elles est probablement B3LYP développée par Axel D. Becke (Univ. de Dalhousie) qui correspond à la méthode de fonctionnelle d'échange  $E_X$  de Becke à trois paramètres (B3),<sup>184</sup> incluant une corrélation GGA de Lee-Yang-Parr (LYP)<sup>185</sup> et une contribution locale de la corrélation  $E_C$  par Vosko-Wilk-Nusair III (VWN3)<sup>186</sup> (4.10).<sup>\*,†</sup>

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_X^{LSDA} + a_0(E_X^{HF} - E_X^{LSDA}) + a_X \Delta E_X^{Becke88} + a_C E_C^{LYP} + (1 - a_C) E_C^{VWN3} \quad (4.10)$$

La popularité de B3LYP provient du fait qu'elle fournit une description généralement adéquate pour une majorité de composés organiques, en plus de favoriser l'analyse comparative entre deux systèmes différents.<sup>188</sup> Certains groupes ont néanmoins émis des réserves quant à l'utilisation de cette fonctionnelle, particulièrement lors du calcul d'énergies des intermédiaires radicalaires.<sup>189</sup>

---

\* La fonctionnelle d'échange de Becke à 3 paramètres (B3) est constituée de deux termes d'échange (HF et LSDA) et d'une correction à l'échange LSDA par un gradient ( $\Delta E_X^{Becke88}$ ).<sup>187</sup>

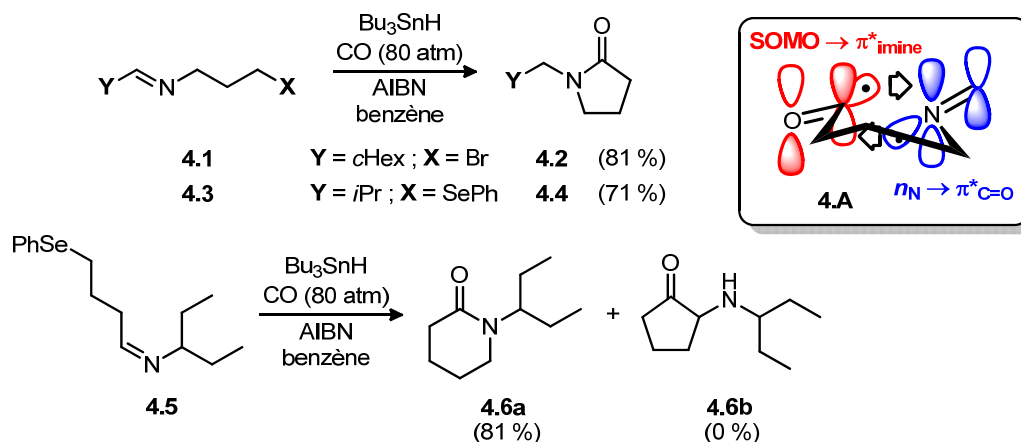
† Les facteurs d'échelle ( $a_0 = 0.20$ ,  $a_X = 0.72$ ,  $a_C = 0.81$ ) ont été déterminés par Becke suivant un ajustement des paramètres thermochimiques (ensemble G1).

### 4.3.1. Modélisation d'intermédiaires radicalaires par DFT

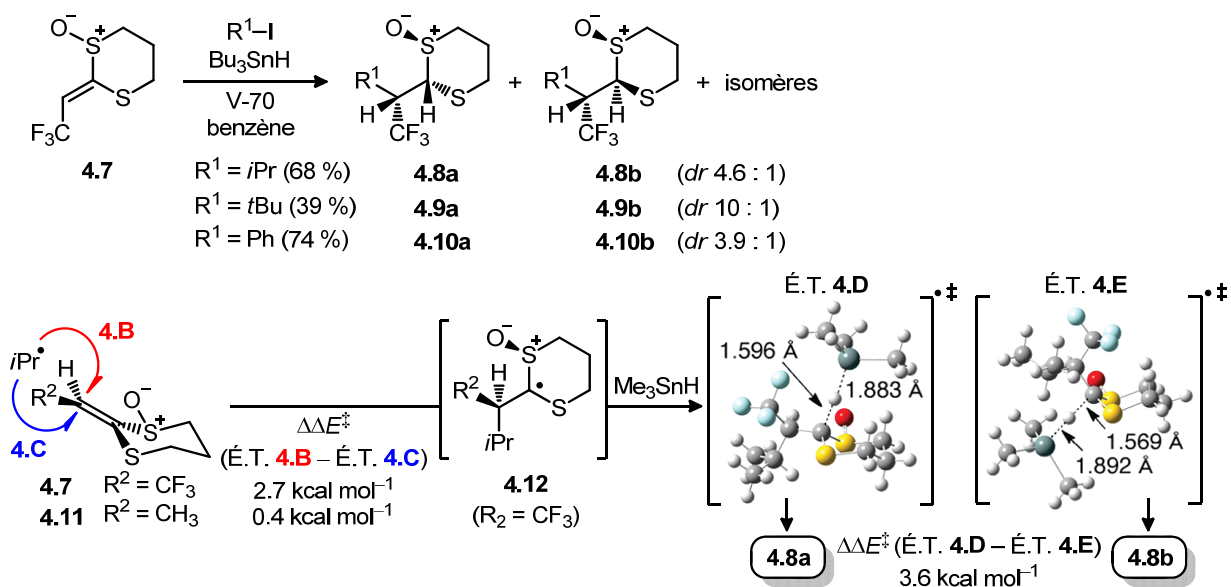
L'évaluation de systèmes radicalaires par DFT en utilisant des fonctionnelles pures ou hybrides (e.g. B3LYP) mène à une description généralement inadéquate des paramètres thermodynamiques obtenus, compte tenu des déviations importantes provenant du terme d'échange ( $E_C$ ).<sup>190</sup> Cependant, plusieurs groupes font état de la performance satisfaisante de la fonctionnelle hybride moitié-moitié BHandHLYP<sup>191</sup> lorsqu'appliquée aux systèmes radicalaires pour la prédiction des géométries optimisées, des fréquences de vibration et des barrières énergétiques pour le transfert de proton.<sup>192</sup>

$$E_{XC}^{\text{BHandHLYP}} = 0.5 * E_X^{\text{HF}} + 0.5 * E_X^{\text{Becke88}} + E_C^{\text{LYP}} \quad (4.11)$$

D'un point de vue plus spécifique, Ryu *et al.* se sont intéressés aux fondements mécanistiques de la méthodologie de carbonylation, développée au sein de son groupe, permettant la synthèse d'une multitude de lactames de façon rapide et efficace (Schéma 4.1).<sup>193</sup> L'étude de la réaction a permis de noter que l'intermédiaire acyle radical préférait une cyclisation du côté de l'azote (plus riche en électrons) sur la double liaison C=N. Ce processus demeurerait favorisé pour générer le produit 6-*endo* **4.6a** plutôt que 5-*exo* **4.6b**,<sup>193c</sup> et ce malgré la préférence de ce dernier mécanisme pour les réactions de cyclisation radicalaire. Les études computationnelles, effectuées en collaboration avec le groupe de Schiesser,<sup>191a,e, 193c, 194</sup> ont considéré l'addition de l'acyle radical sur chacune des extrémités d'un modèle méthanimine. La calibration théorique a révélé que la fonctionnelle BHandHLYP permettait de mener à des résultats comparables à d'autres techniques *ab initio* de haut niveau en plus de noter certains problèmes associés à l'utilisation de B3LYP pour l'évaluation d'espèces radicalaires. Suite à l'analyse NBO, il a été suggéré que la régiosélectivité de la cyclisation proviendrait d'une interaction stabilisante simultanée du radical électrophile avec l'imine (**4.A**, SOMO  $\rightarrow \pi^*_{\text{imine}}$ ) et du doublet libre de l'azote sur le carbonyle ( $n_N \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ ). Cette analyse a été, par la suite, appliquée à d'autres systèmes analogues pour l'étude de radicaux phophonyle,<sup>191d</sup> iminoyle et thionyle<sup>191f</sup> additionnant sur des imines et autres oléfines.

Schéma 4.1 : Cyclisation de radicaux acyles par Ryu *et al.*<sup>193a,b</sup>

Récemment, le groupe de Matsubara a également employé la fonctionnelle BHandHLYP avec un ensemble de base double-zeta (*vide infra*) lors de l'addition de différentes chaînes  $R^1$  sur **4.7**, suivie d'une réduction *in situ* par  $Bu_3SnH$  (Schéma 4.2).<sup>195</sup>

Schéma 4.2 : Addition réductrice de radicaux sur un dérivé oxydé de trifluorométhylcétène dithioacétal **4.7**

La modélisation des différents états de transition (É.T. **4.B** et **4.C**) a révélé que la stéréosélectivité de l'étape d'addition pour la chaîne alkyle ( $R^1 = iPr$ ) s'expliquait par la

présence du groupement  $\text{CF}_3$ . Par la suite, le transfert d'hydrogène radicalaire effectué sur l'intermédiaire **4.12**, généré préférentiellement, a révélé la possibilité d'une interaction acide-base entre le sulfoxyde et  $\text{Me}_3\text{SnH}^*$  afin de justifier la différence d'énergie entre É.T. **4.D** et É.T. **4.E** et par conséquent la formation sélective de **4.8a**.

Maintenant que nous avons de fortes indications que BHandHLYP s'avérait une fonctionnelle adéquate pour décrire avec fiabilité les systèmes radicalaires, nous avons ensuite considéré les autres paramètres nécessaires à la méthodologie de calcul employée (cf. Figure 4.1), soit le choix de l'ensemble de bases et du modèle de solvation.

#### 4.4. Ensemble de bases

Dans le cadre d'une étude théorique, il est important de définir les bases correspondantes aux fonctions utilisées pour construire les orbitales moléculaires (OM), suivant l'approximation d'une combinaison linéaire d'orbitales atomiques. En théorie, une base d'orbitales complète comprenant une infinité de fonctions permettrait de décrire exactement un système. Cependant en pratique, certains choix sont nécessaires selon la précision du calcul requise et des ressources informatiques disponibles. Le meilleur scénario correspondrait à une base suffisamment élaborée pour décrire adéquatement la densité électronique, sans être trop complexe pour alourdir le calcul.

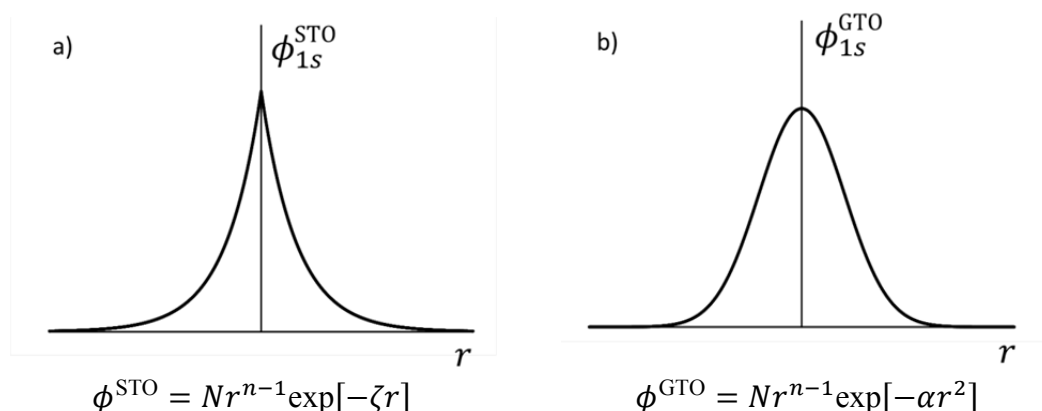
Il existe différentes types de bases permettant de décrire la structure électronique des orbitales, entre autres les orbitales de type Slater (STO)<sup>196</sup> et celles de type Gaussian (GTO),<sup>197</sup> représentées à la Figure 4.2 pour une orbitale 1s. Celles-ci diffèrent principalement dans la composante radiale de la fonction ( $\phi$ ), où le coefficient de l'orbitale ( $\zeta$  pour STO;  $\alpha$  pour GTO) détermine si la fonction est plus dense (coefficient élevé) ou diffuse (coefficient faible) pour chaque type d'orbitale.<sup>†</sup>

---

\* Cette hypothèse est basée sur la distance entre l'oxygène et l'étain plus faible (3.206 Å) que la somme de leur rayon de van der Waals (4.0 Å).

†  $r$  correspond à la position de l'électron par rapport au noyau,  $n$  au nombre quantique principal et  $N$  à une constante de normalisation. Plusieurs ouvrages traitent en détail du développement mathématique et de la théorie de ces fonctions.<sup>173a</sup>

**Figure 4.2 :** Représentation d'une orbitale de type a) Slater (STO) et b) Gaussian (GTO)



Les STO permettent de décrire les systèmes à un ou deux atomes avec grande précision, mais augmentent drastiquement en complexité dans le traitement mathématique de systèmes polyélectroniques. Alternativement, le traitement des GTO est plus simple, mais requiert généralement plus de fonctions que les STO pour décrire une même représentation des OM, et souffre d'un manque d'exactitude pour décrire la structure électronique en proximité du noyau. En chimie quantique, ce sont cependant les fonctions les plus employées en combinaison linéaire.

#### 4.4.1. Types de bases

Le plus petit nombre de fonctions de base servant à décrire correctement tous les électrons des atomes neutres est considéré une base minimale. Les plus populaires sont celles décrites par Pople du type STO- $n$ G,<sup>198</sup> où  $n$  correspond au nombre de GTO servant à approximer une STO. Afin de tenir compte des interactions entre atomes au sein d'une molécule, il est important d'avoir une meilleure représentation des électrons par un ensemble de bases étendu. Ceci est accompli en considérant au moins deux orbitales STO en combinaison linéaire, appelé *double zeta* ( $\zeta$ ). Tel que décrit précédemment,  $\zeta$  correspond à l'exposant de la composante radiale (Figure 4.2a) et est lié à la dimension de l'orbitale. De façon comparable, il existe des ensembles de base d'ordre zeta supérieur du type triple (TZ), quadruple (QZ), quintuple (5Z), considérés plus *flexibles*

par le grand nombre d'orbitales qu'ils contiennent. Cependant, il y a un coût computationnel élevé lié à l'utilisation de ces ensembles étendus.

Puisque ce sont les orbitales de valence qui sont principalement impliquées dans une liaison chimique, d'autres ensembles développés par Pople<sup>199</sup> appelés bases à valence séparée (*split-valence basis set*) impliquent seulement des bases d'ordre  $\zeta$  élevé sur les orbitales atomiques de valence. Par exemple, la base 6-31G considérée pour un atome de carbone ( $1s^2 2s^1 2p^3$ ) comprend une combinaison de 6 orbitales GTO pour représenter une STO des orbitales 1s de la couche interne (i.e. STO-6G) et où les orbitales 2s et 2p de la couche de valence sont définies par une base double- $\zeta$ . Pour chacune d'entre elles, l'orbitale présentant une densité électronique plus contractée sera décrite par une combinaison de 3 fonctions gaussiennes (6-31G) et la plus diffuse par une seule fonction (6-31G). Une variation, l'ensemble 6-31G\* (*vide infra*), est généralement utile pour une première optimisation car ce dernier présente un bon compromis en terme de rapidité et de précision. Toutefois, il est reconnu que cet ensemble n'est généralement pas adéquat pour des calculs de haute précision.<sup>189</sup>

Une autre manière de considérer les électrons de cœur consiste à approximer leur interaction avec les électrons de la couche de valence par un pseudo-potentiel effectif ou ECP (*effective core potential*). Cette approximation permet de diminuer considérablement la taille de la base en maintenant une description adéquate, particulièrement en présence d'élément lourd. Dans le cas de notre étude, l'étain impliqué lors de la réduction radicalaire a été modélisé par le pseudo-potentiel LANL2DZ développé par Hay et Wadt.<sup>200</sup>

En fonction du niveau de précision requis et des ressources disponibles, il existe une pléiade de bases pouvant être sélectionnées pour lesquelles des fonctions additionnelles (polarisation, diffusion) peuvent être ajoutées,<sup>201</sup> tel que décrit plus bas.

#### 4.4.1.1. Fonctions de polarisation

Une autre manière de se rapprocher d'une représentation plus exacte de la structure électronique est d'ajouter des fonctions de polarisation, permettant ainsi aux orbitales de modifier quelque peu leur forme. Ainsi, en ajoutant une orbitale  $p$  à une orbitale  $s$  pour un hydrogène, on augmente la flexibilité de la densité électronique en brisant la symétrie. Ces fonctions sont très importantes au niveau moléculaire compte tenu des interactions entre atomes modifiant l'environnement électronique, et par le fait même la forme des orbitales impliquées. Dans le cas du carbone et un ensemble 6-31G par exemple, une fonction de polarisation correspond à l'ajout d'une contribution d'orbitales  $d$  à un ensemble d'orbitales de valence  $p$ , et est indiqué par un astérisque (\*) selon la notation de Pople, 6-31G\*. Il est également possible d'ajouter une seconde fonction de polarisation (6-31G\*\*), qui inclut une majoration des orbitales  $s$  par une contribution d'orbitales  $p$ .<sup>\*</sup> Ces fonctions peuvent également être appliquées sur des ensembles plus étendus d'ordre zeta supérieur. En fonction des recommandations de S. I. Gorelsky, nous avons effectué l'optimisation des différentes structures selon la base à valence séparée TZVP (*triple zeta valence plus polarisation*) développée par Ahlrichs.<sup>202</sup>

#### 4.4.1.2. Fonctions diffuses

Il est également possible d'accroître la base en y ajoutant des fonctions diffuses, particulièrement importantes lors de la description de systèmes où les électrons sont faiblement liés (e.g. anions, ponts hydrogène). Elles permettent une meilleure représentation de la fonction d'onde sur la portion éloignée du noyau et représentée par un signe + ou ++, lorsqu'elle est ajoutée respectivement aux atomes excluant l'hydrogène (6-31+G) ou sur tous les atomes (6-31++G). Dans notre cas, ces fonctions ne se sont toutefois pas avérées nécessaires.

---

\* Il existe une autre nomenclature pour les ensembles impliquant une ou deux fonctions de polarisation, respectivement 6-31G(d) et 6-31G(d,p).

#### 4.5. Modèles de solvation

Les calculs sont généralement effectués dans un état gazeux isolé où les interactions d'une molécule avec le solvant ne sont pas prises en considération. Cependant, celles-ci peuvent modifier significativement le profil énergétique d'une réaction, plus particulièrement pour les molécules possédant un fort moment dipolaire ou en présence d'un solvant ayant une forte constante diélectrique ( $\epsilon$ ). Afin de pallier une telle situation, différents modèles implicites de solvation\* ont été développés pour inclure la contribution liée à l'énergie libre de solvation ( $G_{sol}$ ). À cet effet, l'algorithme PCM (*polarizable continuum model*) est un des modèles les plus utilisés<sup>203</sup> et consiste d'abord à définir, sur les atomes excluant l'hydrogène, des sphères de van der Waals se recouvrant. Dans sa forme simplifiée, le solvant modélisé par un continuum uniforme interagit à l'interface des cavités et permet de décrire  $G_{sol}$  à partir de la contribution électrostatique, de dispersion-répulsion et celle issue de la cavité qui est générée. Par ailleurs, certains groupes ont toutefois appelé à la prudence dans l'interprétation des résultats issus du modèle PCM lorsqu'un système présente des différences de géométrie substantielles entre la phase isolée (i.e. vide) et en solution.<sup>204</sup> Dans le cas de notre étude, l'optimisation des structures selon le modèle PCM n'a pas révélé de variation importante au niveau de leurs géométries, suggérant ainsi que ce modèle pouvait être approprié.

#### 4.6. Analyse des résultats de calculs

En se rapportant à la Figure 4.1, nous avons maintenant identifié l'ensemble des paramètres nécessaires à l'analyse computationnelle des intermédiaires radicalaires à l'état fondamental (É.F.), ainsi que lors du transfert d'hydrogène à l'état de transition (É.T.). En plus d'évaluer l'énergie associée à une conformation particulière, nous voulions obtenir plus d'informations sur les différentes structures par une analyse des orbitales liantes naturelles NBO (*natural bonding orbitals*) ainsi que par une décomposition de l'énergie d'activation.

---

\* En opposition aux modèles considérant chaque molécule de solvant explicitement.



#### 4.6.1. Analyse NBO

Le programme NBO\* (*Natural Bonding Orbital*, version 3.1),<sup>206</sup> qui est entre autre implémenté dans le logiciel Gaussian 09,<sup>176</sup> considère la fonction d'onde électronique  $\psi_e$  sous une forme d'orbitales naturelles<sup>207</sup> localisées ce qui permet de générer une description de la densité électronique se rapprochant le plus de la structure de Lewis. Celle-ci correspond à une représentation physique généralement plus utile au chimiste organicien que les orbitales moléculaires (OM) qui se trouvent délocalisées sur l'ensemble de la molécule, ce qui contribue à la popularité de l'analyse NBO.<sup>208</sup> Le programme détermine d'abord la base des orbitales atomiques. La transformation séquentielle effectuée par le programme<sup>209</sup> permet de générer des orbitales naturelles de liaison (NBO) pouvant être regroupées en quatre catégories, soit les NBO liantes (BD), de cœur (CR), les paires libres (LP) et de Rydberg (RY). Ces dernières NBO (RY) proviennent du traitement avec une base étendue et peuvent être généralement ignorées puisqu'elles correspondent à des orbitales à l'extérieure de la couche atomique de valence.<sup>208a</sup> Il est important de mentionner que pour chaque orbitale occupée par des électrons, il existe une NBO déstabilisante complémentaire décrivant la NBO antiliante (BD\*) ou celle d'une orbitale formelle (LP\*).

L'analyse NBO permet également une analyse de population naturelle (NPA, *natural population analysis*) servant d'indicatif à la distribution de charges au sein d'une molécule en permettant de différencier les orbitales formant un lien par recouvrement de celles trop près du noyau pour être impliquées dans la liaison.<sup>210</sup>

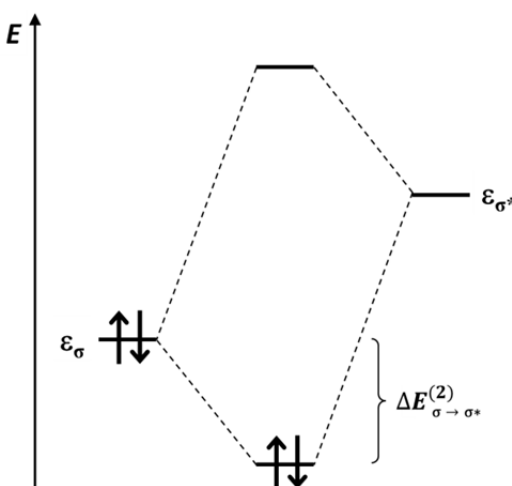
De plus, l'évaluation des orbitales naturelles permet de relativiser les interactions entre une orbitale liante et une antiliante selon la théorie des perturbations. L'énergie de stabilisation  $\Delta E^{(2)}$  provenant d'une interaction donneur–accepteur (e.g.  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ) peut être estimée suivant une analyse de second ordre et ainsi fournir une description de leur importance (Figure 4.3).<sup>211</sup> Ces interactions peuvent être calculées au sein d'une molécule (e.g. hyperconjugaison),<sup>212</sup> ou à l'état de transition pour l'identification de la

---

\* Le programme NBO 6.0 est la version la plus récente à ce jour.<sup>205</sup>

stabilisation provenant des orbitales frontières HOMO et LUMO. Par ailleurs, il est possible de visualiser ces orbitales ainsi que leur interaction en considérant leur isosurface ou celle provenant de la combinaison en phase de deux NBOs.

**Figure 4.3** : Représentation d'une interaction donneur–accepteur entre une orbitale NBO occupée  $\sigma$  et une orbitale NBO antiliante  $\sigma^*$  selon l'analyse au second ordre de la théorie des perturbations



À ce jour, l'analyse NBO est possiblement l'approche la plus populaire permettant la quantification et la visualisation des interactions en DFT et autres méthodes *ab initio* modernes, compte tenu de la reproduction adéquate en mécanique quantique d'une délocalisation de charge électronique.<sup>208a,b</sup> Appliquée à notre étude, l'analyse NBO nous a permis d'évaluer la nature des interactions importantes qui sont impliquées tant au niveau des intermédiaires radicalaires que lors de la livraison de l'hydrure.

#### 4.6.2. Décomposition de l'énergie d'activation

Le développement récent d'analyses conceptuelles en DFT a permis une interprétation des résultats expérimentaux et théoriques pour plusieurs réactions.<sup>213</sup> À cet effet, l'essor de méthodologies fragmentaires dont celle de Bickelhaupt (modèle de tension de l'énergie d'activation)<sup>214</sup> et de Houk (modèle de distorsion–interaction)<sup>215</sup> permettent de séparer les composantes de l'énergie électronique d'activation ( $\Delta E^\ddagger$ ) en

deux principales composantes suivant les coordonnées de réaction : l'énergie de distorsion ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) et l'énergie d'interaction ( $\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$ ), tel que présenté à l'équation (4.12) et illustré à la Figure 4.4. La valeur de  $\Delta E_d^\ddagger$  correspond à l'énergie requise pour déformer les entités réactives de leur géométrie à l'état fondamental vers la conformation adoptée lors de l'état de transition. Généralement, cette énergie est plus importante que l'énergie d'activation ( $\Delta E^\ddagger$ ) requise pour atteindre l'état de transition. Parallèlement, la composante  $\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$  est une composante de l'énergie de liaison entre les deux réactifs à l'état de transition, et peut être elle-même scindée en trois termes physiquement plus représentatifs (4.13).<sup>\*,216</sup> La partie  $\Delta V$  constitue l'énergie classique d'interaction entre les réactifs et est généralement attractive, alors que  $\Delta E_{\text{Pauli}}$  correspond à l'énergie déstabilisante entre les orbitales pleines qui est responsable de la répulsion stérique. Le dernier terme  $\Delta E_{\text{oi}}$  représente les interactions orbitales de transfert de charge (interaction entre une orbitale occupée d'un fragment avec une orbitale vide d'un autre fragment) et de polarisation (perturbation menant à un mélange d'orbitales).<sup>214d</sup>

$$\Delta E^\ddagger = \Delta E_d^\ddagger + \Delta E_{\text{int}}^\ddagger \quad (4.12)$$

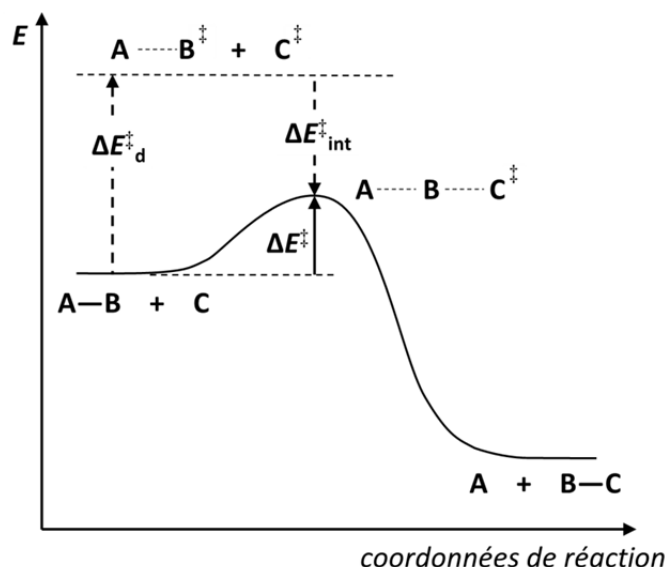
$$\Delta E_{\text{int}}^\ddagger = \Delta V + \Delta E_{\text{Pauli}} + \Delta E_{\text{oi}} \quad (4.13)$$

Cette analyse de décomposition de l'énergie d'activation nous a permis de mieux comprendre les interactions entre l'hydrure et le radical par l'évaluation du terme  $\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$ . De plus, nous avons été en mesure de rationaliser que l'accès au produit majoritaire lors du transfert d'hydrogène radicalaire était étroitement lié à l'énergie de déformation requise ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) à partir d'un intermédiaire à l'état fondamental.

---

\* Le logiciel ADF (*Amsterdam Density Functional*) permet une décomposition du terme  $\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$ .

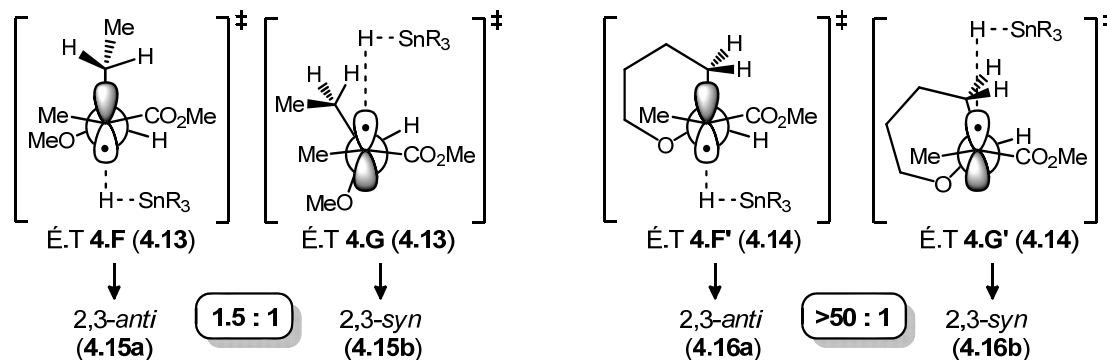
**Figure 4.4** : Illustration du modèle de distorsion–interaction pour une réaction du type  $A-B + C \rightarrow A + B-C$



#### 4.7. Description du problème des systèmes radicalaires

Tel que décrit précédemment à la section 2.3.2.2, notre groupe avait déjà observé une augmentation importante de la sélectivité en présence d'un cycle *exo* relatif à la position du radical. Afin de justifier cette différence entre le radical **4.13** du système acyclique (issu du précurseur **2.162**) par rapport au radical **4.14** du motif THP (issu du précurseur **2.167**), notre groupe a proposé un modèle d'états de transition (Schéma 4.3).<sup>128, 130a</sup> Il a été suggéré que les deux substrats pourraient adopter une conformation similaire dans l'état *pro-anti* (É.T. **4.F** et **4.F'**) en se basant sur la minimisation des interactions présentes à l'état fondamental. Or, la différence d'énergie avec l'état *pro-syn* pourrait provenir d'un encombrement stérique plus important avec l'hydruve livré pour le substrat cyclique (É.T. **4.G'**), relativement à une conformation n'étant pas peuplée significativement dans le cas du motif acyclique (É.T. **4.G**). En fait, la conformation de l'intermédiaire **4.13** dans l'état *pro-syn* devait être d'énergie comparable à l'état *pro-anti* afin de corréliser avec les sélectivités observées. Le modèle d'induction proposé permettait de rationaliser le niveau de diastéréosélectivité en faveur du produit *2,3-anti*, mais une meilleure description des états de transition restait néanmoins à confirmer une base computationnelles.<sup>126f, 130a, 133c</sup>

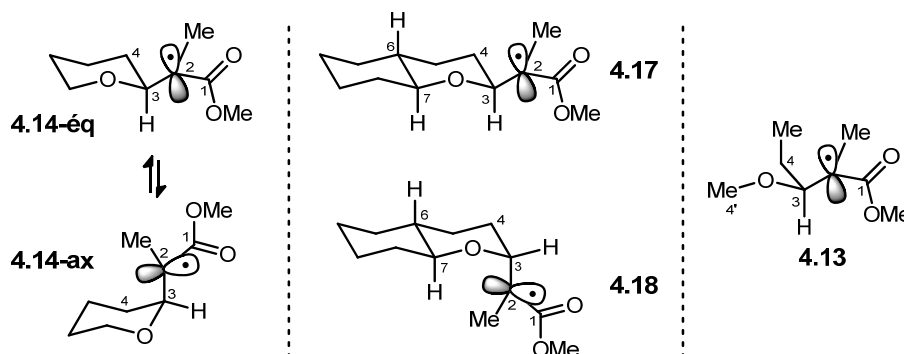
**Schéma 4.3** : Modèle proposé pour justifier la différence de sélectivité entre les substrats **4.13** et **4.14** selon l'effet *exocyclique*



En se basant sur les différents résultats expérimentaux obtenus, nous avons formulé l'hypothèse de départ suivante : l'augmentation de sélectivité proviendrait du biais conformationnel imposé par le cycle (**4.14**) comparativement à l'énergie des différents conformères découlant des liaisons C3–O et C3–C4 (**4.13**) au niveau du radical (Schéma 4.4). La préférence axiale (ax) ou équatoriale (éq) de la chaîne en C3 portant le radical dans le système exocyclique a d'abord été étudiée. Il était envisagé sur une base stérique que la conformation chaise équatoriale devait être favorisée à l'état fondamental. En restreignant l'orientation de la chaîne lors du transfert d'hydrogène, les résultats de réduction radicalaire des systèmes rigidifiés *6,7-trans*-octahydrochromènes semblaient indiquer que le motif THP soit réduit préférentiellement suite à une orientation équatoriale de la chaîne en C3 (cf. Tableau 3.9), bien que l'existence du conformère axial ne puisse pas être éliminée complètement à l'état de transition.

Dans ce chapitre, nous souhaitons fournir une description des états de transition impliqués pour la réduction des différents intermédiaires radicalaires THP (**4.14**), bicycliques (**4.17–4.18**) et acyclique (**4.13**), et proposer une explication quant à l'origine de l'effet exocyclique, en se basant sur l'analyse NBO ainsi qu'une décomposition de l'énergie d'activation calculée par DFT. Afin de valider l'étendue du modèle, l'analyse des différents systèmes THP substitués sera également présentée pour justifier les sélectivités expérimentales obtenues (cf. Tableau 3.10).

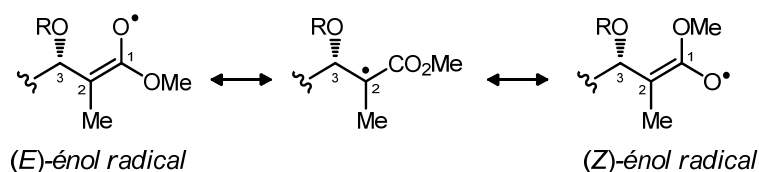
**Schéma 4.4** : Intermédiaires radicalaires THP (4.14), bicycliques (C3-éq, 4.17; C3-ax, 4.18) et acyclique (4.13)



#### 4.8. Méthodologie employée pour notre analyse DFT

En se basant sur les travaux précédents de calibration théorique,<sup>192, 217</sup> nous avons entrepris l'évaluation DFT dans Gaussian 09<sup>176</sup> des intermédiaires radicalaires vicinaux à un ester en employant la fonctionnelle hybride moitié-moitié BHandHLYP (4.11). Les différentes conformations de l'énol radical (*E*) et (*Z*) ont été considérées pour tous les états fondamentaux (É.F.) et de transition (É.T.) compte tenu de la délocalisation du radical dans l'ester (Schéma 4.5).<sup>218</sup>

**Schéma 4.5** : Formes de résonances possibles d'un radical vicinal à un ester



L'hydrure d'étain impliqué dans les états de transition a été modélisé avec  $\text{Me}_3\text{SnH}$ , précédemment employé pour représenter  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .<sup>195, 219</sup> L'optimisation sans contrainte des intermédiaires radicalaires (doublet) a été effectuée selon une méthode non-restreinte pour couche ouverte (*unrestricted open-shell*) suivant un paramètre de convergence étroit de champ auto-cohérent (SCF) en utilisant un ensemble de base à valence séparée TZVP.<sup>202</sup> Le pseudo-potentiel effectif (ECP) de Hay et Wadt<sup>200</sup> (LANL2DZ), augmenté par un ensemble simple de fonction de polarisation, a été employé pour l'étain

( $d = 0.20$ ).<sup>195, 217a,b</sup> Pour toutes les structures évaluées, un calcul de la fréquence harmonique non-normalisée pour chaque structure optimisée a permis la caractérisation entre des états fondamentaux É.F. ( $v_i = 0$ ) ou de transition É.T. ( $v_i = 1$ ), en plus de fournir les paramètres nécessaires au calcul de l'énergie libre de Gibbs ( $G$ ). Les erreurs de superposition de base (BSSE, *basis set superposition errors*)<sup>220</sup> n'ont pas été incluses dans les calculs d'énergie des espèces compte tenu des valeurs de corrections suffisamment petites pour l'ensemble TZVP,<sup>221</sup> tel que calculées par la méthode de Boys–Bernardi.<sup>222</sup> Les états de transition identifiés n'ayant qu'une seule fréquence imaginaire ont ensuite été vérifiés par la méthode IRC permettant de confirmer le chemin réactionnel entre les réactifs et les produits. Les corrections d'énergie en solution ont été effectuées en employant le modèle de solvation PCM dans un formalisme d'équation intégrale (IEFPCM).<sup>203a</sup> La différence d'énergie ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) entre les états de transition de plus basse énergie menant au produit 2,3-*anti* ou 2,3-*syn* a été calculée à partir de l'équation (4.14).<sup>223</sup>

$$\Delta\Delta G^\ddagger = RT \times \ln \frac{[2,3\text{-anti}]}{[2,3\text{-syn}]} \quad (4.14)$$

## 4.9. Évaluation de l'intermédiaire radicalaire THP (4.14)

### 4.9.1. État fondamental

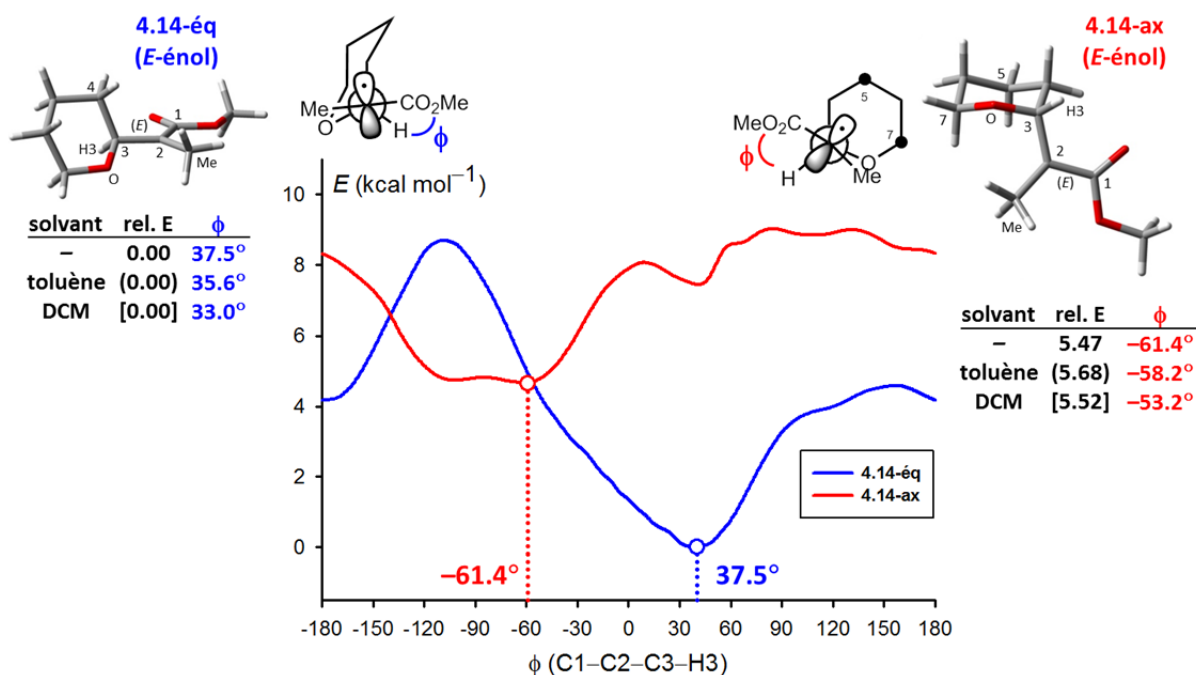
L'analyse DFT des profils énergétiques C2–C3<sup>126d</sup> sur l'intermédiaire THP **4.14** à l'état fondamental dans une configuration *E*-énol radical\* (Figure 4.5) a permis l'identification des structures de basse énergie positionnant la chaîne C3-équatorial (**4.14-éq**) ou axiale (**4.14-ax**). À son minimum absolu optimisé sans restriction (représenté par un symbole **○**), la conformation adoptée par **4.14-éq** est comparable à celle précédemment rapportée pour un radical substitué par une chaîne tertiaire.<sup>126a, 218c, 224</sup> Dans cette conformation, la tension allylique-1,3 ( $A^{1,3}$ ) est minimisée en positionnant le proton près de l'ester, alors que le moment dipolaire de l'intermédiaire

---

\* Les profils énergétiques de l'intermédiaire THP **4.14-éq** et **4.14-ax** dans une configuration *Z*-énol radical sont très similaires (cf. Annexe D).

est également diminué par l'opposition de l'ester et du substituant électro-négatif (C3–O). À cet effet, l'angle dièdre calculé entre le proton et l'ester ( $\phi$ ) diminue légèrement en fonction du solvant modélisé, suivant ainsi la tendance d'une diminution de la stabilisation dipôle-dipôle en fonction de la constante diélectrique. De plus, la faible différence d'énergie requise permettant une variation de l'angle  $\pm 30^\circ$  semble également conforme à celle anticipée au sein d'un système sujet à une minimisation  $A^{1,3}$ .

**Figure 4.5** : Profil énergétique ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) issu d'une rotation de la liaison C2–C3 pour l'intermédiaire radicalaire **4.14** dans une configuration *E*-énol radical portant la chaîne C3 équatoriale (éq) ou axiale (ax)

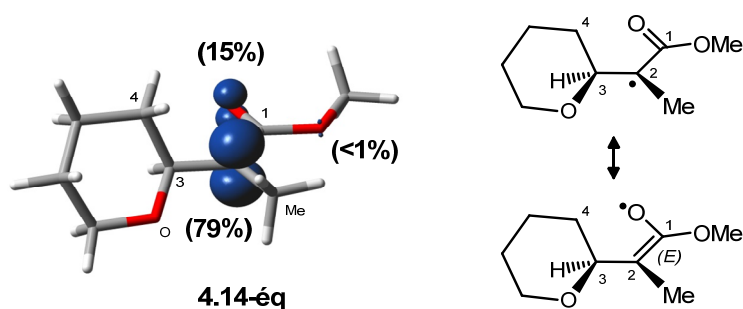


L'évaluation de **4.14-ax** a révélé un minimum à  $\phi \approx -61^\circ$  où l'ester est quasi-antipériplanaire avec l'oxygène et présente, tel qu'anticipé, une énergie plus élevée que lorsque la chaîne est orientée en position équatoriale (**4.14-éq**). Afin de minimiser les interactions 1,3-*syn* diaxiales avec la chaîne C2–C3, cette conformation présente même une légère déviation du lien C2–C3 par rapport à une orientation purement axiale. De plus, le profil énergétique pour cette structure est significativement différent compte tenu des interactions stériques entre les substituants méthyle et ester du radical (C2), et les protons axiaux en positions C5 et C7, ce qui explique la présence de plusieurs minima locaux.



L'évaluation de densité de spin effectuée sur **4.14-éq** dans une configuration *E*-énol radical (Figure 4.6) indique que la majeure partie de la densité électronique (79%) se trouve localisée en C2 avec une contribution non-négligeable cependant sur l'oxygène du carbonyle (15%). Ce constat appuie les travaux précédents confirmant que la réduction en présence d'hydrure d'étain s'effectue au niveau du carbone, plutôt que sur l'oxygène suivie d'une tautomérisation ionique.<sup>225</sup>

**Figure 4.6** : Représentation de la densité de spin pour l'intermédiaire **4.14-éq** à l'état fondamental dans une configuration *E*-énol radical

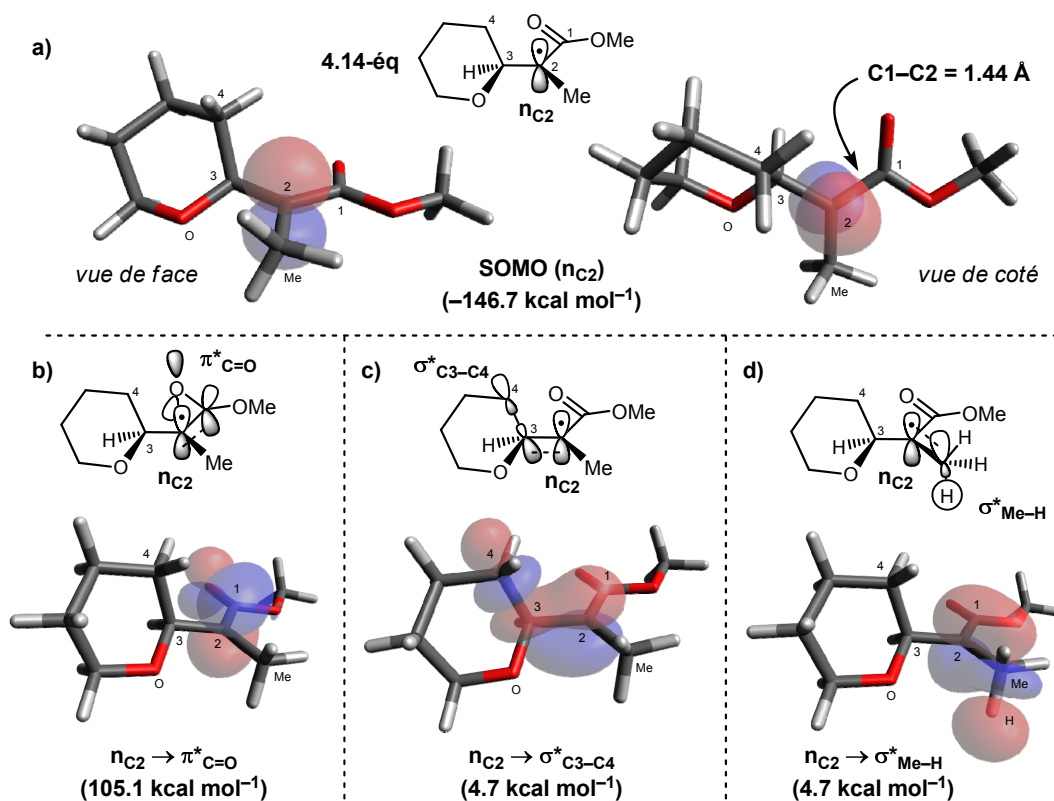


Les radicaux tertiaires possèdent généralement une géométrie légèrement pyramidalisée causée principalement par des effets de torsion, combinés à la stabilisation par hyperconjugaison exercés par les chaînes alkyles lorsqu'un lien C–H éclipse l'orbitale du radical.<sup>226</sup> Or, dans le cas de l'intermédiaire radicalaire **4.14-éq**, la valeur moyenne des trois substituants pour l'angle de pyramidalisation  $\theta_b$  (*out-of-plane bending*)\* est de  $2^\circ$ , ce qui démontre la quasi-planarité de la conformation à l'état fondamental. Par ailleurs, l'analyse NBO des orbitales de spin  $\alpha$  a permis d'identifier que la SOMO était localisée sur une orbitale *p* au centre C2 ( $n_{C2}$ ), tel que représenté à la Figure 4.7a. L'évaluation des interactions de second ordre a révélé que la stabilisation la plus importante provenait d'une interaction avec le carbonyle de l'ester (105.1 kcal mol<sup>-1</sup>, Figure 4.7b), ce qui explique la géométrie planaire adoptée par le radical suite à la délocalisation, ainsi qu'une liaison C1–C2 plus courte (1.44 Å). Par ailleurs, l'évaluation

\* L'angle de pyramidalisation  $\theta_b$  est calculé entre un substituant, et le plan défini par le carbone portant le radical avec deux autres substituants. Dans le cas d'un radical *tert*-butyle, cette valeur est de  $22^\circ$ , soit environ 40% du niveau de pyramidalisation présent au sein d'un tétraèdre ( $\theta_b = 55^\circ$ ).

des autres orbitales naturelles de spin  $\alpha$  impliquant la SOMO a également révélé une stabilisation par hyperconjugaison du radical en C2 dans l'antiliante  $\sigma^*$  du lien C3–C4 ( $n_{C2} \rightarrow \sigma^*_{C3-C4}$ , 4.7 kcal mol<sup>-1</sup>, Figure 4.7c), ainsi que dans les orbitales coplanaires  $\sigma^*$  C–H du méthyle en C2 (4.2 et 3.6 kcal mol<sup>-1</sup>, Figure 4.7d).<sup>\*</sup> Dans le cas des orbitales de spin  $\beta$  correspondant à la partie formelle de la SOMO ( $n^*_{C2}$ ), d'autres interactions sont également présentes provenant de l'hyperconjugaison par le carbonyle ( $\pi \rightarrow n^*_{C2}$ , 7.7 kcal mol<sup>-1</sup>), par la liante du lien C3–C4 ( $\sigma_{C3-C4} \rightarrow n^*_{C2}$ , 4.2 kcal mol<sup>-1</sup>) ainsi que par les liantes Me–H coplanaires ( $\sigma_{Me-H} \rightarrow n^*_{C2}$ , 5.9 et 4.9 kcal mol<sup>-1</sup>). En somme, l'analyse NBO permet de quantifier l'ensemble des contributions stabilisantes afin de rationaliser la conformation de **4.14-éq** à l'état fondamental comme étant celle de plus basse énergie.

**Figure 4.7 :** Représentation de l'orbitale SOMO (a) ainsi que des principales interactions stabilisantes pour l'intermédiaire **4.14-éq** à l'état fondamental en fonction des orbitales NBO de spin  $\alpha$  (b–d)<sup>†</sup>



<sup>\*</sup> L'interaction du radical  $n_{C2}$  avec l'autre lien  $\sigma^*$  Me–H coplanaire n'est pas représenté à la Figure 4.6d.

<sup>†</sup> Selon la convention, les lobes translucides des orbitales NBO correspondent à la phase de la fonction (bleu pour une phase positive, rouge pour une phase négative).

L'évaluation du THP **4.14-éq** suggère que les effets stériques et électrostatiques demeurent des facteurs essentiels de stabilisation des intermédiaires radicalaires.<sup>225b, 227</sup> Par ailleurs, l'analyse NBO permet de révéler l'importance des effets stéréoelectroniques responsables de la conformation adoptée par un radical à l'état fondamental.<sup>124</sup> Avant de considérer les différents états de transition pour la livraison de l'hydrogène, nous nous sommes d'abord intéressés aux différentes barrières d'énergies pouvant survenir entre les conformations du radical à l'état fondamental.

#### **4.9.2. Barrières énergétiques à l'état fondamental**

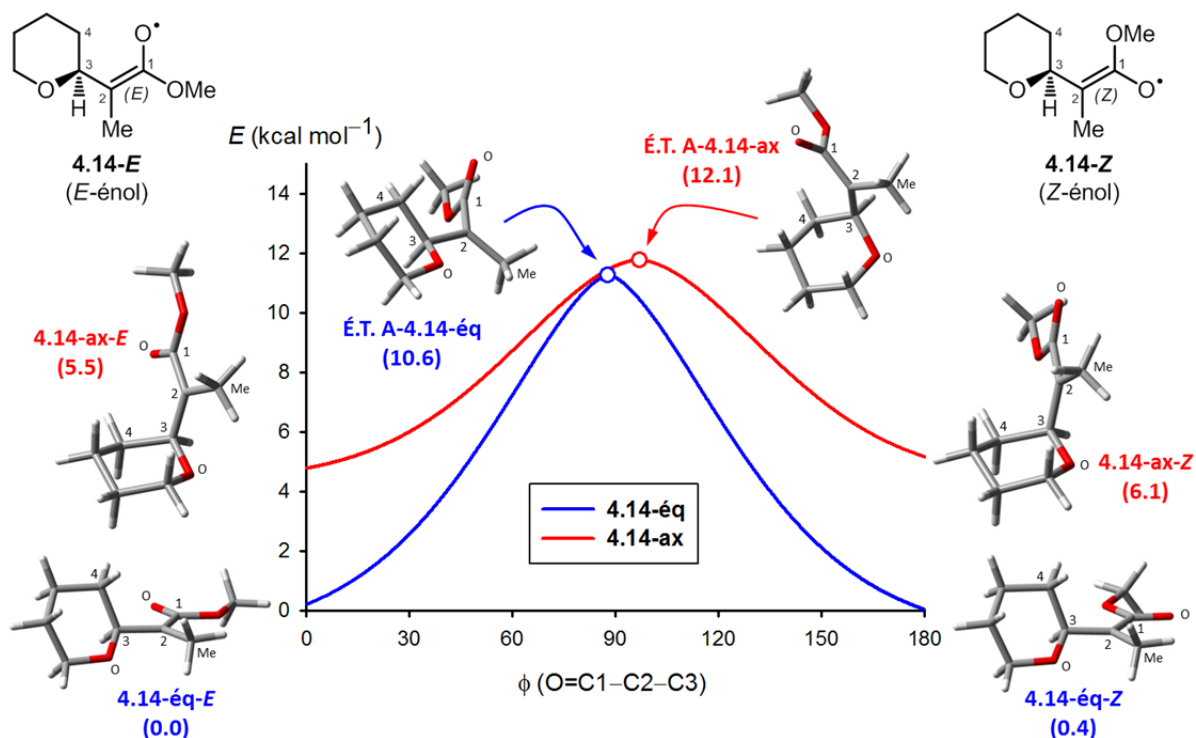
L'évaluation des barrières énergétiques à l'état fondamental est très importante afin d'identifier le type de contrôle d'une réaction. Lorsque la barrière énergétique à franchir pour l'équilibre entre deux conformères est plus importante que celle requise pour la réaction, le ratio des produits sera déterminé par le ratio des conformères à l'état fondamental (i.e. parachèvement cinétique). D'autre part, si l'équilibre entre les conformères est plus rapide que la vitesse de réaction, le ratio des produits sera indépendant de la distribution de population à l'état fondamental et devrait provenir de la différence d'énergie des états de transition (conditions de Curtin–Hammett).<sup>228</sup> Dans une condition limitante, il est envisageable que l'intermédiaire minoritaire soit responsable de la formation du produit final advenant une énergie d'activation moindre que celle requise pour l'intermédiaire majoritaire. Dans le cas présent, l'évaluation des profils énergétiques C2–C3 (cf. Figure 4.5) a permis de confirmer qu'il ne semblait pas y avoir une barrière significative empêchant l'accès aux différentes conformations pour **4.14-éq** (~9 kcal mol<sup>-1</sup>). Cependant, il était essentiel de considérer les autres barrières énergétiques entre les différents conformères à l'état fondamental afin de supporter l'hypothèse que les conditions de Curtin–Hammett sont respectées pour les réductions radicalaires.

##### **4.9.2.1. Isomérisation de l'énol radical *E-Z***

Les radicaux adjacents à un ester possèdent typiquement une barrière énergétique importante de rotation (~12 kcal mol<sup>-1</sup>), bien qu'il soit reconnu que les deux isomères

sont accessibles d'un point de vue énergétique.<sup>229</sup> Cependant, on connaît très peu de chose relativement au ratio  $E-Z$  de ces radicaux et les modèles d'induction asymétrique négligent généralement cet aspect en assumant que celui-ci ne soit pas un facteur dominant de l'induction-1,2.<sup>225b</sup> Afin de mesurer la barrière énergétique dans le cas du THP **4.14-éq**, nous avons d'abord considéré une rotation contrainte de la liaison C1–C2 entre les conformations  $E$  ( $\phi = 0^\circ$ ) et  $Z$  ( $\phi = 180^\circ$ ) de l'énol radical (Figure 4.8). Par la suite, les maxima identifiés ( $\phi \approx 90^\circ$  et  $-90^\circ$ ), optimisés sans contrainte, ont révélé un état de transition situé à  $10.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $\phi = 98^\circ$ ). Cette valeur correspond à la perte de délocalisation du radical suite à un alignement moins favorable avec le système  $\pi$  du carbonyle, ce qui résulte ainsi en une légère pyramidalisation au niveau du radical C2 à l'É.T. **A-4.14-éq**\* ( $\theta_b \sim 18^\circ$ ).†

**Figure 4.8** : Énergie relative ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) des états fondamentaux et de transition (É.T. **A**) pour l'isomérisation de l'énol radical ( $E-Z$ ) pour l'intermédiaire THP **4.14** calculée au niveau BHandHLYP/TZVP



\* La nomenclature utilisée telle que pour l'É.T. **A-4.14-éq** correspond à l'état de transition **A** de l'intermédiaire **4.14** portant la chaîne C3 équatoriale (**éq**). La conformation de l'énol radical ( $E$  ou  $Z$ ) est parfois indiquée pour une meilleure description de l'intermédiaire ou de l'état de transition.

† L'état de transition correspondant à  $\phi \approx -90^\circ$  a été considéré, bien qu'il ne soit pas représenté à la Figure 4.8.

Dans le cas du THP **4.14-ax**, l'énergie d'activation nécessaire à l'isomérisation *E-Z* de l'énol radical est inférieure ( $6.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), compte tenu de l'énergie à son état fondamental plus élevée (**4.14-ax-E**,  $5.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Or, il est important de noter qu'il n'y a pratiquement pas de différence d'énergie entre les deux formes isomères (*E*, *Z*) à l'état fondamental pour chacun des conformères (éq, ax).

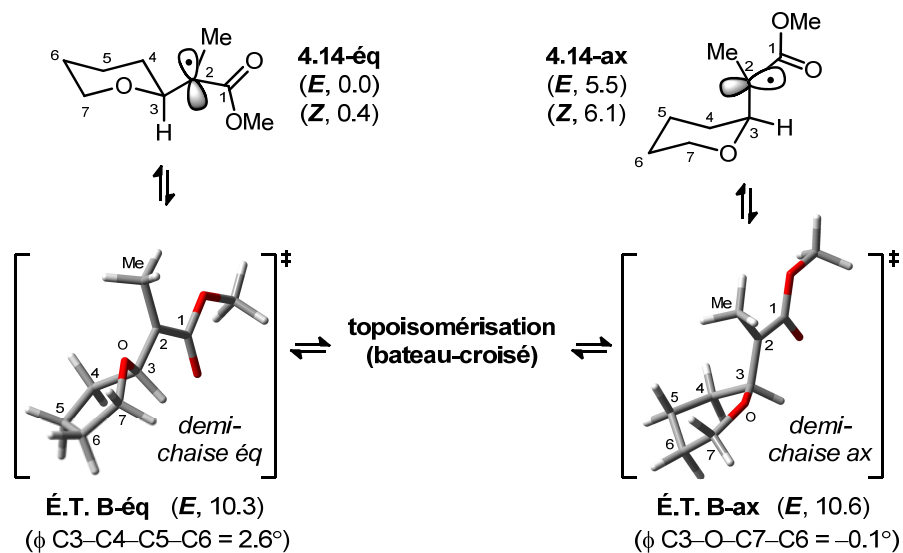
#### 4.9.2.2. Inversion de conformation chaise

Malgré que le comportement conformationnel de cyclohexanes monosubstitués a été largement étudié,<sup>230</sup> il fait encore l'objet d'études computationnelles.<sup>231</sup> Récemment, le groupe de Cuevas<sup>232</sup> a décrit les surfaces d'énergie potentielle liées aux processus indépendants d'inversion de cycle et de topoïsomérisation\* et souligne l'incidence des hétéroatomes présents au sein du cycle sur leur profil énergétique. Dans le cas du THP **4.14**, il était difficile de prévoir le coût énergétique associé à l'inversion des conformations chaises **4.14-éq** et **4.14-ax**, pour qui la chaîne en C3 portant un radical délocalisé doit être éclipsée. Il importe donc de considérer les deux états de transition demi-chaise menant à une séquence complète d'inversion (Figure 4.9). En effet, cette étape est considérée limitante relativement au processus de topoïsomérisation, lequel permet une interconversion dynamique ( $<2.5 \text{ kcal/mol}$ )<sup>232</sup> entre les différentes formes non-isoénergétiques bateau-croisés. Les conformations de plus basses énergies ont été localisées suivant la méthode QST3<sup>233</sup> du logiciel Gaussian 09<sup>176</sup> pour les isomères *E*-énol radical à environ  $10.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  lorsque la chaîne C3 fait partie de l'arrangement coplanaire de la conformation demi-chaise (É.T. **B**, Figure 4.9). Cette valeur d'énergie d'activation est comparable à celles obtenues pour un tétrahydropyrane (exp.<sup>234</sup>  $10.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  à 212 K, calc.<sup>232a</sup>  $10.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) et un méthylcyclohexane (exp.<sup>235</sup>  $10.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  à 253 K, calc.<sup>232b</sup>  $11.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

---

\* Le processus de topoïsomérisation correspond, dans le cas présent, à l'interconversion des formes non-dégénérées bateaux-croisés par un état de transition bateau.

**Figure 4.9 :** Interconversion des conformations chaises (É.T. **B**) pour l'intermédiaire THP **4.14** calculée au niveau BHandHLYP/TZVP



### 4.9.3. Analyse des états de transition

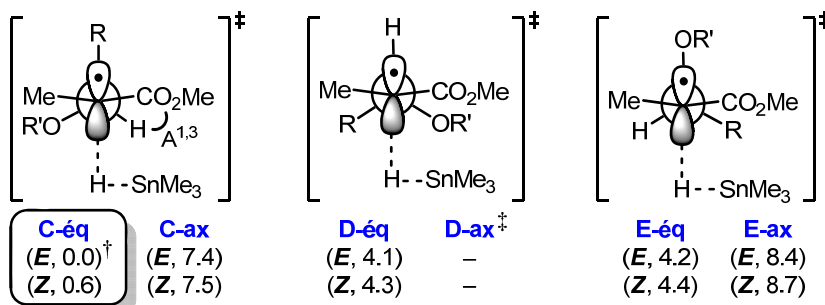
Par l'étude DFT des états de transition, nous voulions d'abord apporter des précisions aux modèles d'induction asymétrique-1,2 déjà existants et ainsi expliquer les sélectivités obtenues expérimentalement lors des réductions radicalaires. Tel que mentionné précédemment, la distribution de population à l'état fondamental n'est pas forcément représentative de l'énergie d'activation requise pour accéder à un état de transition. Dans cette optique, nous espérons mieux comprendre les interactions possibles de l'intermédiaire radicalaire avec l'hydrure et vérifier s'il y avait transposition au complexe activé des effets stériques et stéréoélectroniques présents à l'état fondamental. Par ailleurs, l'analyse DFT permet également de considérer les modifications structurales des entités réactives afin de pouvoir justifier l'énergie relative des états de transition.

En se basant sur le modèle de l'effet exocyclique précédemment proposé (Schéma 4.3), nous avons entrepris l'étude des états de transition pour l'intermédiaire THP **4.14-éq** à partir de la conformation planaire de ce dernier à l'état fondamental. Dans l'état menant au produit 2,3-*anti* positionnant le groupement C3-C4 antipériplanaire, différentes conformations de départ présentant des liaisons plus ou moins éclipsées

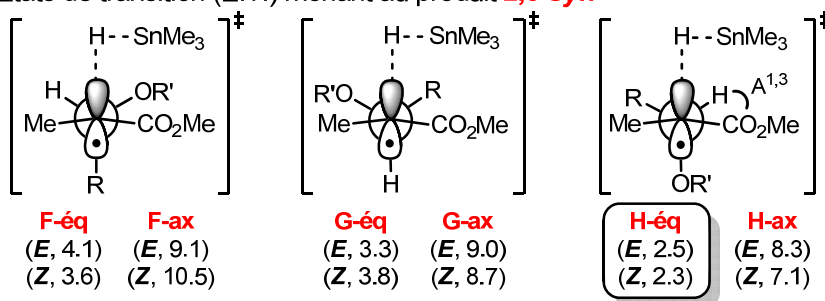
( $60^\circ < \phi \text{ C1-C2-C3-H3} < 0^\circ$ ), ainsi que divers angles d'attaque de l'hydrure ont été considérés. Toutefois, l'ensemble de ces possibilités s'est soldé par la convergence vers un même état de transition décalé où le radical en C2 apparaît pyramidalisé. Nous avons donc envisagé que l'hydrure pourrait être livré sur l'une ou l'autre des faces diastéréotopiques du radical suite à une rotation du lien C2-C3, telle que représentée à la Figure 4.10 pour l'intermédiaire **4.14** selon une trajectoire décalée menant au produit 2,3-*anti* (É.T. **C**, **D**, **E**) ou 2,3-*syn* (É.T. **F**, **G**, **H**).<sup>225b</sup>

**Figure 4.10** : Projection de Fischer des états de transition décalés menant au produit a) 2,3-*anti* et b) 2,3-*syn* ainsi que les valeurs d'énergie relative de Gibbs (kcal mol<sup>-1</sup>) dans le toluène pour l'intermédiaire radicalaire THP **4.14-éq** (R, R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-)

a) États de transition (É.T.) menant au produit **2,3-*anti***



b) États de transition (É.T.) menant au produit **2,3-*syn***



<sup>†</sup> L'énergie de l'É.T. **C** pour le substrat **4.14-éq** par rapport à son état fondamental correspond à 16.7 kcal mol<sup>-1</sup>.

<sup>‡</sup> Des états de transition **D** (E et Z) n'ont pas été identifiés pour l'intermédiaire **4.14-ax**.

Les calculs effectués au niveau de théorie TZVP avec correction de solvant ont révélé que la plus petite énergie d'activation  $\Delta G^\ddagger$  (relativement à son état fondamental) était obtenue pour l'É.T. **C-éq** (16.7 kcal mol<sup>-1</sup>). Ce résultat suggère donc que l'équilibration entre les différents conformères à l'état fondamental se fait plus rapidement que la réaction de transfert d'hydrogène radicalaire puisque cette valeur se

trouve bien au-delà de la plus haute barrière d'énergie ( $>11$  kcal mol<sup>-1</sup>), satisfaisant ainsi les conditions de Curtin–Hammett. De ce fait, il était donc important de considérer les différentes formes énols du radical (*E*, *Z*) ainsi que les deux orientations de la chaîne C3 (*eq*, *ax*) afin d'identifier la paire d'états de transition pro-*anti* et pro-*syn* de plus basse énergie.\*

À première vue, les états de transition calculés pour l'intermédiaire **4.14-ax** possèdent tous une énergie significativement plus élevée que lorsque la chaîne C3 est en position équatoriale (**4.14-éq**). Pour les états pro-*anti* de l'intermédiaire **4.14-éq**, l'énergie plus élevée pour l'É.T. **D-éq** (par rapport à **C-éq**) n'est pas surprenante sur une base strictement stérique, pour lequel les groupements R et OR' se trouve orientés dans la trajectoire de l'hydrure.<sup>218b</sup> Compte tenu de la délocalisation importante du radical dans l'ester, le positionnement rapproché du proton avec le méthyle (É.T. **E-éq**) permet une minimisation de la tension allylique-1,2. Dans le cas du THP **4.14-éq** où les chaînes R et OR' sont liées, l'encombrement occasionné par l'ester dans É.T. **E-éq** est toutefois suffisamment important pour justifier une énergie plus élevée. Tel que proposé précédemment par notre groupe,<sup>130a</sup> l'analyse DFT nous a permis de confirmer que l'état de transition pro-*anti* de plus basse énergie était effectivement l'É.T. **C-éq**. En effet, cet état bénéficie d'une orientation optimale des substituants de manière à permettre une minimisation du dipôle entre l'ester et le groupement électroattracteur, ainsi que de la tension allylique-1,3 (A<sup>1,3</sup>).

Cette même analyse effectuée au niveau des états pro-*syn* a révélé que l'É.T. pro-*syn* **H**, bénéficiant également d'une minimisation de A<sup>1,3</sup>, était celui de plus basse énergie. Par contre, le positionnement antipériplanaire du groupement OR', par rapport à la livraison de l'hydrure, ne permet pas une minimisation aussi importante du dipôle. Sur la base d'une analyse précédente à l'état fondamental,<sup>225b</sup> la formation du produit 2,3-*syn* devait cependant être favorisée. En effet, il était postulé que la conformation rendant le radical plus électrophile par hyperconjugaison dans l'antiliante du lien C–OR' (É.T. **H**)

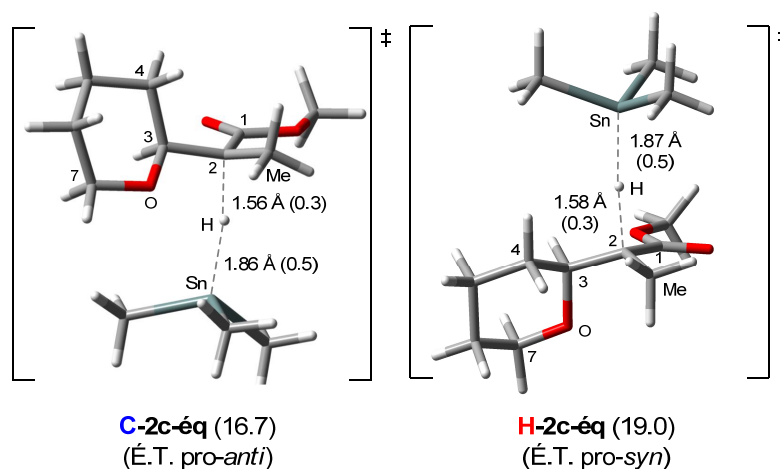
---

\* L'analyse n'a pas révélé la présence d'un pré-complexe entre les réactifs (intermédiaire radicalaire et Me<sub>3</sub>SnH) avant d'accéder à l'état de transition.



devait être favorisée sur la base des effets stéréoélectroniques, et devrait être l'état de transition de plus basse énergie menant préférentiellement à la formation du produit 2,3-*syn*. Toutefois, notre analyse DFT a révélé que la différence d'énergie  $\Delta\Delta G^\ddagger$  entre les É.T. **C-éq** et **H-éq** menait plutôt à une valeur de 2.3 kcal mol<sup>-1</sup> dans le toluène en faveur du produit 2,3-*anti*. Cette différence d'énergie calculée correspond à une sélectivité théorique à -78°C de >380 : 1, en accord avec le ratio expérimental >50 : 1 déterminé par analyse GLC du mélange brut (Figure 4.11).<sup>126e</sup>

**Figure 4.11** : États de transition **C** et **H** de l'intermédiaire radicalaire **4.14-éq** incluant les longueurs (Å) et ordres de liaison Wiberg en parenthèse. Les énergies de Gibbs (kcal mol<sup>-1</sup>) dans le toluène correspondent aux valeurs relatives à partir de **4.14-éq-E**.



conditions à -78°C	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (2,3- <i>anti</i> <b>4.16a</b> : 2,3- <i>syn</i> <b>4.16b</b> )	
	exp.	calc.
vide	–	<b>2.4</b> (>470 : 1)
toluène	<b>&gt;1.5</b> (>50 : 1)	<b>2.3</b> (>380 : 1)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–	<b>1.6</b> (>60 : 1)

En examinant plus en détail les structures optimisées des états de transition, il a été noté que la formation du lien C2–H menait à une pyramidalisation ( $\theta_b = 28^\circ$  et  $30^\circ$ , respectivement pour les É.T. **C-4.14-éq** et **H-4.14-éq**) par rapport à une conformation planaire à l'état fondamental ( $\theta_b = 2^\circ$ ), et se situant à mi-chemin avec l'hybridation  $sp^3$  d'un carbone tétraèdre ( $\theta_b = 55^\circ$ ). Cette déformation est principalement attribuée à une augmentation du caractère  $s$  (~6 % dans les orbitales hybridées de spin  $\alpha$ ) au niveau du

radical en C2, tel que révélée par l'analyse NBO. L'analyse des longueurs de liens et d'ordre de liaison Wiberg pour C2–H et Sn–H (0.3 et 0.5, en moyenne) suggère que le transfert d'hydrogène se produit selon un état de transition relativement hâtif selon le postulat d'Hammond.<sup>129</sup>

Du point de vue des interactions orbitales, les intermédiaires radicalaires vicinaux à un ester sont considérés ambiphiliques.<sup>236</sup> Cependant, le caractère plus nucléophile de l'hydrure d'étain<sup>237</sup> nous porte généralement à considérer un meilleur recouvrement des orbitales SOMO–HOMO selon la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO). Par ailleurs, les conformations permettant d'augmenter le comportement électrophile du radical (e.g. É.T. **H-éq**, OR' anti) devrait donc bénéficier d'une stabilisation additionnelle à l'état de transition selon des considérations stéréoélectroniques. Tel que mentionné précédemment,<sup>225b</sup> il a été postulé que ce modèle d'É.T. puisse rationaliser la formation préférentielle du produit 2,3-*syn*. Or, les résultats expérimentaux et l'analyse DFT des états de transition pour **4.14-éq** révèlent que le produit 2,3-*anti* est plutôt favorisé. Nous avons donc postulé que l'analyse NBO donneur–accepteur de second ordre permettrait de fournir des éléments pouvant discriminer davantage les états de transition pro-*anti* et pro-*syn*\* en examinant les interactions importantes de l'intermédiaire radicalaire avec l'hydrure.†

À l'É.T. **C-éq**, l'évaluation des orbitales naturelles a révélé que la SOMO est représentée par une orbitale de type  $\pi_{C2-C1}$  (SOMO<sub>anti</sub>, Figure 4.12a) compte tenu de la forte délocalisation dans l'ester (i.e. système de type énol radical). Dans la conformation du THP au sein de cet état pro-*anti*, le positionnement antipériplanaire du lien C3–C4 mène à une certaine stabilisation intramoléculaire de 3.1 kcal mol<sup>-1</sup> par hyperconjugaison (SOMO<sub>anti</sub> →  $\sigma^*_{C3-C4}$ , Figure 4.12b). Ce sont toutefois les interactions avec l'hydrure qui procurent une stabilisation nettement plus importante à l'état de transition. En effet, une contribution de la SOMO avec la LUMO de l'hydrure ( $\sigma^*_{Sn-H}$ , 152.6 kcal mol<sup>-1</sup>) a été

---

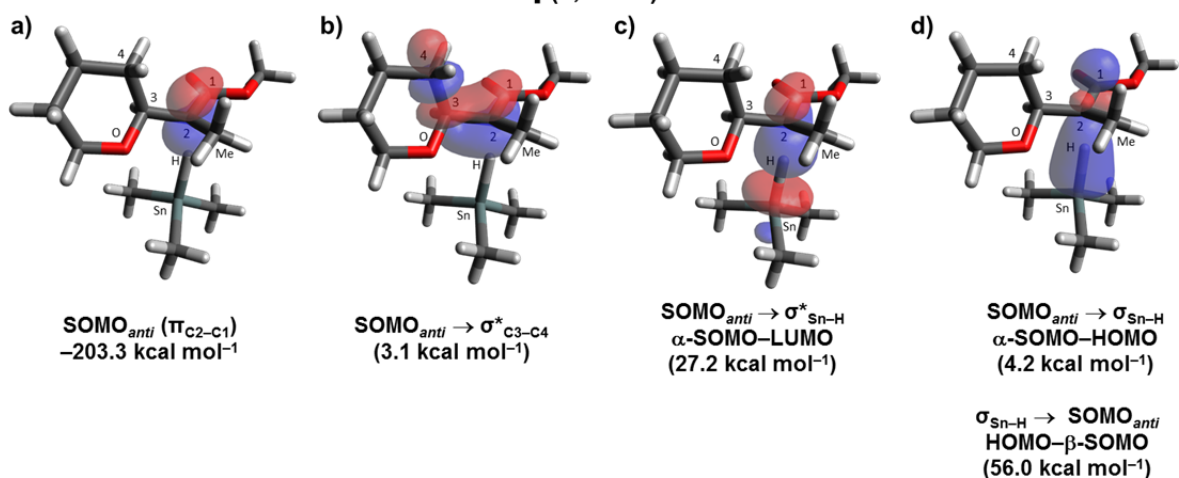
\* La forme *E*-énol de l'É.T. **H-4.14-éq** a été considéré pour l'analyse NBO puisque c'est celui qui a été identifié de plus basse énergie lors du calcul dans le vide. En considérant le solvant, l'isomère *Z*-énol de l'état pro-*syn* est légèrement plus bas en énergie, tel que représenté à la Figure 4.11.

† Les interactions avec les liaisons C–H du méthyle n'ont pas été considérées puisque ces dernières sont présentes dans É.T. **C** et **H** de façon comparable.

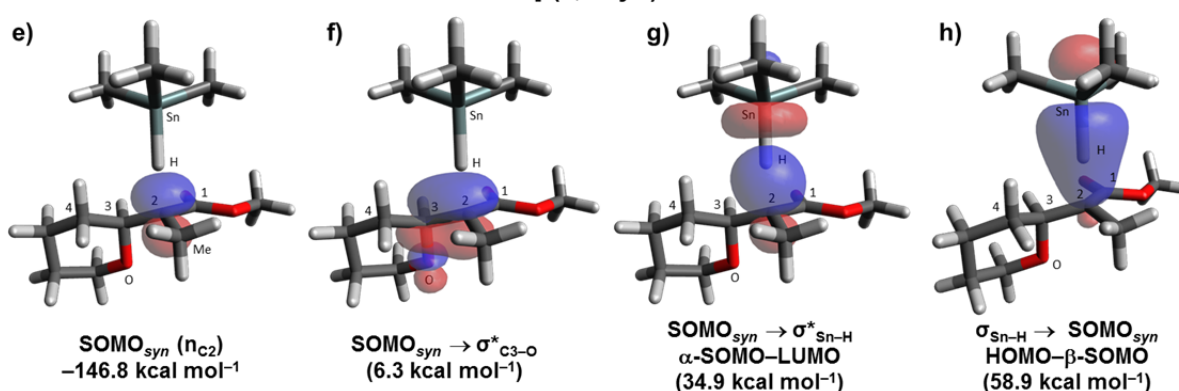
identifiée dans les orbitales de spin  $\alpha$ , menant à une stabilisation de  $27.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  (Figure 4.12c). Néanmoins, l'interaction la plus significative demeure celle entre la HOMO de l'hydrure ( $\sigma_{\text{Sn-H}}$  à  $-250.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ , Figure 4.13) et la SOMO, évidente dans les orbitales de spin  $\beta$ , en plus d'une contribution non-négligeable de  $4.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  au niveau du spin  $\alpha$  (Figure 4.12d). Le fait que l'interaction  $\beta$ -SOMO-HOMO soit plus importante que celle calculée pour  $\alpha$ -SOMO-LUMO supporte l'argument d'un caractère plus électrophile du radical lorsqu'antipériplanaire à un groupement électroattracteur.

**Figure 4.12** : Analyse NBO des orbitales pour les états de transition **C** (2,3-*anti*) et **H** (2,3-*syn*) du substrat THP 4.14-**éq** calculés au niveau BHandHLYP/TZVP<sup>238</sup>

**Orbitales NBO de l'état de transition C-éq (2,3-*anti*)**



**Orbitales NBO de l'état de transition H-éq (2,3-*syn*)**

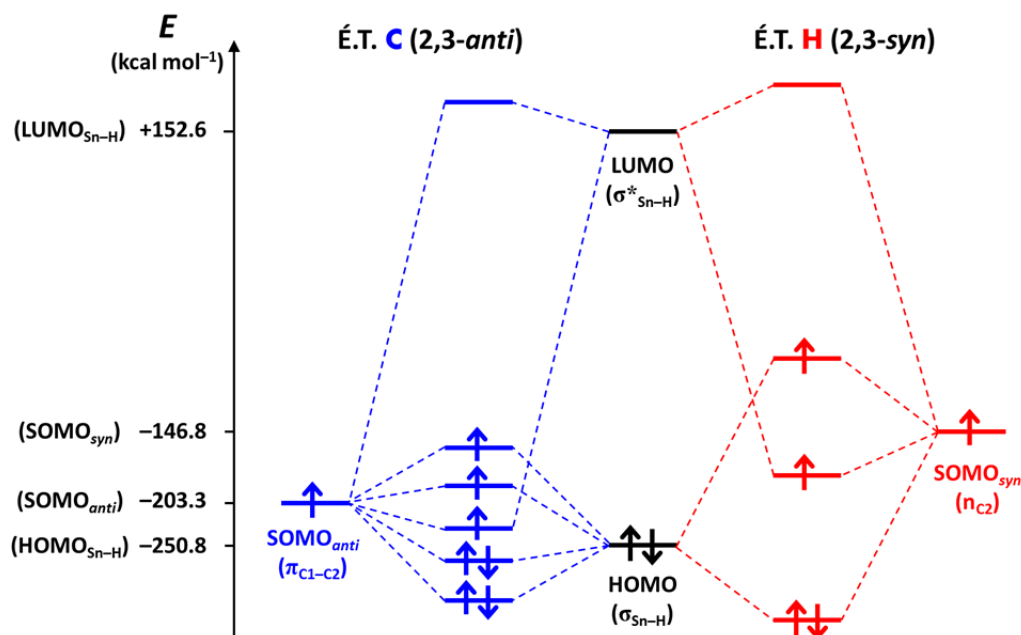


Au niveau de l'état **H-éq**, l'analyse NBO a révélé que la SOMO est plutôt représentée par une orbitale  $p$  localisée en C2 (SOMO<sub>syn</sub>, Figure 4.12e) et possède une énergie nettement plus élevée que pour l'É.T. **C-éq** ( $-146.8$  vs  $-203.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Dans

ce cas-ci, le positionnement du lien C3–O antipériplanaire avec l’hydrure qui est livrée permet effectivement de mener à une stabilisation plus importante de 6.3 kcal mol<sup>-1</sup> dans l’antiliante vicinale (SOMO<sub>anti</sub> → σ\*<sub>C3–O</sub>, Figure 4.12f). Cependant, ce sont également les interactions avec l’hydrure qui demeurent plus importantes, contribuant respectivement pour 34.9 kcal mol<sup>-1</sup> (α-SOMO–LUMO, Figure 4.12g) et 58.9 kcal mol<sup>-1</sup> (HOMO–β-SOMO, Figure 4.12h).

À première vue, il semble que l’état pro-*syn* **H** bénéficie d’une stabilisation plus importante en comparaison avec l’état pro-*anti* **C**. Cependant, il est important de se rappeler que ces interactions permettent de diminuer l’énergie de la SOMO, laquelle détient une énergie relative significativement plus basse pour l’É.T. **C-4.14** (π<sub>C1–C2</sub>, -203.3 kcal mol<sup>-1</sup>) que pour l’É.T. **H-4.14** (n<sub>C2</sub>, -146.8 kcal mol<sup>-1</sup>). Par ailleurs, il est possible que la contribution additionnelle α-SOMO–HOMO, présente uniquement au sein de l’état pro-*anti* **C** (Figure 4.12d), s’ajoute à la stabilisation globale plus importante pour ainsi supporter la formation préférentielle du produit 2,3-*anti* (Figure 4.13).

**Figure 4.13** : Diagramme d’énergie des principales interactions pour **4.14-éq** aux É.T. **C** (2,3-*anti*) et **H** (2,3-*syn*) avec la HOMO (σ<sub>Sn–H</sub>) et la LUMO (σ\*<sub>Sn–H</sub>) de Me<sub>3</sub>SnH\*



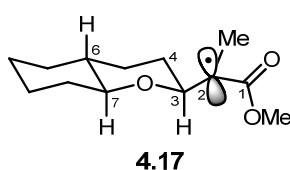
\* Pour une version agrandie des principales interactions HOMO–SOMO du diagramme d’énergie, voir Annexe D.

À la lumière de cette analyse, l'évaluation qualitative des interactions entre les orbitales naturelles pour **4.14-éq** permet de fournir une interprétation plus complète des modèles d'états de transition impliqués lors de la réduction d'intermédiaire radicalaire vicinal à un ester et à un centre stéréogène électroattracteur. Cependant, les conclusions apportées par une telle étude doivent être mises en parallèle avec les contributions déstabilisantes pouvant survenir à l'É.T. (e.g. interactions stériques) afin de permettre une évaluation plus complète.

#### 4.10. Analyse des substrats bicycliques (4.17–4.18)

L'analyse des états de transition du système bicyclique **4.17** rigidifiant la chaîne C3 équatoriale a révélé des états de transition similaires à ceux obtenus pour le substrat THP **4.14-éq** et une différence d'énergie  $\Delta\Delta G^\ddagger$  (1.6 kcal mol<sup>-1</sup>) suffisante pour expliquer les excellentes sélectivités (>20 : 1) obtenues expérimentalement (Figure 4.14).\*

**Figure 4.14** : Résultats de l'analyse des états de transition pour l'intermédiaire **4.17**



conditions à -78°C	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (2,3- <i>anti</i> <b>3.99a</b> : 2,3- <i>syn</i> <b>3.99b</b> )	
	exp.*	calc.
vide	–	<b>1.9</b> (>120 : 1)
toluène	> <b>1.2</b> (>20 : 1)	<b>1.6</b> (>60 : 1)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	> <b>1.2</b> (>20 : 1)	<b>1.2</b> (>20 : 1)

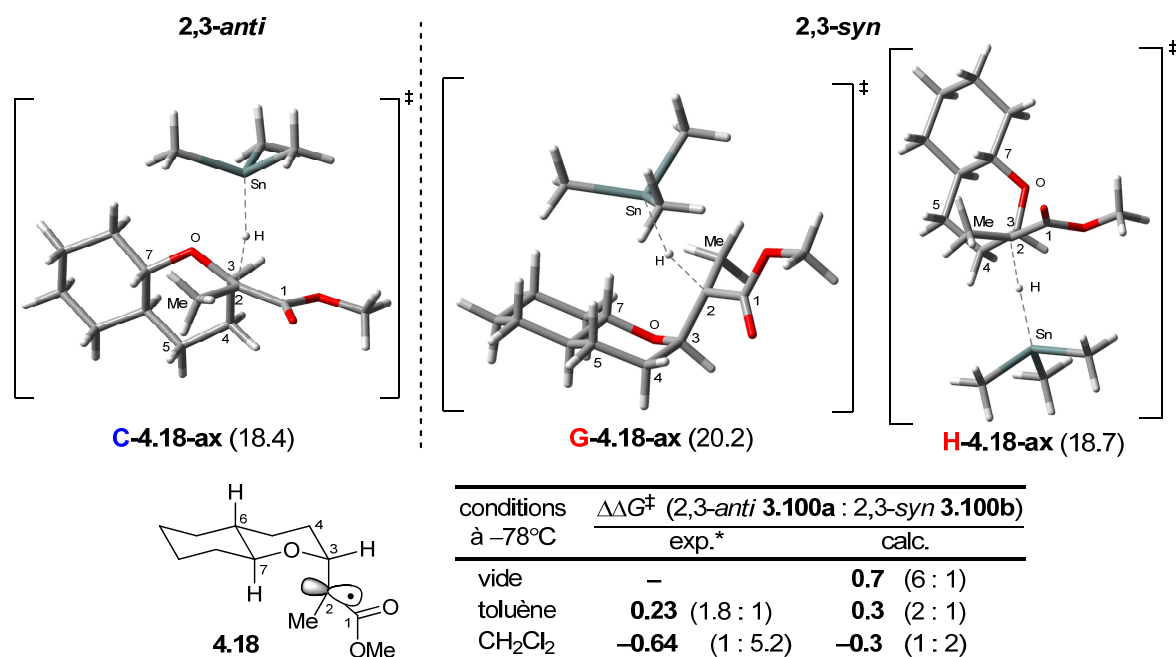
\* Tableau 3.9, entrées 1–2

Dans le cas du système bicyclique **4.18** contraignant la chaîne en C3 en position axiale, l'analyse des états de transition a révélé que **C** et **H** demeurent toujours ceux de plus basses énergies, malgré le fait que l'É.T. **G** soit plus compétitif compte tenu du positionnement incliné de la chaîne en C3 (Figure 4.15). La différence de  $\Delta\Delta G^\ddagger$  corrèle bien avec la faible diastéréosélectivité observée dans le toluène ainsi que l'inversion de sélectivité en faveur du produit 2,3-*syn* dans le DCM. Le positionnement du méthyle en C2, pointant à l'intérieur du cycle, mène à des interactions déstabilisantes de type pseudo

\* La légère diminution de  $\Delta\Delta G^\ddagger$  du système bicyclique **4.17** par rapport au THP **4.14-éq** peut être attribué à un encombrement stérique dans l'É.T. **C** causé par la proximité avec l'hydrure.

*syn*-pentane à l'É.T. **C** (Me–C2–C3–C4–C5 et Me–C2–C3–O–C7) et **H** (Me–C2–C3–C4–C5) pouvant être partiellement soulagées par la conformation distordue du lien C2–C3. La présence d'une interaction additionnelle au niveau de **C** peut mener à une déstabilisation plus importante de l'É.T. *pro-anti*. Le fait que le moment dipolaire soit mieux stabilisé dans ce dernier pourrait expliquer pourquoi il demeure toutefois favorisé dans un milieu à faible constante diélectrique (i.e. toluène). Par contre, lorsque la réaction est effectuée dans le DCM, cette stabilisation pourrait devenir moins importante, augmentant ainsi l'énergie de **C** par rapport à **H**, et ainsi favoriser la formation du produit 2,3-*syn*. Ces observations confirment l'importance de considérer les effets de solvant lors de l'étude des états de transition *in silico*.<sup>103</sup>

**Figure 4.15** : États de transition de l'intermédiaire radicalaire **4.18**. Les énergies de Gibbs (kcal mol<sup>-1</sup>) dans le DCM correspondent aux valeurs relatives à partir de **4.18-E**

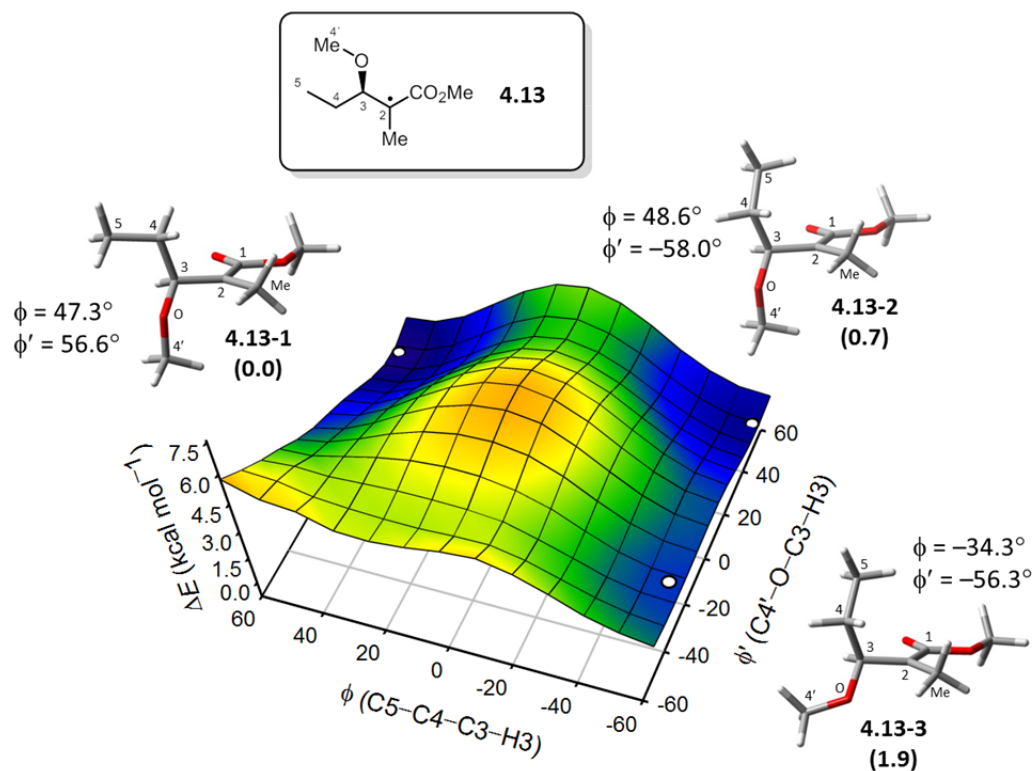


Nous démontrons par l'étude de ces systèmes que le positionnement de la chaîne radicalaire est un paramètre important à considérer et que la sélectivité obtenue sur les THP **4.14** proviendrait d'une réduction radicalaire impliquant des É.T. préférant une orientation équatoriale afin de minimiser les interactions défavorables intramoléculaires.

#### 4.11. Analyse du substrat acyclique éthyle (4.13)

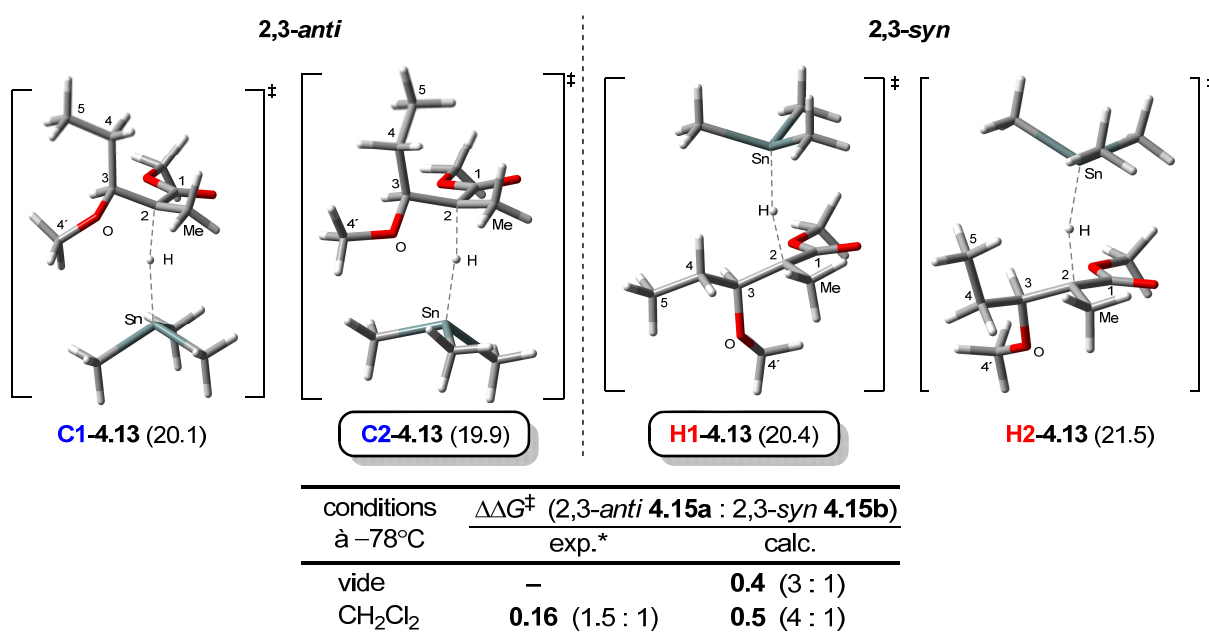
L'étude DFT de l'intermédiaire acyclique **4.13** s'avérait une tâche plus difficile compte tenu de sa plus grande liberté conformationnelle. L'évaluation initiale des états fondamentaux a permis de confirmer qu'aucune barrière d'énergie n'était significative relativement à la livraison de l'hydrogène, respectant ainsi les principes de Curtin–Hammett (Figure 4.16). Dans la conformation de plus basse énergie **4.13-1**, le groupement méthoxy (C4'–O) pointe vers le bas. Toutefois, ce conformère est difficilement envisageable comme étant celui impliqué à l'É.T. pro-*anti* de plus basse énergie, considérant la forte interaction engendrée entre le méthyle C4' et l'hydrure. Cependant, la barrière d'énergie permettant d'accéder aux autres conformations **4.13-2** et **4.13-3** n'est pas significative ( $<4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) et suggère que tous les conformères sont accessibles à l'état de transition.

**Figure 4.16** : Surface de l'énergie potentielle ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) des conformères à l'état fondamental pour l'intermédiaire radicalaire **4.13-E**



L'analyse présentée à la Figure 4.17 révèle qu'il existe deux É.T. *pro-anti* d'énergies comparables (**C1** et **C2**). Dans le premier cas, le lien C4'-O est orienté de manière à éclipser la liaison C3-H3 alors que dans le cas de **C2**, une conformation comparable à **4.13-3** (Figure 4.16) est adoptée. Quant aux É.T. *pro-syn*, il y a une préférence d'environ 1 kcal mol<sup>-1</sup> en faveur de la conformation offrant moins de gêne stérique (**H1** et **H2**). Il est particulièrement intéressant de constater que la sélectivité expérimentale (1.5 : 1) est en accord avec la différence  $\Delta\Delta G^\ddagger$  calculée entre les É.T. de plus basses énergies prédisant une sélectivité de 3.8 : 1.

**Figure 4.17** : États de transition de l'intermédiaire radicalaire **4.13** éther méthylique avec un groupement éthyle en position C3. Les énergies de Gibbs (kcal mol<sup>-1</sup>) dans le DCM correspondent aux valeurs relatives à partir de **4.13-E**



\* Tableau 2.3, entrée 4

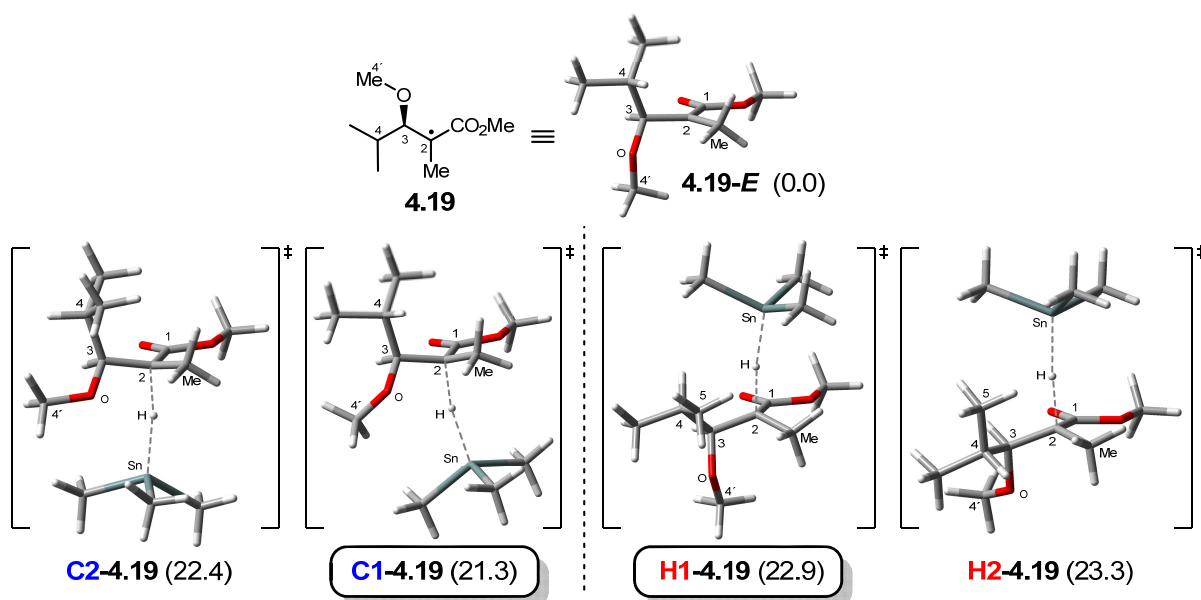
#### 4.12. Analyse du substrat acyclique isopropyle (**4.19**)

L'analyse effectuée sur l'intermédiaire **4.19** (Figure 4.18) révèle que l'É.T. de plus basse énergie **C1** adopte une conformation similaire à celle obtenue pour le substrat **4.13** où le lien C3-H est éclipié (**C1-4.13**, Figure 4.17), alors que l'autre rotamère C3-C4 (**C2-4.19**, Figure 4.18) est plus haut en énergie suite à une déstabilisation provenant de sa



proximité avec C2–Me. Les calculs semblent cependant indiquer qu’une telle interaction soit moins coûteuse dans le cas des É.T. *pro-syn* (**H1-4.19**, Figure 4.18), relativement au positionnement d’un méthyle dans la trajectoire de l’hydrure (**H2-4.19**). Cette observation rend l’évaluation du coût relatif des interactions difficiles à prédire, d’où l’importance de l’approche DFT permettant d’évaluer les états de transition de plus basses énergies. La différence  $\Delta\Delta G^\ddagger$  calculée de  $1.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  en considérant le toluène est également en accord avec la sélectivité observée expérimentalement à  $-78^\circ\text{C}$ .

**Figure 4.18** : États de transition de l’intermédiaire radicalaire **4.19** éther méthylique avec un groupement isopropyle en position C3. Les énergies de Gibbs ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) dans le DCM correspondent aux valeurs relatives à partir de **4.19-E**



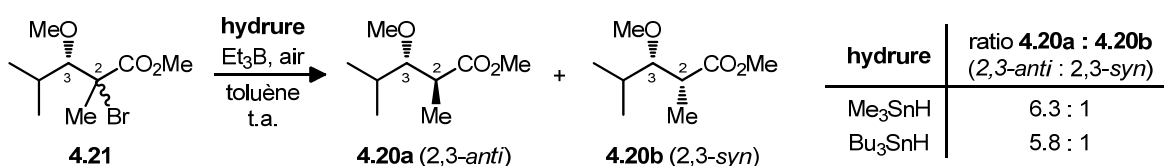
conditions à $-78^\circ\text{C}$	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (2,3- <i>anti</i> <b>4.20a</b> : 2,3- <i>syn</i> <b>4.20b</b> )	
	exp.*	calc.
vide	–	<b>1.7</b> (>80 : 1)
toluène	<b>&gt;1.2</b> (>20 : 1)	<b>1.6</b> (>50 : 1)

\* Tableau 2.3, entrée 5

Afin de s’assurer que l’hydrure  $\text{Me}_3\text{SnH}$  permettait d’obtenir des sélectivités comparables à  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , la réduction a été effectuée à température ambiante sur le substrat **4.21** (Schéma 4.6). Compte tenu des niveaux de diastéréosélectivité au-delà du niveau de détection RNM  $^1\text{H}$  lorsque la réaction est effectuée à  $-78^\circ\text{C}$ , nous avons décidé

d'augmenter délibérément la température dans le but de quantifier précisément la sélectivité. L'hypothèse de départ étant que les réductions radicalaires sont sous contrôle cinétique, nous comptons ainsi être capable de mesurer une différence de ratio. Comme prévu, une sélectivité comparable a été observée pour Me<sub>3</sub>SnH et Bu<sub>3</sub>SnH (6.3 : 1 vs 5.8 : 1), nous indiquant que le choix de Me<sub>3</sub>SnH permet une modélisation adéquate du transfert d'hydrogène radicalaire pour les calculs DFT.

**Schéma 4.6 :** Impact de la source d'hydrure sur la sélectivité de la réduction radicalaire sur le motif **4.21** à température ambiante



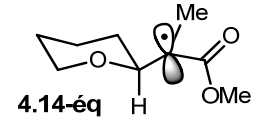
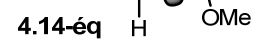
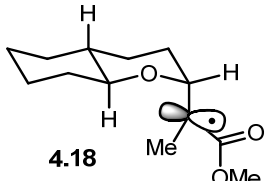
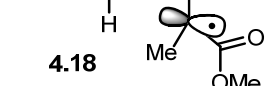
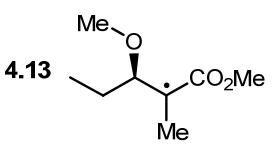
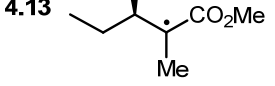

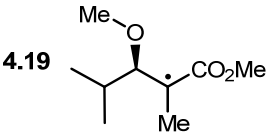

À ce point, nous étions satisfaits de la bonne corrélation entre le modèle DFT des états de transition et les valeurs expérimentales obtenues à basse température. Cependant, nous étions intéressés à évaluer comment la présence d'interactions au sein des É.T. pouvait se traduire par la différence de sélectivité observée pour le THP **4.14** et les intermédiaires radicalaires acycliques méthoxy **4.13** (C3–Et) et **4.19** (C3–*i*Pr).

#### 4.13. Décomposition de l'énergie d'activation et origine de l'effet exocyclique

Tel que présenté à la section 4.6.2, l'analyse conceptuelle d'une décomposition de l'énergie d'activation permet de séparer la contribution de l'énergie distorsion ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) de celle d'interaction ( $\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$ ). Compte tenu de la précocité de la réaction, les valeurs d'énergies électroniques ont été calculées en considérant le radical comme étant toujours situé en position C2 de l'intermédiaire (i.e. couche ouverte), et l'hydrogène sur le réactif d'étain (Tableau 4.1). De façon générale, la somme des valeurs d'énergie de déformation ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) est plus élevée que l'énergie d'activation requise permettant d'accéder à l'état de transition (cf. Figure 4.4), ce qui mène à une valeur négative de  $\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$  selon l'équation (4.12). Dans notre cas toutefois, l'énergie de déformation calculée se trouve être moins

importante que l'énergie des É.T. **C** et **H**, ce qui conduit conséquemment à une valeur  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  positive. La cause exacte de cette divergence n'a pas été identifiée, mais pourrait être une particularité associée aux calculs sur des systèmes radicalaires. Néanmoins, les valeurs  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  demeurent indicatives des interactions stériques existantes entre l'intermédiaire radicalaire et l'hydrure (cf. section 4.6.2).

**Tableau 4.1** : Énergies électroniques (kcal mol<sup>-1</sup>) de distorsion ( $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$ ) et d'interaction ( $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$ ) dérivées de la décomposition de l'énergie d'activation ( $\Delta E^{\ddagger}$ )<sup>a</sup>

Entrée	Substrat et É.T. <b>C</b> (2,3- <i>anti</i> ) ou <b>H</b> (2,3- <i>syn</i> )	$\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$		$\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$	$\Delta E^{\ddagger}$
		[radical]	[hydrure]		
1	 <b>C</b>	3.3	2.7	3.5	9.5
2	 <b>H</b>	5.4	3.1	4.0	12.5
3	 <b>C</b>	4.9	3.2	3.6	11.7
4	 <b>H</b>	4.8	3.4	4.4	12.6
5	 <b>C1</b>	5.9	3.5	4.1	13.5
6	 <b>C2</b>	6.3	2.5	3.8	12.6
7	 <b>H1</b>	5.7	3.4	4.5	13.6
8	 <b>C1</b>	5.8	3.5	4.7	14.0
9	 <b>H1</b>	6.9	3.6	4.7	15.2

<sup>a</sup> Les valeurs ont été arrondies à une décimale uniquement après calcul selon l'équation (4.12).

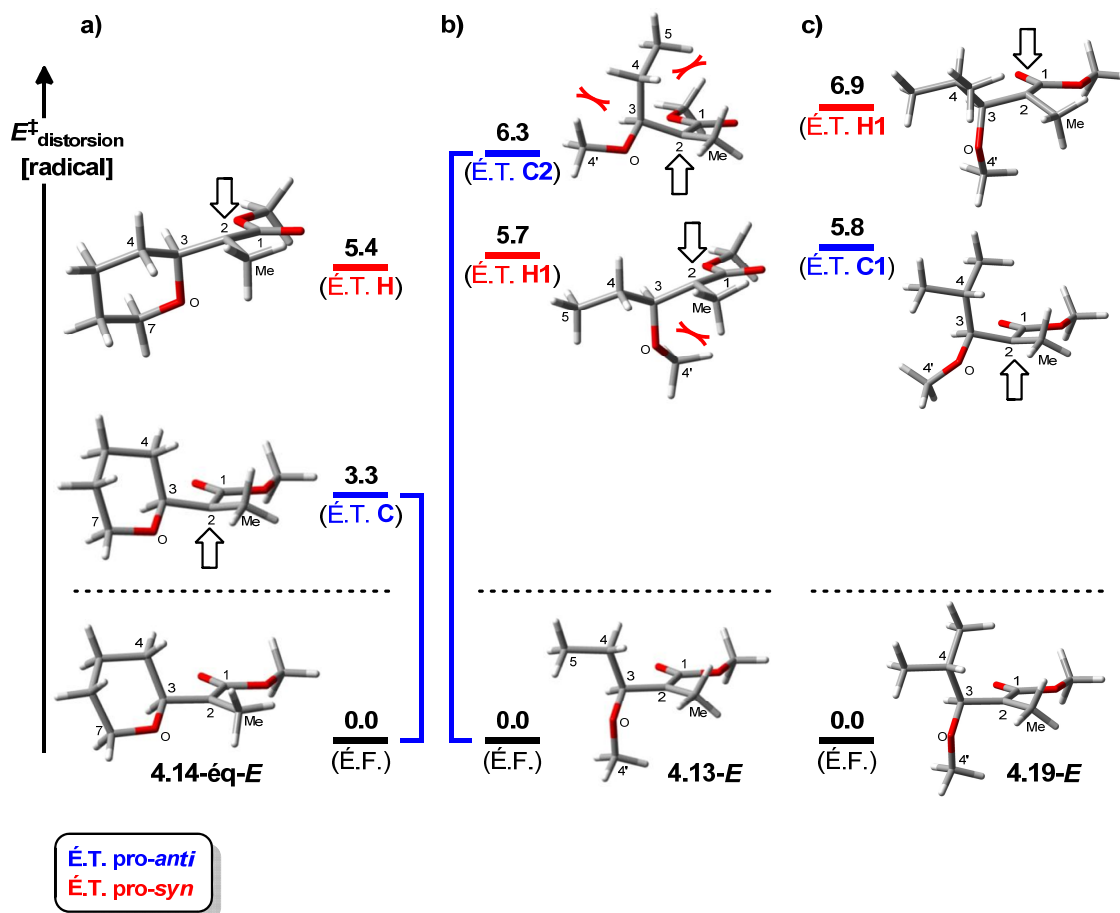
Les valeurs  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  pour l'hydrure correspondent à l'étirement du lien Sn-H et demeurent sensiblement identiques pour tous les substrats compte tenu de leur longueur de liens comparables aux états de transition pro-*anti* et pro-*syn* (Tableau 4.1, entrées 1–9). Cependant, la variation des interactions déstabilisantes retrouvées au niveau du radical ( $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  radical) et lors de la livraison de l'hydrure ( $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$ ) constituent les deux autres termes menant à l'énergie de l'état de transition ( $\Delta E^{\ddagger}$ ) d'un système selon

l'équation (4.12). Pour le THP **4.14-éq** (Tableau 4.1, entrées 1–2), une légère augmentation de  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  (3.5 vs 4.4) est causée par la répulsion stérique moins importante d'une paire d'électrons de l'oxygène en position  $\beta$  du radical dans l'É.T. **H** relativement aux protons du méthylène en C4 dans l'É.T. **C** (cf. Figure 4.11). La contribution plus importante, qui est à l'origine de l'effet exocyclique, se retrouve cependant au niveau de la distorsion du radical (Figure 4.19). En effet, la similitude de la conformation du THP à son état fondamental relativement à l'É.T. **C** résulte en une valeur  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  faible (entrée 1) et dont la principale contribution provient principalement de la pyramidalisation suite à l'augmentation du caractère *s* au centre C2. Cette contribution est également présente à l'É.T. **H** (entrée 2), combinée à une minimisation dipolaire moins importante et à des effets stéréoélectroniques. Dans le système bicyclique axial **4.18**, les interactions *syn*-pentane à l'É.T. **C** et **H** mènent à une augmentation de l'énergie de distorsion  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  par rapport à l'état fondamental (4.9 et 4.8, entrées 3–4), mais une valeur  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  pour **C** comparable à celle calculée pour le THP **4.14** (3.6 vs 3.5, entrées 3 et 1) compte tenu de l'environnement stérique similaire.

Au niveau du substrat acyclique **4.13**, l'énergie de distorsion  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  est beaucoup plus importante pour l'état pro-*anti* **C1** (5.9, entrée 5) provenant du lien C3–H3 éclipsé. Celle-ci est également plus importante à l'état **C2** (6.3, entrée 6), causée par des interactions gauche (C4'/C4 et C5/C2) ne se trouvant pas à l'état fondamental **4.13-E** (cf. Figure 4.17). La décomposition de l'énergie d'activation permet aussi de justifier l'énergie de l'état pro-*syn* **H1** qui possède un terme  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  du radical comparable à celui du THP **4.14** (5.7 vs 5.4, entrées 7 et 2). Le substrat **4.19** quant à lui présente un terme  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  comparable pour les deux états **C1** et **H1** (4.7, entrées 8 vs 9), mais une distorsion  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  plus importante du radical dans l'état **H1** suite au positionnement gauche des protons H3 et H4 (cf. Figure 4.18). Il est intéressant de noter que la similitude entre les états pro-*anti* **C1-4.13** et **C1-4.19** se retrouve également au niveau des valeurs de distorsion du radical (5.9 vs 5.8, entrées 5 et 8).

L'origine de l'effet exocyclique entre les substrats **4.14** et **4.13** proviendrait donc d'une diminution de l'énergie de déformation du radical nécessaire pour atteindre l'état pro-*anti* C lorsque les chaînes en C4 et C4' sont liées et ainsi se traduire par une augmentation de l'énergie  $\Delta\Delta E^\ddagger$  entre les états de transition (Figure 4.19a,b). Lorsque l'encombrement de la chaîne en C3 est augmenté dans un système acyclique (**4.13** vs **4.19**), l'É.T. pro-*syn* H se trouve déstabilisé par une composante  $\Delta E_d^\ddagger$  plus importante que pour celui pro-*anti*, ce qui résulte en une différence d'énergie suffisante pour obtenir d'excellentes sélectivités à  $-78^\circ\text{C}$  (Figure 4.19c).

**Figure 4.19** : Origine de l'effet exocyclique. Les valeurs d'énergies ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) correspondent à l'énergie de distorsion du radical ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) des substrats **4.14**, **4.13** et **4.19**

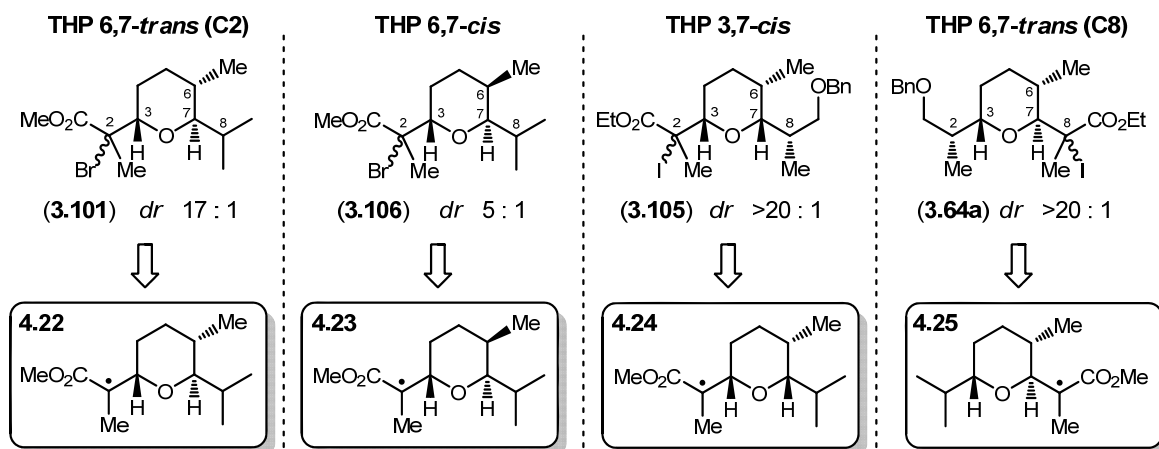


#### 4.14. Analyse des intermédiaires radicalaires vicinaux à un THP substitué

##### 4.14.1. Description des substrats représentatifs

Nous voulions ensuite tenter d'expliquer les variations de ratios observées pour les intermédiaires radicalaires pourvus d'un THP substitué sur la base d'une analyse DFT. Le Schéma 4.7 résume les résultats des principaux précurseurs et leur intermédiaire radicalaire. L'effet de la stéréochimie des substituants C6 et C7 a été évalué en considérant les motifs **4.22** (6,7-*trans*) et **4.23** (6,7-*cis*) obtenus respectivement à partir des précurseurs radicalaires **3.101** et **3.106** (Tableau 3.10, entrées 1 et 6). Les modèles *i*Pr **4.24** et **4.25** ont été considérés afin de limiter le nombre de conformères possibles lors de l'analyse des É.T., correspondant respectivement aux précurseurs radicalaires **3.105** (Tableau 3.10, entrée 5) et **3.64** (Tableau 3.5, entrées 1–2). Il est intéressant de noter que le motif correspondant au fragment THP C1–C9 de la zincophorine est modélisé par **4.22** et **4.25**, dépendamment de la position du radical en C2 ou C8.

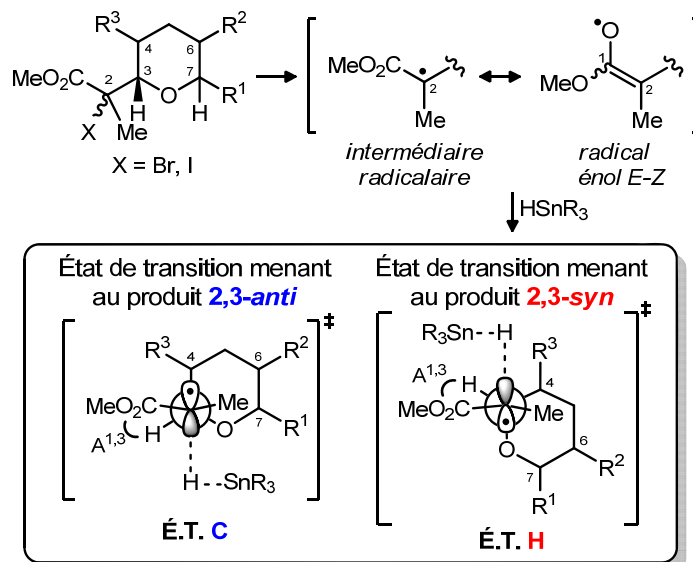
**Schéma 4.7** : Précurseurs radicalaires des principaux motifs THP substitués et leur intermédiaire associé pour modélisation DFT\*



L'évaluation des états de transition de plus basses énergies en projection de Fischer permet de fournir une explication préliminaire, où une interaction importante est présente entre R<sup>3</sup> et l'hydrure pouvant déstabiliser l'É.T. pro-*syn* H (Figure 4.20).\*

\* La numérotation correspond à celle de la zincophorine.

**Figure 4.20 :** États de transition menant aux produits 2,3-*anti* (É.T. **C**) et 2,3-*syn* (É.T. **H**) pour les motifs THP substitués



#### 4.14.2. Évaluation de l'état fondamental et des barrières énergétiques pour l'intermédiaire radicalaire 4.22

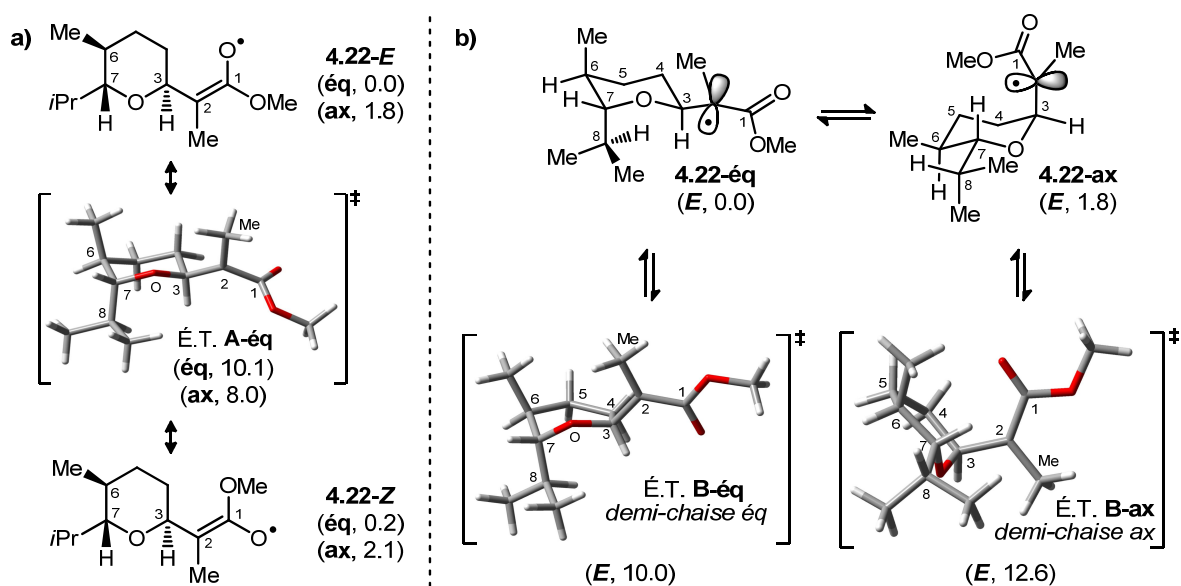
L'analyse des conformères à l'état fondamental a également été effectuée dans le cas des motifs THP plus substitués, tels que représentés à la Figure 4.21 pour **4.22**, afin de s'assurer que les conditions de Curtin–Hammett<sup>228a</sup> étaient toujours satisfaites et que la réduction radicalaire demeurait sous contrôle cinétique.

La présence de substituants sur le cycle ne semble pas affecter significativement l'isomérisation de l'énol radical (É.T. **A**, Figure 4.21a), ce qui dénote des énergies relatives comparables à celles obtenues pour le THP **4.14** (Figure 4.8). Il était cependant envisagé qu'il y aurait un impact plus important sur l'inversion de cycle entre les formes chaises compte tenu du plus grand nombre de liens devant être éclipsés. La barrière d'énergie la plus importante correspondant à l'état de transition demi-chaise (É.T. **B-ax**, Figure 4.21b), survient lorsque la chaîne C3 est orientée axiale et présente une quasi-coplanarité des atomes C4–C5–C6–C7. En effet, la valeur plus élevée de la barrière

\* Tous les autres états de transition pro-*anti* **C**, **D**, **E** et pro-*syn* **F**, **G**, **H** (Figure 4.10) ont également été considérés lors de l'analyse.

d'énergie par rapport au THP **4.14** (10.6 kcal mol<sup>-1</sup>, Figure 4.9) peut être attribuée aux substituants en position C6 et C7 devant être éclipsés dans cette conformation. Suite aux études précédentes et à une meilleure compréhension des surfaces d'énergie potentielles, il nous était possible de proposer que tous les rotamères (C7–C8 et C2–C3) devraient être accessibles à l'état fondamental.

**Figure 4.21** : États fondamentaux de l'intermédiaire THP 6,7-*trans* **4.22** avec l'état de transition associé correspondant aux barrières a) de l'isomérisation de l'énol *E*–*Z* (É.T. **A**) et b) de l'inversion de cycle (É.T. **B**)

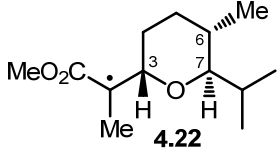
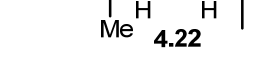
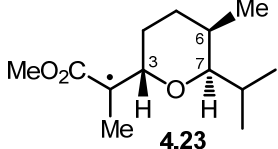
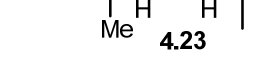
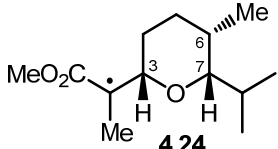
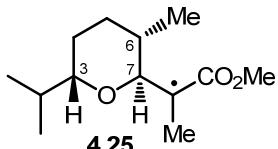
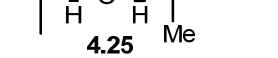


#### 4.14.3. Analyse des états de transition des THP substitués

Le Tableau 4.2 résume les énergies de Gibbs relatives de l'état fondamental et des états de transition **C** (*pro-anti*) et **H** (*pro-syn*), ainsi que les ratios prédits selon l'équation (4.14) pour les divers intermédiaires modélisés.



**Tableau 4.2** : Énergies de Gibbs relatives ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) calculées dans le toluène pour les états fondamentaux et de transition des intermédiaires THP substitués **4.22–4.25**

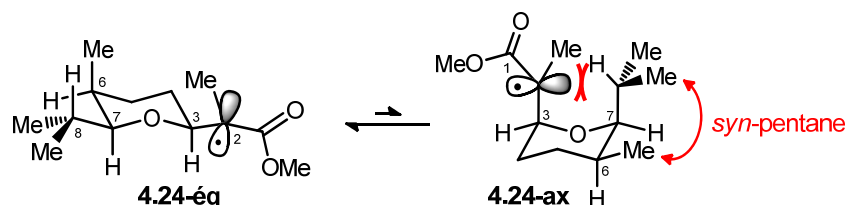
Entrée (substrat)	État fondamental et barrière d'énergie			État de transition pour réduction radicalaire <sup>a</sup>		Ratio calc. à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ <sup>b</sup> ( <i>anti</i> : <i>syn</i> )
	É.F.	É.T. <b>A</b>	É.T. <b>B</b> <sup>c</sup>	É.T. <b>C</b> ( <i>anti</i> )	É.T. <b>H</b> ( <i>syn</i> )	
1  <b>4.22</b> (éq)	0.0	10.1	10.0	18.3	19.0	6 : 1
2  <b>4.22</b> (ax)	1.8	8.0	12.6	20.5	20.2	
3  <b>4.23</b> (éq)	0.0	10.2	9.2	18.4	19.3	5 : 1
4  <b>4.23</b> (ax)	0.7	6.6	10.4 <sup>d</sup>	19.3	19.0	
5  <b>4.24</b> (éq)	0.0	10.0	– <sup>e</sup>	17.6	18.7	17 : 1
6  <b>4.25</b> (éq)	0.0	10.0	7.5	19.7	21.6	>130 : 1
7  <b>4.25</b> (ax)	3.3	9.5	8.1	22.4	22.3	

<sup>a</sup> Les états de transition de plus basses énergies sont indiqués par une case grise. <sup>b</sup> Ratio calculé selon l'équation (4.14). <sup>c</sup> La valeur de plus basse énergie correspond à l'énol radical (*E*), cf. Annexe D. <sup>d</sup> La valeur correspond au maximum d'énergie calculé suivant un balayage des angles dièdres du cycle. <sup>e</sup> Aucun minimum où la chaîne C3 était en position axiale n'a été identifié.

Dans tous les cas considérés (Tableau 4.2, entrées 1–7), l'énergie d'activation requise pour la réaction de transfert d'hydrogène (É.T. **C** et **H**) est bien au-dessus des barrières d'énergie entre les différents conformères pour l'isomérisation *E–Z* (É.T. **A**) et l'inversion de cycle (É.T. **B**). Bien que les conditions de Curtin–Hammett soient respectées, il est important de constater que les états de transition C3–équatoriaux ne sont pas toujours ceux de plus basse énergie (entrée 4). Dans le cas du substrat **4.24** (entrée 5), seules les structures portant la chaîne C3 équatoriale ont été identifiées. En effet, les calculs effectués sur l'autre conformère chaise positionnant les substituants C3 et C7

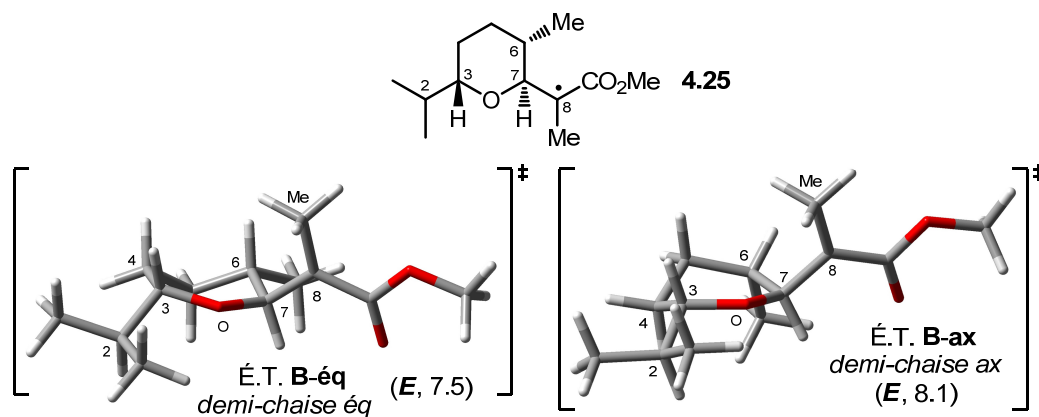
axiaux n'ont pas permis de localiser un minimum d'énergie,\* possiblement compte tenu des fortes interactions déstabilisantes présentes (Schéma 4.8).

**Schéma 4.8** : Conformations à l'équilibre pour le radical **4.24** orientant la chaîne C3 équatoriale (éq) ou axiale (ax)



Quant au motif **4.25** (Tableau 4.2, entrée 6–7), les barrières d'inversion de cycles É.T. **B** présentent des valeurs légèrement moins élevées que pour les autres THP substitués (entrées 1–4). Il est possible que le positionnement éclipsé des paires d'électrons de l'oxygène, au niveau des structures demi-chaises équatoriale et axiale identifiées (Figure 4.22, C4–C3–O–C7 quasi-coplanaire) soient responsables d'une contrainte stérique moins importante que dans le cas des motifs THP 6,7-*trans* **4.22** et 6,7-*cis* **4.23**.

**Figure 4.22** : États de transition demi-chaises (É.T. **B**) et énergie relative (kcal mol<sup>-1</sup>) correspondant à l'inversion de cycle de l'intermédiaire radicalaire **4.25**



\* L'analyse des conformères axiaux pour **4.24**, considérée au niveau des états de transition **C** et **H**, n'a également pas permis de converger vers un minimum.

#### 4.14.4. Comparaison des motifs THP 6,7-*trans* (4.22) et 6,7-*cis* (4.23)

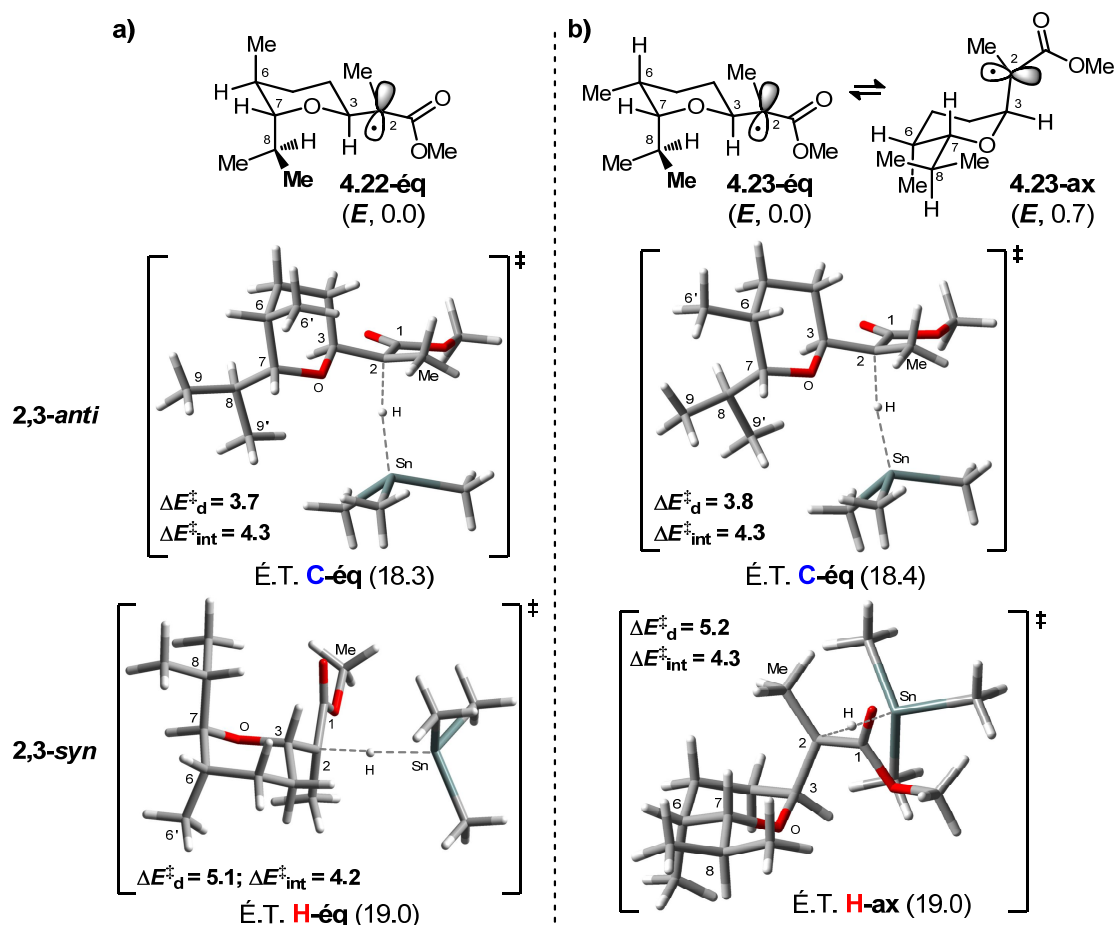
L'origine de la chute de sélectivité 2,3-*anti* (17 : 1 vs 5 : 1) pour la réduction des intermédiaires radicalaires **4.22** (6,7-*trans*) et **4.23** (6,7-*cis*) a été examinée en considérant les états de transition de plus basses énergies menant au produit 2,3-*anti* (É.T. **C**) et 2,3-*syn* (É.T. **H**). Tels que représentés à la Figure 4.23, les deux motifs présentent un É.T. pro-*anti* qui oriente équatoriale la chaîne C3 portant le radical, et où le groupement isopropyle préfère un positionnement du proton en C8 à l'intérieur du cycle. Cependant, une disposition *cis* des substituants C6–C7 de **4.23** a pour effet de mener à une interaction de type *syn*-pentane (C6'–C6–C7–C8–C9). Cette dernière est toutefois moins coûteuse que le rotamère disposant le méthyle C9' à l'intérieur du cycle (+0.9 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>\*</sup> Par conséquent, une légère rotation du lien C7–C8 permet de diminuer la répulsion stérique entre C6' et C9 dans l'É.T. **C** ( $\phi$  H7–C7–C8–H8 = 174° pour **4.22**, Figure 4.23a; 159° pour **4.23**, Figure 4.23b).

En comparant les valeurs décomposées de l'énergie d'activation, on note une énergie d'interaction ( $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$ ) plus importante pour les THP 6,7-substitués **4.22** et **4.23** (~4.3 kcal mol<sup>-1</sup>, Figure 4.23) que pour le motif THP simple **4.14** (3.5 kcal mol<sup>-1</sup>, Tableau 4.1, entrée 1) causée par la présence de la chaîne C7-*i*Pr dans la trajectoire de livraison de l'hydrure. Cependant, on constate également qu'il n'y a pas une différence importante entre l'énergie de déformation du radical ( $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$ ) par rapport à l'état fondamental respectif des THP substitués 6,7-*trans* **4.22** (3.7 kcal mol<sup>-1</sup>) et 6,7-*cis* **4.23** (3.8 kcal mol<sup>-1</sup>), et celle calculée pour le THP (3.3 kcal mol<sup>-1</sup>; Tableau 4.1, entrée 1). Cependant, la présence d'une interaction additionnelle entre C6' et C9, au niveau du motif 6,7-*cis* **4.23**, a pour effet de déstabiliser l'ensemble des conformations portant une chaîne C3-équatoriale par ~2.9 kcal mol<sup>-1</sup>, relativement à **4.22**.<sup>†</sup>

\* Cet état de transition calculé n'est pas représenté à la Figure 4.23.

† Cette valeur correspond à la différence moyenne d'énergie entre les intermédiaires **4.22** et **4.23** au niveau de leur état fondamental et de l'état de transition **C**.

**Figure 4.23** : États de transition pro-*anti* (É.T. **C**) et pro-*syn* (É.T. **H**) des intermédiaires THP substitués a) 6,7-*trans* (**4.22**) et b) 6,7-*cis* (**4.23**)



conditions à -78°C	$\Delta\Delta G^{\ddagger}$ (2,3- <i>anti</i> <b>3.108a</b> : 2,3- <i>syn</i> <b>3.108b</b> )		$\Delta\Delta G^{\ddagger}$ (2,3- <i>anti</i> <b>3.113a</b> : 2,3- <i>syn</i> <b>3.113b</b> )	
	exp.*	calc.	exp.**	calc.
vide	—	<b>1.1</b> (17 : 1)	—	<b>0.7</b> (6 : 1)
toluène	<b>1.1</b> (17 : 1)	<b>0.7</b> (6 : 1)	<b>0.6</b> (5 : 1)	<b>0.7</b> (6 : 1)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>0.4</b> (3 : 1)	<b>0.2</b> (2 : 1)	<b>-0.3</b> (1 : 2)	<b>-0.2</b> (1 : 2)

\* Tableau 3.10, entrée 1

\*\* Tableau 3.10, entrée 6

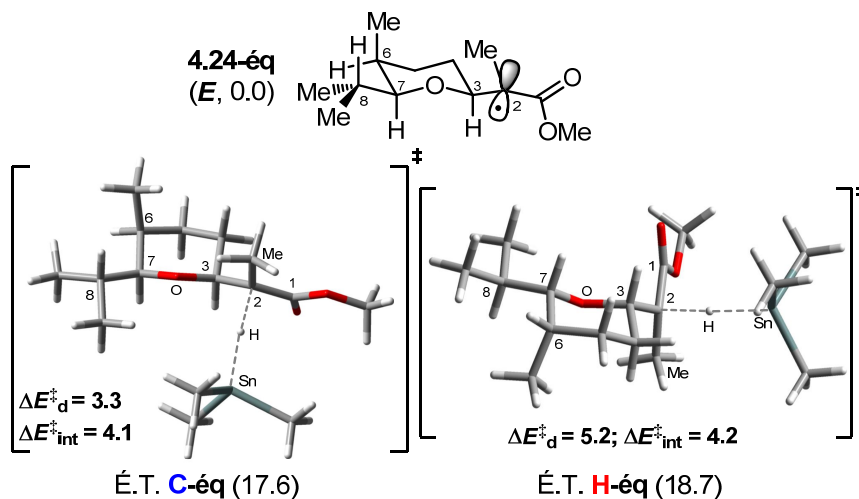
En considérant les É.T. menant au produit 2,3-*syn*, on remarque qu'une orientation C3-axiale est favorisée dans le cas du THP 6,7-*cis* **4.23**, permettant ainsi de soulager l'interaction *syn*-pentane. La différence  $\Delta\Delta G^{\ddagger}$  calculée pour l'intermédiaire 6,7-*trans* **4.22** dans le vide (1.1 kcal mol<sup>-1</sup>) prédit correctement la formation du produit 2,3-*anti* avec une excellente sélectivité (*dr* 17 : 1), ainsi qu'une baisse anticipée de la sélectivité lorsque la réaction est effectuée sur le THP 6,7-*cis* **4.23** ( $\Delta\Delta G^{\ddagger} = 0.7$  kcal mol<sup>-1</sup>, *dr* 6 : 1). Lorsque la contribution du toluène est considérée, ce constat est toutefois moins évident

et peut être justifié par un effet du modèle de solvation PCM sur l'É.T. **C** légèrement plus marqué dans le cas du motif 6,7-*trans* **4.22**, alors que la contribution du solvant demeure presque identique pour les deux É.T. (**C** et **H**) du motif 6,7-*cis* **4.23**. Néanmoins, il est intéressant de noter que les calculs DFT sont en accord avec les valeurs expérimentales d'une diminution du ratio 2,3-*anti* dans le DCM. La réduction radicalaire effectuée dans un solvant plus polaire aurait vraisemblablement pour effet de diminuer l'effet de la contribution stabilisante associée à la minimisation du moment dipolaire sur l'énergie de l'É.T. **H** (où l'orientation de l'ester et du C3-alkoxy n'est pas optimale) par rapport à l'É.T. **C**. Dans le cas du motif 6,7-*cis* **4.23**, l'effet du solvant est si marqué qu'il se produit une inversion de sélectivité en faveur du produit 2,3-*syn*, également prédit par les calculs DFT. Selon l'analyse présentée sur le motif *iPr*, il est possible d'envisager qu'une fonctionnalisation de la chaîne C7, ou encore le retrait des groupements méthyle en C6 ou C8 (Tableau 3.10, entrées 1–4) n'affecte pas de manière significative les interactions retrouvées au sein des états de transition proposés pour ces motifs 6,7-*cis*.

#### 4.14.5. Évaluation du motif THP 3,7-*cis* (4.24)

L'analyse  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  effectuée sur les motifs 3,7-*trans* **4.22** et **4.23** a révélé une certaine déstabilisation de l'É.T. **C** provenant de la chaîne *iPr* située dans la trajectoire de livraison de l'hydrure (Figure 4.23). Dans le cas du motif 3,7-*cis* **4.24**, les calculs DFT ont indiqué que cette interaction est partiellement soulagée dans l'É.T. pro-*anti* **C** par un positionnement équatorial de la chaîne C7-*iPr* (Figure 4.24) tel qu'indiqué par une valeur  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  légèrement inférieure (4.1 kcal mol<sup>-1</sup>). Puisque l'É.T. pro-*syn* **H** du THP 3,7-*cis* **4.24** est comparable ( $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  et  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$ ) à celui pour le substrat 6,7-*trans* **4.22** (Figure 4.23a), l'effet net conduit donc une différence d'énergie  $\Delta\Delta G^{\ddagger}$  légèrement plus grande, corroborant les sélectivités expérimentales.

**Figure 4.24** : États de transition pro-*anti* (É.T. **C**) et pro-*syn* (É.T. **H**) de l'intermédiaire THP substitué 3,7-*cis* (**4.24**)



conditions à -78°C	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (2,3- <i>anti</i> <b>3.112a</b> : 2,3- <i>syn</i> <b>3.112b</b> )	
	exp.*	calc.
vide	–	1.1 (17 : 1)
toluène	>1.2 (>20 : 1)	1.1 (17 : 1)

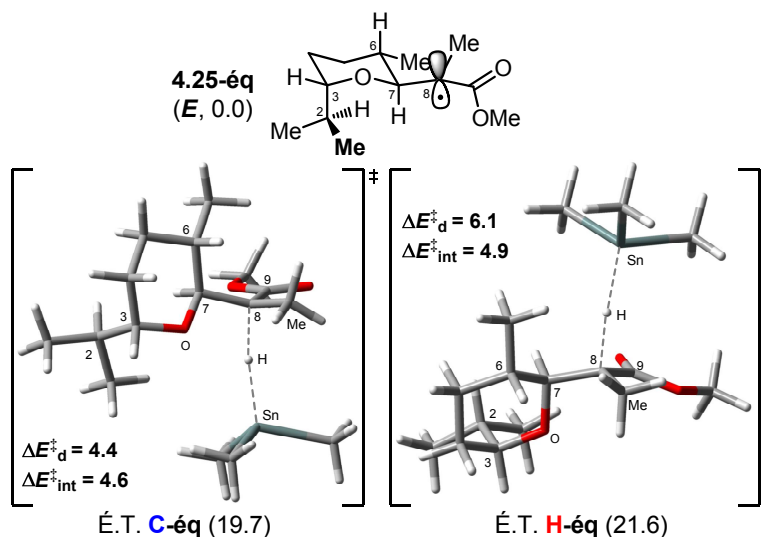
\* La sélectivité correspond à la réduction radicalaire du précurseur **3.105**  
Tableau 3.10, entrée 5

#### 4.14.6. Évaluation du motif THP **4.25** substitué en C6

Tel qu'illustré au Schéma 2.33, la présence d'un substituant en position  $\gamma$  de l'ester permet généralement d'obtenir une excellente sélectivité *anti*. L'analyse du substrat modèle **4.25** (Figure 4.25) illustre le maintien d'une interaction entre l'hydrure et la chaîne C3-*i*Pr dans l'É.T. **C** ainsi qu'une hausse de  $\Delta E_d^\ddagger$ , celle-ci découlant de la proximité entre l'ester et le méthyle en position C6.\* Or, la différence la plus importante se trouve au niveau de l'É.T. **H** où le C6-Me se place directement dans la trajectoire de l'hydrure, causant ainsi un encombrement stérique sévère, tel que noté par la valeur  $\Delta E_{int}^\ddagger$  (4.9 kcal mol<sup>-1</sup>). Il est toutefois étrange que la valeur de distorsion  $\Delta E_d^\ddagger$  soit également plus élevée (6.1 kcal mol<sup>-1</sup>), puisque la conformation du cycle (C3-éq) est pourtant comparable à son état fondamental, outre la rotation du lien C7-C8.

\* La numérotation correspond à celle de la zincophorine (cf. Schéma 4.7)

**Figure 4.25** : États de transition pro-*anti* (É.T. **C**) et pro-*syn* (É.T. **H**) de l'intermédiaire THP substitués par un C6-Me (4.25)



conditions à -78°C	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (7,8- <i>anti</i> <b>3.70a</b> : 7,8- <i>syn</i> <b>3.70b</b> )	
	exp.*	calc.
vide	–	<b>2.0</b> (>170 : 1)
toluène	> <b>1.2</b> (>20 : 1)	<b>1.9</b> (>130 : 1)
THF	> <b>1.2</b> (>20 : 1)	<b>1.5</b> (>45 : 1)

\* La sélectivité correspond à la réduction radicalaire du précurseur **3.64a**  
Tableau 3.5, entrées 1–2

Puisque ces deux termes ( $\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$  et  $\Delta E_{\text{d}}^\ddagger$ ) proviennent d'une décomposition de l'énergie d'activation et que cette valeur est plus élevée à l'état **H**, il est possible qu'une partie de l'énergie associée à l'encombrement du méthyle en C6 entraîne également une conformation du THP nécessitant une distorsion plus importante. Néanmoins, la différence d'énergie  $\Delta\Delta G^\ddagger$  entre les états **C** et **H** est suffisamment importante dans le toluène (1.9 kcal mol<sup>-1</sup>) et le THF (1.5 kcal mol<sup>-1</sup>) pour expliquer la formation exclusive du produit 7,8-*anti* **3.70a** (Figure 4.25).

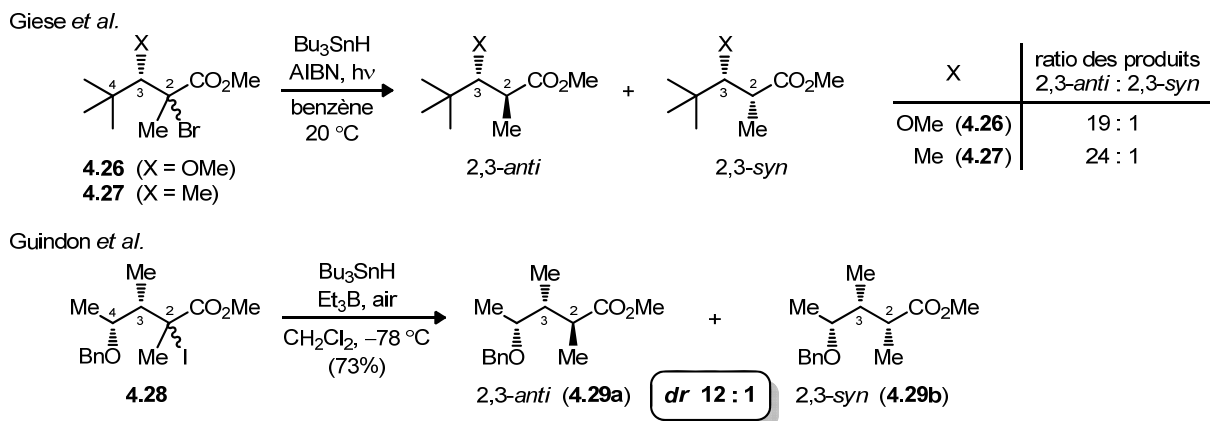
#### 4.15. Conclusions et perspectives

La modélisation des intermédiaires radicalaires par DFT au niveau BHandHLYP/TZVP nous a permis de mieux comprendre les contributions impliquées aux états de transition et de justifier les excellentes sélectivités en faveur du produit 2,3-*anti* obtenues lors de la réduction radicalaire d'un radical vicinal à un hétérocycle

selon l'effet exocyclique. Des contributions stéréoélectroniques et stériques, révélées par l'analyse NBO, doivent être prises en considération afin de justifier l'énergie relative de la paire d'états de transition de plus basse énergie. De plus, il est intéressant de constater que le modèle de décomposition de l'énergie d'activation, permettant l'évaluation indépendante de la distorsion du radical ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) et de l'interaction avec l'hydrure ( $\Delta E_{int}^\ddagger$ ), permet d'expliquer la variation de sélectivité pour différents motifs THP en fonction de la relation entre leurs substituants. Dans une perspective plus large, les différents effets conformationnels identifiés au cours de cette étude DFT pourraient également être appliqués à d'autres réactions effectuées en vicinité d'un hétérocycle ou d'un groupement  $\alpha$ -alkoxy.

Il serait intéressant de vérifier si la méthode DFT employée pourrait servir à rationaliser les sélectivités obtenues lors de la réduction radicalaire sur d'autres substrats. À ce sujet, Giese *et al.*<sup>239</sup> ainsi que notre groupe<sup>240</sup> ont observé qu'une fonction alkoxy en C3 n'était pas requise en série acyclique pour conduire à de bonnes sélectivités 2,3-*anti* lorsque qu'un groupe encombré est présent en position C4 (Schéma 4.9).

**Schéma 4.9 :** Réduction radicalaire de précurseurs acycliques dotés d'un groupement méthyle en position C3



En somme, le modèle *in silico* nous a permis de fournir une image plus complète de la réactivité des espèces radicalaires décrites. Nous avons donc voulu savoir si une étude DFT nous permettrait également d'évaluer les états de transition impliqués lors de la réduction de précurseurs radicalaires  $\beta$ -hydroxy esters en présence d'un acide de Lewis.



## CHAPITRE 5. Étude computationnelle DFT du transfert d'hydrogène sur un radical tertiaire vicinal à un ester et à un centre stéréogène en présence d'acides de Lewis

### 5.1. Introduction

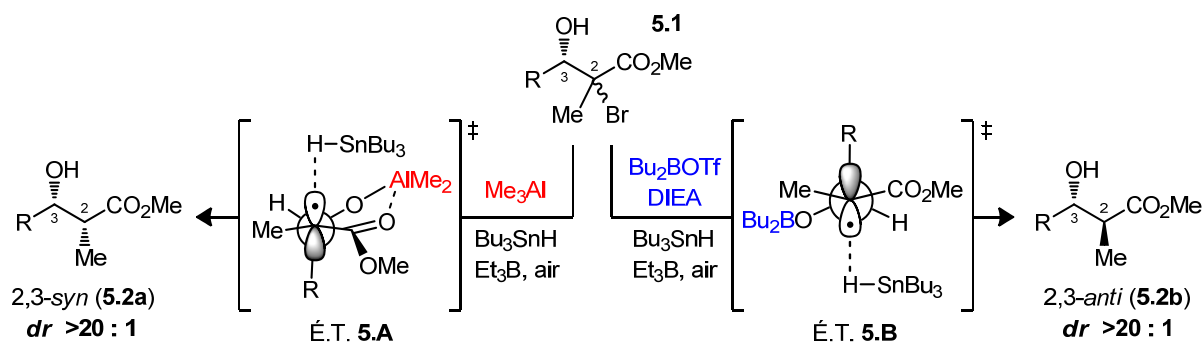
Au cours du chapitre précédent, nous sommes appuyés sur une étude DFT des états de transition relatifs au transfert d'hydrogène radicalaire pour rationaliser les sélectivités *2,3-anti* obtenues sur des radicaux tertiaires vicinaux à un ester. Par cette analyse, nous avons suggéré que la hausse de sélectivité à l'origine de l'effet exocyclique origine de l'énergie de distorsion requise pour accéder à la conformation du radical à l'état de transition. En extrapolant l'analyse computationnelle aux motifs tétrahydropyranes substitués, nous avons également été en mesure de justifier l'impact de la stéréochimie des substituants sur la variation de sélectivité. Nous étions aussi intéressés de savoir si la compréhension et les connaissances acquises de ces systèmes pouvaient aussi être appliquées à la réduction radicalaire de précurseurs en présence d'un acide de Lewis. Une partie de cette étude fait l'objet d'un manuscrit déjà publié.<sup>177a</sup>

### 5.2. Problématique

Tel que rapporté à la section 2.3.2.4, notre groupe a démontré que d'excellentes sélectivités étaient possibles par un choix judicieux de l'acide de Lewis employé lors du transfert d'hydrogène radicalaire impliquant des motifs  $\beta$ -hydroxy esters. Dans un cas, le substrat **5.1** (prétraité avec  $\text{Me}_3\text{Al}$ ) a permis de conduire exclusivement au produit *2,3-syn* (**5.2a**), et a été rationalisé selon l'É.T. **5.A** (Schéma 5.1). Il a été suggéré qu'une chélation de l'ester par l'aluminate permettait ainsi d'imposer un biais conformationnel impliquant un contrôle par l'effet endocyclique (cf. section 2.3.2.3). Le même précurseur halogéné **5.1** (traité préalablement avec  $\text{Bu}_2\text{BOTf-DIEA}$ ) a conduit à d'excellentes sélectivités en faveur du produit *2,3-anti* (**5.2b**). Selon l'état de transition proposé

(É.T. **5.B**), l'intermédiaire borinate\* servirait à bloquer la formation d'un pont hydrogène entre alcool en C3 et le carbonyle de l'ester. De manière comparable au modèle de stéréosélection acyclique (cf. section 2.3.2.1), l'encombrement du groupement R serait responsable du biais stérique suffisamment important pour empêcher la livraison sur la face supérieure.

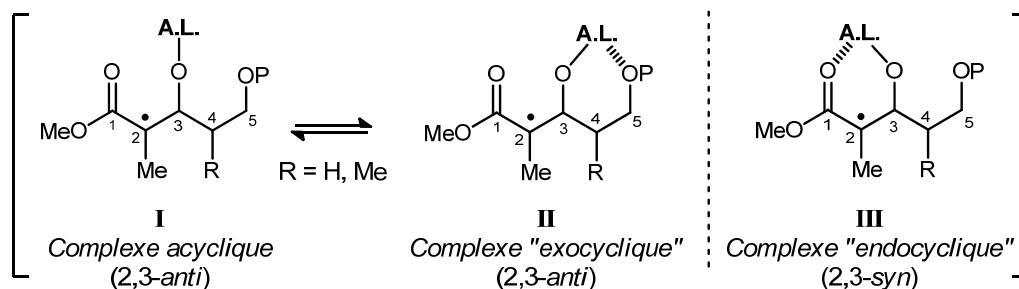
**Schéma 5.1** : Réduction radicalaire du motif  $\beta$ -hydroxy ester **5.1** en présence d'acides de Lewis



Au cours du chapitre précédent, il a été démontré que la position du groupement protecteur de l'oxygène en C3 doit être considérée à l'état de transition afin de rationaliser le niveau de sélectivité. De plus, certains éléments mécanistiques impliquant les réactions radicalaires en présence d'acide de Lewis restaient à clarifier. En effet, la formation sélective du produit *2,3-anti* dans le cas des propionates nous portait à croire que le borinate en position C3 (Schéma 5.2, **I**) pouvait potentiellement complexer avec l'oxygène en C5 de façon à mimer l'effet exocyclique (**II**). Advenant la possibilité d'une chélation intramoléculaire par l'orbitale vacante du bore, il était difficile de justifier pourquoi la formation d'un complexe ne serait pas plutôt favorisée avec l'ester (**III**), puisque celui-ci devrait être plus riche en électrons suite à la délocalisation du radical. Selon le modèle proposé pour l'effet endocyclique toutefois, la formation de cet intermédiaire devrait mener préférentiellement au produit *2,3-syn*, tel que suggéré pour justifier la sélectivité des réductions radicalaires en présence d'acide de Lewis d'aluminium et de magnésium.

\* La nomenclature officielle de l'IUPAC pour un motif  $\text{R}'\text{O}-\text{BR}_2$  est un ester borinique. Toutefois, le terme « borinate » est souvent utilisé pour décrire ce type de composés.<sup>241</sup>

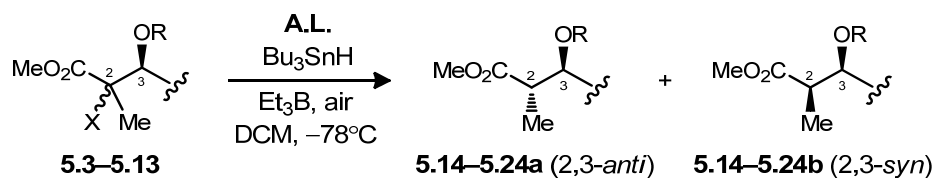
**Schéma 5.2 :** Modes de complexation possibles des intermédiaires radicalaires C3,C5-alkoxy avec leur produit majoritaire attendu



En se basant sur nos études mécanistiques précédentes (cf. Chapitre 4), nous voulions investiguer par DFT la réaction de transfert d'hydrogène sur des intermédiaires radicalaires impliquant des acides de Lewis de bore et d'aluminium. Nous espérons ainsi mettre en lumière les différents effets conformationnels, ainsi que les interactions présentes aux états de transition et permettant de rationaliser les excellentes sélectivités obtenues en faveur des produits 2,3-*anti* et 2,3-*syn*. Pour ce faire, nous avons employé la même méthodologie de calcul (BHandHLYP/TZVP), telle que décrite à la section 4.8.

### 5.3. Réduction radicalaire de motifs $\beta$ -hydroxy esters en présence d'acide de Lewis de bore et d'aluminium

Afin de déterminer si la formation d'un complexe exocyclique était impliquée pour expliquer la bonne sélectivité 2,3-*anti*, différents précurseurs radicalaires ont été synthétisés par Maud Nguyen dans le cadre de ses travaux de maîtrise.<sup>242</sup> Les principaux résultats de la réduction radicalaire sont résumés au Tableau 5.1 et comparés aux motifs  $\beta$ -méthoxy esters correspondants (entrées 1, 3, 8 et 12).

**Tableau 5.1** : Réduction radicalaire des précurseurs acycliques **5.3–5.13**

	Entrée (substrat)	R	A.L. <sup>a</sup>	ratio <b>a</b> : <b>b</b> <sup>b</sup> (2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> )	Rend. <sup>c</sup> (%)	
1 <sup>d</sup>		( <b>5.3</b> )	Me	–	1.5 : 1 ( <b>5.14</b> )	89 <sup>130a</sup>
2		( <b>5.4</b> )	H	Bu <sub>2</sub> BOTf	4.2 : 1 ( <b>5.15</b> )	41
3		( <b>5.5</b> )	Me	–	1.2 : 1 ( <b>5.16</b> )	75
4		( <b>5.6</b> )	H	Bu <sub>2</sub> BOTf	9 : 1 ( <b>5.17</b> )	86
5		( <b>5.7</b> )	MOM	–	1.3 : 1 ( <b>5.18</b> )	87
6		( <b>5.8</b> )	CF <sub>3</sub> CO	–	2.3 : 1 ( <b>5.19</b> )	89
7		( <b>5.6</b> )	H	Me <sub>3</sub> Al	1 : >20 ( <b>5.17</b> )	83
8		( <b>5.9</b> )	Me	–	1.4 : 1 ( <b>5.20</b> )	80
9		( <b>5.10</b> )	H	Bu <sub>2</sub> BOTf	13 : 1 ( <b>5.21</b> )	70
10		( <b>5.11</b> )	MOM	–	1.5 : 1 ( <b>5.22</b> )	80
11		( <b>5.10</b> )	H	Me <sub>3</sub> Al	1 : >20 ( <b>5.21</b> )	76
12 <sup>e</sup>		( <b>5.12</b> )	Me	–	>20 : 1 ( <b>5.23</b> )	87 <sup>126g</sup>
13		( <b>5.13</b> )	H	Et <sub>2</sub> BOTf	>20 : 1 ( <b>5.24</b> )	71
14		( <b>5.13</b> )	H	Me <sub>3</sub> Al	1 : >20 ( <b>5.24</b> )	– <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Borinates (R = BBu<sub>2</sub> ou BEt<sub>2</sub>) et aluminate (R = AlMe<sub>2</sub>) générés *in situ* à partir de l'alcool secondaire (R = H). Le produit isolé correspond à l'alcool secondaire (R = H) après parachèvement. <sup>b</sup> Ratio des produits déterminé selon l'analyse <sup>1</sup>H RMN du mélange réactionnel brut. <sup>c</sup> Rendement des produits isolés. <sup>d</sup> Réduction effectuée sur l'iodure, voir référence 130a. <sup>e</sup> Réaction dans le toluène, voir référence 126g. <sup>f</sup> Rendement non-déterminé.

La formation d'un borinate permet une hausse marginale de la sélectivité sur le substrat **5.4** en comparaison avec un groupement éther méthylique (Tableau 5.1, entrées 1 et 2). Lorsque la réduction radicalaire est effectuée sur des substrats possédant un groupement alkoxy en position C5, la sélectivité est nulle lorsque ceux-ci portent un groupe C3–OMe (entrées 3 et 8). Cependant, une augmentation significative est notée pour la réduction des mêmes motifs dotés d'un dibutylborinate (**5.6** et **5.10**, entrées 4 et

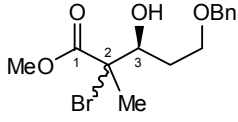
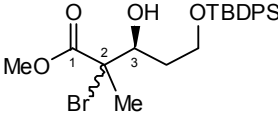
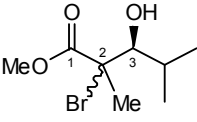
9). À première vue, il semble possible que la formation d'un complexe pseudo-exocyclique (Schéma 5.2, **II**) puisse justifier cette hausse, bien que nous étions réticents à invoquer une telle alternative. Particulièrement, lorsque l'alcool en C5 est protégé par un éther silylé encombré (TBDPS), lequel prévient généralement toute complexation. Au cours de l'étude, il a été également considéré que le groupement borinate puisse être à l'origine d'une polarisation du lien C3–O par une délocalisation de la densité dans l'orbitale vacante *p* du bore. En effet, il a été proposé par Kiyooka que l'utilisation d'un groupement méthoxyméthyle (MOM) permettait de mener à de bonnes sélectivités 2,3-*anti* lors de la réduction radicalaire sur des précurseurs bromés  $\beta$ -alkoxy esters comparables, et que celles-ci devaient être causées par une augmentation de la répulsion dipôle-dipôle entre l'ester et l'éther MOM.<sup>243</sup> Or, l'emploi de groupements électroattracteurs tels un MOM (entrées 5 et 10) ou un trifluoroacétate (entrée 6) n'a toutefois pas permis dans notre cas d'obtenir des sélectivités comparables à celles obtenues pour les intermédiaires borinates. Finalement, lorsque le substrat possédait une chaîne tertiaire en C4, les excellentes sélectivités retrouvées au sein de la série éther méthylique étaient maintenues pour les borinates (entrées 12–13). Il nous était cependant difficile de vérifier s'il y avait une amélioration du ratio, tous deux étant au-dessus de la limite de détection par RMN. Ces résultats semblaient toutefois nous indiquer que la présence d'une chaîne encombrée en C3 pouvait être responsable des excellents résultats obtenus lors de la synthèse de motifs propionates. Finalement, la réduction radicalaire en présence de Me<sub>3</sub>Al a révélé la formation exclusive du produit 2,3-*syn* pour les substrats **5.6**, **5.10** et **5.13** (entrées 7, 11 et 14).

Afin d'identifier la nature des espèces en solution au niveau des précurseurs bromés, des études RMN <sup>13</sup>C à –40 °C ont été effectuées par Maud Nguyen sur les substrats  $\beta$ -hydroxy esters **5.6**, **5.10** et **5.13** en présence de l'acide de Lewis (Bu<sub>2</sub>BOTf ou Me<sub>3</sub>Al) afin d'évaluer le déplacement chimique relatifs\* ( $\Delta\delta$ , ppm) des différents signaux (Schéma 5.3).<sup>242</sup>

---

\* Par rapport au déplacement chimique ( $\delta$ , ppm) du substrat respectif sans acide de Lewis.

**Schéma 5.3** : Déplacement chimique relatif ( $\Delta\delta$ , ppm) des signaux en C1 et C3 par RMN  $^{13}\text{C}$  à  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  pour les précurseurs **5.6**, **5.10** et **5.13** en présence d'un acide de Lewis

 <p><b>(5.6) + A.L.</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>A.L.</th> <th><math>\Delta\delta_{\text{C1}}</math></th> <th><math>\Delta\delta_{\text{C3}}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bu<sub>2</sub>BOTf</td> <td>-0.3</td> <td>-0.2</td> </tr> <tr> <td>Me<sub>3</sub>Al</td> <td>+11.3</td> <td>+3.2</td> </tr> </tbody> </table>	A.L.	$\Delta\delta_{\text{C1}}$	$\Delta\delta_{\text{C3}}$	Bu <sub>2</sub> BOTf	-0.3	-0.2	Me <sub>3</sub> Al	+11.3	+3.2	 <p><b>(5.10) + A.L.</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>A.L.</th> <th><math>\Delta\delta_{\text{C1}}</math></th> <th><math>\Delta\delta_{\text{C3}}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bu<sub>2</sub>BOTf</td> <td>-0.2</td> <td>-0.9</td> </tr> <tr> <td>Me<sub>3</sub>Al</td> <td>+11.8</td> <td>+3.7</td> </tr> </tbody> </table>	A.L.	$\Delta\delta_{\text{C1}}$	$\Delta\delta_{\text{C3}}$	Bu <sub>2</sub> BOTf	-0.2	-0.9	Me <sub>3</sub> Al	+11.8	+3.7	 <p><b>(5.13) + A.L.</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>A.L.</th> <th><math>\Delta\delta_{\text{C1}}</math></th> <th><math>\Delta\delta_{\text{C3}}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bu<sub>2</sub>BOTf</td> <td>+0.1</td> <td>+2.2</td> </tr> <tr> <td>Me<sub>3</sub>Al</td> <td>+12.1</td> <td>+6.4</td> </tr> </tbody> </table>	A.L.	$\Delta\delta_{\text{C1}}$	$\Delta\delta_{\text{C3}}$	Bu <sub>2</sub> BOTf	+0.1	+2.2	Me <sub>3</sub> Al	+12.1	+6.4
A.L.	$\Delta\delta_{\text{C1}}$	$\Delta\delta_{\text{C3}}$																											
Bu <sub>2</sub> BOTf	-0.3	-0.2																											
Me <sub>3</sub> Al	+11.3	+3.2																											
A.L.	$\Delta\delta_{\text{C1}}$	$\Delta\delta_{\text{C3}}$																											
Bu <sub>2</sub> BOTf	-0.2	-0.9																											
Me <sub>3</sub> Al	+11.8	+3.7																											
A.L.	$\Delta\delta_{\text{C1}}$	$\Delta\delta_{\text{C3}}$																											
Bu <sub>2</sub> BOTf	+0.1	+2.2																											
Me <sub>3</sub> Al	+12.1	+6.4																											

Le fort déblindage du carbonyle ( $\Delta\delta_{\text{C1}}$ ) en présence de Me<sub>3</sub>Al indique une activation importante de l'ester, alors que l'effet est plutôt négligeable avec Bu<sub>2</sub>BOTf (Schéma 5.3). Quant au déplacement du carbone portant le groupement alkoxy ( $\Delta\delta_{\text{C3}}$ ), il a été noté qu'un déblindage plus important était mesuré en présence d'un aluminate relativement au borinate. Malheureusement, cette étude n'a toutefois pas permis de vérifier si la formation d'un complexe pseudo-exocyclique (Schéma 5.2, **II**) par le borinate était impliqué pour **5.6**, puisque le déplacement en C5 n'a pu être clairement assigné.<sup>242</sup>

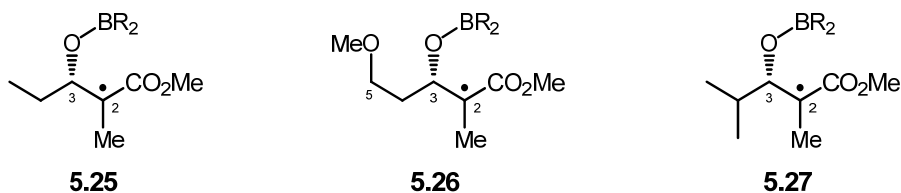
Par ailleurs, il est important de rappeler que l'analyse effectuée au niveau des précurseurs n'est toutefois pas garante des complexes présents au niveau du radical à l'état fondamental ou encore lors de la réduction radicalaire. Bien que la formation d'un complexe de type endocyclique (**III**) soit suggérée au niveau du bromure avec l'aluminate, il est possible que d'autres conformations soient également peuplées pour expliquer la formation sélective du produit 2,3-*syn*. De plus, l'identification de l'état de transition minoritaire (dans le cas du Me<sub>3</sub>Al, l'É.T. *pro-anti*) est également importante afin de justifier la forte différence d'énergie ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) entre la paire d'É.T. Quant aux intermédiaires borinates, les résultats suggèrent que la formation d'un complexe exocyclique n'est pas nécessairement impliquée lorsque le groupement alkoxy en C5 est protégé pour justifier la formation préférentielle du produit 2,3-*anti*.

En se basant sur ces résultats expérimentaux, nous avons donc voulu investiguer par DFT les intermédiaires radicalaires issus d'un traitement avec un acide de Lewis, afin de fournir une meilleure compréhension des conformations adoptées lors du transfert d'hydrogène radicalaire.

## 5.4. Étude des intermédiaires radicalaires diéthylborinates

La formation de motifs dialkylborinates ( $\text{Alk}_2\text{B-OR}$ ) est un sujet largement étudié, principalement au niveau de la formation d'énolates impliqués lors de la réaction d'aldolisation.<sup>241</sup> Il est généralement accepté que l'excellent contrôle de la stéréochimie, obtenu lors de la condensation aldol, proviendrait d'une réaction sous contrôle cinétique impliquant des états de transition fortement ordonnés,<sup>30c</sup> tels que modélisés par DFT.<sup>48</sup> En ce qui concerne notre étude (Schéma 5.4), nous nous sommes intéressés à l'évaluation des intermédiaires radicalaires diéthylborinate\* ( $\text{Et}_2\text{B-OR}$ ) portant en C3 une chaîne éthyle (**5.25**), une chaîne secondaire fonctionnalisée (**5.26**) ainsi qu'une chaîne isopropyle (**5.27**).

**Schéma 5.4** : Intermédiaires radicalaires borinates considérés pour l'analyse DFT



### 5.4.1. Intermédiaire portant une chaîne éthyle en C3 (**5.25**)

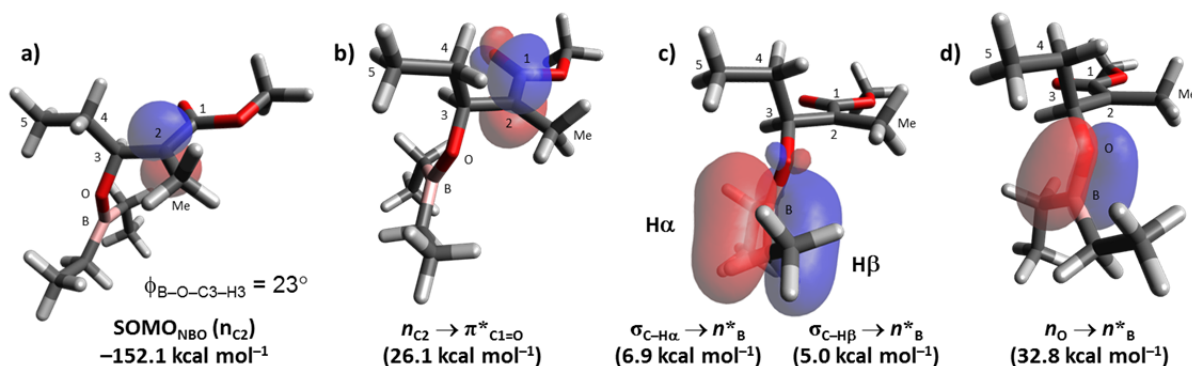
L'analyse DFT de l'intermédiaire radicalaire **5.25** (issu du précurseur **5.4**; Tableau 5.1, entrée 2) n'a révélé aucune barrière énergétique importante à l'état fondamental.<sup>†</sup> Par ailleurs, la conformation identifiée comme étant celle de plus basse énergie (Figure 5.1a) est très similaire à celle adoptée par son analogue éther méthylique **4.13** (cf. section 4.11), à l'exception d'un l'angle dièdre C3–O plus petit (23° pour **5.25** vs 47° pour **4.13-1**).<sup>‡</sup>

\* Des sélectivités comparables sont généralement obtenues indépendamment du réactif  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  ou  $\text{Et}_2\text{BOTf}$  employée comme acide de Lewis avec DIEA lors de la réduction radicalaire.<sup>133b</sup>

† L'analyse des barrières d'isomérisation *E-Z* et des différents rotamères est présentée à l'Annexe D.

‡ À l'état fondamental, un intermédiaire d'énergie plus élevée (relativement à la conformation **5.25-E**, Figure 5.2), impliquant une complexation avec l'ester, a également été identifié.

**Figure 5.1** : Représentation des interactions importantes entre les orbitales naturelles à l'état fondamental pour l'intermédiaire borinate **5.25** selon l'analyse NBO



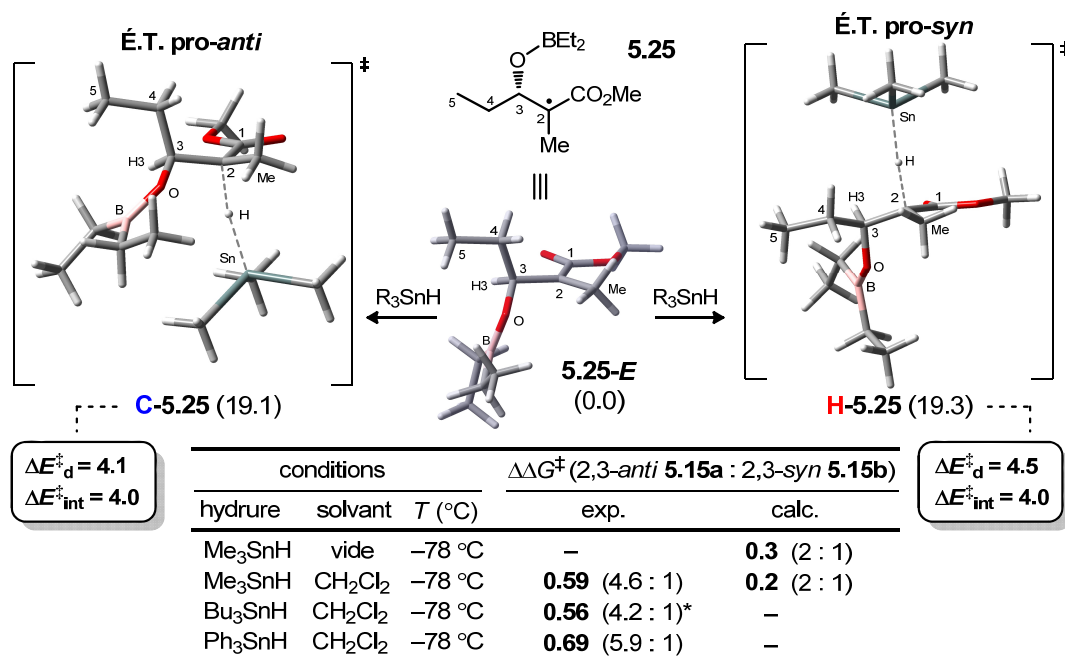
D'un point de vue des interactions entre orbitales naturelles pour **5.25**, l'analyse NBO indique toujours la présence d'une forte stabilisation entre la SOMO et le carbonyle (26.1 kcal mol<sup>-1</sup> en  $\alpha$ , Figure 5.1b), ainsi qu'une donation du radical dans l'antiliante du lien C3–O ( $n_{\text{C2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-O}} = 3.5$  kcal mol<sup>-1</sup> pour les orbitales de spin  $\alpha$ ).<sup>\*</sup> Le fait que cette dernière soit comparable à la valeur calculée dans le cas de la chaîne éther méthylique **4.13** ( $n_{\text{C2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-O}} = 3.4$  kcal mol<sup>-1</sup>) suggère que la présence du borinate n'augmente pas significativement la polarisation du lien C3–O et confère un caractère électroattracteur comparable à un groupement méthoxy. L'évaluation des orbitales naturelles permet également d'identifier que l'orbitale vacante du bore ( $n^*_{\text{B}}$ ) possède un caractère pur  $p_z$  et que celle-ci interagit avec les protons méthylènes H $\alpha$  et H $\beta$  des chaîne éthyles du borinate (Figure 5.1c). Cependant, une stabilisation nettement plus importante provient de l'hyperconjugaison avec la paire d'électron de l'oxygène ( $n_{\text{O}} \rightarrow n^*_{\text{B}}$ , Figure 5.1d). Cette contribution est possiblement à l'origine de la conformation trigonale-planaire adoptée par le bore, ainsi que du lien O–B plus court (1.36 Å) relativement à la liaison O–C4' calculée pour **4.13** (1.40 Å). Par ailleurs, il est intéressant de noter que la conformation calculée par DFT ainsi que les longueurs de liens sont conformes aux données cristallographiques d'un composé borinate analogue (O–B = 1.37 Å),<sup>244</sup> ce qui suggère que les calculs DFT au niveau BHandHLYP/TZVP permettent une représentation adéquate de ce type de composés.

<sup>\*</sup> Cette interaction n'est pas représentée à la Figure 5.1.



Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude des états de transition pro-*anti* et pro-*syn* en présence de Me<sub>3</sub>SnH selon les modèles d'É.T. décalés (Figure 4.10) pour l'intermédiaire diéthylborinate **5.25**. Toutes les conformations des chaînes acycliques ont été considérées, mais seulement celles d'intérêt sont représentées à la Figure 5.2.

**Figure 5.2 :** États de transition identifiés pour l'intermédiaire diéthylborinate portant une chaîne éthyle en C3 (**5.25**)

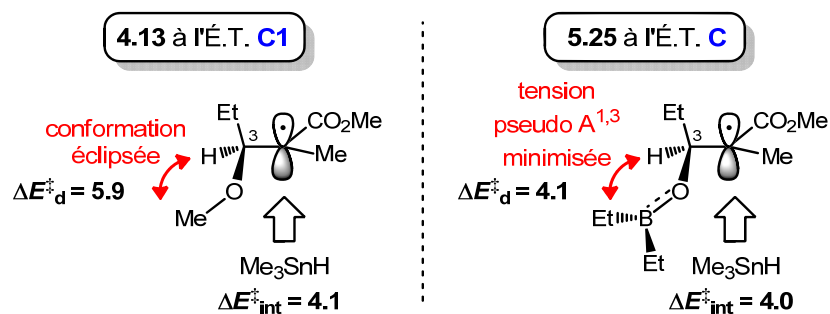


\* Tableau 5.1, entrée 2

À son état pro-*anti* de plus basse énergie (É.T. **C-5.25**, Figure 5.2), la conformation de l'intermédiaire diéthylborinate est comparable à la conformation adoptée pour l'intermédiaire éther méthylique **4.13** à l'É.T. pro-*anti* **C1** (Figure 4.17). Dans le cas du borinate **5.25** cependant, le positionnement de la chaîne éclipsant le proton en C3 requiert un moindre coût énergétique à l'état pro-*anti*, tel qu'indiqué par la valeur calculée de  $\Delta E_d^\ddagger$  moins élevée pour l'É.T. **C-5.25** (Figure 5.2, 4.1 kcal mol<sup>-1</sup>) en comparaison à **C1-4.13** (5.9 kcal mol<sup>-1</sup>; Tableau 4.1, entrée 5). Il est donc possible que la conformation planaire adoptée par le bore puisse permettre une minimisation de la tension pseudo allylique-1,3 entre une chaîne alkyle du bore et le centre stéréogène en position C3, et ainsi expliquer l'énergie plus faible de l'É.T. pro-*anti* par rapport à son état fondamental

(Schéma 5.5).<sup>\*</sup> En effet, il est intéressant de constater que cette variation de l'énergie, pour les deux É.T. comparés **C1-4.13** et **C-5.25**, ne semble pas provenir d'une modification de l'encombrement provoqué par l'hydrure, tel que suggéré par des valeurs  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$  similaires, respectivement 4.1 et 4.0 kcal mol<sup>-1</sup>.

**Schéma 5.5** : Représentation des intermédiaires radicalaires **4.13** (OMe) et **5.25** (OBEt<sub>2</sub>) dans leur conformation à l'É.T. pro-*anti* C avec leur valeurs respectives  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  et  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$



À l'état pro-*syn* de plus basse énergie (É.T. **H**, Figure 5.2), le positionnement coplanaire du lien B–O avec le proton H3 demeure la conformation de plus basse énergie préférée par l'intermédiaire **5.25**. Celle-ci offre également une énergie de distorsion moins élevée (4.5 kcal mol<sup>-1</sup>) par rapport au groupement méthoxy **4.13** à l'É.T. **H** (5.7 kcal mol<sup>-1</sup>; Tableau 4.1, entrée 7). La différence entre les valeurs  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  est toutefois moins importante que pour les états pro-*anti* C, possiblement causée par le positionnement gauche du groupement éther méthylique avec l'ester (Figure 4.17; É.T. **H1-4.13**, lien C2–C3–O–C4').

La différence d'énergie  $\Delta\Delta G^{\ddagger}$  entre les états de transition prédit cependant une sélectivité inférieure aux valeurs expérimentales. Nous avons donc voulu confirmer que cette dichotomie n'était pas due à une modélisation biaisée de l'hydrure par Me<sub>3</sub>SnH, bien que ce modèle semble adéquat pour justifier les sélectivités expérimentales des autres substrats décrits jusqu'à présent. La réduction du substrat **5.4a,b** effectuée à –78 °C avec Me<sub>3</sub>SnH n'a toutefois pas mené à une variation significative de la sélectivité

<sup>\*</sup> L'état de transition **C1-4.13** est situé à 20.1 kcal mol<sup>-1</sup> par rapport à son état fondamental **4.13**, relativement à l'état **C-5.25** qui est situé à 19.0 kcal mol<sup>-1</sup>.

(Figure 5.2, 4.6 : 1) par rapport au ratio obtenu avec  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (4.2 : 1). Néanmoins, une légère augmentation a été constatée lorsqu'un hydrure plus encombré était employé ( $\text{Ph}_3\text{SnH}$ , 5.9 : 1). Ce dernier résultat incite donc à la prudence quant à l'extrapolation des analyses DFT pour d'autres systèmes où un réactif plus volumineux serait en jeu. Dans le cas présent, il est toutefois difficile de justifier cette variation de sélectivité, en fonction des conformations présentées à la Figure 5.2, en supposant que le terme de distorsion ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) soit indépendant de l'encombrement de l'hydrure. En effet, une augmentation de la taille de l'hydrure devrait en principe coïncider avec une diminution de la sélectivité compte tenu d'une interaction plus importante dans l'É.T. **C** que pour l'É.T. **H**, où la chaîne borinate peut causer un certain encombrement stérique. Alternativement, il est possible que d'autres états de transition, différents de ceux proposés à la Figure 5.2, soient également impliqués et expliquent l'issue de la diastéréosélectivité.

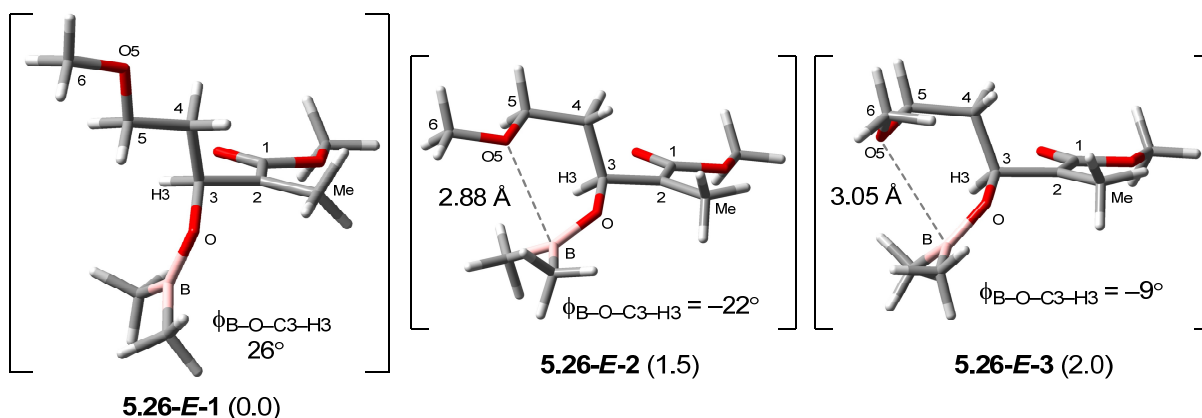
Sur la base de l'analyse DFT du système **5.25**, il est possible de suggérer que l'utilisation d'un borinate comme groupement protecteur en position C3 mène à une augmentation du ratio 2,3-*anti*, relativement au système éther méthylique correspondant (**4.13**), en fonction du biais conformationnel imposé par le groupement borinate. Selon la décomposition de l'énergie d'activation, nous pouvons suggérer que cette hausse de sélectivité soit due à la diminution plus importante de l'énergie de distorsion associée à l'état pro-*anti* **C** que pour l'état pro-*syn* **H**. Cependant, nous étions toujours intéressés à évaluer si la présence d'une fonction borinate pouvait mener à un complexe de type exocyclique (Schéma 5.2, **II**).

#### **5.4.2. Intermédiaire portant une chaîne secondaire en C3 pourvu d'un groupement OMe en C5 (5.26)**

Il a été observé expérimentalement que la présence d'une chaîne en C3, possédant un groupement alkoxy en C5 (**5.6**), permettait d'obtenir de meilleures sélectivités 2,3-*anti* (9 : 1; Tableau 5.1, entrée 4) que la réduction de substrats borinates dotés d'une chaîne éthyle tel que **5.4** (4.2 : 1; entrée 2). Afin de vérifier si l'hypothèse selon laquelle la formation d'un complexe de type exocyclique pouvait être responsable de cette hausse,

l'intermédiaire radicalaire **5.26** a été évalué en modélisant le groupement OBn du substrat **5.6** en C5 par un OMe. En considérant toutes les conformations possibles pour **5.26** à partir de celle de plus basse énergie (**5.26-E-1**), deux structures ont été identifiées à l'état fondamental positionnant le groupement OMe en vicinité du bore (**5.26-E-2** et **5.26-E-3**) telles que représentées à la Figure 5.3.

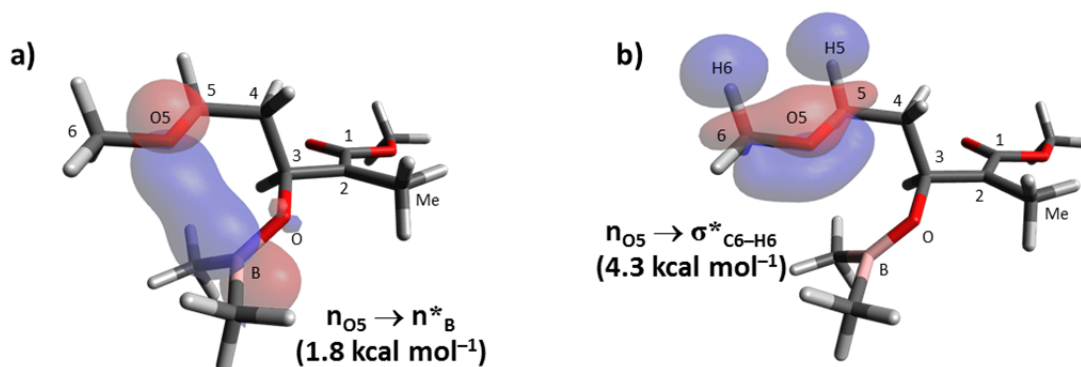
**Figure 5.3** : Conformations de l'intermédiaire radicalaire **5.26** à l'état fondamental



Ces deux conformations (**5.26-E-2** et **5.26-E-3**) suggèrent une interaction avec le borinate, telle que notée par un angle dièdre O–C3 plus faible que pour **5.26-E-1** et un positionnement de la paire d'électrons de l'oxygène en C5 alignée avec l'orientation de l'orbitale vacante  $p_z$  du bore. L'énergie légèrement plus élevée pour la conformation **5.26-E-3** peut être attribuée à l'interaction gauche additionnelle\* entre le groupement méthoxy et C4 (C6–O5–C5–C4). L'analyse NBO de la conformation **5.26-E-2** indique que l'interaction entre O5 et le bore n'est néanmoins pas significative (1.8 kcal mol<sup>-1</sup>, Figure 5.4a) compte tenu de la distance calculée suffisamment grande entre les deux atomes. En effet, la stabilisation apportée par chacune des paires libres de O5 dans l'orbitale vide du bore ( $n_O \rightarrow n^*_B$ ) est nettement moins importante que l'hyperconjugaison dans les antiliantes C–H antipériplanaires en proximité (~4.6 kcal mol<sup>-1</sup>, Figure 5.4b).

\* Les conformations **5.26-E-2** et **5.26-E-3** possèdent toutes deux une interaction gauche (O5–C5–C4–C3).

**Figure 5.4 :** Analyse NBO de la conformation de l'intermédiaire **5.26-E-2** à l'état fondamental

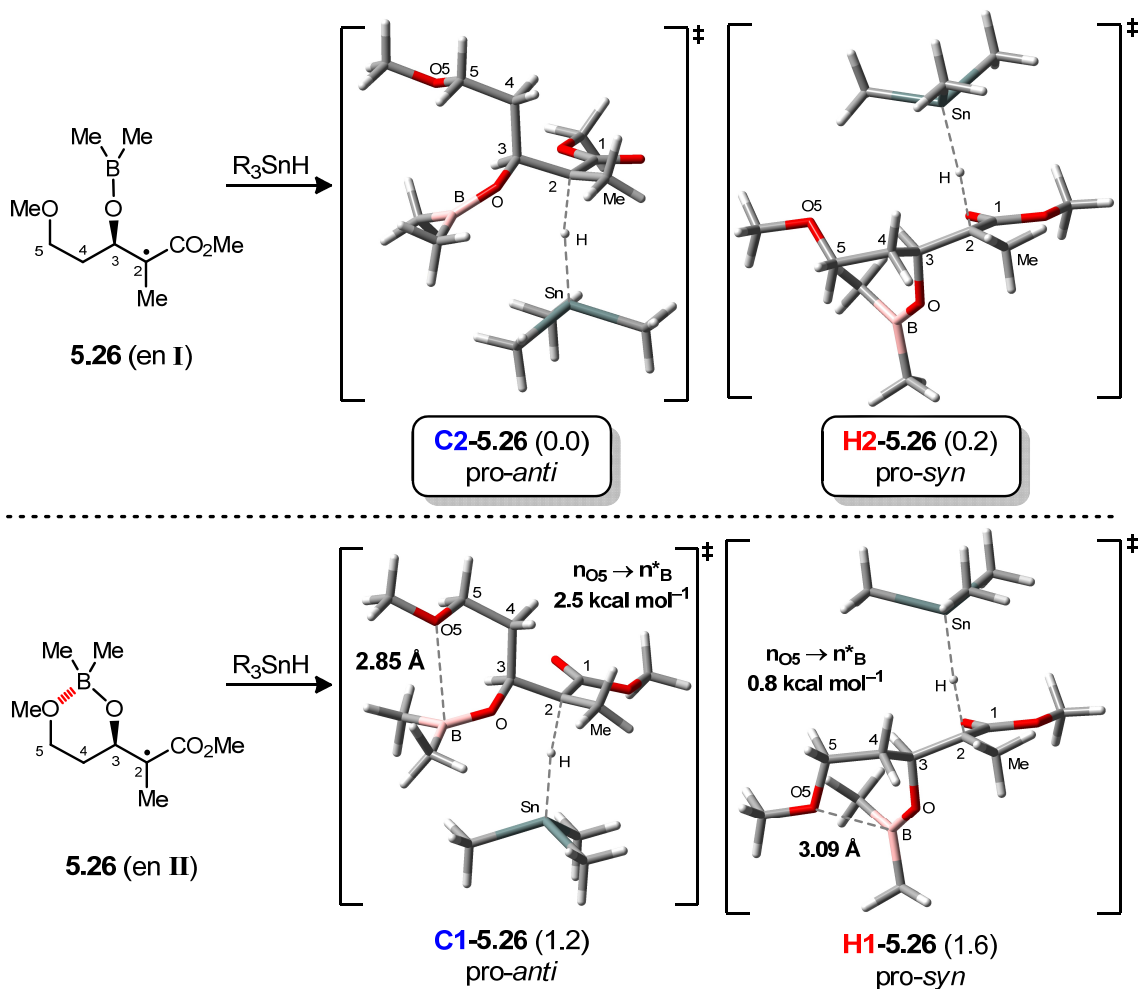


Transposée à l'état de transition *pro-anti*, la conformation de basse énergie (É.T. **C1-5.26**) révèle une distance légèrement plus courte entre O5 et B (2.85 Å, Figure 5.5) relativement à son état fondamental comparable **5.26-E-2** (2.88 Å, Figure 5.3). De plus, une faible augmentation de l'interaction  $n_O \rightarrow n^*_B$  (2.5 kcal mol<sup>-1</sup>) est notée pour les paires d'électrons libres de O5. La stabilisation associée au positionnement proximal de O5 et B n'est toutefois pas suffisante pour permettre à cette conformation d'être celle de plus basse énergie (Figure 5.5). En effet, l'É.T. **C2-5.26** (plus bas de 1.2 kcal mol<sup>-1</sup>) favorise un positionnement plus éloigné du groupement O5. Quant aux états *pro-syn* de basse énergie, le constat est similaire et révèle que la conformation favorisée **H2-5.26** est celle où O5 et B ne sont pas en proximité. Bien que la différence d'énergie  $\Delta\Delta G^\ddagger$  ne corrèle pas directement avec le ratio expérimental pour la série benzyloxy (Tableau 5.1, entrée 4),\* cette étude de modélisation par DFT suggère qu'une complexation du bore avec un oxygène mimant l'effet exocyclique n'est probablement pas en cause pour expliquer la sélectivité des intermédiaires borinates présentant un groupement alkoxy en position C5.†

\* Une différence d'énergie  $\Delta\Delta G^\ddagger$  de 0.2 kcal mol<sup>-1</sup> devrait correspondre à un ratio de 2 : 1 à -78 °C en faveur du produit 2,3-*anti* selon l'équation (4.14).

† L'analyse des É.T. pour l'intermédiaire **5.26** portant un groupement diéthylborinate (BEt<sub>2</sub>) a révélé des conformations identiques à celles présentées à la Figure 5.5 (BMe<sub>2</sub>), et un  $\Delta\Delta G^\ddagger$  de 0.4 kcal mol<sup>-1</sup> (ratio 3 : 1) en faveur du produit 2,3-*anti*.

**Figure 5.5** : États de transition pro-*anti* et pro-*syn* pour l'intermédiaire diéthylborinate **5.26** dans une conformation acyclique (I) ou mimant l'effet exocyclique (II)

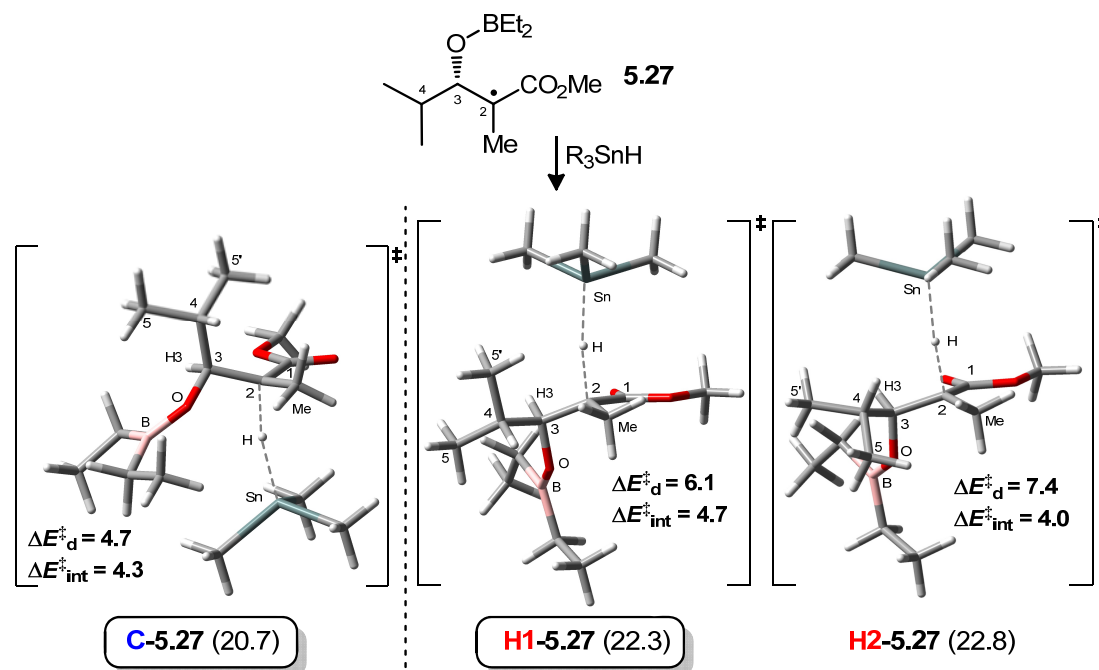


En se basant sur les analyses précédentes, il est probable que la hausse de sélectivité observée entre un groupement éthyle en C3 (Tableau 5.1, entrée 2), relativement à une chaîne secondaire fonctionnalisée (OBn, entrée 4; OTBDPS, entrée 9), puisse davantage être causée par une déstabilisation plus importante dans l'É.T. pro-*syn*, soit par une interaction avec l'hydruire ( $\Delta E_{int}^\ddagger$ ) et/ou par une hausse du coût conformationnel ( $\Delta E_d^\ddagger$ ).

### 5.4.3. Intermédiaire portant une chaîne isopropyle en C3 (5.27)

Nous avons finalement étudié le motif borinate **5.27** présentant une chaîne isopropyle en position C3. Les résultats de l'analyse DFT des états de transition sont présentés à la Figure 5.6.

**Figure 5.6 :** États de transition pro-*anti* et pro-*syn* pour l'intermédiaire diéthylborinate **5.27** chaîne isopropyle en position C3



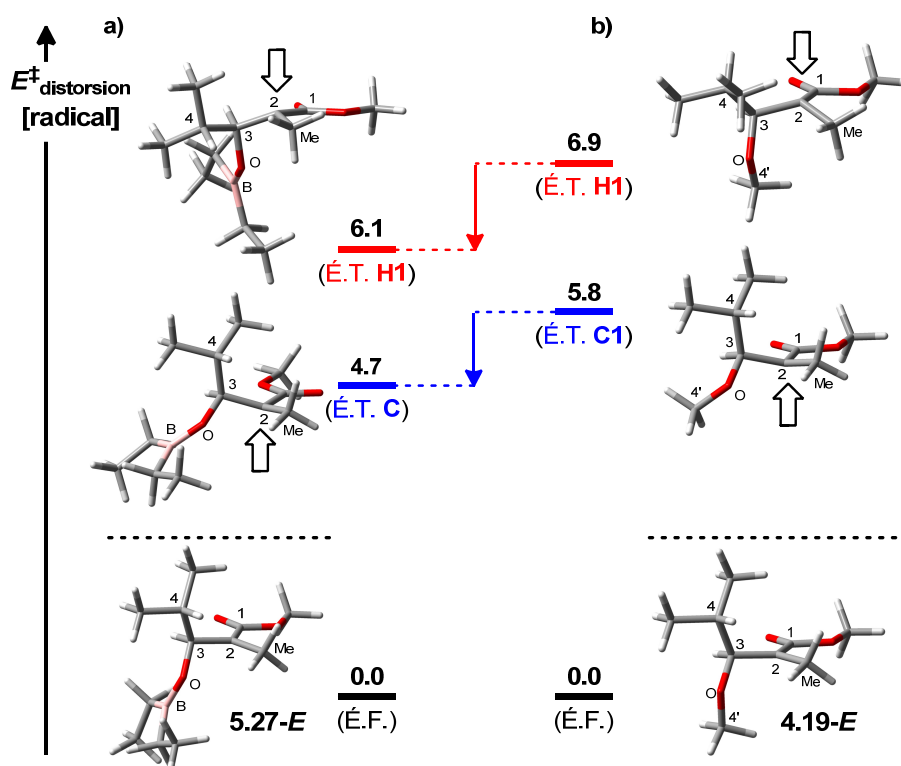
conditions à $-78^{\circ}\text{C}$	$\Delta\Delta G^{\ddagger}$ (2,3- <i>anti</i> <b>5.24a</b> : 2,3- <i>syn</i> <b>5.24b</b> )	
	exp.*	calc.
vide	–	<b>1.6</b> (>60 : 1)
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	> <b>1.2</b> (>20 : 1)	<b>1.7</b> (>80 : 1)

\* Tableau 5.1, entrée 13

L'analyse des états de transition pour l'intermédiaire radicalaire **5.27** a révélé que la conformation à l'état de transition est similaire à celle adoptée par le substrat portant un groupement méthoxy (É.T. **C1-4.19**, Figure 4.18). Le positionnement du proton H3 quasi-coplanaire avec la liaison O–B ( $\phi_{\text{B-O-C3-H3}} = -5^{\circ}$ ) a un coût énergétique  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  moindre, possiblement dû à une minimisation de la tension pseudo allylique-1,3 tel que décrit précédemment pour le substrat borinate **5.25** portant une chaîne C3-éthyle

(Schéma 5.5). À l'état *pro-syn*, les deux rotamères de la chaîne *iPr* sont suffisamment proches en énergie pour que les deux conformations soient envisageables (**H1** et **H2**), dépendamment si un groupement méthyle (C5') est dans la trajectoire de l'hydrure (**H1**,  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger} = 4.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) ou non (**H2**,  $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger} = 4.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Cette dernière conformation présente toutefois une forte répulsion de type *syn*-pentane avec le méthyle en C2 (C5–C4–C3–C2–Me), se traduisant par une énergie de distorsion  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  plus élevée que pour **H1** (7.4 vs 6.1 kcal mol<sup>-1</sup>). Cependant, les deux conformations *pro-syn* **H1** et **H2** présentent un ensemble d'interactions suffisamment déstabilisantes pour induire une différence d'énergie  $\Delta\Delta G^{\ddagger}$  significative avec l'état *pro-anti* **C** et justifier les excellentes sélectivités. En comparaison avec le substrat éther méthylique analogue **24c**, la présence du borinate permet de diminuer de façon comparable l'énergie de distorsion  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  associée pour la paire d'É.T. **C** et **H** (Figure 5.7).

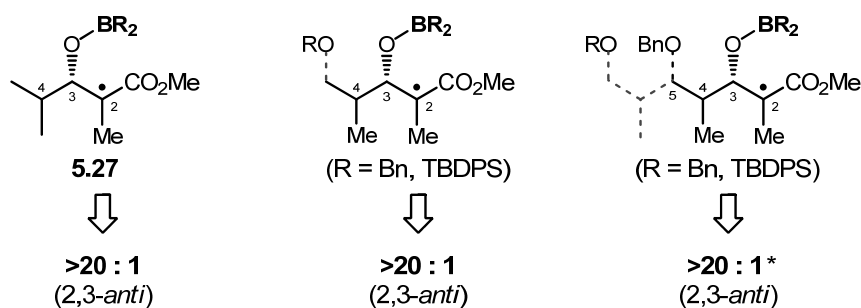
**Figure 5.7** : Variation de l'énergie de distorsion  $\Delta E_{\text{d}}^{\ddagger}$  aux états de transition de basses énergies *pro-anti* (É.T. **C**) et *pro-syn* (É.T. **H**) pour les substrats a) **5.27** et b) **4.19**





En extrapolant cette analyse aux motifs borinates issus d'un précurseur de type propionate, tel que présenté au Tableau 2.4 pour une stéréochimie 3,4-*syn* (entrée 4) et 3,4-*anti* (entrée 7), il est raisonnable d'avancer que l'encombrement stérique occasionné par la présence du méthyle en position C4 soit la cause principale des excellentes sélectivités obtenues pour presque la totalité des motifs polypropionates.<sup>120b</sup> En effet, la différence d'énergie entre la paire d'états de transition pro-*anti* et pro-*syn* demeure suffisamment importante, et ce peu importe la stéréochimie des centres éloignés du radical en C2 (Schéma 5.6).\*

**Schéma 5.6 :** Origine de la sélectivité 2,3-*anti* lors de la réduction radicalaire de motifs propionates en présence d'un dialkylborinate



#### 5.4.4. Conclusions préliminaires des intermédiaires borinates

L'étude des différents intermédiaires diéthylborinates par DFT a permis de révéler d'importantes différences structurelles associées essentiellement à la conformation trigonale planaire adoptée par le bore. De plus, l'étude d'un substrat modèle portant une chaîne secondaire fonctionnalisée par un groupement alkoxy en position C5 a permis de fournir des évidences computationnelles que l'augmentation de sélectivité ne serait vraisemblablement pas liée à la formation d'un complexe de type exocyclique, mais plutôt à la diminution de l'énergie de distorsion ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) associée aux conformations des É.T. En d'autres termes, l'étude de modélisation suggère que l'induction de la stéréochimie des motifs borinates découlerait possiblement d'un principe de stéréosélection acyclique au même titre que lorsqu'un groupement éther méthylique est employé.

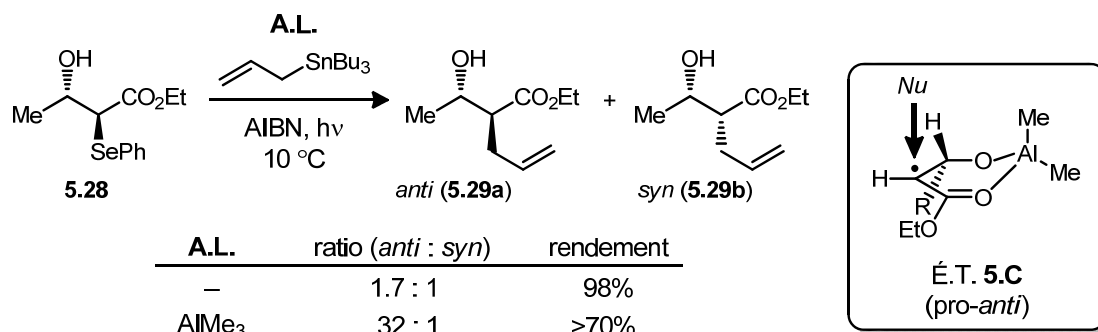
\* Le seul motif ne conduisant pas à de bons ratios 2,3-*anti* lors de la réduction radicalaire en présence de Bu<sub>2</sub>BOTf-DIEA est le précurseur bromé de relation 3,4-*syn*; 4,5-*anti*; 5,6-*syn* (R = Bn ou TBDPS).<sup>120b</sup>

### 5.5. Étude des intermédiaires radicalaires diméthylaluminates

Les résultats encourageants obtenus suite à l'étude des intermédiaires borinates nous ont incité à considérer une étude DFT de la réduction de systèmes radicalaires en présence d'acide de Lewis d'aluminium.<sup>245</sup> Lors de la réduction de motifs  $\beta$ -hydroxy esters, il a été observé que d'excellentes sélectivités 2,3-*syn* étaient obtenues suite à un pré-traitement avec  $\text{Me}_3\text{Al}$  (Tableau 2.4, entrées 6 et 10).<sup>120</sup>

D'un point de vue plus général, les alkylmétaux du Groupe 13 mènent à la formation d'un complexe alcool (ROH) – acide de Lewis qui décompose rapidement par une réaction d'élimination–condensation pour libérer du méthane et générer un intermédiaire alkoxyde d'aluminium RO–AlMe<sub>2</sub> (ou RO–AlMeCl). Bien que ces espèces peuvent se retrouver en solution sous un mélange complexe d'agrégats, il est suggéré que l'encombrement stérique de la chaîne R (i.e. substituant de l'alcool) joue un rôle important sur la nature des espèces diméthylaluminates présentes en solution.<sup>246</sup>

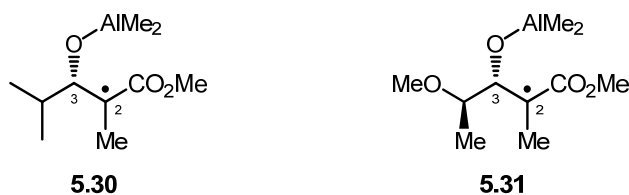
Tel que mentionné précédemment, notre groupe a proposé la présence d'un complexe bidentate par le magnésium pour contrôler l'issue stéréochimique de la réaction radicalaire sous contrôle endocyclique (Schéma 5.1).<sup>131</sup> Au même registre, le groupe de Renaud s'est intéressé à l'étude de complexes d'aluminium lors de la réaction d'allylation à partir d'un précurseur radicalaire  $\beta$ -hydroxy ester **5.28** (Schéma 5.7).<sup>247</sup> Afin de rationaliser les excellentes sélectivités *anti* (**5.29a**) en présence de  $\text{Me}_3\text{Al}$ , un modèle d'état de transition cyclique a été proposé (É.T. **5.C**), impliquant une complexation d'un aluminate avec le carbonyle de l'ester. Ce modèle, similaire à celui proposé pour l'alkylation d'énolates de  $\beta$ -hydroxy esters,<sup>248</sup> suggère que le réactif soit préférentiellement livré sur la face opposée au groupement R pour mener au produit majoritaire *anti*.

Schéma 5.7 : Alkylation radicalaire en présence de Me<sub>3</sub>Al rapportée par Renaud *et al.*<sup>247</sup>

Par une étude computationnelle, nous souhaitons améliorer le modèle actuel de l'effet endocyclique qui permet de rationaliser les sélectivités 2,3-*syn* obtenues lors de la réduction de motifs β-hydroxy α-méthyle ester en présence d'un alcoolate d'aluminium. Au niveau du précurseur radicalaire, les expériences RMN suggèrent que la formation d'un complexe d'aluminium est possible (*vide supra*). Ce complexe doit cependant être maintenu suite à l'initiation radicalaire afin de permettre la livraison du réactif sur la face la moins encombrée. Nous étions également intéressés à évaluer les différentes conformations de cycle pouvant être adoptées par le complexe, ainsi que la nature de l'état de transition minoritaire qui est tout aussi important afin de justifier le degré de sélectivité élevé de nos réactions.

De façon comparable à l'analyse effectuée sur les motifs diéthylborinates (cf. section 5.4), nous avons considéré d'abord l'intermédiaire radicalaire modèle *i*Pr **5.30** (Schéma 5.8), avant de pousser l'analyse sur les systèmes portant un groupement OMe en position C4 (**5.31**) en tant que substitut d'un benzyle éther. Une méthodologie de calcul identique a été appliquée aux différents intermédiaires radicalaires représentés au Schéma 5.8, en considérant l'ensemble de base TZVP pour représenter les orbitales de l'aluminium.

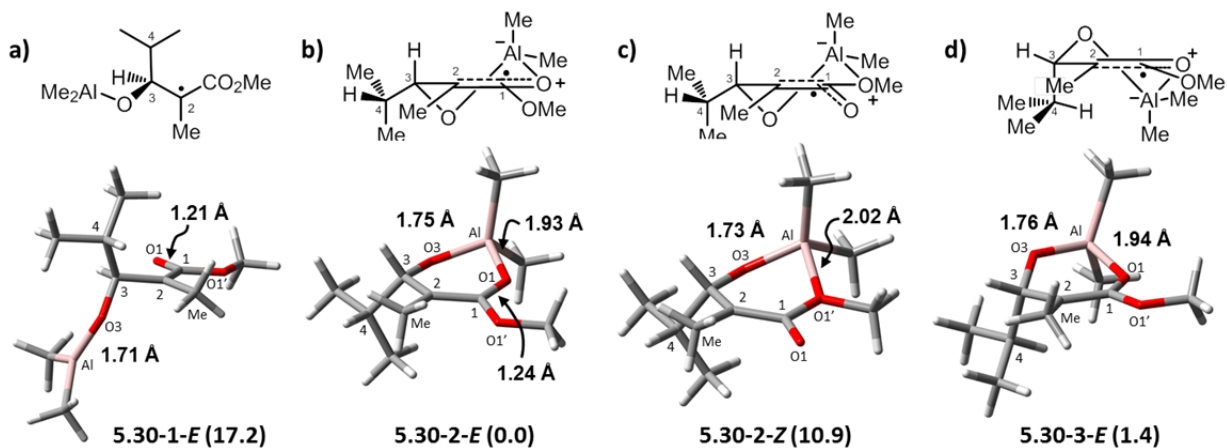
Schéma 5.8 : Intermédiaires radicalaires aluminates considérés pour l'analyse DFT



### 5.5.1. Étude de l'intermédiaire aluminate *iPr* (5.30)

L'évaluation de l'intermédiaire **5.30** à l'état fondamental a révélé qu'une espèce acyclique trigonale planaire, s'apparentant au borinate, est possible (**5.30-1-E**, Figure 5.8a). Néanmoins, cette espèce se trouve fortement défavorisée d'un point de vue énergétique en comparaison des différentes conformations impliquant la formation d'un chélate avec l'ester (Figure 5.8b–d).

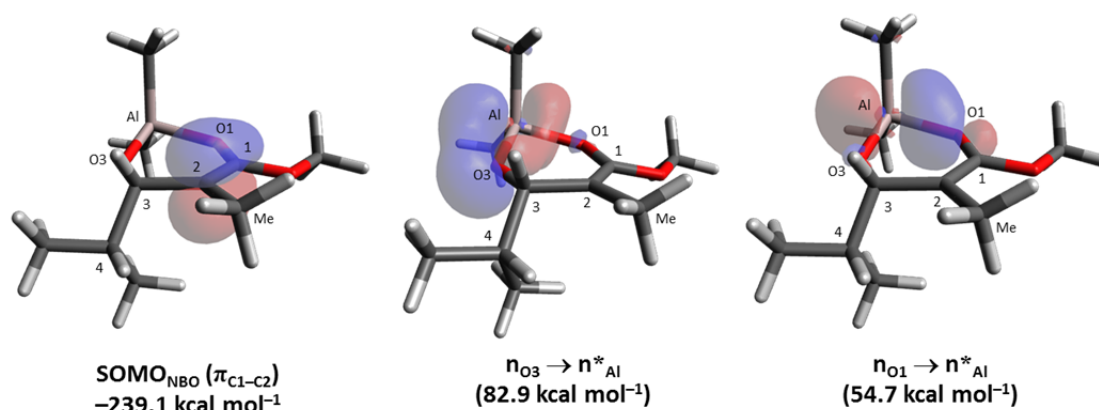
**Figure 5.8.** Énergies libres de Gibbs relatives ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) dans le DCM des états fondamentaux pour l'intermédiaire radicalaire **5.30**



Le positionnement planaire adopté par l'ester et le centre C2 suite à la délocalisation mène à des conformères cycliques à 6 chaînons de type demi-chaises. La structure minimisant la tension pseudo-allylique-1,2 (**5.30-3-E**) entre le C2-Me et le proton en C3 n'est toutefois pas la conformation de plus basse énergie, possiblement dû à la répulsion stérique engendrée par la chaîne *iPr* pseudo-axiale et un substituant méthyle de l'aluminate. Cette déstabilisation est toutefois évitée en positionnant le groupement *iPr* pseudo-équatorial (**5.30-2-E**), mais requiert une conformation gauche des protons en C3 et C4 afin d'éviter un encombrement stérique avec le C2-Me. Nous avons également voulu savoir s'il y avait une interaction possible avec l'atome d'aluminium et le groupement méthoxy de l'ester advenant une forme *Z*-énol radical (**5.30-2-Z**). Or, l'aluminate semble favoriser une chélation avec une paire libre du carbonyle, et ce pour l'ensemble des conformations de type demi-chaises évaluées. En effet, ces conformations

présentent une énergie environ 10 kcal mol<sup>-1</sup> plus basse par rapport à une complexation avec le groupement méthoxy de l'ester. Puisque la barrière d'énergie nécessaire à l'isomérisation des formes énols radical est comparable à celle mesurée pour l'ensemble des intermédiaires radicalaires, l'équilibre vers la forme isomère (*E*) serait donc favorisé en présence d'un complexe aluminaté.

**Figure 5.9** : Orbitales NBO pour l'intermédiaire **5.30-2-E** à l'état fondamental



L'analyse NBO des différents conformères a révélé une stabilisation importante des orbitales hybridées de l'aluminium ( $n^*_{\text{Al}}$ ) par les paires libres de l'oxygène O3.\* Au niveau du complexe **5.30-2-E** la paire libre située sur l'orbitale  $2p_y$  de O3 présente une contribution négligeable, telle que constatée par une légère augmentation de la longueur de liaison O3–Al entre **5.30-1-E** et **5.30-2-E**, respectivement 1.71 Å et 1.75 (Figure 5.8a,b). Ce sont plutôt les doublets de l'oxygène O1 du carbonyle qui procurent une stabilisation de l'orbitale vacante de l'aluminium dans une proportion plus importante, ce qui a pour effet d'augmenter la longueur de la liaison C=O entre **5.30-1-E** et **5.30-2-E** (Figure 5.8a,b; 1.21 Å vs 1.24 Å). La plus importante conséquence de la formation d'un chélate se situe toutefois au niveau de l'énergie de la SOMO qui se trouve diminuée de façon importante ( $-146.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  pour la conformation acyclique **5.30-1-E**† en comparaison avec  $-239.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  pour **5.30-2-E**, Figure 5.9). Tel qu'anticipé, la

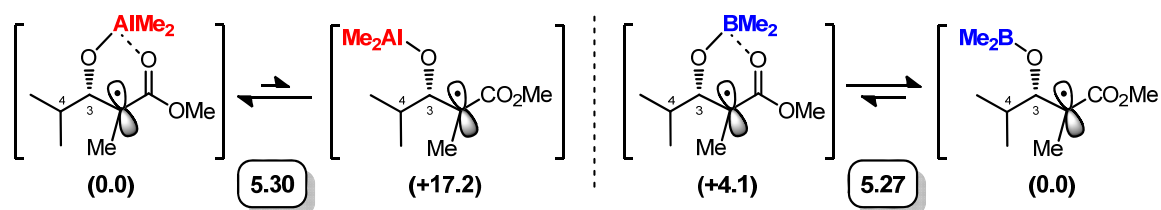
\* Au niveau du complexe acyclique **5.30-1-E**, la stabilisation principale provient d'une interaction entre la paire d'électron localisée sur l'orbitale naturelle  $2p_y$  de O3 et la composante  $3p_y$  du métal.

† La structure et l'énergie de la SOMO pour **5.30-1-E** ne sont pas représentées à la Figure 5.9.

chélation de l'ester par l'aluminate appauvrit davantage la densité électronique en C2, rendant ainsi le radical encore plus électrophile. Il est important toutefois de mentionner qu'il existe d'autres interactions stabilisantes provenant de l'hyperconjugaison par les liaisons Al–Me ( $\sigma$  et  $\sigma^*$ ), bien que celles-ci ne soient pas importantes relativement à celles impliquant les paires d'électrons libres des oxygènes.

Une analyse des différents états fondamentaux pour l'intermédiaire aluminate **5.30** et borinate **5.27** a révélé des différences importantes, possiblement à l'origine de la différence marquée de réactivité entre ces deux espèces (Schéma 5.9). Dans le cas du motif aluminate (**5.30**), la conformation identifiée de plus basse énergie est celle impliquant une complexation du métal avec l'ester, suggérant qu'un complexe endocyclique demeure favorisé après clivage homolytique du précurseur halogéné (cf. Schéma 5.3). Cependant, au niveau de l'intermédiaire borinate (**5.27**), la formation d'un tel complexe reste possible mais n'est pas préférée relativement à une espèce acyclique. De plus, l'analyse des états de transition a révélé que cette conformation acyclique est également impliquée lors du transfert d'hydrogène (Figure 5.6).

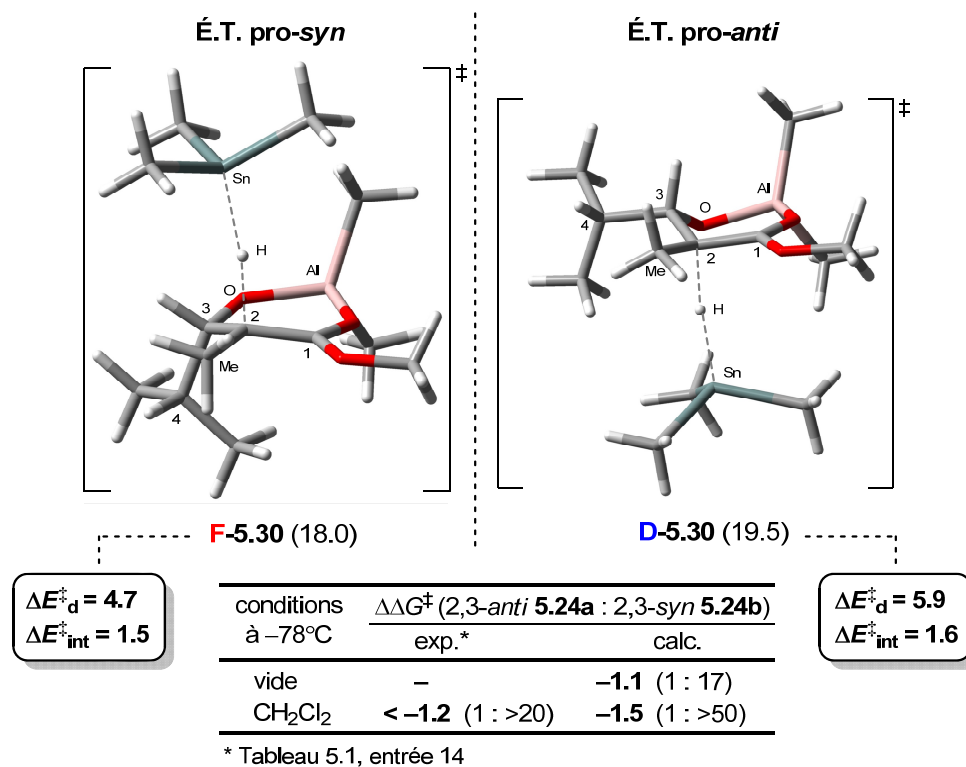
**Schéma 5.9** : Comparaison des intermédiaires radicalaires aluminate **5.30** et borinate **5.27**



L'analyse des états de transition pour le substrat **5.30**, effectuée en considérant toutes les conformations de cycle, a révélé que les structures acycliques n'étaient pas en mesure de mener à un état de transition pouvant être compétitif.\* La Figure 5.10 illustre les principaux états de transition de basses énergies identifiés. Il est intéressant de noter que le biais conformationnel imposé par une chélation de l'ester par l'aluminate positionne désormais la chaîne *iPr* antipériplanaire à l'hydrure dans l'état de transition pro-*syn* **F** ou le proton H3 à l'état pro-*syn* **D**, selon les modèles présentés à la Figure 5.10.

\* L'état de transition acyclique pro-*anti* (É.T. **C-5.30**) a été identifié à 36.1 kcal mol<sup>-1</sup> [vide].

**Figure 5.10** : États de transition pro-*syn* (**F**) et pro-*anti* (**D**) pour l'intermédiaire diméthylaluminaté **5.30** portant une chaîne *iPr* en C3



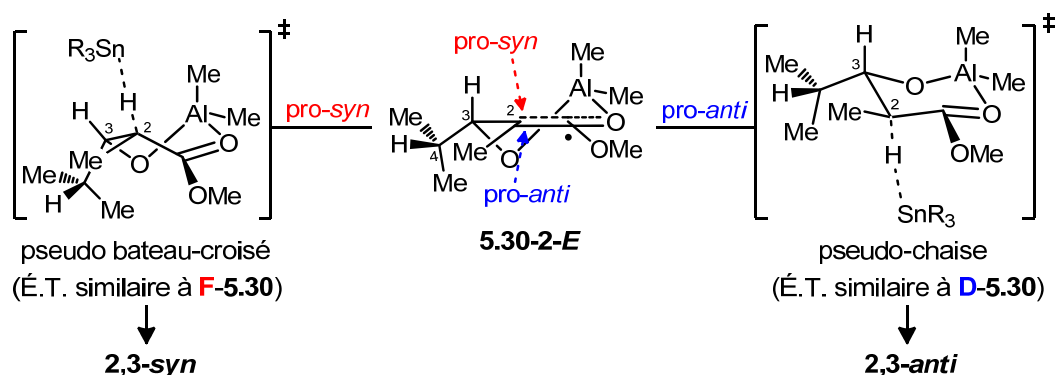
Les calculs DFT ont révélé que l'état de transition de plus basse énergie (É.T. **F-5.30**) menait effectivement à la formation préférentielle du produit 2,3-*syn* par un complexe diméthylaluminaté similaire à la conformation de plus basse énergie identifiée à l'état fondamental (**5.30-2-E**, Figure 5.8b). Par ailleurs, l'É.T. pro-*syn* de plus basse énergie identifié par DFT supporte le modèle proposé initialement pour la formation du produit majoritaire 2,3-*syn* selon l'effet endocyclique (*vide supra*).

Quant à la formation du produit 2,3-*anti*, l'énergie plus élevée de l'É.T. **D-5.30** peut être justifiée par la distorsion plus élevée au niveau du radical ( $\Delta E_d^\ddagger = 5.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) provenant du positionnement presque coplanaire des liaisons C2–Me et C3–C4.\* En prenant en considération les effets de solvant du modèle PCM, une contribution

\* L'autre rotamère de la chaîne *iPr* positionnant le proton dans la trajectoire de l'hydrure (É.T. **D2-5.30**,  $21.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), non représenté à la Figure 5.10 a une interaction diminuée avec l'hydrure ( $\Delta E_d^\ddagger = 1.0$ ), mais souffre d'une énergie de distorsion nettement plus importante ( $\Delta E_d^\ddagger = 9.0$ ).

légèrement plus importante a été calculée pour l'énergie de solvation à l'état **F-5.30**. Cette dernière conduit à une différence d'énergie  $\Delta\Delta G^\ddagger$  suffisante entre la paire d'É.T. pour corroborer la sélectivité observée. Par ailleurs, il est important de noter l'importance de la contribution de l'énergie de distorsion ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) sur la différence d'énergie  $\Delta\Delta G^\ddagger$  issue d'une livraison de l'hydrure selon une trajectoire *pro-syn* ou *pro-anti* sur la conformation **5.30**. En effet, la livraison sur la face supérieure (É.T. **F-5.30**, Figure 5.10) devrait mener à une structure de type pseudo bateau-croisé, qui est généralement considérée comme étant de plus haute énergie selon la règle de Fürst–Plattner.<sup>249</sup> Toutefois, la minimisation des interactions avec l'hydrure force le positionnement presque coplanaire des substituants en C2 et C3, ce qui augmente conséquemment l'énergie de la conformation (i.e.  $\Delta E_d^\ddagger$ ) adoptée pour une livraison sur la face inférieure (É.T. **D-5.30**). Ultiment, cela mène au produit *2,3-anti* selon un intermédiaire de type pseudo-chaîse (Figure 5.11).

**Figure 5.11** : Livraison de  $R_3SnH$  sur les faces *pro-syn* et *pro-anti* de l'intermédiaire radicalaire **5.30-E-2** en conformation demi-chaîse



En somme, l'analyse DFT de l'intermédiaire radicalaire diméthylaluminat **5.30**, portant une chaîne *iPr* en C3, permet de suggérer un modèle d'états de transition en accord avec les sélectivités expérimentales en faveur du produit *2,3-syn* obtenues lors de la réduction radicalaire. Tel que proposé par l'étude du motif borinate analogue (cf. section 5.4.3), l'encombrement de la chaîne vicinale au radical est possiblement la principale cause de la différence d'énergie importante associée à l'effet endocyclique et des excellents ratios observés sur des substrats fonctionnalisés tels que des propionates.

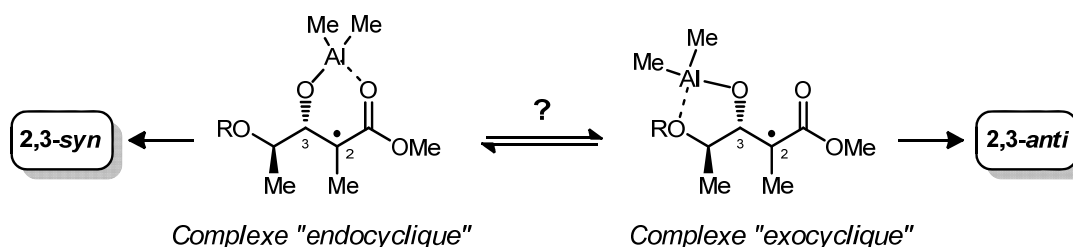


Puisque l'analyse des différentes conformations semble indiquer que la formation d'un complexe d'aluminium est nécessaire afin de diminuer l'énergie du système, nous avons voulu savoir si la présence d'une chaîne fonctionnalisée (i.e. portant un groupement vicinal pouvant être chélaté) pouvait affecter le mode de complexation, et par le fait même, les états de transition impliqués.

### 5.5.2. Étude de l'intermédiaire aluminate $\alpha$ -OMe (5.31)

La réduction radicalaire de précurseurs  $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -alkoxy a d'abord été évaluée par Martin Duplessis.<sup>134</sup> Les résultats de cette étude ont montré que la réduction de précurseurs  $\beta$ -hydroxy esters, possédant une fonction benzyloxy en position C4, conduisent également à d'excellentes sélectivités en faveur du produit 2,3-*syn* lorsque pré-traités par  $\text{Me}_3\text{Al}$  (Tableau 2.4, entrée 10). Sur la base de l'analyse précédente impliquant un motif *iPr* (section 5.5.1), il était envisageable de proposer un état de transition pro-*syn* pouvant également impliquer un complexe endocyclique afin de justifier la formation majoritaire du produit 2,3-*syn* (Schéma 5.10). Cependant, nous voulions vérifier si un complexe de type exocyclique pro-*anti* pouvait être favorisé par la formation d'un chélate à 5 chaînons.

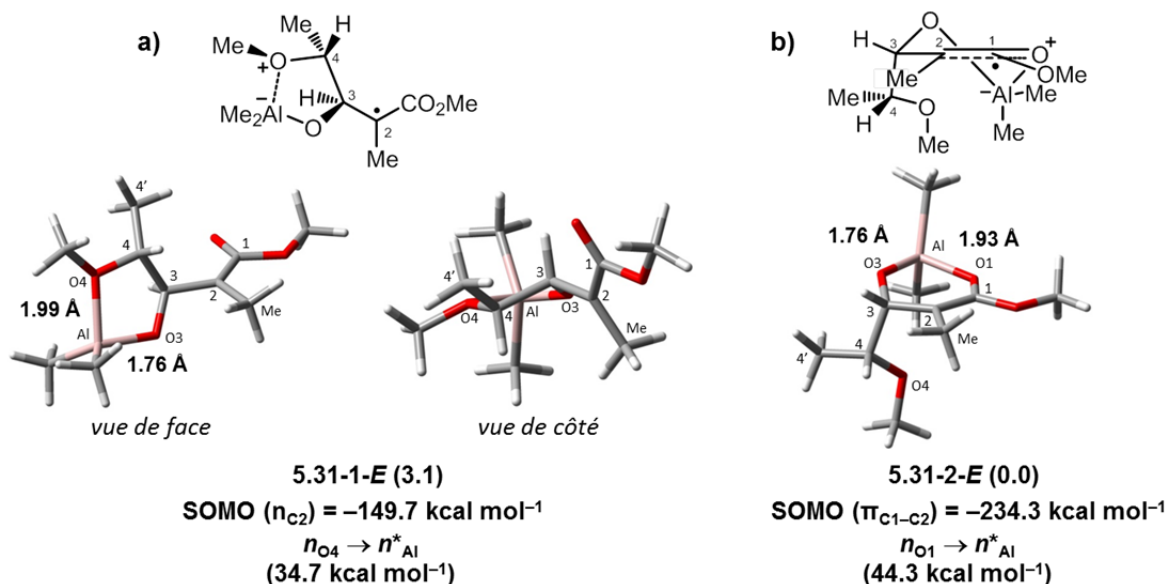
**Schéma 5.10** : Complexes aluminate envisagés pour expliquer l'issue stéréosélective de la réduction de l'intermédiaire radicalaire 5.31



À l'état fondamental, les calculs impliquant l'aluminate 5.31 ont permis l'identification de structures de type exocyclique, la plus basse en énergie étant celle orientant le groupement méthoxy entre les deux substituants de l'aluminate (5.31-E-1, Figure 5.12a). Toutefois, c'est la structure de type endocyclique 5.31-E-2 qui a été calculée comme étant de plus basse énergie. Cet intermédiaire oriente le groupement

OMe vers l'intérieur du cycle et minimise la tension allylique-1,2 entre C2-Me et le proton H3 (Figure 5.12b).

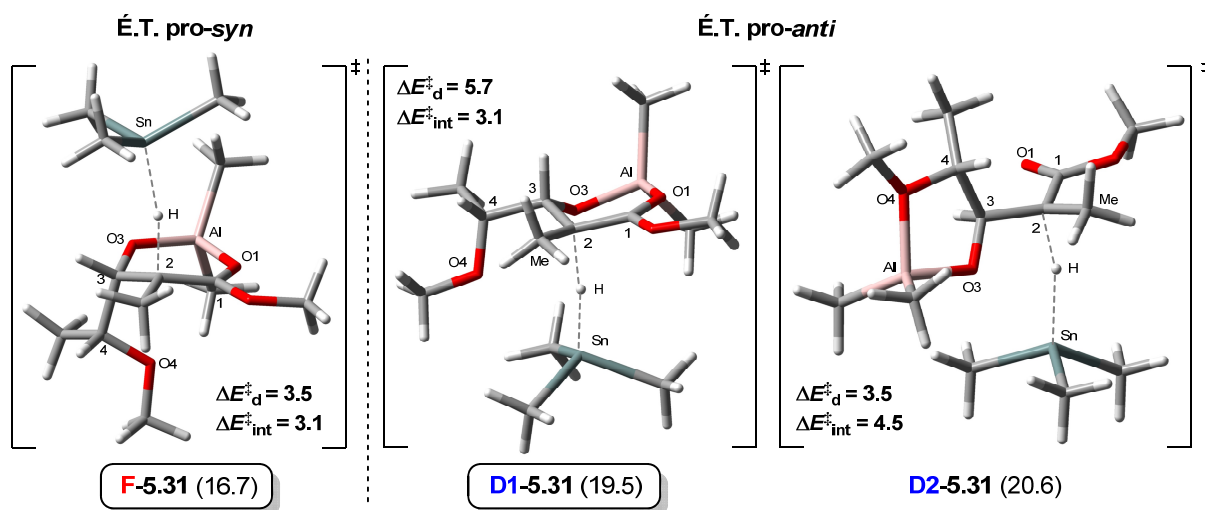
**Figure 5.12** : Énergies de Gibbs relatives ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) dans le DCM des états fondamentaux pour l'intermédiaire radicalaire **5.31**



L'analyse NBO des orbitales de spin  $\alpha$  a révélé une stabilisation importante provenant du doublet du méthoxy ( $34.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), ce qui se transpose en une pyramidalisation évidente au niveau de l'aluminate ( $\theta_b = 26^\circ$ ). Toutefois, la stabilisation  $n_O \rightarrow n^*_{Al}$  apportée par une chélation avec le carbonyle de l'ester de l'intermédiaire **5.31-2-E** ( $44.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ , Figure 5.12b) est supérieure à celle impliquée dans un complexe de type exocyclique **5.31-1-E** ( $34.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), ce qui suggère que la paire d'électrons libres du carbonyle demeure effectivement la plus riche.

Afin de vérifier si le complexe le plus stable est également celui possédant la plus faible barrière d'activation, les différentes conformations ont été évaluées aux états de transition pro-*anti* et pro-*syn* (Figure 5.13). En considérant l'énergie de solvation, la différence d'énergie calculée  $\Delta\Delta G^\ddagger$  ( $-2.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) corrobore la formation exclusive du produit 2,3-*syn* observée expérimentalement.

Figure 5.13 : États de transition pro-*syn* (F) et pro-*anti* (D) pour l'intermédiaire 5.31



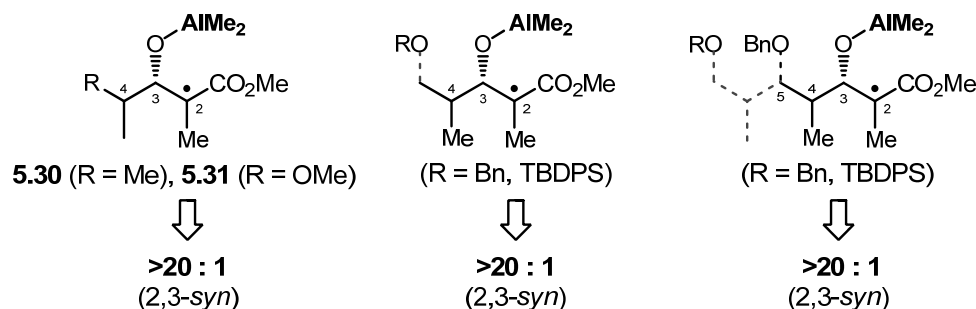
conditions à -78°C	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (2,3- <i>anti</i> <b>2.180a</b> : 2,3- <i>syn</i> <b>2.180b</b> )	
	exp.*	calc.
vide	–	-0.9 (1 : 10)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	< -1.2 (1 : >20)	-2.8 (1 : >500)

\* Tableau 2.4, entrée 10

Tel qu'anticipé, le complexe endocyclique **F-5.31** (Figure 5.13) demeure l'É.T. pro-*syn* favorisé à partir de la conformation de plus basse énergie à l'état fondamental (**5.31-2-E**, Figure 5.12b). Au niveau des états pro-*anti*, le complexe exocyclique (**D2-5.31**) n'a pas été identifié comme étant celui de plus basse énergie, bien qu'il soit relativement compétitif avec l'É.T. **D1-5.31** pour la formation du produit 2,3-*anti* (~1 kcal mol<sup>-1</sup>).

Suite à l'étude de l'intermédiaire radicalaire diméthylaluminat **5.31** portant un groupement C4-OMe, nous pouvons suggérer que la formation d'un complexe endocyclique est favorisée, et ce malgré la compétition d'un groupement pouvant être chélaté de façon exocyclique. L'analyse NBO des différentes structures supporte le fait qu'une stabilisation plus importante par le carbonyle de l'ester permet de générer un intermédiaire cyclique libérant ainsi une face du radical. Tel qu'observé précédemment pour les motifs borinates, la chaîne tertiaire en C3 serait donc principalement responsable des interactions stériques sur la face opposée du radical (à l'état de transition minoritaire) pouvant expliquer l'efficacité de cet acide de Lewis à générer la stéréochimie 2,3-*syn* sur des motifs polypropionates (Schéma 5.11).<sup>120b</sup>

**Schéma 5.11** : Origine de la sélectivité 2,3-*syn* lors de la réduction radicalaire de motifs propionates en présence d'un diméthylaluminat



## 5.6. Conclusions et perspectives

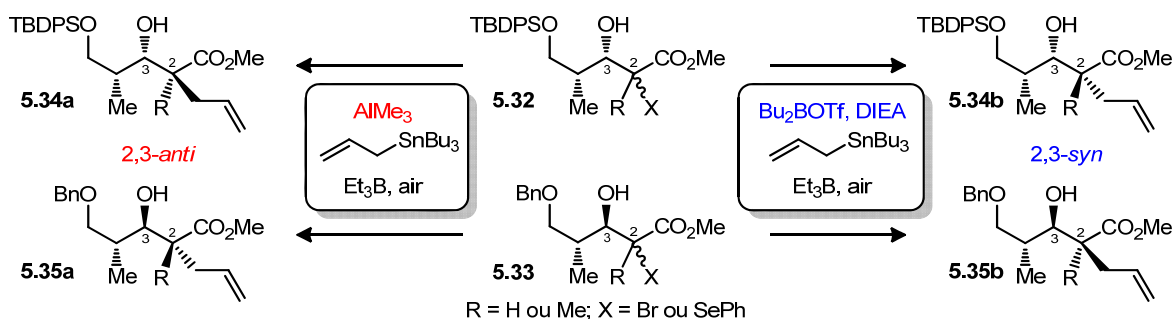
L'analyse DFT des systèmes radicalaires  $\beta$ -hydroxy esters en présence d'acides de Lewis de bore ( $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ) ou d'aluminium ( $\text{Me}_3\text{Al}$ ) permet de supporter les modèles d'états de transition précédemment proposés en accord avec les excellentes sélectivités expérimentales. Dans le cas d'un borinate, il est proposé que le biais conformationnel imposé soit responsable d'une diminution de l'énergie de distorsion requise ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) pour l'accès aux conformations impliquées aux états de transition. De plus, l'analyse d'un groupement alkoxy en position C5 ne soutient pas que l'amplification de la sélectivité envers le produit 2,3-*anti* soit causée par un complexe de type exocyclique. Finalement, l'analyse d'un motif isopropyle suggère que l'encombrement de la chaîne tertiaire est responsable de la formation exclusive du produit 2,3-*anti* sur ce substrat, mais également dans le cas de motifs polypropionates.

Quant aux intermédiaires aluminates, l'analyse révèle que la formation d'un chélate de type endocyclique est favorisée au niveau du radical, et que la livraison de l'hydrogène se fait préférentiellement sur la face la moins encombrée du complexe. Ce modèle confirme donc l'état de transition de plus basse énergie pour la formation sélective du produit 2,3-*syn*, mais fournit également une meilleure compréhension de l'É.T. minoritaire menant au produit 2,3-*anti*.

Éventuellement, il serait intéressant de vérifier si la méthode DFT utilisée pour rationaliser le transfert d'hydrogène en présence d'acides de Lewis pourrait être

appliquée aux réactions d'allylation radicalaire (Schéma 5.12). En effet, nous avons démontré que des centres stéréogènes tertiaires ( $R = H$ ) et quaternaires ( $R = Me$ ) pouvaient être générés sélectivement à partir de précurseurs halogénés **5.32** et **5.33**, similaires à ceux employés lors de la formation de motifs propionates.<sup>132, 250</sup> En substituant la source d'hydrure par un réactif d'allylation, nous pourrions évaluer si le biais conformationnel imposé par l'acide de Lewis permet de supporter la formation sélective des produits 2,3-*anti* (**5.34a** et **5.35a**) et 2,3-*syn* (**5.34b** et **5.35b**).

**Schéma 5.12** : Synthèse de centres tertiaires et quaternaires par une réaction d'allylation radicalaire en présence d'acide de Lewis d'aluminium et de bore



En somme, l'analyse DFT des états de transition est un outil extrêmement utile permettant une analyse plus approfondie du mécanisme permettant de rationaliser les résultats expérimentaux. Dans le cas présent, le système BHandHLYP/TZVP permet de modéliser les systèmes radicalaires vicinaux à un ester avec un haut degré de corrélation par rapport aux sélectivités obtenues. À l'aide de l'évaluation NBO, nous avons pu représenter, du point de vue d'un chimiste organicien, les interactions orbitales impliquées tant aux états fondamentaux qu'aux états de transition. Finalement, l'analyse conceptuelle de la décomposition de l'énergie d'activation suggère que la composante principale de la différence  $\Delta\Delta G^\ddagger$  proviendrait de l'énergie de distorsion ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) liée à la conformation particulière adoptée à l'É.T.

Maintenant que nous avons une meilleure compréhension du mécanisme de réduction radicalaire dans le cadre de la synthèse de propionates, il nous restait à appliquer notre approche séquentielle contrôlée par le choix d'acide de Lewis, à la synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine **1.4**.

## CHAPITRE 6. Synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine

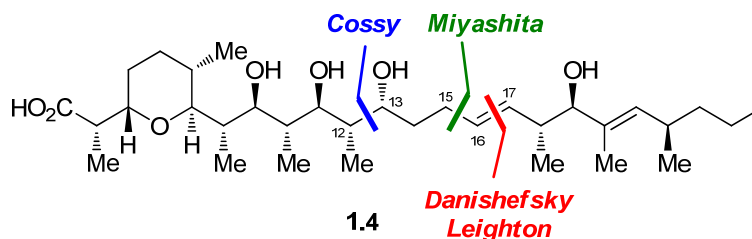
### 6.1. Introduction

Tel que mentionné précédemment, il n'existe à ce jour aucune corrélation entre les exigences structurales des ionophores et leur activité biologique. La détermination de leurs pharmacophores permettrait le développement d'analogues simplifiés et/ou plus actifs. Dans le présent chapitre, il sera question de l'application itérative de la méthodologie séquentielle (aldolisation de Mukaiyama et réduction radicalaire) pour l'élaboration de la séquence polypropionate du méthyl ester de la zincophorine **1.4b**, ainsi que de ses analogues. Ces travaux font suite à l'approche initialement explorée par le Dr. Philippe Mochirian au cours de ses travaux de doctorat,<sup>170</sup> et une partie des résultats présentés dans ce chapitre fait l'objet d'un manuscrit déjà publié.<sup>251</sup>

### 6.2. Synthèses antérieures de la zincophorine

Aux cours des deux dernières décennies, de nombreux groupes se sont intéressés à la structure de la zincophorine (**1.4**), tel qu'en témoignent les synthèses de divers fragments.<sup>252</sup> Jusqu'à présent, seules quatre synthèses totales ont été complétées par Danishefsky,<sup>87c-f</sup> Cossy,<sup>29, 86c-e</sup> Miyashita<sup>83f-h</sup> et plus récemment en 2011 par Leighton.<sup>76c</sup> Tel qu'illustré à la Figure 6.1, les différentes approches élaborées à ce jour ont toutes envisagées un clivage en 2 fragments principaux. Pour mettre en contexte les efforts entrepris par notre groupe qui ont mené à la complétion de cette cible, il importe donc d'effectuer une brève revue des différentes approches.

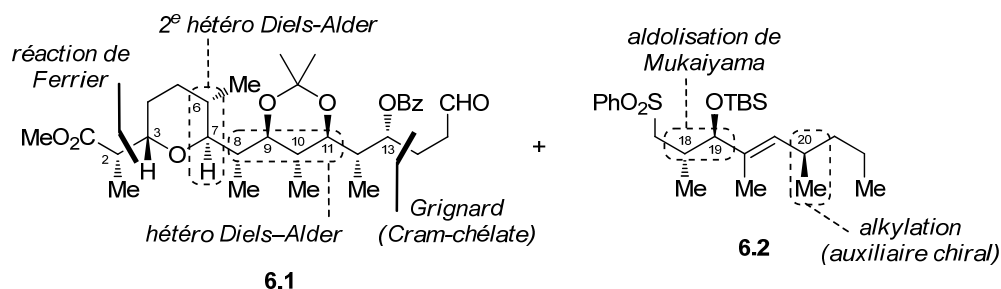
**Figure 6.1** : Clivages en 2 fragments lors des synthèses totales de la zincophorine (**1.4**)



### 6.2.1. Approche de Danishefsky

La première synthèse totale de la zincophorine a été réalisée en 1987 par Danishefsky<sup>87e,f</sup> et envisageait une réaction de Julia pour générer l'oléfine (*E*) C16–C17 par un couplage des fragments **6.1** et **6.2** (Schéma 6.1). Une des étapes importantes de cette synthèse est certainement l'utilisation élégante de deux réactions hétéro Diels–Alder (HDA) pour la construction du THP substitué ainsi que pour l'installation de 4 des 10 centres stéréogènes de la séquence polypropionate du fragment **6.1** (C8–C11).

**Schéma 6.1** : Coupures rétrosynthétiques clés de la zincophorine par Danishefsky

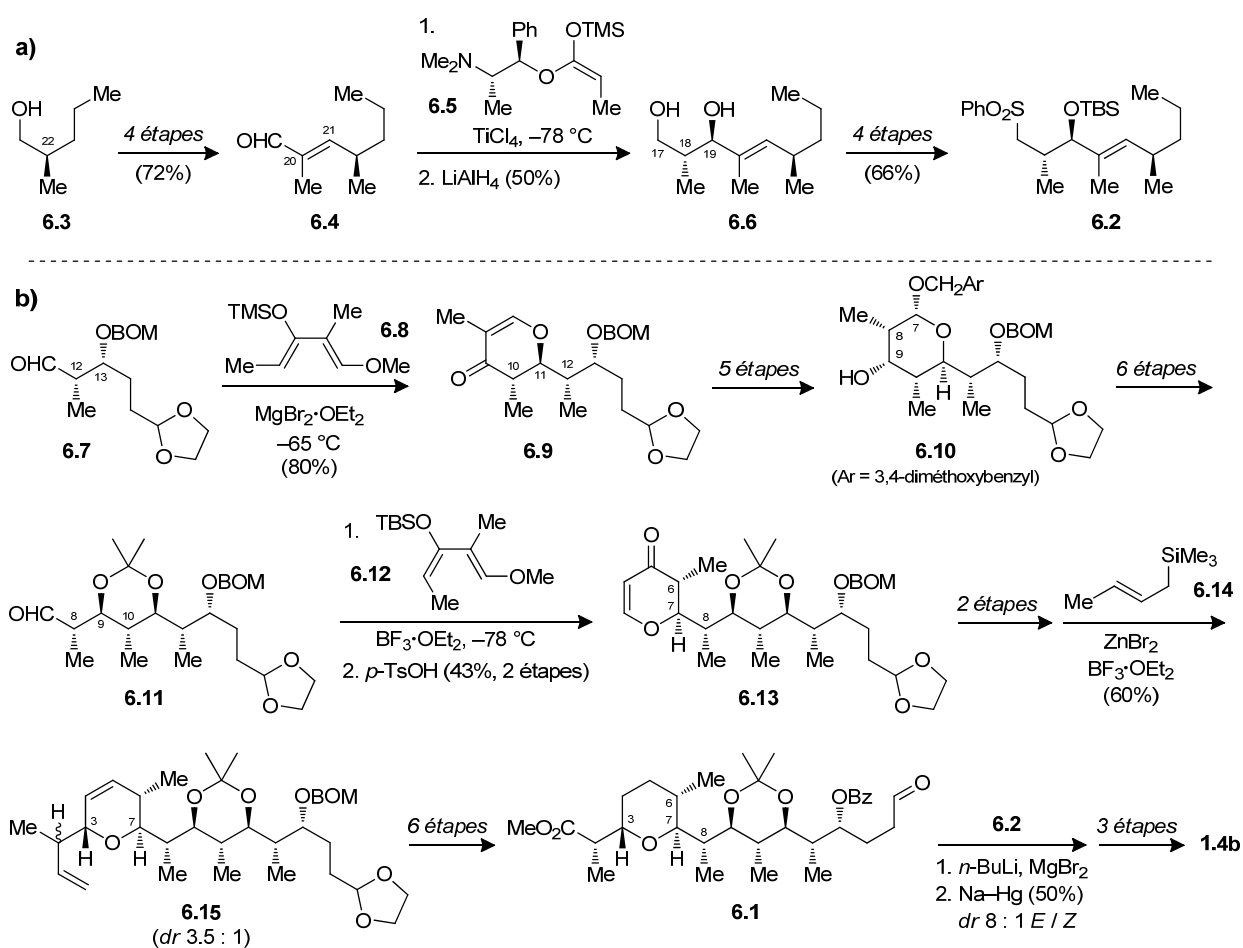


Le Schéma 6.2 présente les étapes de la synthèse des deux hémisphères **6.1** et **6.2**. Afin de générer le fragment C17–C25 **6.2**, l'alcool chiral **6.3** a d'abord été homologué vers l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **6.4** (Schéma 6.2a). La stéréochimie 18,19-*anti* désirée a ensuite été installée par une aldolisation de type Mukaiyama en présence d'un énolate silylé (*E*) doté d'un auxiliaire chiral (**6.5**). Après clivage de l'ester, les alcools C19 et C17 de **6.6** ont ensuite été respectivement protégés par un TBS et transformés en sulfone **6.2**, complétant ainsi la séquence en 10 étapes avec un rendement global de 24% à partir de **6.3**.

Quant au fragment **6.1**, la première réaction HDA entre **6.7** et **6.8** en présence d'un acide de Lewis bidentate ( $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ) leur a permis de générer efficacement les centres C10 et C11 (Schéma 6.2b). Par une série de transformations, ils ont pris avantage du canevas cyclique, afin d'induire les centres C8 et C9 (**6.10**) et générer le substrat **6.11** après ouverture en condition réductrice. Une seconde réaction HDA avec le diène **6.12** leur a ensuite permis d'obtenir les centres C6 et C7 du THP (**6.13**). Cependant, un ratio

en C2 de 3.5 : 1 a été noté lors de l'introduction du (*E*)-crotylsilane **6.14** par un réarrangement de Ferrier (**6.15**). La faible diastéréosélectivité observée dans ce cas illustre, une fois de plus, certains des problèmes rencontrés lors de l'utilisation de réactifs chiraux sur des substrats complexes. Après séparation des isomères, une série de transformations leur a permis d'obtenir le fragment-clé **6.1**. Le mélange de  $\beta$ -hydroxysulfones obtenu après le couplage de Julia avec **6.2**, a ensuite été traité avec un amalgame de sodium pour générer l'oléfine C16–C17 dans un ratio 8 : 1 d'isomères *E*–*Z*. Finalement, le clivage des groupements protecteurs les ont conduits à l'ester méthylique de la zincophorine **1.4b**, lequel s'est avéré identique au produit naturel isolé.<sup>24a</sup>

**Schéma 6.2** : Synthèse des fragments C17–C25 (**6.2**) et C1–C16 (**6.1**) de la zincophorine selon l'approche de Danishefsky *et al.*

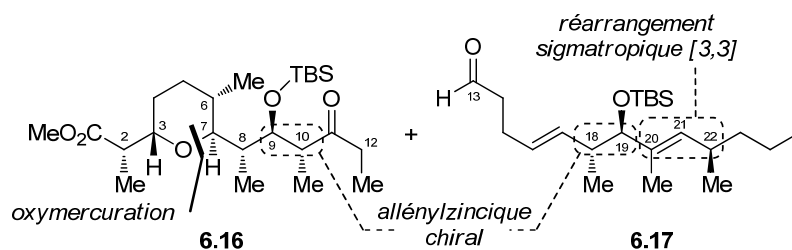




### 6.2.2. Approche de Cossy

Plus récemment, le groupe de Cossy<sup>29, 86d,e</sup> a opté pour une coupure rétrosynthétique au niveau de la liaison 12,13-*syn* (cf. Figure 6.1) en employant une condensation aldolique entre un énolate de titane, dérivé de l'éthyle cétone **6.16**, et l'aldéhyde **6.17** (Schéma 6.3). Leur approche est marquée par une réaction d'oxymercuration servant à générer le THP substitué et par l'utilisation de réactifs chiraux allénylzinciques pour générer les centres en position C9, C10 et C18, C19.

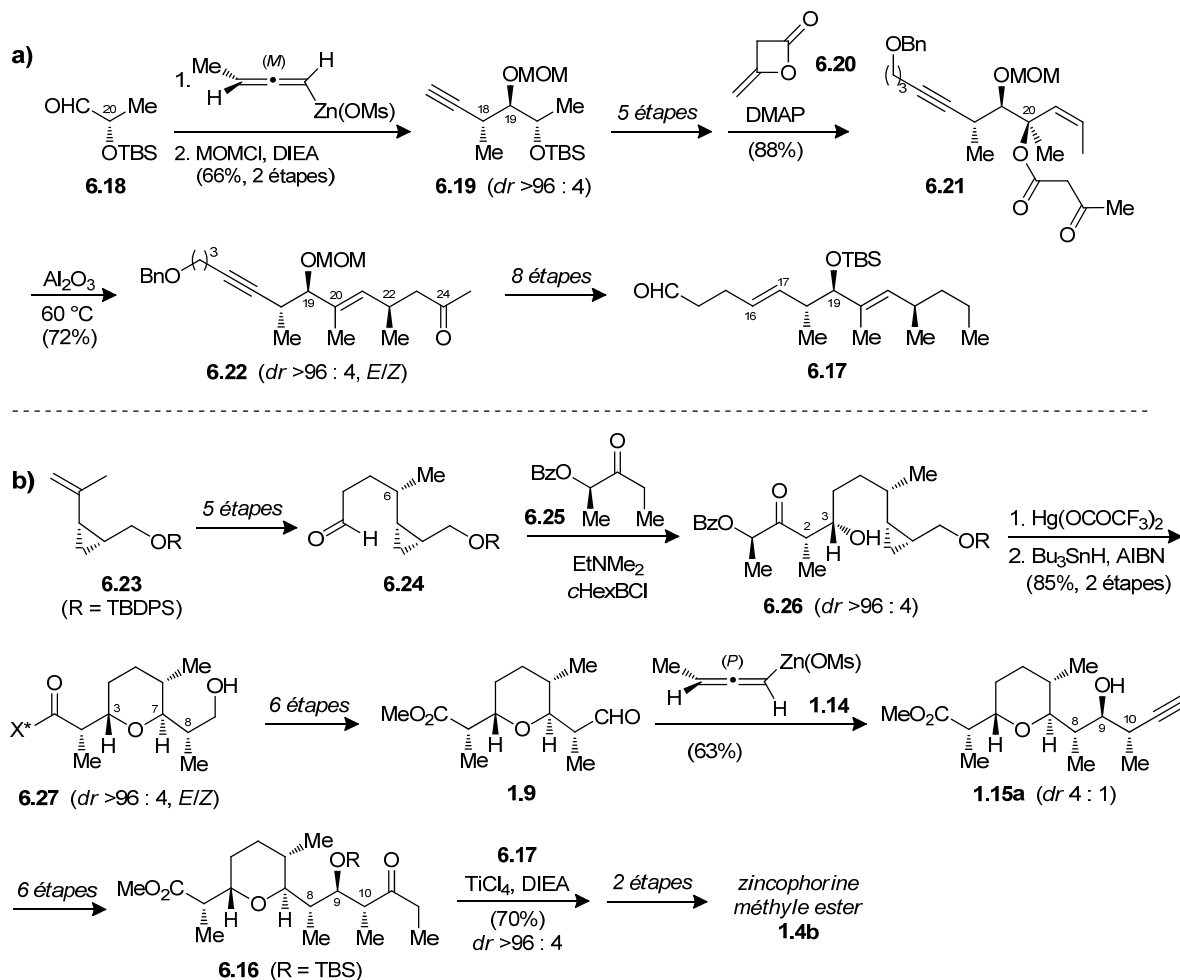
**Schéma 6.3** : Coupures rétrosynthétiques clés de la zincophorine par Cossy



Le fragment **6.17** a d'abord été généré par l'addition du réactif d'allénylzincique (*M*) sur l'aldéhyde chiral **6.18**, afin d'induire sélectivement la stéréochimie 18,19-*anti* **6.19** (Schéma 6.4a). Quelques étapes de fonctionnalisation leur a permis d'obtenir l'alcool tertiaire en C20, lequel a été converti en  $\beta$ -cétoester **6.21** avec le dicétène **6.20**. Par la suite, ils ont été en mesure de générer efficacement le motif **6.22** par un réarrangement de Carroll–Claisen en chauffant l'alcool allylique **6.21**. Malgré l'élégance de cette transformation, une série d'étapes est toutefois nécessaire pour se débarrasser du carbonyle en C24, modifier la protection en C19 et générer l'oléfine (*E*) C16–C17 (**6.17**).

L'autre fragment (**6.16**) découle du motif **6.23**, lequel a été transformé aisément en **6.24** qui contient la stéréochimie du méthyle en C6 (Schéma 6.4b). Par la suite, l'addition d'un (*E*)-énolborinate chiral (dérivé de **6.25**) leur a permis de générer la relation 2,3-*anti* appropriée (**6.26**) avec une excellente sélectivité. Ils ont ensuite démontré que la réaction-clé d'oxymercuration (cf. section 2.2.8.2) pouvait être appliquée à la cyclisation du THP substitué **6.27**.<sup>86c</sup> Ce dernier produit a ensuite été transformé vers l'aldéhyde C1–C9 **1.9**, nécessaire à l'élaboration de la chaîne propionate.

**Schéma 6.4** : Synthèse des fragments C13–C25 (**6.17**) et C1–C9 (**6.16**) de la zincophorine selon l'approche de Cossy *et al.*

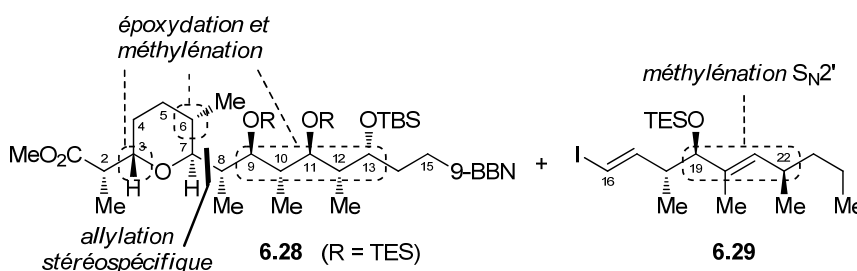


Tel que présenté au Schéma 1.4, son groupe a relevé les problèmes associés à l'utilisation de réactifs chiraux sur un substrat fonctionnalisé. Dans le meilleur des cas, la méthodologie de Marshall<sup>32h</sup> les a conduits au produit 8,9-*anti* **1.15a** avec un faible ratio de 4 : 1. Finalement, l'alcyne a été transformé en éthyle cétone **6.16**, puis soumis aux conditions de couplage avec **6.17** après formation de l'énolate de titane (*Z*). Le produit d'addition 12,13-*syn* a été obtenu sélectivement et leur a permis de compléter la synthèse de la cible finale **1.4b**, après une réduction de l'hydroxycétone et déprotection des groupements silylés. Suite à leurs travaux, le groupe de Cossy a également suggéré que son approche pourrait servir à préparer l'analogue naturel de la zincophorine, CP-78,545 **1.4c** (cf. Schéma 1.2), sans toutefois en présenter la synthèse.

### 6.2.3. Approche de Miyashita

Le groupe de Miyashita<sup>83g</sup> a rapporté la synthèse de la zincophorine en envisageant une coupure au niveau du lien C15–C16, pouvant être obtenu par une réaction de couplage de Suzuki entre l'alkylborane **6.28** et l'iodure vinylique **6.29** (Schéma 6.5). Leur approche, basée sur l'ouverture d'époxyde par méthylation (cf. Schéma 2.13), a permis de générer 9 des 13 centres stéréogènes. Par ailleurs, ils ont également eu recours à l'emploi d'un allylsilane chiral pour générer la stéréochimie 7,8-*syn* (cf. Schéma 3.3).

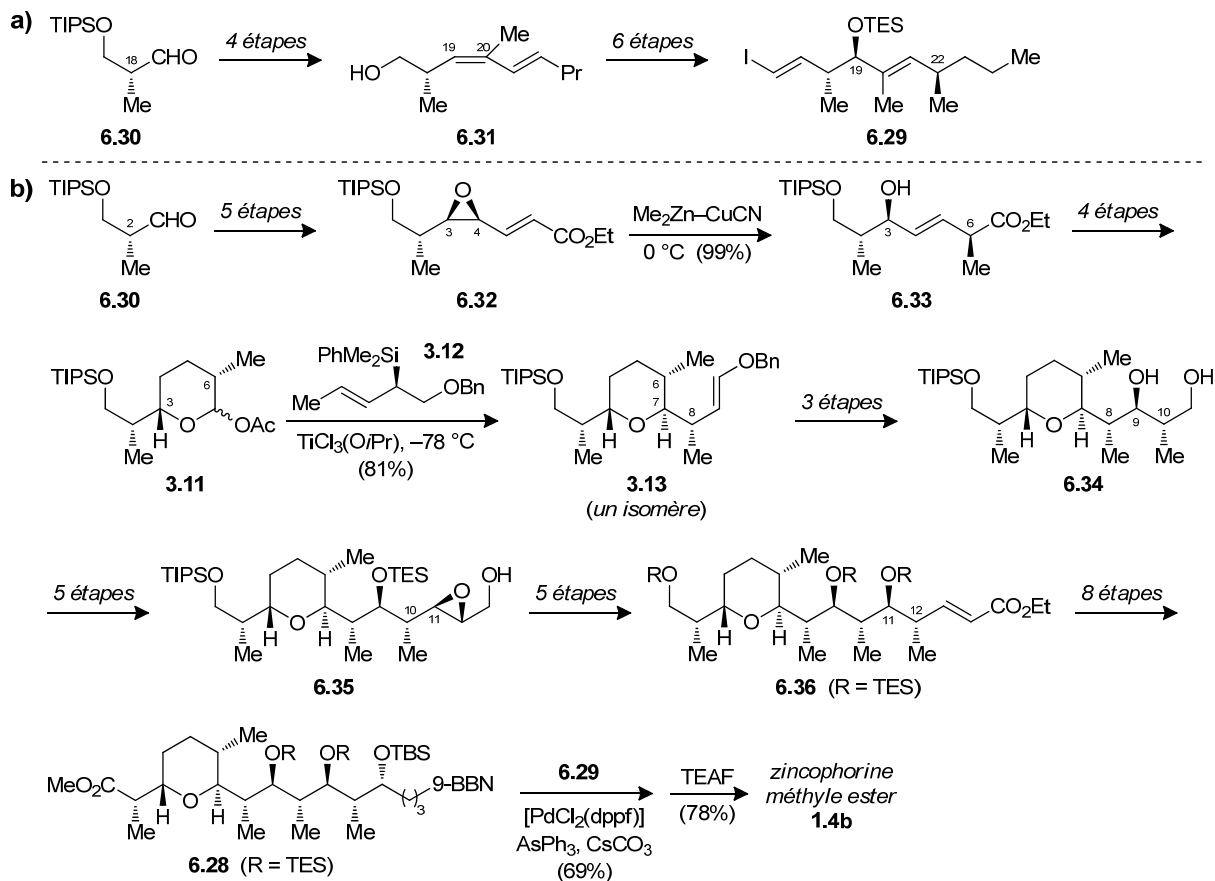
Schéma 6.5 : Coupures rétrosynthétiques clés de la zincophorine par Miyashita



La synthèse de l'hémisphère C16–C25 (**6.29**) débute par l'homologation de l'aldéhyde **6.30**, puis séquentiellement par un traitement avec le réactif de Gilman et suivi d'un couplage de Negishi (Schéma 6.6a). La stéréochimie de l'alcool en C19 a ensuite été induite sur **6.31** par une époxydation sélective de la double trisubstituée, avant d'être soumis à la réaction-clé de méthylation  $S_N2'$ . Après la formation du centre C22, ils ont pu accéder à l'iodure vinylique (*E*) **6.29** par une réaction de Takai.

L'autre fragment (**6.28**) origine du même précurseur **6.30** et a d'abord été transformé aisément en époxyacrylate **6.32** (Schéma 6.6b). Ce produit a ensuite été soumis aux conditions développées par leur groupe,<sup>83f</sup> pour leur permettre de générer le centre C6 de **6.33** par une méthylation  $S_N2'$ , avant d'être transformé en acétal protégé **3.11**. Tel que décrit précédemment (cf. Schéma 3.3), l'addition de l'allyle silane chirale **3.12** en présence d'acide de Lewis les a conduit sélectivement aux centres C7 et C8 (**3.13**). Par cette approche, ils ont été en mesure d'éviter les écueils rencontrés par Cossy quant aux additions en paires non-agencées pour l'extension du fragment C1–C9 (cf. Schéma 1.4).

**Schéma 6.6 :** Synthèse des fragments C16–C25 (**6.29**) et C1–C15 (**6.28**) de la zincophorine selon l'approche de Miyashita *et al.*

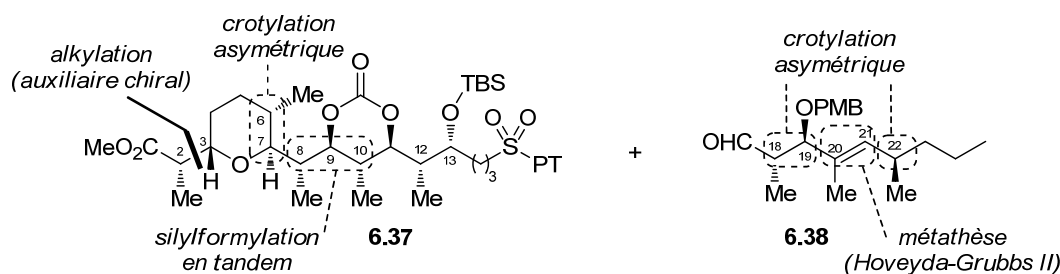


À ce stade, les motifs propionates *anti-anti* subséquents proviennent, à quelques différences près, d'une séquence réactionnelle impliquant une époxydation de Sharpless sur l'alcool allylique, suivie d'une méthylation stéréospécifique. En somme, cette approche, basée sur un contrôle par le substrat, est intéressante puisqu'elle préconise l'induction de nouveaux centres stéréogènes à partir de ceux existants. Après l'élaboration de la séquence polypropionate, le fragment **6.36** a ensuite été transformé en organoborane **6.28** par une série de transformations. Finalement, le couplage-clé de Suzuki, suivi d'une déprotection des 4 groupements silylés, leur a permis de compléter l'ester méthylique de la zincophorine (**1.4b**).

### 6.2.4. Approche de Leighton

Alors que notre groupe travaillait à la complétion de la zincophorine, le groupe de Leighton<sup>76c</sup> a publié la 4<sup>e</sup> synthèse totale en envisageant une coupure au niveau de l'oléfine C16–C17, obtenu par un couplage de Julia–Kocienski entre la sulfone **6.37** et l'aldéhyde **6.38** (Schéma 6.7). Son approche se démarque par l'utilisation de la méthodologie développée au sein de son laboratoire (cf. Schéma 2.10) pour la formation du motif 8,9-*anti*; 9,10-*anti* par une séquence réactionnelle en tandem d'une silylformylation–crotylsilylation, combinée à une oxydation de Tamao.

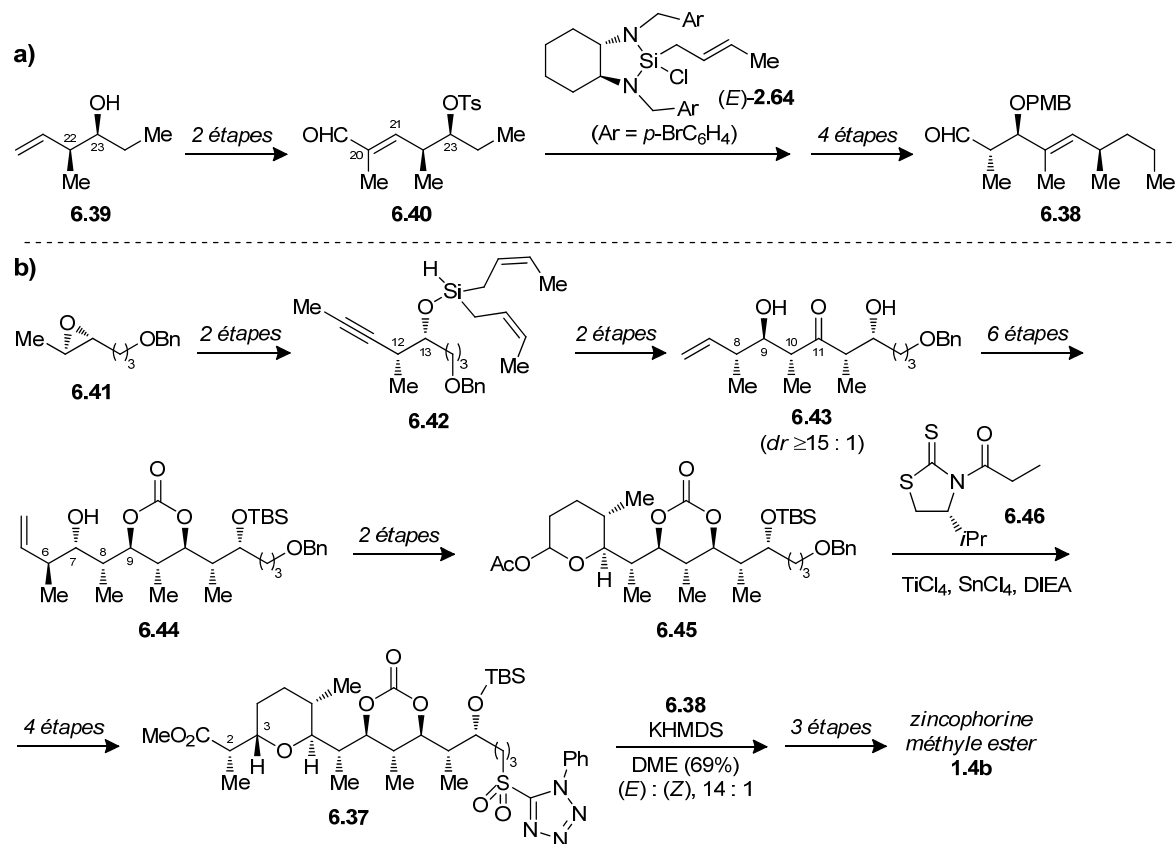
**Schéma 6.7** : Coupures rétrosynthétiques clés de la zincophorine par Leighton



Leur synthèse du fragment C17–C25 (**6.38**) débute par l'homologation de **6.39** par une métathèse d'oléfine avec le méthylpropénal et protection de l'alcool en C23 (**6.40**, Schéma 6.8a). Par la suite, une réaction de crotylation avec le réatif (*E*)-**2.64**, catalysée par le Sc(OTf)<sub>3</sub>, leur a permis de compléter la synthèse du fragment **6.38**, après protection de l'alcool secondaire par un PMB et réduction du tosylate en C23.

Quant au fragment **6.37**, ils ont amorcé la synthèse par une construction de l'intermédiaire-clé **6.42** suite à l'ouverture de l'époxyde **6.41** et d'une protection par le *cis*-crotylsilane (Schéma 6.8b). Soumis à la séquence réactionnelle en tandem en présence d'un catalyseur de rhodium,<sup>75</sup> le produit **6.43** a été obtenu sélectivement, avec un rendement satisfaisant (67%). Par la suite, une série de réactions leur a permis de générer l'oléfine terminale **6.44** incorporant la stéréochimie 6,7-*anti* désirée, avant d'être transformé en acétal **6.45** par une réaction d'hydroformylation.

**Schéma 6.8** : Synthèse des fragments C17–C25 (**6.38**) et C1–C16 (**6.37**) de la zincophorine selon l'approche de Leighton *et al.*

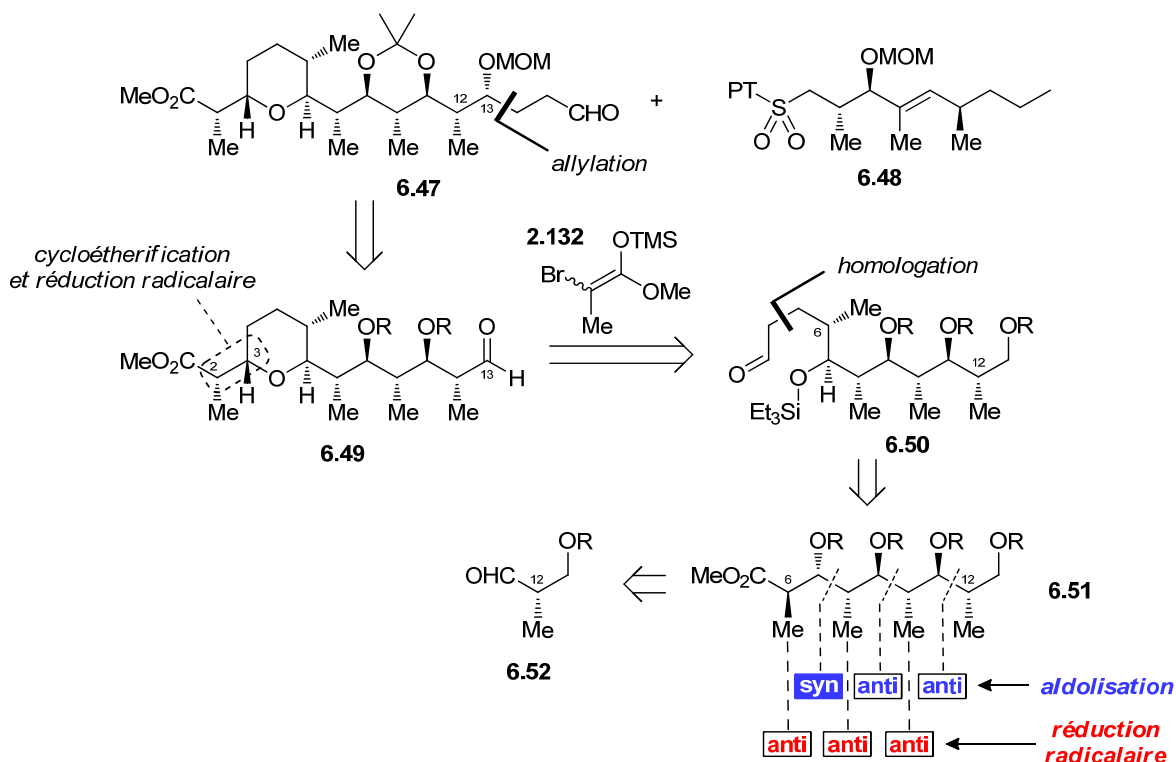


Pour introduire les centres stéréogènes C2 et C3, ils ont utilisé une alkylation de l'énolate de titane (*Z*) dérivé de l'auxiliaire **6.46**. Après fonctionnalisation en sulfone phényltétrazole **6.37**, ils ont eu recours à une oléfination de Julia–Kocienski pour obtenir la double C16–C17 avec une bonne sélectivité *trans* (14 : 1), et ont été en mesure de compléter la synthèse de l'ester méthylique de la zincophorine **1.4b**, après retrait des groupements protecteurs. Leur approche est intéressante car elle permet de générer plusieurs centres stéréogènes en peu d'étapes. Cependant, certaines relations stéréochimiques sont plus difficiles à générer sélectivement,<sup>75</sup> ce qui limite la flexibilité de leur méthodologie à générer des structures isomères.

### 6.3. Travaux précédents de notre groupe et approche envisagée

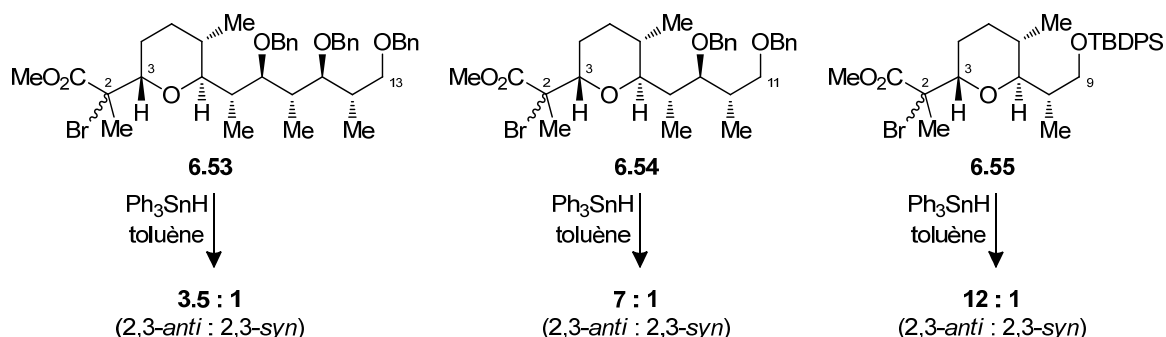
Avant la parution des travaux de Leighton, notre groupe avait également envisagé une coupure au niveau de l'oléfine C16–C17, qui pourrait être obtenue par couplage de Julia–Kocienski entre l'aldéhyde **6.47** et la sulfone **6.48** (Schéma 6.9). Le fragment **6.47** proviendrait d'une allylation à partir de l'alcool primaire du fragment C1–C13 **6.49**. Le motif THP trisubstitué 3,7-*trans* serait élaboré de façon séquentielle par une cycloétherification de l'aldéhyde **6.50** avec l'énolate **2.132** en présence de BiBr<sub>3</sub>, en employant des conditions développées par P.A. Evans.<sup>253</sup> Le bromure tertiaire en C2, ainsi généré, pourrait ensuite être soumis à une réduction radicalaire, sous contrôle de l'effet exocyclique, de manière à générer la relation 2,3-*anti*. La séquence polypropionate **6.51** serait quant à elle élaborée à partir du motif **6.52**, en appliquant de façon itérative la séquence réactionnelle d'une aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire contrôlée par le choix de l'acide de Lewis employé (cf. Schéma 2.36).

**Schéma 6.9** : Première rétrosynthèse envisagée du méthyl ester de la zincophorine



Aux cours de ses travaux de doctorat, le Dr. Mochirian a révélé certains problèmes lors de la réduction radicalaire du précurseur **6.53** (Schéma 6.10).<sup>170</sup> En effet, de faibles sélectivités en faveur du produit désiré 2,3-*anti* ont été observées (3.5 : 1, dans le meilleur des cas), et ce malgré une modification de la source d'hydrure et du solvant. Afin de vérifier l'effet de la longueur de la chaîne en C7 sur l'issue de la réduction radicalaire, différents précurseurs radicalaires, possédant une chaîne polypropionate plus courte (**6.54** et **6.55**), ont également été synthétisés. Cette fois, la réduction de ces motifs selon les conditions optimisées ( $\text{Ph}_3\text{SnH}$ , toluène) ont permis de conduire à une augmentation significative de la sélectivité.

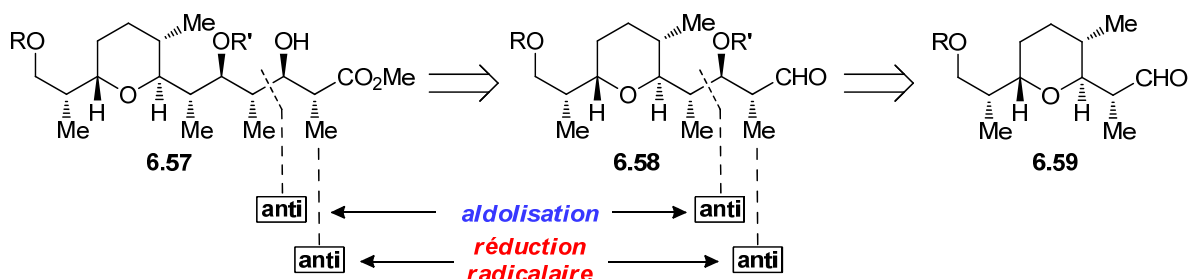
**Schéma 6.10** : Réduction radicalaire des fragments C1–C13 (**6.53**), C1–C11 (**6.54**) et C1–C9 (**6.55**) du méthyl ester de la zincophorine



Ces observations nous ont amenés à modifier l'approche synthétique initiale pour la synthèse du fragment C1–C16 de la zincophorine. Puisque la réduction d'un fragment élaboré conduit à de faibles sélectivités, serait-il possible d'élaborer la séquence polypropionate à partir d'un THP plus court? Compte tenu des excellents résultats obtenus lors de l'application itérative de notre méthodologie à la synthèse de polypropionates,<sup>120b</sup> nous avons de bonnes raisons de croire que nous pourrions surmonter les faibles sélectivités notées selon l'approche originale. Pour ce faire, nous avons envisagé de générer la séquence polypropionate du fragment **6.57** (comparable à **6.49** dans l'approche originale) par deux séquences itératives *anti-anti* à partir de l'aldéhyde du fragment C1–C9 **6.59** (Schéma 6.11).



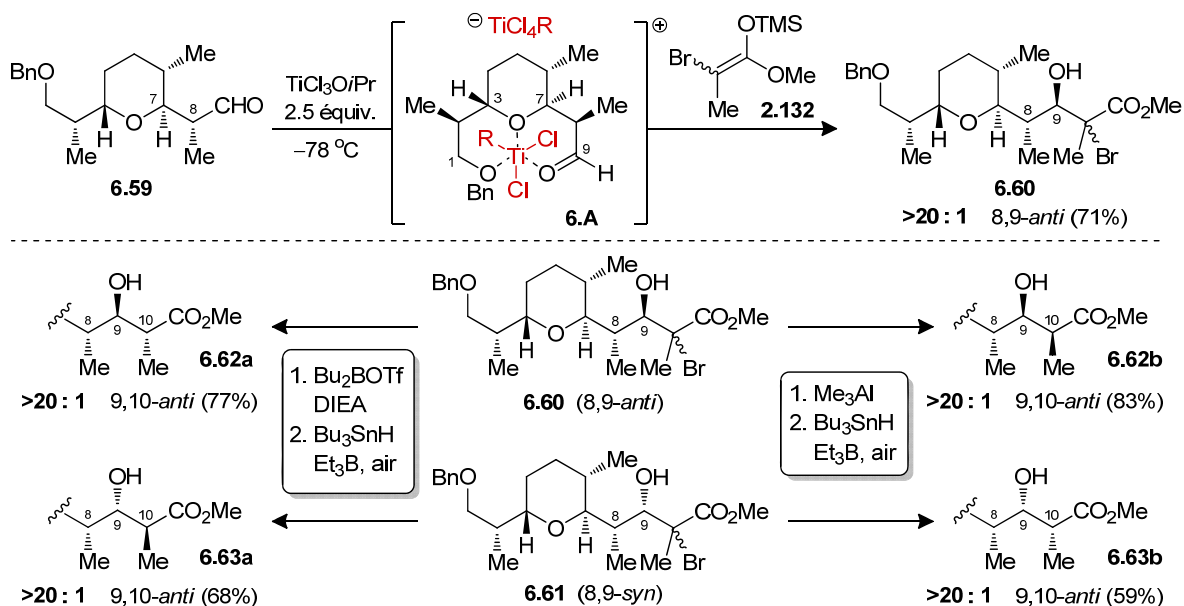
**Schéma 6.11** : Rétrosynthèse révisée du fragment C1–C13 de la zincophorine (**6.57**)



#### 6.4. Élaboration du motif C1–C11 (1<sup>re</sup> itération)

Tel qu'illustré au Schéma 6.12, nous avons démontré qu'il était possible de se servir du synthon **6.59** (obtenu selon l'approche *Est-Ouest* ou *Ouest-Est*, cf. Schéma 3.5) pour générer sélectivement la stéréochimie 8,9-*anti* (**6.60**) par l'utilisation de 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3\text{O}i\text{Pr}$ .<sup>145</sup> En se basant sur les travaux effectués par notre groupe,<sup>120b</sup> un complexe de type Cram-chélate impliquant trois points de chélation (**6.A**), a été suggéré pour rationaliser la formation du produit **6.60**. De plus, l'utilisation d'un nucléophile encombré (**2.132**) nous a également permis de résoudre les problèmes révélés par Cossy *et al.* pour l'élaboration de la séquence propionate.<sup>29</sup>

**Schéma 6.12** : Élongation du fragment C1–C9 (**6.59**) vers les motifs **6.62–6.63a,b**



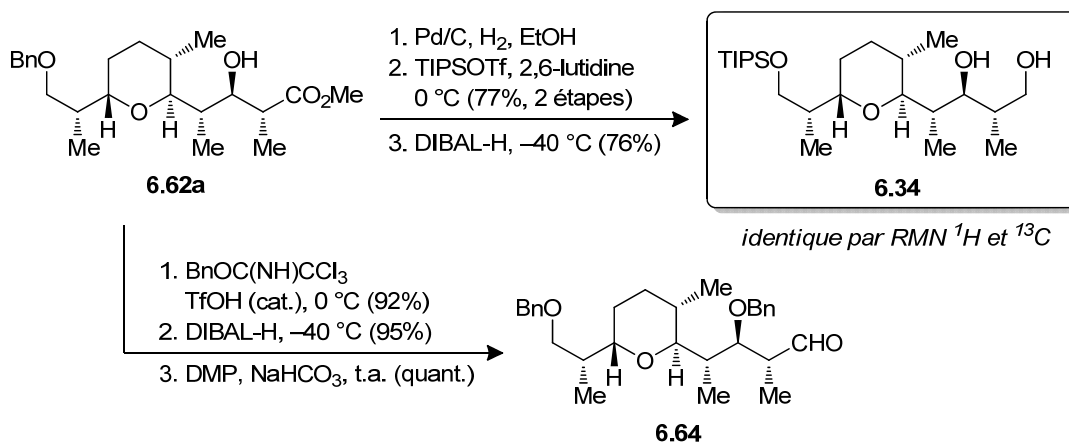
En appliquant les conditions générales de réduction radicalaire en fonction du choix d'acide de Lewis, nous avons été en mesure d'obtenir sélectivement les 4 motifs propionates (**6.62a,b** et **6.63a,b**) à partir des précurseurs bromés 8,9-*anti* (**6.60**) et 8,9-*syn* (**6.61**). Une fois de plus, notre méthodologie séquentielle s'est avérée efficace pour générer les différents motifs propionates même lorsqu'elle était appliquée à des substrats fonctionnalisés. Maintenant que nous avons en main le fragment C1–C11 de la zincophorine **6.62a**, nous nous sommes attaqués à appliquer une seconde itération de la séquence propionate.

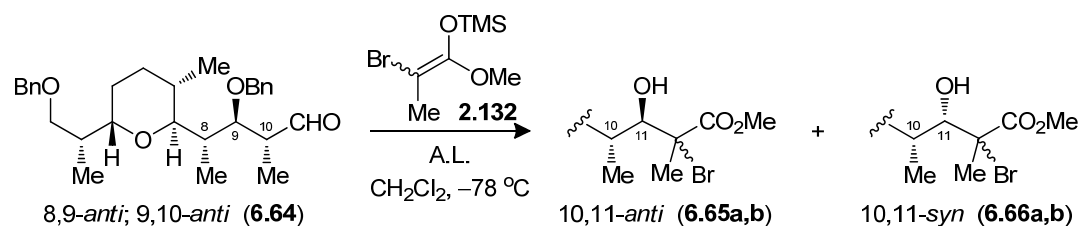
## 6.5. Élaboration du motif C1–C13 (2<sup>e</sup> itération)

### 6.5.1. Réaction d'aldolisation sur le fragment C1–C13

La stéréochimie du composé **6.62a** a d'abord été confirmée en convergeant vers l'intermédiaire de Miyashita **6.34**,<sup>83g</sup> pour lequel les données RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C se sont avérées identiques (Schéma 6.13). Afin d'insérer une seconde séquence propionate, une séquence de trois étapes était nécessaire. L'alcool secondaire **6.62a** a d'abord été protégé par un éther benzylique, suivi d'une réduction de l'ester au DIBAL-H et d'une oxydation de l'alcool résultant. L'aldéhyde brut **6.64**, ainsi obtenu avec d'excellents rendements, a ensuite été soumis aux conditions d'aldolisation (Tableau 6.1).

**Schéma 6.13** : Preuve de structure du fragment **6.62a** et synthèse de l'aldéhyde **6.64**



**Tableau 6.1** : Aldolisation de Mukaiyama à partir du substrat 8,9-*anti*; 9,10-*anti* **6.64**

Entrée	A.L.	(# équiv.)	Ratio <b>6.65a,b</b> : <b>6.66a,b</b> <sup>a</sup> (10,11- <i>anti</i> : 10,11- <i>syn</i> )	Rend. <sup>b</sup>
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> <sup>c</sup>	(1.5)	1 : >20	68%
2	TiCl <sub>4</sub> <sup>d</sup>	(1.3)	1 : 1.1	59%
3	TiCl <sub>4</sub> <sup>d</sup>	(2.5)	1.8 : 1	53%
4	TiCl <sub>4</sub> <sup>d</sup>	(4.0)	4.8 : 1	32% <sup>f</sup>
5	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr <sup>d</sup>	(2.5)	1.1 : 1	62%
6	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr <sup>d</sup>	(4.0)	1.3 : 1	72%
7	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> <sup>e</sup>	(5.0)	–	<10%

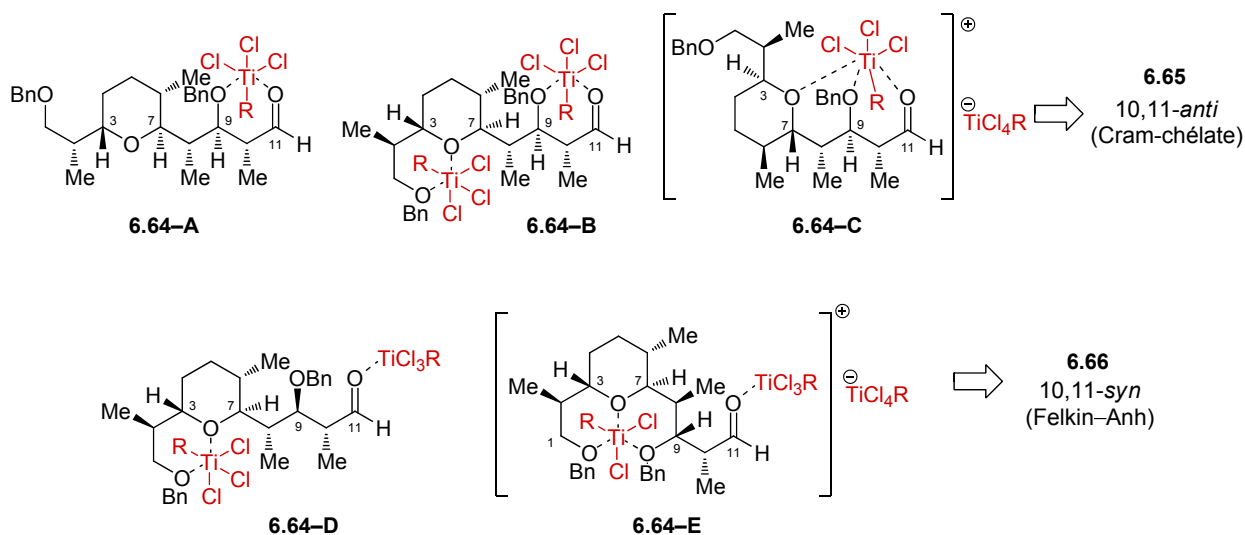
<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut. <sup>b</sup> Rendement du produit isolé. <sup>c</sup> Réaction effectuée avec 2.0 équiv. d'énosilane **2.132**, suivi par l'acide de Lewis à -78 °C. <sup>d</sup> L'aldéhyde a été pré-complexé (5 min) avec l'acide de Lewis à -78 °C, puis traité avec 2.0 équiv. d'énosilane **2.132**. <sup>e</sup> Réaction effectuée à température ambiante. <sup>f</sup> Produits secondaires de débenzylation observés.

La réaction d'aldolisation de Mukaiyama en présence de l'éther d'énol **2.132** a permis de générer sélectivement le motif 10,11-*syn* **6.66** suite à une activation par BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (Tableau 6.1, entrée 1), alors qu'une absence de sélectivité est notée lors de la réaction avec 1.3 équiv. de TiCl<sub>4</sub> (entrée 2). En augmentant la quantité d'acide de Lewis à 2.5 équivalents, une légère amélioration du ratio a pu être obtenue en faveur du produit désiré 10,11-*anti* **6.65** (entrée 3). Cependant, en augmentant la quantité de TiCl<sub>4</sub> à 4 équiv. (entrée 4), un ratio d'adduits bromés ~5 : 1 a été obtenu, mais accompagné d'une diminution significative du rendement. L'identification de sous-produits de débenzylation pourrait expliquer en partie cette diminution. Puisque le clivage du groupement protecteur requiert une activation de l'oxygène benzylique, nous avons envisagé diminuer l'acidité du complexe de titane. En substituant TiCl<sub>4</sub> pour TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr, aucune sélectivité n'a cependant été obtenue avec 2.5 ou 4 équiv. (entrées 5–6). De plus, MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> à température ambiante (entrée 7) se révéla inefficace à déclencher la

réaction; la majeure partie de l'aldéhyde **6.64** pouvant être récupéré sans épimérisation du centre C10.

Malgré plusieurs tentatives, il nous a toutefois été impossible d'obtenir sélectivement le produit 10,11-*anti* **6.65**. Par ailleurs, la réaction d'aldolisation effectuée sur le fragment **6.59** semblait nous indiquer que  $\text{TiCl}_3\text{OiPr}$ , en présence de  $>2$  équiv., permettait de mener uniquement à l'adduit *anti*, possiblement par un complexe de type « *ate* » à trois points de chélation (**6.A**, Schéma 6.12). Il était donc envisageable qu'un tel complexe puisse également être impliqué lors de la réaction sur l'aldéhyde **6.64**. Toutefois, lorsque l'aldéhyde contient une séquence propionate additionnelle, il se trouve quatre sites possibles de chélation par l'acide de Lewis de titane (i.e. deux fonctions éthers benzyliques, le THP et l'aldéhyde). Afin de générer le produit Cram-chélate selon le modèle d'induction-1,2, l'aldéhyde doit être chélaté avec l'oxygène en C9 (Schéma 6.14).

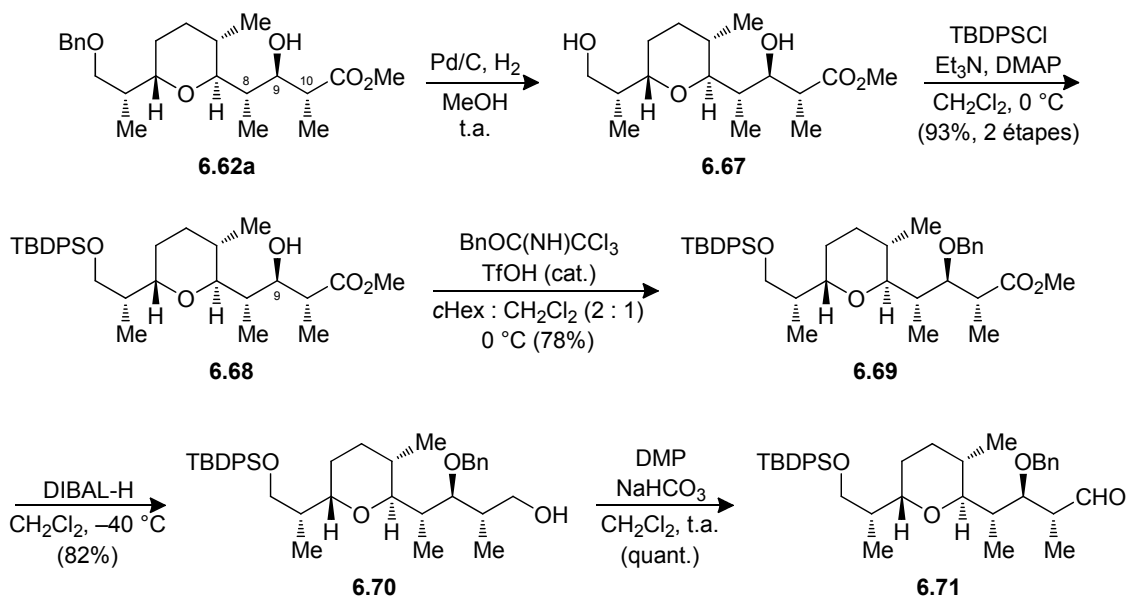
**Schéma 6.14** : Intermédiaire possibles entre **6.64** et  $\text{TiCl}_3\text{OiPr}$  menant au produit Cram-chélate (**6.64-A,B,C**) ou Felkin-Anh (**6.64-D,E**)



Cependant, les travaux de Gau *et al.*<sup>122</sup> nous ont révélé que les acides de Lewis de titane semblent préférer les paires d'électrons plus basiques que celles disponibles sur le carbonyle. Dans le cas du fragment **6.64**, une explication plausible de la faible sélectivité pourrait s'expliquer par la présence de plusieurs populations de complexes en solution (Schéma 6.14).

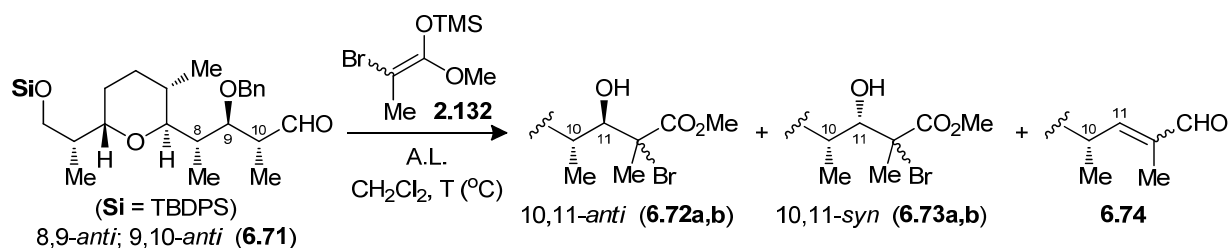
Afin de vérifier l'hypothèse que la présence d'une fonction éther supplémentaire était responsable de l'absence de sélectivité, nous avons voulu bloquer un site de chélation en rendant inaccessible les paires libres d'un oxygène. Nous avons donc entrepris de modifier le substrat **6.64** dans l'espoir de mener sélectivement à la formation du produit 10,11-*anti*. Nous voulions cependant maintenir la fonction benzyle éther en position C9 nécessaire à la formation d'un complexe de type Cram-chélate avec l'aldéhyde. Il était donc plus pratique de modifier le groupement protecteur en position C1. Le Schéma 6.15 illustre les étapes nécessaires pour générer l'aldéhyde **6.71**, à partir du produit de réduction radicalaire **6.62a**.

**Schéma 6.15** : Synthèse de l'aldéhyde **6.71** à partir du produit **6.62a**



Les groupements benzyles ont d'abord été clivés par hydrogénation, suivie d'une protection de l'alcool primaire **6.67** par un TBDPS, lequel prévient généralement toute complexation.<sup>254</sup> Par la suite, l'alcool en C9 de **6.68** a été protégé de nouveau par un éther benzylique et l'ester **6.69** transformé en aldéhyde. Le fragment **6.71** ainsi obtenu a ensuite été soumis aux conditions d'aldolisation en présence de l'énolate **2.132** (Tableau 6.2).

**Tableau 6.2** : Aldolisation de Mukaiyama à partir du substrat 8,9-*anti*; 9,10-*anti* **6.71**



Entrée	A.L.	(# équiv.)	T	Ratio <b>6.72a,b</b> : <b>6.73a,b</b> <sup>a</sup> (10,11- <i>anti</i> : 10,11- <i>syn</i> )	Rend. <sup>b</sup>
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> <sup>c</sup>	(1.5)	-78 °C	1 : >20	82%
2	TiCl <sub>4</sub> <sup>d</sup>	(2.5)	-78 °C	1 : 1.5	79%
3	TiCl <sub>4</sub> <sup>d</sup>	(4.0)	-78 °C	1 : 2.2	65%
4	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr <sup>d</sup>	(2.5)	-78 °C	1 : 1.5	84%
5	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr <sup>d</sup>	(4.0)	-78 °C	>20 : 1	95%
6	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> <sup>d</sup>	(5.0)	t.a.	>20 : 1	30% (55% <b>6.74</b> + 10% <b>6.71</b> )

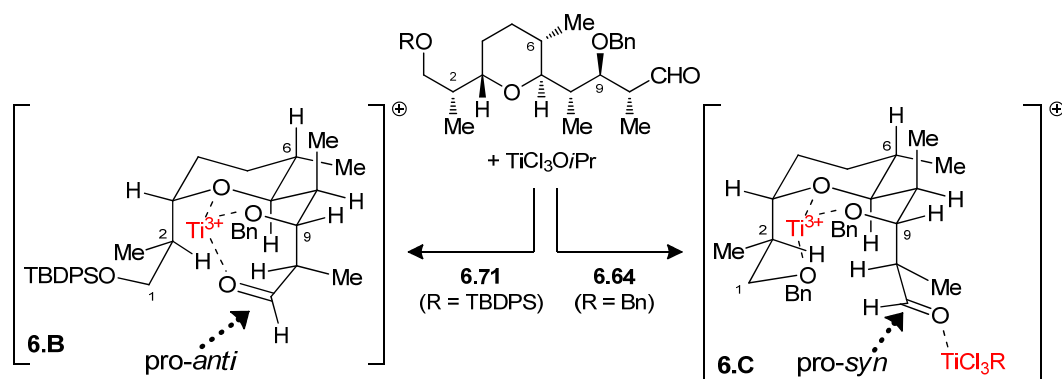
<sup>a</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut. <sup>b</sup> Rendement du produit isolé. <sup>c</sup> Réaction effectuée avec 2.0 équiv. d'énoxysilane **2.132**, suivi par l'acide de Lewis à -78 °C. <sup>d</sup> L'aldéhyde a été pré-complexé (5 min) avec l'acide de Lewis à T (-78 °C ou t.a.), puis traité avec 2.0 équiv. d'énoxysilane **2.132**.

Tel qu'attendu, la réaction effectuée en présence de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> nous a permis d'obtenir sélectivement l'adduit bromé 10,11-*syn* **6.73** (Tableau 6.2, entrée 1). Quant aux A.L. à base de titane, une absence de sélectivité a été notée avec 2.5 équiv. de TiCl<sub>4</sub> (entrée 2) ou TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr (entrée 4). En augmentant la quantité à 4.0 équiv., un résultat similaire a été obtenu avec TiCl<sub>4</sub> (entrée 3). Cependant, la formation exclusive du produit désiré **6.72** a été notée avec TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr (entrée 5) avec un rendement presque quantitatif! Finalement, la réaction effectuée avec MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> à température ambiante a également

permis de fournir sélectivement le produit attendu (entrée 6), malgré un faible rendement (~30%) occasionné cette fois par la formation d'une quantité non-négligeable du produit d'élimination **6.74**.

La comparaison des sélectivités obtenues entre la série C1-OBn **6.64** (Tableau 6.1, entrée 5) et C1-OTBDPS **6.71** (Tableau 6.2, entrée 5) est remarquable et supporte l'hypothèse d'un intermédiaire à trois points de chélation (Schéma 6.16).<sup>\*</sup> Lorsqu'un éther silylé encombré est présent en C1 (R = TBDPS, **6.71**), un complexe cationique entre le titane et les trois autres oxygènes (**6.B**) peut être favorisé, où la face pro-*anti* de l'aldéhyde est accessible pour l'attaque du nucléophile menant au produit Cram-chélate. Cependant, en présence d'un éther où les paires libres sont disponibles (R = Bn, **6.64**), il est possible qu'une seconde espèce cationique devienne compétitive, impliquant cette fois les trois fonctions éthers (**6.C**). Une activation de l'aldéhyde est toutefois nécessaire par une autre molécule d'A.L. pour former une espèce réactive, laquelle peut réagir sur la face pro-*syn* et mener au produit Felkin-Anh. Le fait que le produit **6.64** réagisse non-sélectivement implique cependant que d'autres complexes peuvent également être compétitifs à l'état de transition (cf. Schéma 6.14).

**Schéma 6.16** : Complexes de titane proposés pour expliquer la variation de sélectivité en fonction du groupement protecteur en position C1 (R = TBDPS, **6.71**; R = Bn, **6.64**)



<sup>\*</sup> Les tentatives pour vérifier cette hypothèse par des études RMN <sup>13</sup>C à basse température n'ont toutefois pas été concluantes.

### 6.5.2. Réduction radicalaire des précurseurs bromés C1–C13

Les différents motifs  $\beta$ -hydroxy esters **6.65**, **6.66** et **6.72** ont ensuite été soumis aux conditions de réduction radicalaire en présence des acides de Lewis  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  et  $\text{Me}_3\text{Al}$ , permettant ainsi de compléter la séquence réactionnelle menant à l'élaboration du second motif propionate (Tableau 6.3).

**Tableau 6.3** : Réduction des précurseurs radicalaires **6.65**, **6.66** et **6.72**

Entrée	Substrat (R)	A.L. <sup>a</sup>	Ratio a : b <sup>b</sup> (11,12-anti : 11,12-syn)		Rend. <sup>c</sup>
	9,10-anti; 10,11-anti <b>6.65a,b</b> (R = Bn) <b>6.72a,b</b> (R = TBDPS)		<b>6.75a</b> <b>6.76a</b>	(R = Bn) (R = TBDPS)	<b>6.75b</b> <b>6.76b</b>
1	<b>6.65a,b</b> (Bn)	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	>20 : 1	( <b>6.75</b> )	54% <sup>145</sup>
2	<b>6.65a,b</b> (Bn)	$\text{Me}_3\text{Al}$	1 : >20	( <b>6.75</b> )	55% <sup>145</sup>
3	<b>6.72a,b</b> (TBDPS)	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	>20 : 1	( <b>6.76</b> )	77%
4	<b>6.72a,b</b> (TBDPS)	$\text{Me}_3\text{Al}$	1 : >20	( <b>6.76</b> )	50%
	9,10-anti; 10,11-syn <b>6.66a,b</b> (R = Bn)		11,12-anti ( <b>6.77a</b> )		11,12-syn ( <b>6.77b</b> )
5	<b>6.66a,b</b> (Bn)	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	>20 : 1	( <b>6.77</b> )	78%
6	<b>6.66a,b</b> (Bn)	$\text{Me}_3\text{Al}$	1 : >20	( <b>6.77</b> )	66%

<sup>a</sup>  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  : Les substrats ont été prétraités avec DIEA (1.5 équiv.) et  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (1.5 équiv.) pour 1 h à  $-78^\circ\text{C}$ , avant l'addition de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.5 équiv.),  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.2 équiv.) et d'air à  $-78^\circ\text{C}$ .  $\text{Me}_3\text{Al}$  : Les substrats ont été prétraités avec  $\text{Me}_3\text{Al}$  (3.0 équiv.) pour 1 h à  $-78^\circ\text{C}$ , avant l'addition de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.5 équiv.),  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.2 équiv.) et d'air à  $-78^\circ\text{C}$ . <sup>b</sup> Ratio déterminé par RMN  $^1\text{H}$  sur le produit brut. <sup>c</sup> Rendement du produit isolé.



D'excellentes sélectivités en faveur du produit 11,12-*anti* ont été notées lors de la réduction des motifs borinates (Tableau 6.3, entrées 1, 3 et 5), alors que la stéréochimie complémentaire 11,12-*syn* a également pu être générée sélectivement lors du traitement des précurseurs avec Me<sub>3</sub>Al (entrées 2, 4 et 6). Dans tous les cas, la stéréochimie du centre stéréogène adjacent au niveau des précurseurs **6.65**, **6.72** (10,11-*anti*) et **6.66** (10,11-*syn*) ne semble pas affecter le contrôle exercé par l'acide de Lewis, et ce malgré la haute fonctionnalisation du substrat. Tel que supporté par les études DFT (sections 5.4 et 5.5), il est donc plausible que l'encombrement stérique, occasionné par la présence du méthyle en position  $\gamma$  de l'ester, demeure en grande partie responsable de la grande différence d'énergie entre la paire d'états de transition pro-*anti* et pro-*syn*, et conséquemment des excellentes sélectivités observées lors de la réduction radicalaire des intermédiaires borinates et aluminates.

### 6.5.3. Preuves de structure des motifs propionates

La stéréochimie relative des produits **6.75a,b** et **6.77a** a été confirmée par hydrogénolyse des groupements benzyles, puis cyclisation vers les lactones correspondantes **6.78–6.80** après purification sur gel de silice (Schéma 6.17).<sup>145</sup> L'analyse des constantes de couplage par RMN <sup>1</sup>H et des effets nOe a permis de confirmer les différentes relations stéréochimiques.<sup>251</sup>

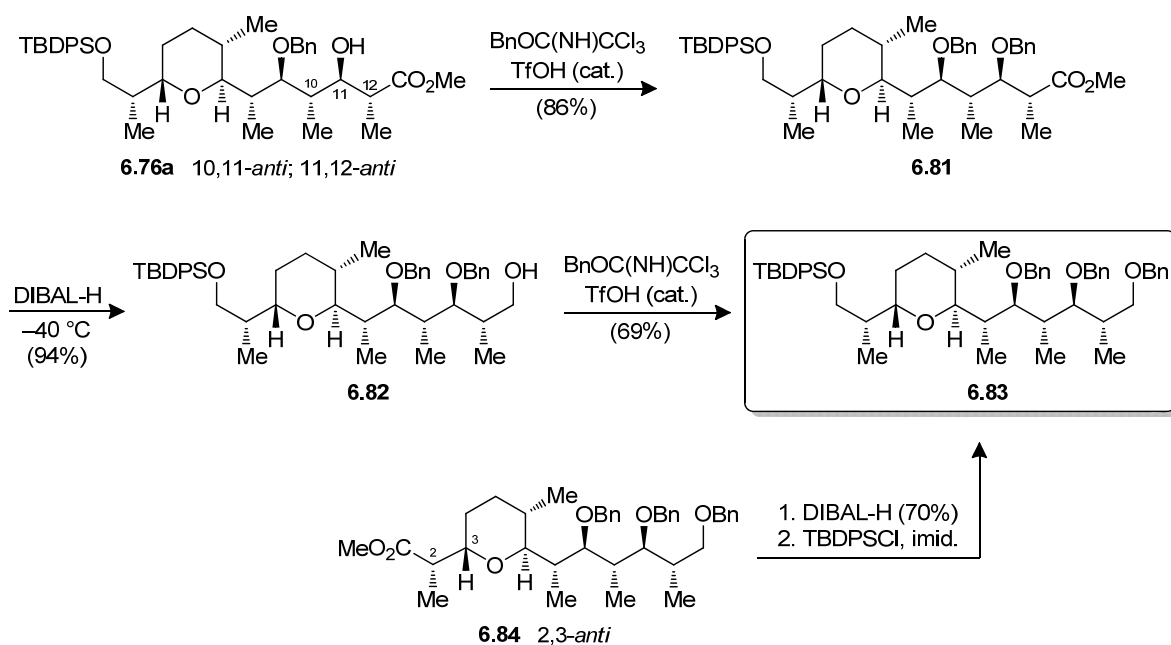
**Schéma 6.17** : Formation des lactones respectivement à partir des produits **6.75a,b** et **6.77a**



Afin de confirmer l'identité du composé **6.76a**, nous avons également convergé vers un intermédiaire connu (Schéma 6.18). En effet, une protection du groupement

C11-hydroxyle de **6.76a** par un benzyle, réduction de l'ester **6.81** vers l'alcool primaire **6.82** et protection par un autre groupement benzyle nous a permis de mener à **6.83**. Ce dernier produit se révéla être identique par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  au composé isolé par le Dr. Mochirian lors de l'approche synthétique initiale, après séparation du produit 2,3-*anti* **6.84** (issu de la réduction de **6.53**, *dr* 3.5 : 1, Schéma 6.10), réduction de l'ester et protection de l'alcool en C1 par un TBDPS.<sup>170</sup>

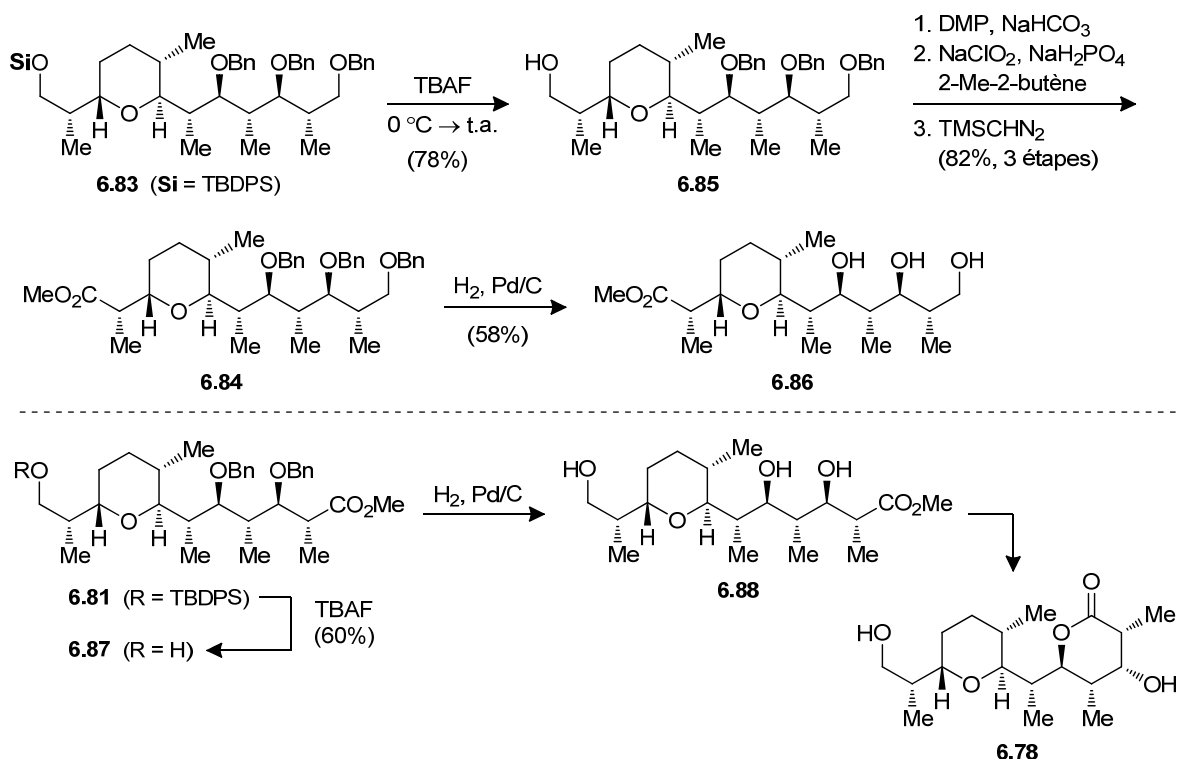
**Schéma 6.18** : Preuve de structure du produit **6.67a** par convergence vers le produit **6.83** obtenu selon l'approche synthétique originale



#### 6.5.4. Déprotection de fragments C1–C13 avancés

Puisque le fragment C1–C13 de la zincophorine semble contenir toutes les fonctions oxygénées nécessaires à une chélation avec l'ion (cf. Schéma 1.3), nous avons voulu retirer les groupements protecteurs des fonctions alcools, tout en conservant une fonction ester, de façon à obtenir des fragments simplifiés de l'ionophore (Schéma 6.19).

**Schéma 6.19** : Déprotection des composés **6.83** et **6.81** vers leur triol respectif **6.86** et **6.88**



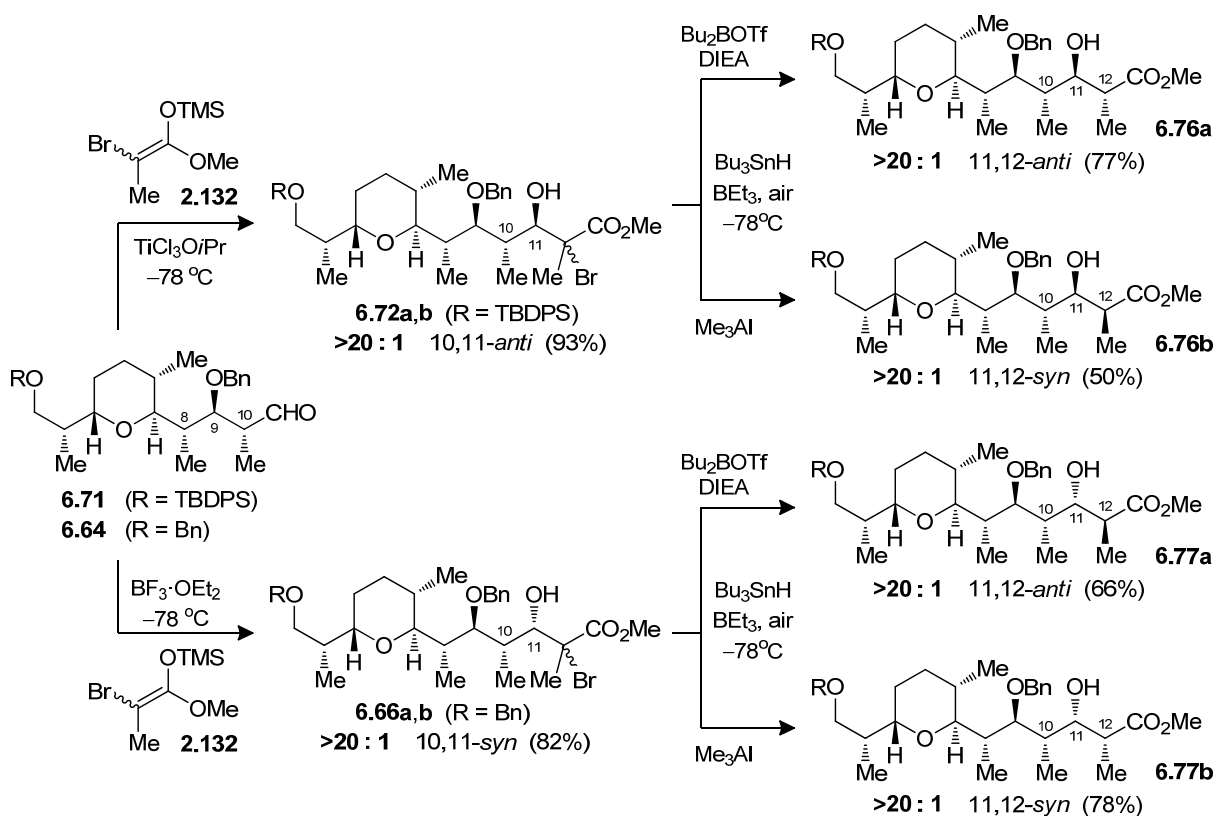
En premier lieu, nous avons voulu générer le triol **6.86**, où la fonction ester est située en position C1, de façon comparable à la zincophorine. Le groupement TBDPS du produit **6.83** a d'abord été retiré au TBAF (**6.85**), avant d'appliquer une séquence de trois étapes pour générer l'ester correspondant **6.84**. Après hydrogénolyse des éthers benzyliques, le triol **6.86** a été obtenu. Nous avons ensuite voulu savoir s'il était possible de générer le triol **6.88** portant cette fois le groupement ester en position C13. Bien que le TBDPS ait pu être clivé aisément de **6.81**, le retrait des deux groupements benzyliques de **6.87** a plutôt conduit directement au produit **6.78** (cf. Schéma 6.17).

### 6.5.5. Conclusions préliminaires

Cette étude nous a permis de mettre en lumière la nécessité, lors de la réaction d'aldolisation, de limiter le nombre de sites de chélation potentiels (trois au maximum) dans le cadre de la formation d'un complexe « *ate* » de titane en condition Cram-chélate. Toutefois, cette exigence ne semble pas être nécessaire lors de l'induction sous contrôle

Felkin–Anh, tel que démontré par les réactions avec l’A.L. monodentate  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Par ailleurs, l’excellente sélectivité 10,11-*anti* obtenue supporte le fait qu’en présence d’un énolate encombré tel que **2.132**, le contrôle de l’induction est principalement dicté par le centre en  $\alpha$  (i.e. C10), compte tenu du non-agencement des centres stéréogènes vicinaux à l’aldéhyde selon un complexe Cram-chélate (i.e. 9,10-*anti*). Finalement, nous avons été en mesure de générer avec d’excellentes sélectivités, les 4 motifs propionates (**6.76a,b** et **6.77a,b**) à partir du fragment C1–C11 de la zincophorine 8,9-*anti*; 9,10-*anti* **6.71** (R = TBDPS) ou **6.64** (R = Bn) en fonction du choix de l’acide de Lewis lors de la réduction radicalaire.

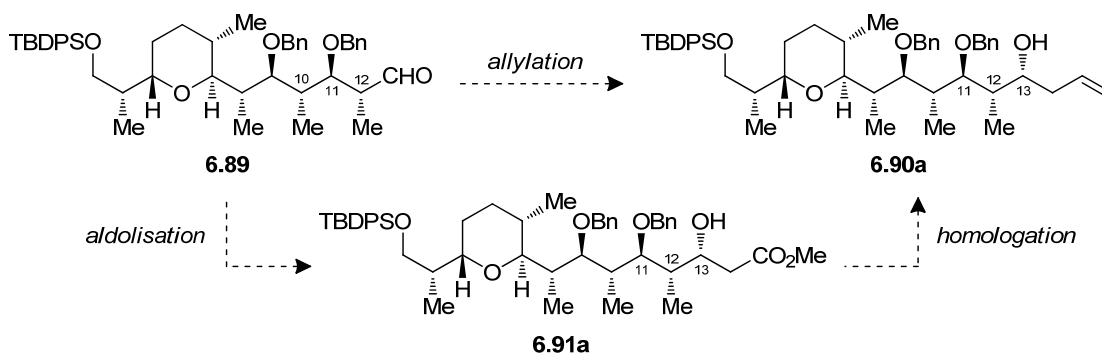
**Schéma 6.20** : Synthèse des 4 motifs propionates (**6.76–6.77a,b**) issus du fragment C1–C11 de la zincophorine (**6.71** ou **6.64**)



## 6.6. Élaboration du motif C1–C16 (3<sup>e</sup> itération)

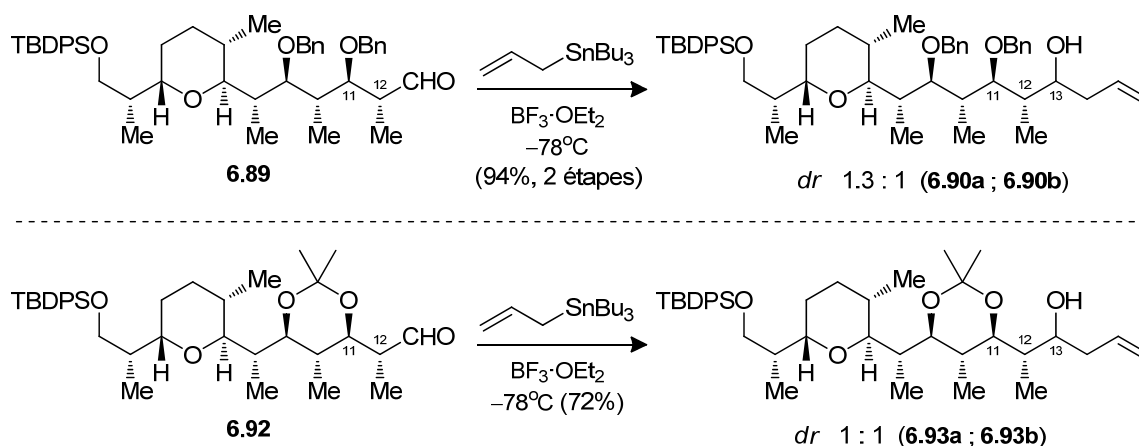
Il nous restait maintenant à introduire le dernier centre stéréogène en position C13 pour compléter la séquence polypropionate de l'hémisphère ouest de la zincophorine. Ayant l'alcool **6.82** à notre disposition (cf. Schéma 6.18), nous avons d'abord envisagé d'induire la relation 12,13-*syn* de **6.90a** à partir d'une réaction d'allylation sur l'aldéhyde **6.89** (Schéma 6.21). Par ailleurs, la relation 10,11-*anti*; 11,12-*anti* du substrat s'avérait être le cas d'agencement en faveur du produit Felkin–Anh selon le modèle d'induction asymétrique combiné (cf. Schéma 2.27). Alternativement, nous avons également envisagé qu'un énoxysilane permettrait de générer le motif aldol acétate **6.91a**, lequel pourrait ensuite être homologué d'un carbone vers **6.90a**.

**Schéma 6.21** : Approches envisagées pour générer la relation 12,13-*syn* de la zincophorine



La réaction d'allylation de type Mukaiyama a d'abord été réalisée sur l'aldéhyde **6.89** selon des conditions typiques (Schéma 6.22). Malheureusement, la réaction a mené à un mélange quasi équimolaire des produits **6.90a** et **6.90b**, lesquels étaient facilement séparables sur gel de silice.

**Schéma 6.22** : Alkylation de Mukaiyama sur l'aldéhyde C1–C13 **6.89** et **6.92**

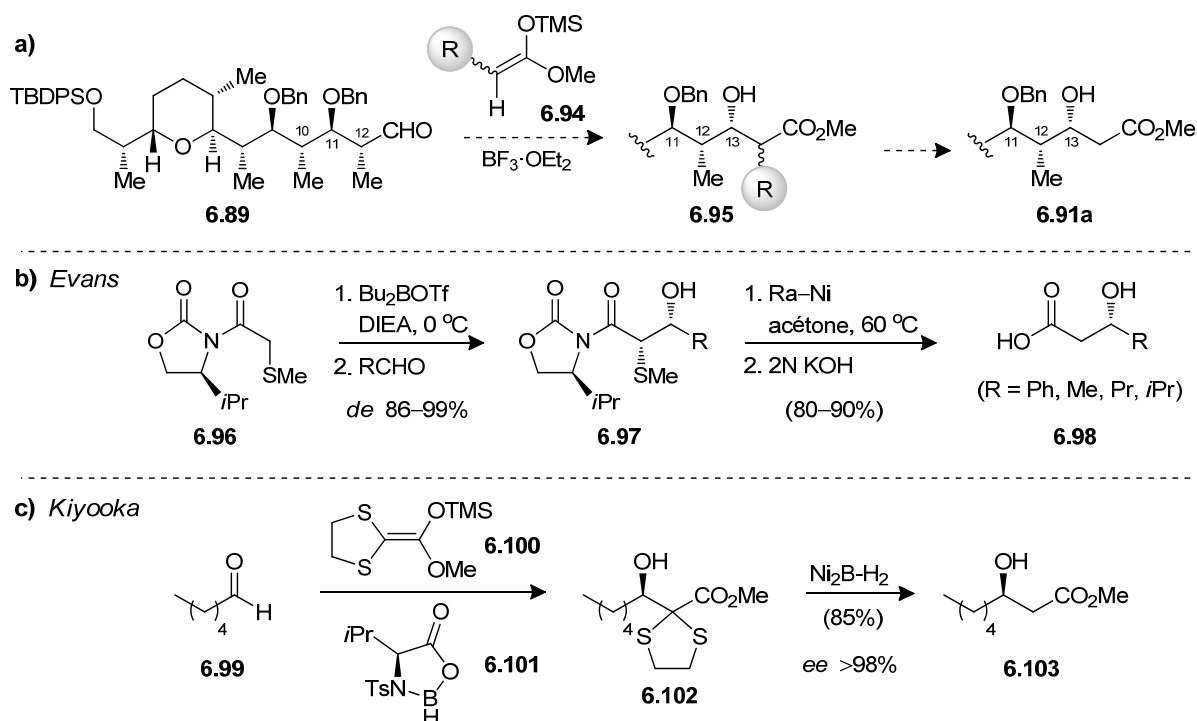


Ce résultat n'était pas toutefois par surprenant compte tenu des travaux précédents du Dr. Mochirian sur un substrat similaire, **6.92**.<sup>170</sup> Des études complémentaires ont montré, par ailleurs, que d'autres réactifs d'alkylation ne permettent pas de résoudre le problème des faibles ratios. Nous avons donc envisagé une alternative pour générer le produit de façon plus sélective.

Nous appuyant sur les résultats précédents de notre groupe sur l'élaboration de motifs polypropionates, nous étions conscients qu'un nucléophile encombré stériquement permettrait de prendre avantage d'une induction contrôlée uniquement par le centre en  $\alpha$  d'un aldéhyde. Appliqué à l'aldéhyde **6.89** (Schéma 6.23a), nous avons donc voulu générer sélectivement le motif 12,13-*syn* **6.95** par une réaction d'aldolisation avec un énoxysilane **6.94**, lequel porterait un groupement R pouvant ensuite être réduit pour générer le motif acétate **6.91a** correspondant. Bien qu'il existe plusieurs autres méthodes pour l'élaboration sélective de motifs aldol acétates,<sup>255</sup> cette stratégie qui implique l'utilisation du groupement encombré temporaire s'est révélée efficace pour la construction de ces motifs. Entre autres, Evans *et al.* ont démontré qu'une oxazolidinone fonctionnalisée (**6.96**) permettait de solutionner le problème des faibles sélectivités pour la synthèse de motifs acétates, par la formation de l'adduit *syn*-aldol **6.97**, puis par la réduction du thioéther avec du nickel de Raney et clivage de l'auxiliaire (Schéma 6.23b).<sup>37</sup> De son côté, Kiyooka *et al.* ont employé l'acétal de cétène silylé **6.100** avec leur acide de Lewis chiral **6.101** pour générer l'aldol dithiolane **6.102**, lequel peut également

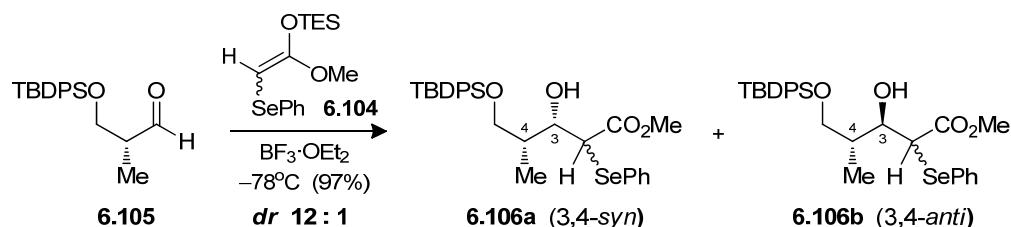
être réduit aisément vers **6.103** (Schéma 6.23c).<sup>256</sup> Bien que ces stratégies soient généralement appliquées à des molécules peu fonctionnalisées, nous voulions investiguer l'application de cette stratégie sur des aldéhydes plus complexes dotés de multiples centres stéréogènes.

**Schéma 6.23** : Stratégies basées sur l'utilisation d'un groupement temporaire lors de l'aldolisation menant à la synthèse de motifs acétates



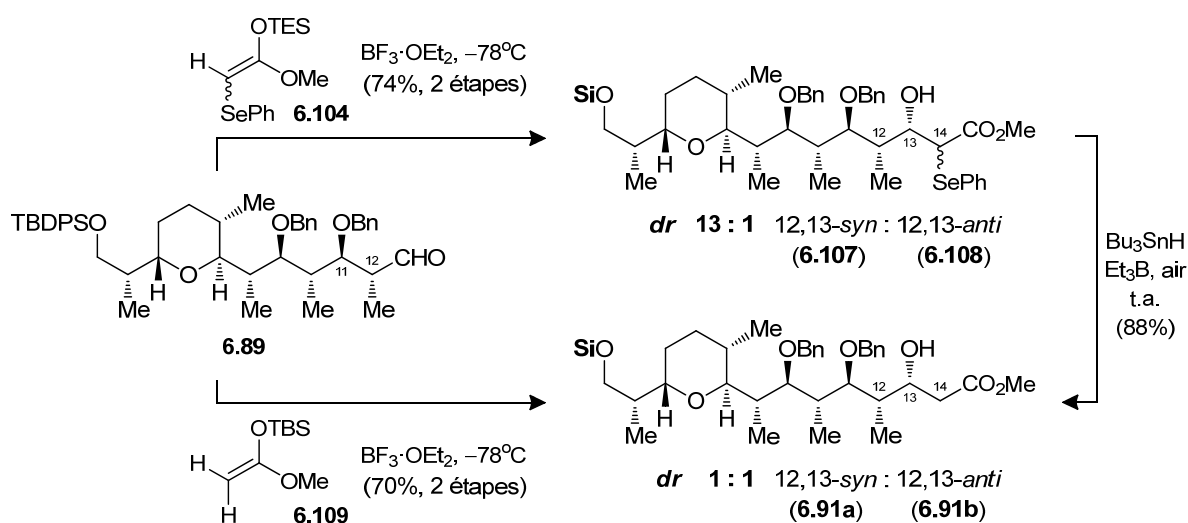
Au cours des études sur l'élaboration de centres tertiaires impliquant des précurseurs radicalaires acycliques, notre groupe a démontré que l'addition de l'énoxysilane trisubstitué **6.104** sur l'aldéhyde **6.105** permettait de conduire au produit Felkin-Anh **6.106a** avec de très bonnes sélectivités (Schéma 6.24).<sup>132, 133c</sup> Cependant, l'utilisation de cet énolate n'avait pas encore été évaluée sur des motifs plus élaborés.

**Schéma 6.24** : Aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde **6.105** en présence de l'énoxysilane trisubstitué **6.104**



En effectuant la réaction d'aldolisation avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  entre l'aldéhyde **6.89** et un mélange *E-Z* d'énoxysilane **6.104**, nous avons constaté que le produit Felkin-Anh 12,13-*syn* **6.107** a été obtenu avec une très bonne sélectivité (13 : 1) en tant que mélange inséparable de phénylsélénures en C14 (Schéma 6.25). La stéréochimie du groupement SePh au centre C14 n'a pas d'importance, puisque ce dernier est réduit par  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  pour donner le motif acétate 12,13-*syn* **6.91a** correspondant avec un excellent rendement. À des fins de comparaison, la réaction effectuée avec l'énolate **6.109** n'a conduit à aucun contrôle de la stéréochimie au niveau de l'alcool en C13. Ces résultats démontrent une fois encore qu'un énoxysilane encombré est requis pour obtenir une bonne induction-1,2 de l'aldéhyde.

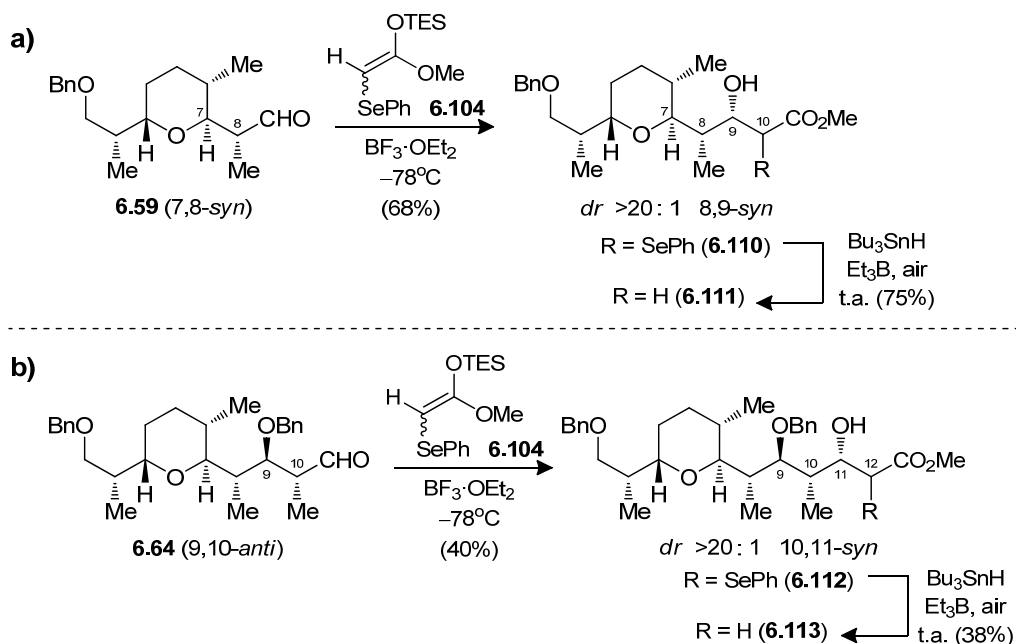
**Schéma 6.25** : Aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde **6.98** en présence des énoxysilanes **6.104** et **6.109**





Par la suite, nous avons voulu savoir si la formation sélective du produit Felkin–Anh pouvait également s’appliquer à d’autres motifs, notamment les aldéhydes C1–C9 **6.59** et C1–C11 **6.64** de la zincophorine (Schéma 6.26). Dans les deux cas, un seul stéréoisomère (**6.111** et **6.113**) est obtenu après réduction radicalaire des adduits bruts respectifs **6.110** et **6.112**. Encore une fois, la stéréochimie du centre en position  $\beta$  ne semble pas jouer un rôle décisif sur l’issue diastéréosélective de la réaction d’aldolisation en présence d’un acide de Lewis monodentate.

**Schéma 6.26** : Aldolisation de Mukaiyama sur les aldéhydes C1–C9 (**6.59**) et C1–C11 (**6.64**) en présence de l’énosylane **6.104**



### 6.6.1. Étude sur l’élaboration de motif acétates à partir de propionates

Afin de vérifier l’étendue de cette réaction, nous avons entrepris une brève étude sur les aldéhydes 2,3-*anti* (**6.114**) et 2,3-*syn* (**6.115**), en variant la nature de l’énosylane et la source d’A.L. suivant les conditions d’aldolisation préalablement optimisées (Tableau 6.4).<sup>257</sup> L’énosylane **6.116** ( $R^1, R^2 = \text{Me}$ ) a été choisi pour l’encombrement stérique important, ainsi qu’à des fins de comparaison avec **6.104** ( $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{SePh}$ ).

**Tableau 6.4 :** Étude de l'aldolisation de Mukaiyama sur un aldéhyde 2,3-*anti* (**6.114**) et 2,3-*syn* (**6.115**) en fonction de l'énolate et de la source d'acide de Lewis

Entrée	énolate	A.L. (équiv.) <sup>a</sup>	Ratio <b>a</b> : <b>b</b> <sup>b</sup> (3,4- <i>syn</i> : 3,4- <i>anti</i> )	Rend. <sup>c</sup>	
	<p><b>6.114</b> (2,3-<i>anti</i>)</p>	conditions (énolate, A.L.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C	<p>3,4-<i>syn</i> <b>6.117</b> (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me) <b>6.119</b> (R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = SePh)</p>	<p>3,4-<i>anti</i> <b>6.118</b> (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me) <b>6.120</b> (R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = SePh)</p>	
1	<p><b>6.116</b></p>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	>20 : 1	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> = Me	78% <sup>d</sup>
2	<p><b>6.116</b></p>	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr (2.5)	1 : 12.5	( <b>6.117–6.118</b> )	57%
3	<p><b>6.104</b></p>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	>20 : 1	R <sup>1</sup> = H R <sup>2</sup> = SePh	92%
4	<p><b>6.104</b></p>	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr (2.5)	1 : 6.8	( <b>6.119–6.120</b> )	63%
	<p><b>6.115</b> (2,3-<i>syn</i>)</p>	conditions (énolate, A.L.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C	<p>3,4-<i>syn</i> <b>6.121</b> (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me) <b>6.123</b> (R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = SePh)</p>	<p>3,4-<i>anti</i> <b>6.122</b> (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me) <b>6.124</b> (R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = SePh)</p>	
5	<p><b>6.116</b></p>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	>20 : 1	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> = Me	61% <sup>d</sup>
6	<p><b>6.116</b></p>	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr (2.5)	1 : 10.4	( <b>6.121–6.122</b> )	88%
7	<p><b>6.104</b></p>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	>20 : 1	R <sup>1</sup> = H R <sup>2</sup> = SePh	97%
8 <sup>e</sup>	<p><b>6.104</b></p>	TiCl <sub>3</sub> O <i>i</i> Pr (2.5)	1 : 8.7	( <b>6.123–6.124</b> )	73%

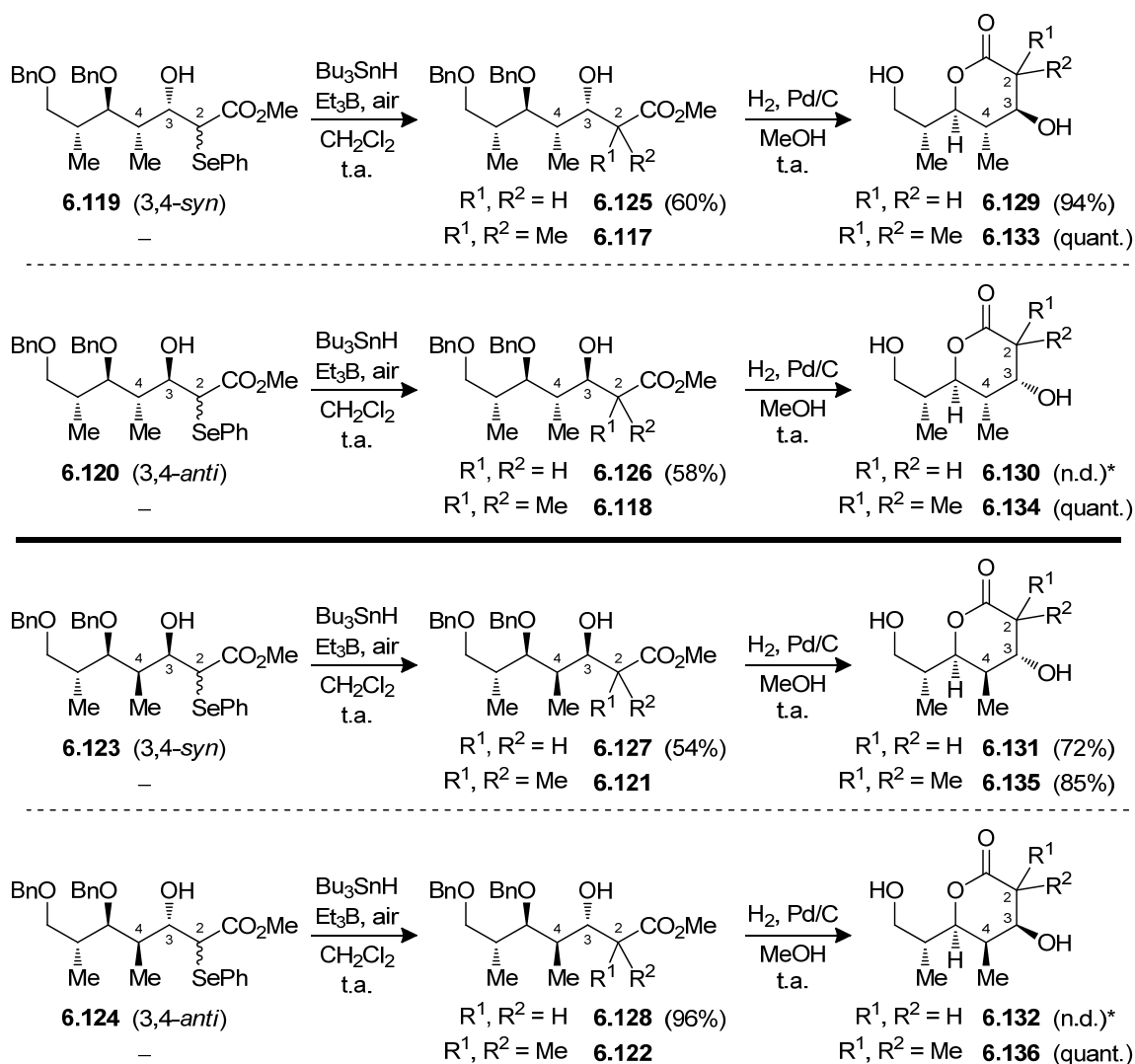
<sup>a</sup> BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> : Réaction effectuée avec 2.0 équiv. d'énosylane, suivie par l'acide de Lewis à -78 °C. TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr : L'aldéhyde a été pré-complexé (5 min) avec l'acide de Lewis à -78 °C, puis traité avec 2.0 équiv. d'énosylane. <sup>b</sup> Ratio déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le produit brut. <sup>c</sup> Rendement du produit isolé. <sup>d</sup> Rendement basé sur la récupération du produit de départ. <sup>e</sup> Réaction effectuée à -40 °C.

Dans tous les cas, les produits 3,4-*syn* ont été obtenus sélectivement en présence de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, tant en présence de l'énolate **6.116** (Tableau 6.4, entrées 1 et 5) que pour **6.104** (entrées 3 et 7). Lorsque la réaction a été effectuée avec 2.5 équiv. de TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr, de bonnes sélectivités en faveur des produits 3,4-*anti* ont été notées pour les substrats 2,3-*anti* **6.114** (entrées 2 et 4) et 2,3-*syn* **6.115** (entrées 6 et 8).

### 6.6.2. Preuves de structure des motifs acétates et *gem*-diméthylés

Afin de confirmer les différentes relations stéréochimiques, les groupements SePh des adduits **6.119–6.120** et **6.123–6.124** ont d'abord été réduits par Bu<sub>3</sub>SnH (**6.125–6.128**), puis chacun des produits acétates cyclisé vers la lactone correspondante (**6.129–6.132**), après hydrogénolyse des éthers benzyliques (Schéma 6.27). Les adduits *gem*-diméthylés (**6.117–6.118** et **6.121–6.122**) ont également été cyclisés vers la lactone correspondante (**6.133–6.136**) suivant un traitement similaire (Schéma 6.27).

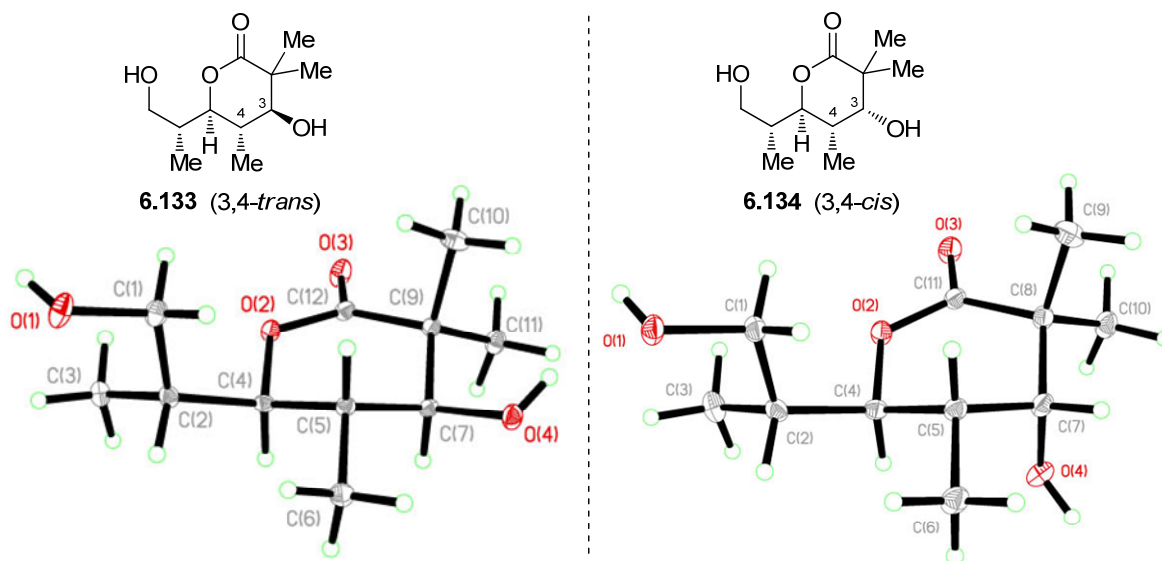
**Schéma 6.27** : Cyclisation des motifs acétates (**6.125–6.128**) et *gem*-diméthylés (**6.117–6.118** et **6.121–6.122**) vers leur lactone correspondante



\* rendement non-déterminé

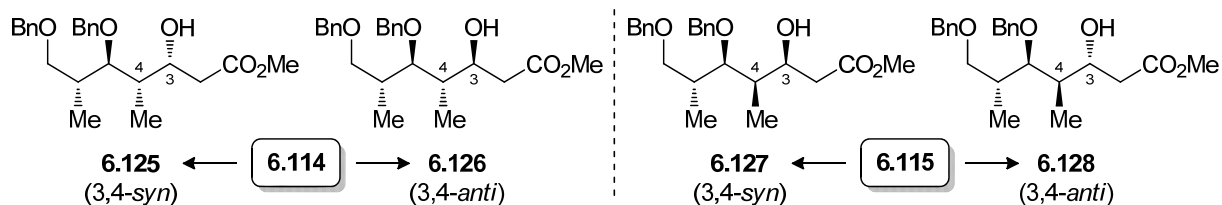
Il a toutefois été difficile de vérifier avec certitude les relations chimiques sur la base des constantes de couplage par RMN  $^1\text{H}$ , à l'exception des produits **6.133** et **6.134** pour lesquels la stéréochimie a pu être confirmée par diffraction des rayons X (Schéma 6.28).

**Schéma 6.28** : Preuves de structure des composés cristallins **6.133** et **6.134** par rayons X



En somme, cette étude nous a permis de vérifier que l'énolate trisubstitué **6.104** permet de conduire à d'excellentes sélectivités lors de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama, tant en conditions Felkin–Anh que Cram-chélate. Tel que noté précédemment pour des nucléophiles encombrés, le centre en  $\beta$  ne semble pas influencer l'issue diastéréosélective de la réaction. Combinée à une réduction radicalaire, nous avons été en mesure de générer les différents motifs acétates (**6.125–6.128**) issus des aldéhydes **6.114** et **6.115** (Schéma 6.29).

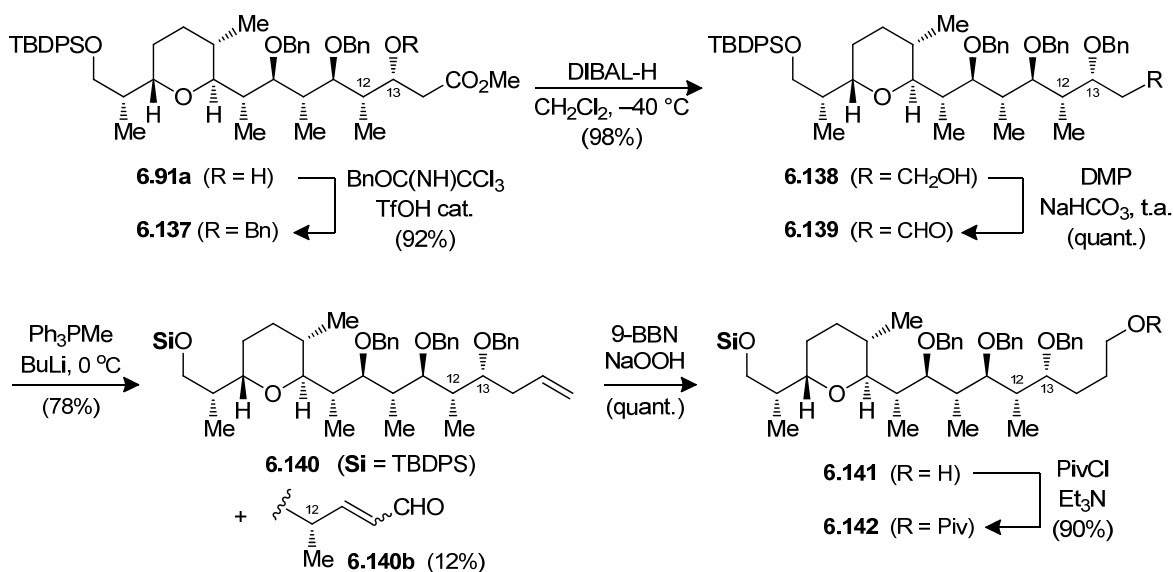
**Schéma 6.29** : Motifs acétates (**6.125–6.128**) dérivés des aldéhydes **6.114** et **6.115**



### 6.6.3. Extension du fragment C1–C15 de la zincophorine

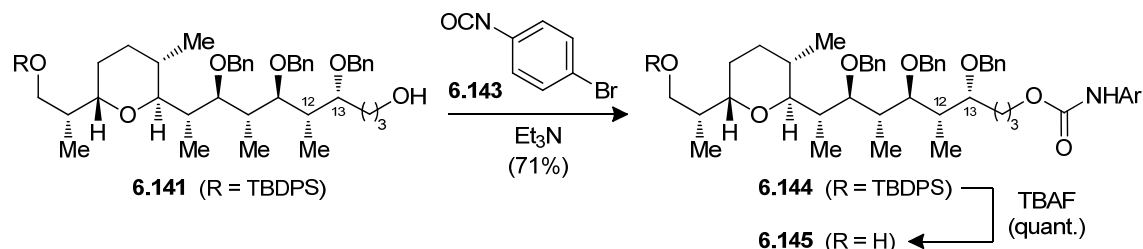
Tel qu'illustré au Schéma 6.25, le motif C1–C15 de la zincophorine (**6.91a**) a été obtenu sélectivement à partir d'une séquence impliquant l'énolate trisubstitué **6.104** et une réduction radicalaire. Afin de compléter la synthèse de l'hémisphère ouest de notre cible, nous devons homologuer d'un carbone le motif acétate **6.91a**. Le Schéma 6.30 présente les étapes nécessaires à la complétion du fragment C1–C17 **6.142**.

Schéma 6.30 : Synthèse du fragment **6.142** à partir du motif acétate **6.91a**



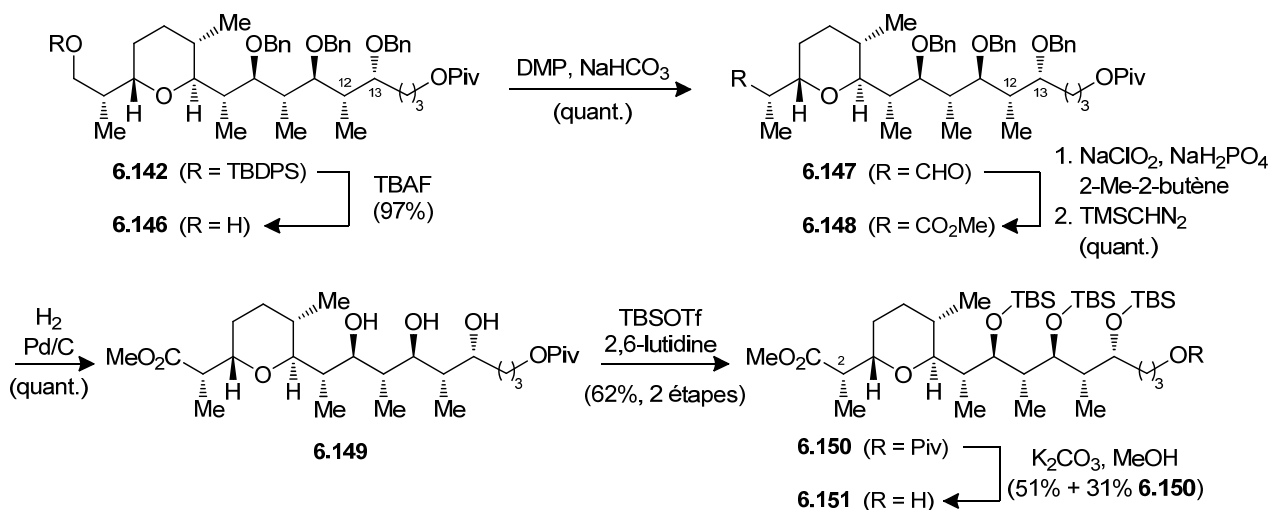
L'aldéhyde **6.139** a été obtenu facilement, après protection de l'alcool secondaire en C13 **6.91a**, réduction de l'ester **6.137** et oxydation de l'alcool primaire **6.138** par le réactif de Dess–Martin. Par la suite, une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **6.139** a permis de conduire à l'oléfine terminale **6.140** dans un bon rendement, malgré la présence d'un sous-produit d'élimination **6.140b**. Finalement, une réaction d'hydroboration a permis de générer l'alcool primaire **6.141**, lequel a ensuite été protégé par un pivaloate **6.142**. Avec l'optique de confirmer les relations stéréochimiques présentes au sein du fragment élaboré, une partie de l'alcool **6.141** a été fonctionnalisée avec l'isocyanate **6.143**, avant retrait du TBDPS pour obtenir **6.145** (Schéma 6.31).

**Schéma 6.31** : Synthèse des motifs carbamates **6.144** et **6.145**



Bien que de tels carbamates aient déjà permis l'analyse par diffraction des rayons X pour d'autres THP substitués,<sup>177b</sup> aucuns des produits **6.144** et **6.145** n'a toutefois conduit à des composés cristallins. Néanmoins, nous avons décidé de poursuivre les quelques étapes avant de générer le fragment nécessaire à la réaction de couplage Julia–Kocienski (Schéma 6.32).

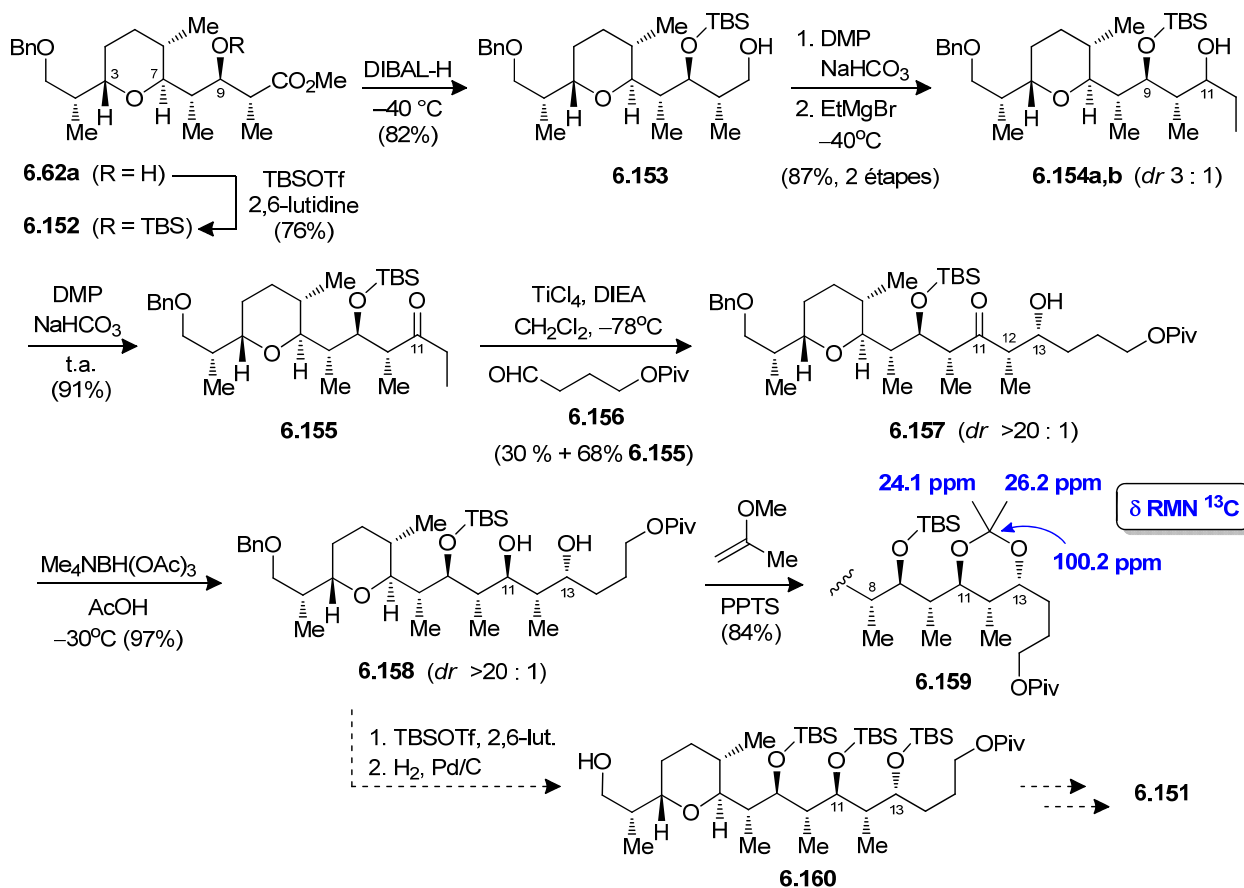
**Schéma 6.32** : Synthèse du fragment **6.151** à partir du motif **6.142**



Le groupement TBDPS en C1 de **6.142** a d'abord été clivé avec TBAF, puis l'alcool **6.146** oxydé vers l'aldéhyde **6.147**, avant d'être transformé en ester **6.148** par une oxydation de Pinnick, suivie d'une estérification avec TMSCHN<sub>2</sub>. Par la suite, nous avons décidé de remplacer les éthers benzyliques par un groupement protecteur pouvant être plus facilement clivé en présence des oléfines de la cible finale. L'hydrogénolyse sur palladium, suivie d'une protection du triol **6.149** correspondant par TBSOTf a permis de mener au produit **6.150** avec un rendement acceptable. Pour retirer le pivaloate, nous

avons envisagé l'utilisation de NaOMe afin de ne pas toucher l'ester méthylique. Les premiers essais ont révélé une déprotection complète du pivaloate, mais également une épimérisation du centre C2. En modifiant les conditions expérimentales ( $K_2CO_3$ , MeOH), nous avons été en mesure de générer uniquement le produit **6.151**. Le produit de départ non réagi **6.150** (~30%) a pu toutefois être séparé sur gel de silice et resoumis aux conditions réactionnelles. Nous avons voulu savoir s'il était possible de confirmer les relations stéréochimiques (C11, C12 et C13) du fragment **6.151** en convergeant vers un intermédiaire commun. Pour ce faire, nous avons employé une approche similaire à celle élaborée par Cossy *et al.* (cf. section 6.2.2) pour générer la relation 12,13-*syn* par un couplage *syn*-aldol d'un motif éthylcétone dérivé du fragment C1-C11 **6.62a** (Schéma 6.33).

**Schéma 6.33** : Synthèse du fragment **6.158** à partir du motif **6.62a**



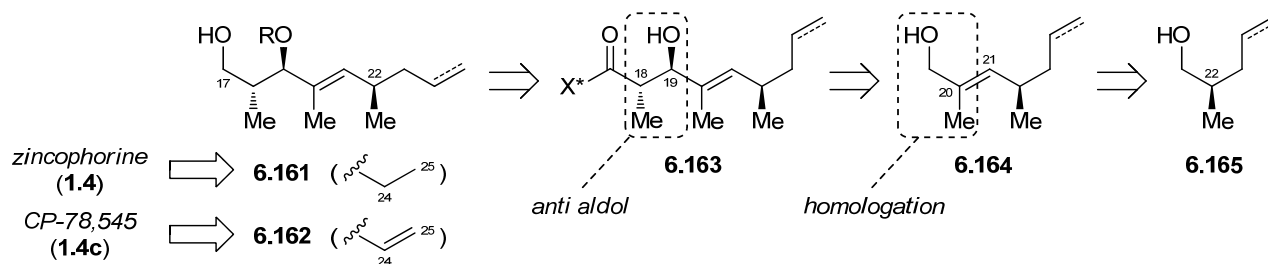
Tel que présenté au Schéma 6.33, l'alcool en C9 **6.62a** a d'abord été protégé par un TBS et l'ester **6.152** réduit à l'alcool primaire **6.153** au DIBAL-H. Par la suite, une oxydation au DMP, suivie de l'addition du réactif de Grignard (EtMgBr) a conduit à un mélange 3 : 1 d'alcools **6.154a,b** en C11, qui ont été ré-oxydés vers le motif éthylcétone **6.155** correspondant. En employant les conditions décrites par Cossy,<sup>29</sup> la  $\beta$ -hydroxycétone 12,13-*syn* **6.157** a pu être obtenue sélectivement en présence de l'aldéhyde **6.156**. Une réduction de la cétone par le réactif Me<sub>4</sub>NHB(OAc)<sub>3</sub> de Saksena–Evans<sup>258</sup> a conduit au produit au produit 11,13-*anti* **6.158** avec une excellente diastéréosélectivité. Après formation de l'acétonide **6.159**, l'analyse RMN <sup>13</sup>C a révélé que les déplacements du carbone acétal (100.2 ppm) et des groupements méthyles (24.1 et 26.2 ppm) étaient en accord avec la relation stéréochimique 11,13-*anti* selon la méthode de Rychnovsky *et al.*<sup>259</sup> Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir le produit **6.160**, nous permettant de correspondre avec le fragment **6.151** précédemment synthétisé, causé par une difficulté à installer les groupements silylés en positions C11 et C13.

### 6.7. Synthèse du fragment C17–C25 de la zincophorine (**6.161**) et de CP-78,545 (**6.162**)

Pour générer le fragment C17–C25 de la zincophorine (**6.161**), nous nous sommes inspirés de l'approche proposée par Danishefsky (cf. Schéma 6.2), voie qui a précédemment été explorée par le Dr. Mochirian au cours de ses travaux de doctorat (Schéma 6.34).<sup>170</sup> Celle-ci implique la construction des centres C18 et C19 du fragment **6.163** par une réaction d'aldolisation *anti* en présence d'un auxiliaire chiral (X<sup>\*</sup>). L'alcool allylique **6.164** nécessaire à cette étape serait quant à lui obtenu par l'homologation d'un alcool primaire  $\alpha$ -chiral **6.165**. Par cette stratégie, nous voulions également accéder au fragment C17–C25 de l'analogue naturel de la zincophorine, CP-78,545 (**6.162**).

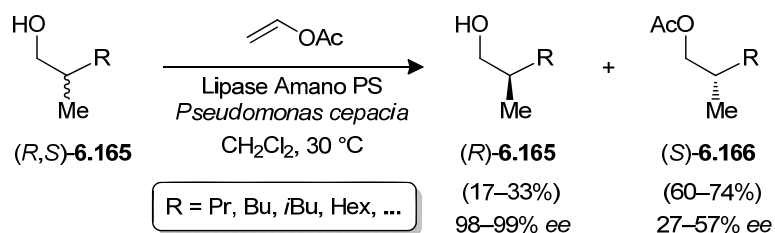


**Schéma 6.34** : Rétrosynthèse des fragments C17–C25 de la zincophorine (**6.161**) et de l'analogue CP-78,545 (**6.162**)

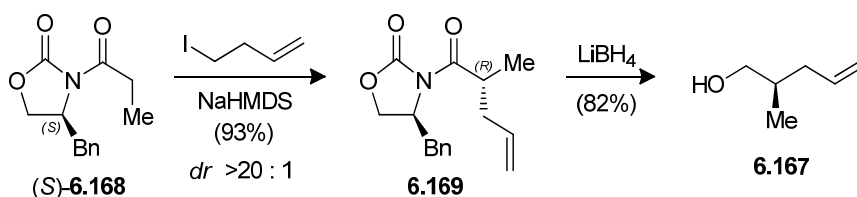


Nous avons opté pour une méthode de résolution enzymatique afin de générer l'alcool primaire énantiopur **6.165**, tel que décrite par Effenberger *et al.* (Schéma 6.35).<sup>260</sup> Cette approche, impliquant une transestérification catalysée par une lipase, permet de générer l'isomère (*R*) de différents alcools primaires  $\alpha$ -méthyle avec d'excellentes sélectivités, mais au détriment d'un rendement très faible. Malgré une faible différenciation entre les chaîne méthyles et propyles (facteur  $E = 5.9$ ),<sup>261</sup> le produit souhaité (*R*)-**6.165** ( $R = \text{propyl}$ ) est obtenu avec une impressionnante sélectivité de 98% *ee*. Puisque les produits sont disponibles et peu coûteux, cette réaction a pu être réalisée sur grande échelle afin de compenser pour la faiblesse du rendement isolé (14%).

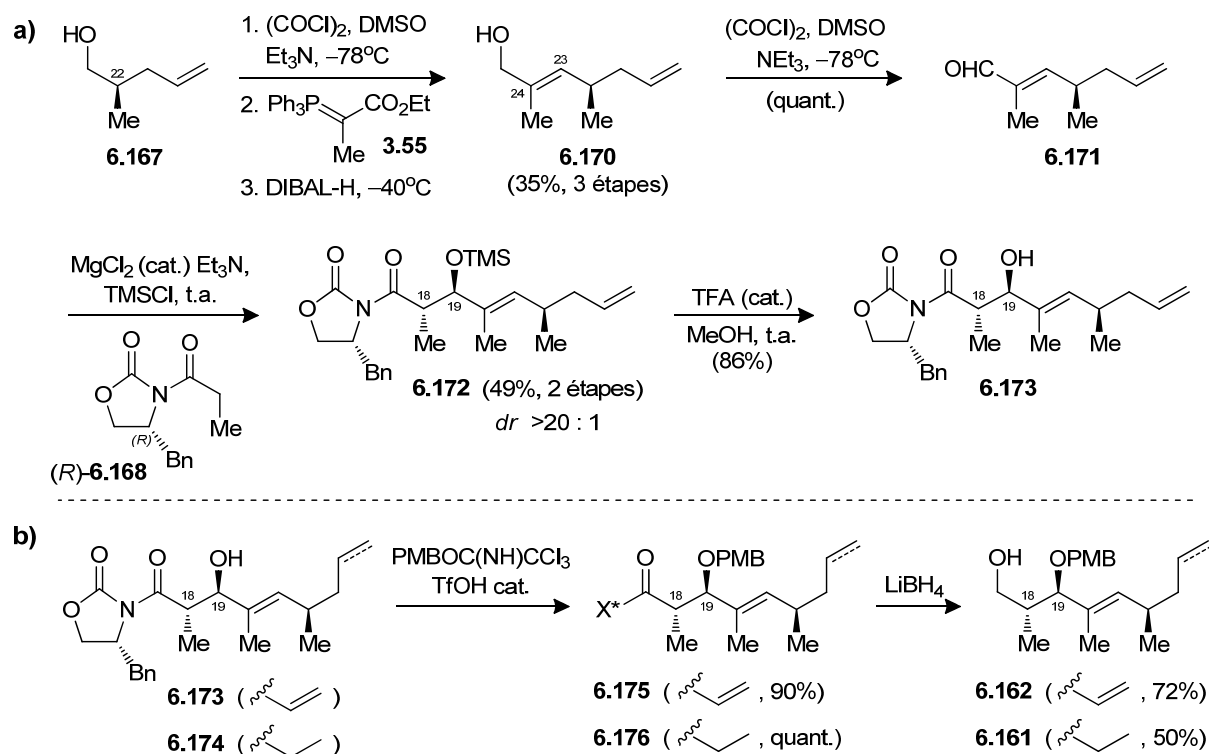
**Schéma 6.35** : Résolution enzymatique décrite par Effenberger *et al.* pour différents alcools primaires **6.165** substitués par un groupement  $\alpha$ -méthyle<sup>260</sup>



Quant au produit **6.167**, correspondant à l'alcool de départ du fragment **6.162** (CP-78,545), nous avons plutôt opté pour une alkylation asymétrique en employant les conditions décrites par Joullié *et al.*<sup>262</sup> À partir de l'auxiliaire d'Evans (*S*)-**6.168** et de l'iodure d'allyle, nous avons été en mesure de générer exclusivement le produit **6.169**, avant clivage de la liaison amide par  $\text{LiBH}_4$  pour générer l'alcool primaire énantiopur **6.167**.

**Schéma 6.36** : Synthèse de l'alcool **6.167** par alkylation asymétrique

Les alcools chiraux **6.165** et **6.167** ont ensuite été élaborés respectivement vers les adduits **6.173** et **6.174** en se basant sur la séquence réactionnelle élaborée pour le motif de la zincophorine,<sup>170</sup> et représenté au Schéma 6.37a pour la synthèse du fragment **6.173** correspondant à l'analogue CP-78,545.

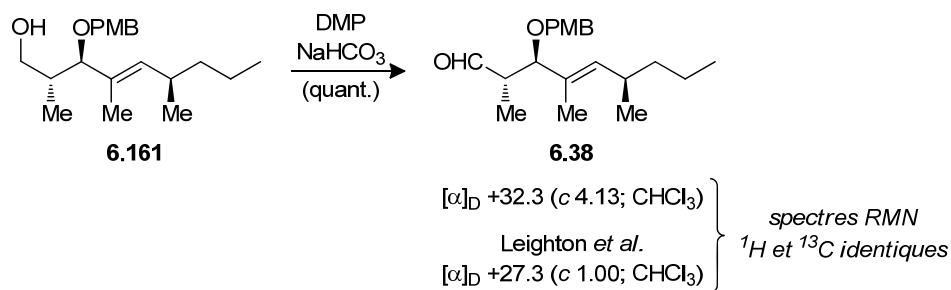
**Schéma 6.37** : Synthèse des fragments C17–C25 de la zincophorine (**6.161**) et de son analogue CP-78,545 (**6.162**)

Tel qu'illustré au Schéma 6.37a, l'alcool **6.167** a d'abord été transformé en aldéhyde par une oxydation de Swern avant l'ajout de l'ylure **3.55** dans le même pot, suivi d'une réduction de l'ester par DIBAL-H à  $-40^\circ\text{C}$ . L'alcool allylique **6.170** a été isolé avec un rendement acceptable de 35% sur 3 étapes. Par la suite, une oxydation de Swern a

conduit à l'aldéhyde **6.171**, lequel a été directement soumis aux conditions de l'aldolisation *anti* décrites par Evans.<sup>39b</sup> Cette méthode, qui emploie une quantité catalytique de  $\text{MgCl}_2$ , est généralement limitée aux aldéhydes non-énolisables puisque le processus d'auto-condensation demeure compétitif avec la réaction d'aldolisation. La réaction est toutefois réversible mais peut être poussée à complétion par une silylation par  $\text{TMSCl}/\text{Et}_3\text{N}$  plus rapide. Dans notre cas, l'adduit silylé **6.172** a été obtenu sélectivement ( $dr > 20 : 1$ ), et le retrait du TMS en condition acide a permis de compléter la séquence réactionnelle menant au produit **6.173**.

À ce point, nous avons opté pour une protection par un PMB (Schéma 6.37b), puisque le groupe de Leighton n'avait pas été en mesure de coupler le fragment par oléfination de Julia–Kocienski lorsque l'oxygène en C19 était protégé par un groupement silylé.<sup>76c</sup> Ainsi, les alcools secondaires **6.173–6.174** ont été protégés par l'acétimide (**6.175–6.176**) avant de cliver l'auxiliaire chiral ( $X^*$ ) avec  $\text{LiBH}_4$  (**6.162–6.161**). Le produit **6.38**, obtenu après oxydation de **6.161** et correspondant au fragment de la zincophorine, révéla des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  identiques et une valeur de rotation optique comparable à celle rapportée par Leighton (Schéma 6.38).<sup>76c</sup>

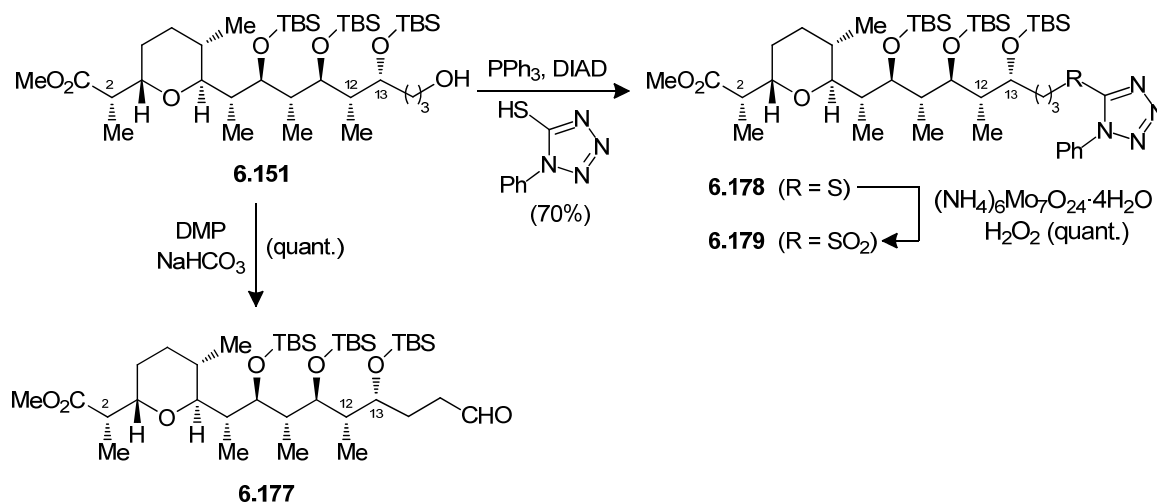
**Schéma 6.38** : Preuve de structure du fragment C17–C25 de la zincophorine **6.38**



## 6.8. Fonctionnalisation et couplage des fragments C1–C16 et C17–C25

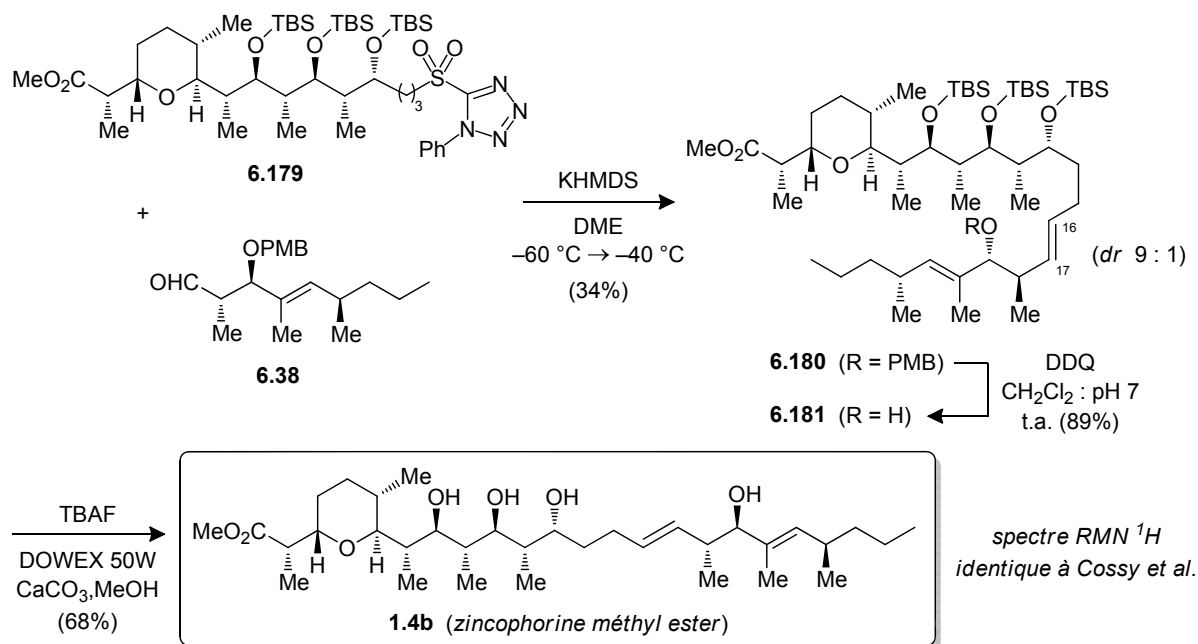
Afin de réaliser la réaction de couplage Julia–Kocienski, nous devons maintenant fonctionnaliser l'alcool primaire du fragment **6.151**, lequel peut servir d'intermédiaire commun tant à l'aldéhyde **6.177** qu'à la sulfone **6.179** (Schéma 6.39).

**Schéma 6.39** : Synthèse de l'aldéhyde (**6.177**) et de la sulfone (**6.179**) sur le fragment C1–C16 **6.151**



Le fragment C1–C16 **6.151** a pu être transformé efficacement d'une part en aldéhyde **6.177**, et de l'autre en thioéther phényltétrazole (PT) **6.178** par une réaction de Mitsunobu, suivie d'une oxydation vers la sulfone **6.179** par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalysée par le molybdate d'ammonium.<sup>263</sup> Puisque les résultats préliminaires n'étaient pas encourageants avec **6.177**, nous nous sommes plutôt concentrés sur la voie de synthèse impliquant la sulfone sur le fragment C1–C16 **6.179** et l'aldéhyde sur le fragment C17–C25 **6.38** (Schéma 6.40). Selon les recommandations formulées par Kocienski dans la série PT, une combinaison de KHMDS dans le 1,2-diméthoxyéthane (DME) permet généralement de conduire à d'excellentes sélectivités en faveur de l'isomère (*E*), mais peut, dans certains cas, conduire à une diminution du rendement.<sup>264</sup>

**Schéma 6.40** : Couplage des fragments C1–C16 (**6.179**) et C17–C25 (**6.38**), et complétion de l'ester méthylique de la zincophorine (**1.4b**)



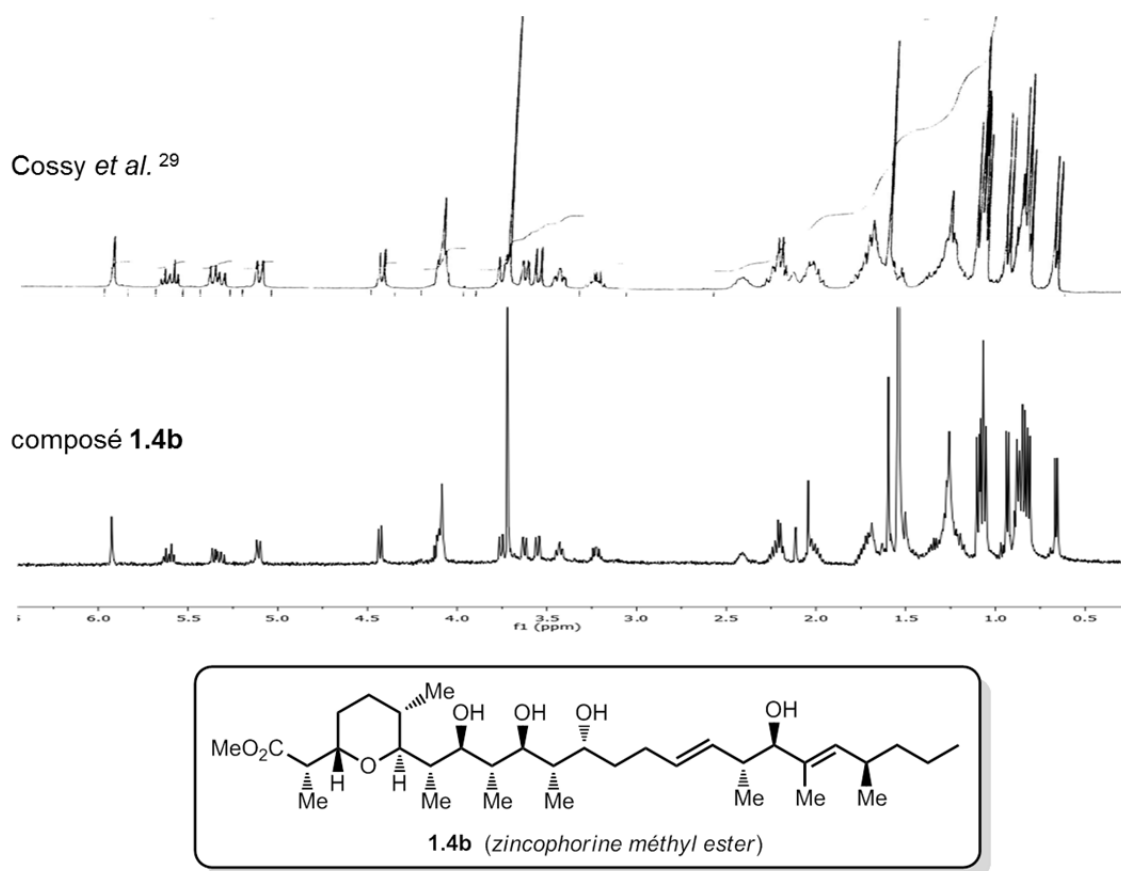
Lors du couplage des fragments **6.179** et **6.38**, nous avons réussi à générer l'oléfine C16–C17 **6.180**, dans un ratio *E-Z* de 9 : 1. Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir un rendement isolé de plus de 34%\* selon la procédure rapportée par Leighton,<sup>76c</sup> et n'avons pas pu optimiser les conditions de couplage en raison d'un manque de substrat. De plus, l'identité des sous-produits observés dans le mélange brut n'a malheureusement pas pu être établie, et ce malgré plusieurs tentatives de repurification.

Nous avons tout de même poursuivi la séquence menant au méthyl ester de la zincophorine **1.4b** (Schéma 6.40). Le groupement PMB en C19 a d'abord été clivé facilement par un traitement oxydatif au DDQ (tamponné à pH 7), permettant d'obtenir le produit **6.181** avec un excellent rendement. Il restait maintenant à déprotéger les trois TBS présents sur les alcools en C9, C11 et C13. Afin de limiter les réactions secondaires, le clivage des groupements silylés sur le produit **6.181** a d'abord été tenté avec  $\text{HF}\cdot\text{py}$  mais aucun produit n'a toutefois été observé, même en présence d'un large excès de

\* Rendement de 43% basé sur la récupération des produits de départ.

réactif.<sup>265</sup> Le produit **6.181**, presque entièrement récupéré, a été soumis à une solution de TBAF, tamponné par de l'acide acétique (ratio molaire 2 : 1), mais sans succès. De telles conditions, où la basicité fluorure est diminuée, se sont avérées utiles en fin de synthèse, notamment lors de l'élaboration de la vancomycine par Boger *et al.*<sup>266</sup> Toutefois, le retrait des groupements TBS a pu être complété en utilisant un excès de TBAF (~2.5 équiv. / TBS), combiné à une procédure alternative de parachèvement récemment développée par Kishi (DOWEX<sup>®</sup> 50W, CaCO<sub>3</sub>, MeOH).<sup>267</sup> La résine acide en présence de CaCO<sub>3</sub> permet d'enlever les sous-produits sans l'usage d'une extraction en phase aqueuse, méthode particulièrement utile en fin de synthèse dans le cas de produits pouvant se partitionner dans l'eau. Le produit **1.4b**, correspondant à l'ester méthylique de la zincophorine, a pu être isolé et sa structure confirmée par une analyse RMN <sup>1</sup>H identique à celle rapportée par le groupe de Cossy<sup>29</sup> (Figure 6.2).

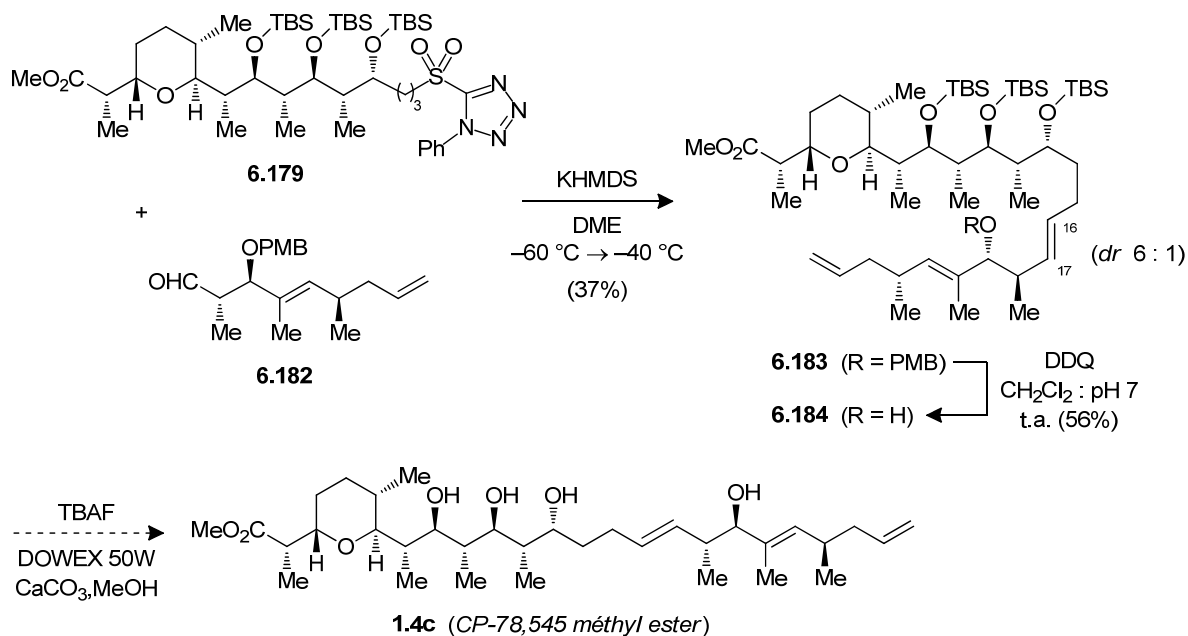
**Figure 6.2** : Comparaison spectrale (RMN <sup>1</sup>H) du méthyl ester de la zincophorine **1.4b** obtenu avec le composé rapporté par Cossy *et al.*<sup>29</sup>



Compte tenu de la faible quantité de produit isolé, nous avons considéré l'analyse RMN  $^{13}\text{C}$  de notre composé sur un appareil à 700 MHz doté d'une sonde cryogénique. Suite à l'acquisition, nous avons noté la présence de plusieurs autres signaux ne correspondant pas aux valeurs rapportées dans la littérature pour notre composé. En voulant s'assurer de l'intégrité du produit par un spectre proton, nous avons malheureusement constaté que notre produit s'était dégradé au cours de l'analyse, possiblement causé par les traces d'acide du solvant deutéré  $\text{CDCl}_3$ . Lors de la purification de l'échantillon, plusieurs produits ont été notés et nous n'avons pas été en mesure, à ce jour, de séparer ceux-ci pour retrouver le produit **1.4b**.

Malgré un faible rendement au niveau de l'étape de couplage, nous avons voulu appliquer une procédure semblable pour la synthèse de l'analogue CP-78,545 **1.4c** à partir de la sulfone **6.179** et de l'aldéhyde **6.182** (Schéma 6.41).

**Schéma 6.41** : Couplage des fragments C1–C16 (**6.179**) et C17–C25 (**6.182**) de l'analogue CP-78,545 (**1.4c**)

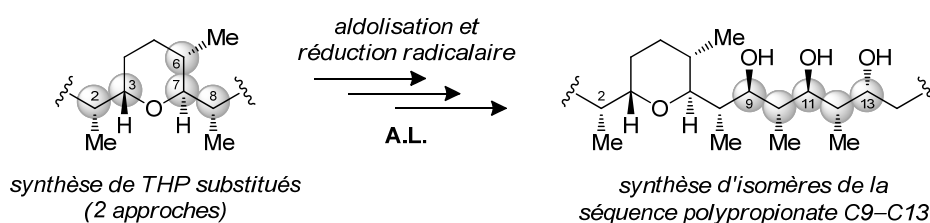


Les mêmes conditions de Julia–Kocienski, utilisées pour la zincophorine, nous ont permis de générer le produit **6.183** avec une oléfine 16,17-*trans* (dr 6 : 1) à partir de la

sulfone **6.179** et de l'aldéhyde **6.182**. Encore une fois, une faible quantité de produit a pu être isolée après purification. Le produit **6.183** soumis à une déprotection du PMB a permis de générer l'alcool libre en C19 **6.184**. Cependant, la réaction de clivage des trois groupements TBS par TBAF, employant la procédure de Kishi<sup>267</sup> et qui aurait permis de conduire à l'ester méthylique de CP-78,545 **1.4c**, n'a pas conduit au produit désiré. À ce jour, nous n'avons pas été en mesure de s'assurer si cette limitation était causée par un problème inhérent au substrat. Des efforts dans ce sens sont présentement en cours au laboratoire.

En somme, nous avons démontré deux approches pour la synthèse de motifs THP substitués (cf. Chapitre 3), dont le fragment C1–C9 de la zincophorine, mais également des structures isomères où la stéréochimie des centres en C2–C3 et C6–C8 peut être induite (Schéma 6.42). De plus, l'excellent contrôle exercé par le choix de l'acide de Lewis (A.L.), employé à chacune des étapes de la séquence réactionnelle pour l'insertion d'unités propionates (aldolisation de Mukaiyama et réduction radicalaire), nous a permis d'accéder sélectivement aux différents isomères du fragment C9–C13 de la zincophorine. Cette particularité de notre approche, par rapport aux autres méthodes précédemment rapportées (cf. section 6.2), s'avère un avantage important dans l'optique d'une optimisation éventuelle de l'activité de la cible en fonction de sa structure (étude SAR), et pourrait également être envisagée dans le cas d'autres composés de la même classe.

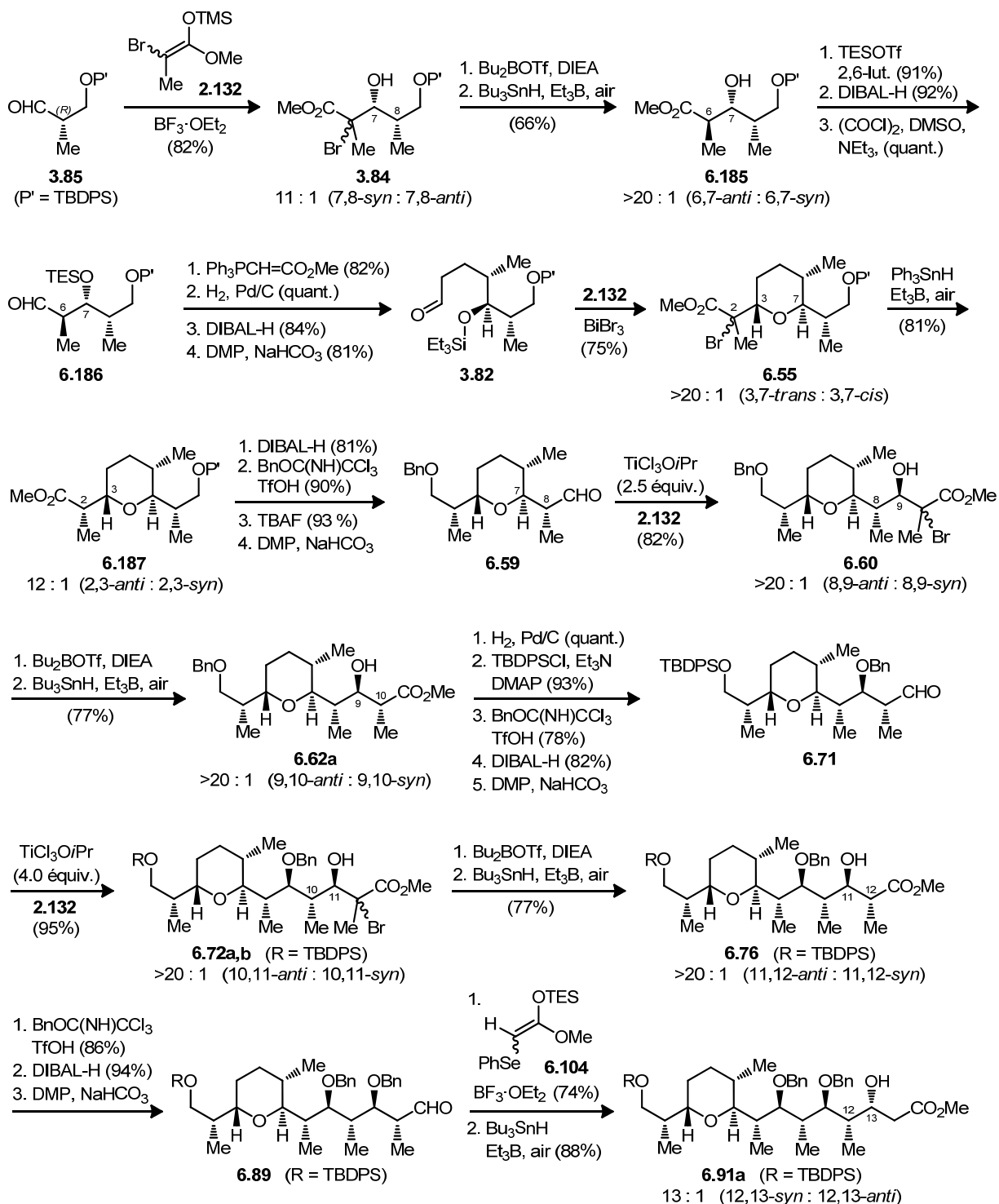
**Schéma 6.42** : Sommaire de la stratégie permettant la synthèse des différentes structures isomères de la zincophorine



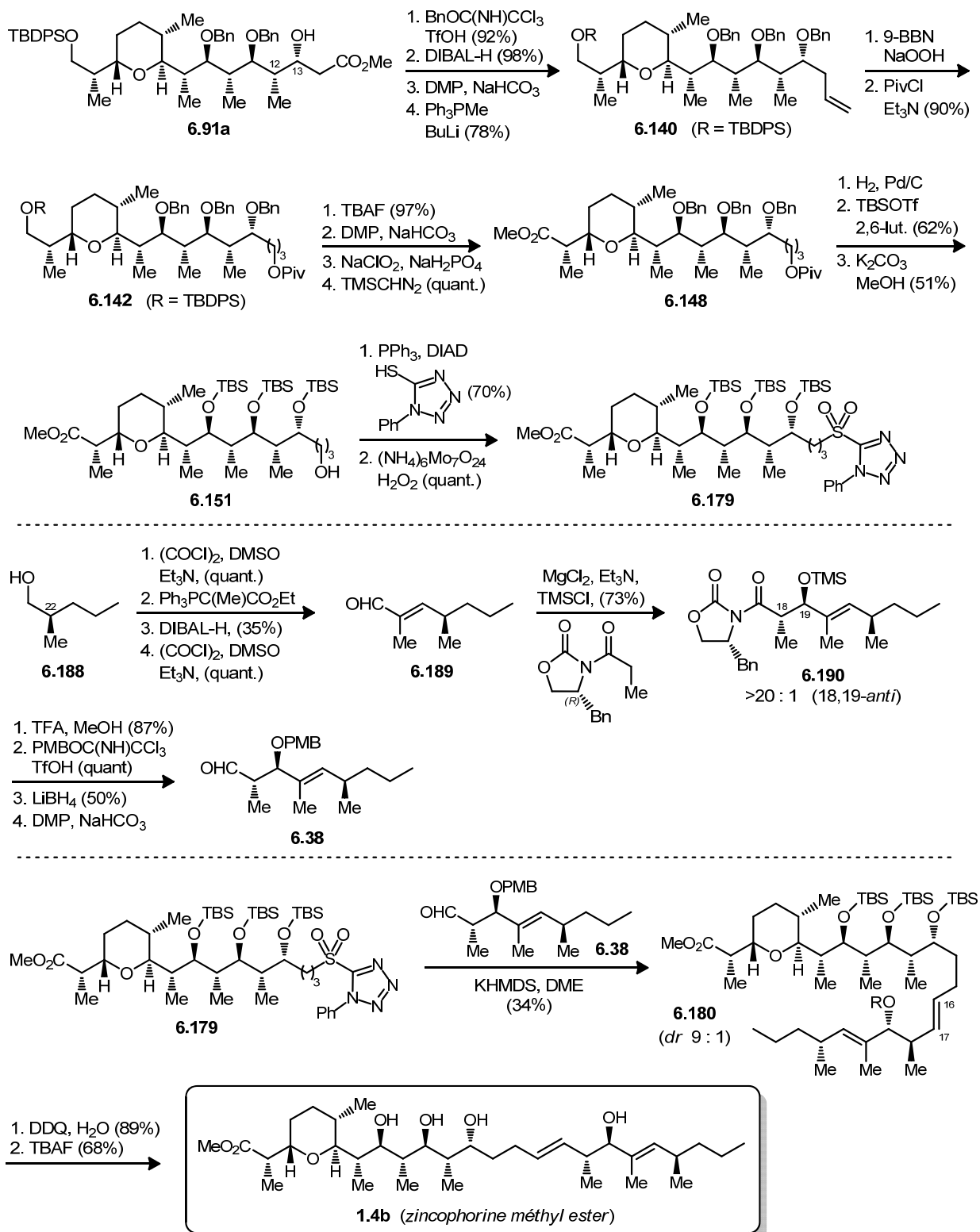
Afin de mettre en perspective les travaux décrits au sein de ce chapitre, le schéma récapitulatif suivant présente l'ensemble des réactions menant à la synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine (**1.4b**) à partir de l'aldéhyde **3.85** (Schéma 6.43).



## Schéma 6.43 : Synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine 1.4b



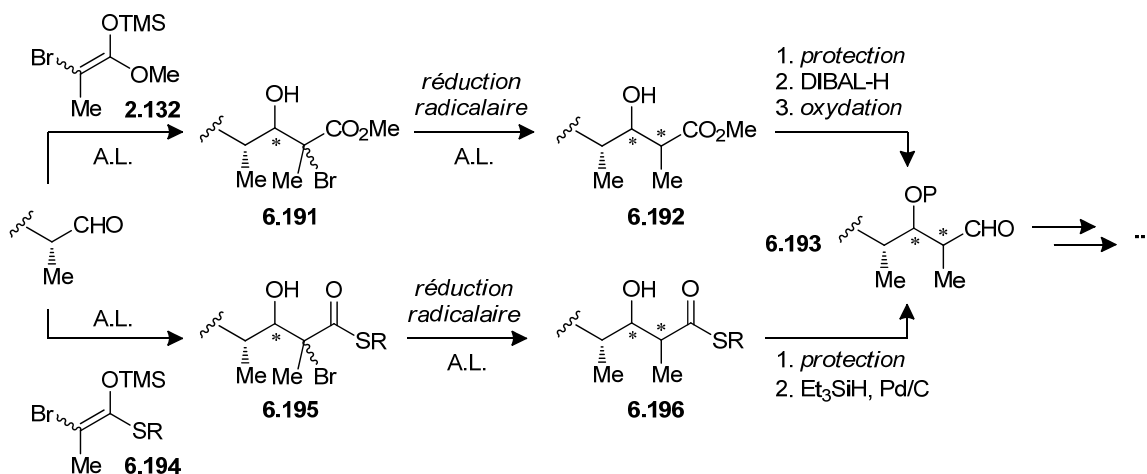
## Schéma 6.43 (suite) : Synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine 1.4b



## 6.9. Conclusions et perspectives

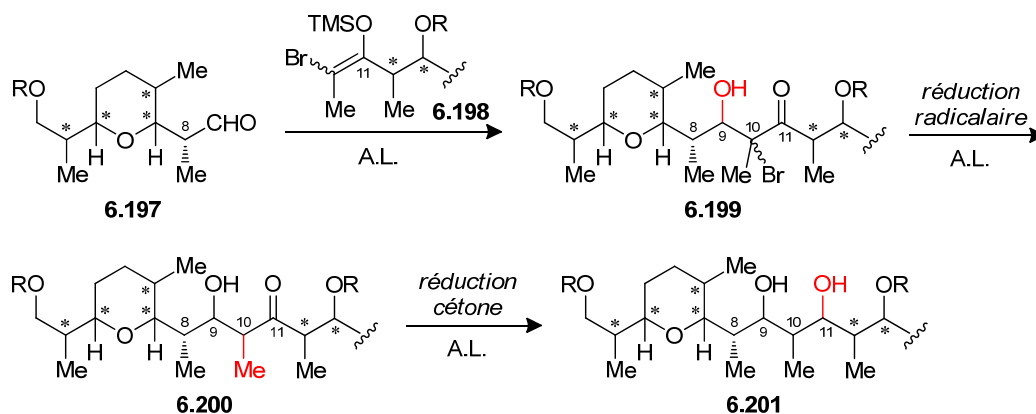
À partir d'une approche séquentielle impliquant une réaction d'aldolisation de Mukaiyama et d'une réduction radicalaire stéréosélective, nous avons réussi à élaborer sélectivement la séquence polypropionate de la zincophorine à partir du fragment THP substitué C1–C9 ainsi que plusieurs isomères de la chaîne acyclique. Par un choix approprié de l'acide de Lewis employé, nous avons illustré la versatilité de notre méthodologie à générer les différentes relations entre les groupements méthyles et hydroxyles. De plus, nous avons mis en exergue certaines limitations pour générer l'adduit Cram-chélate lorsque plus de trois sites de chélation sont présents sur le substrat. Nous avons également démontré que les motifs acétates sont accessibles en employant une réaction d'aldolisation avec un énoxysilane encombré doté d'un groupe pouvant être ensuite retiré. En somme, ces stratégies nous ont permis de compléter la plus récente synthèse totale de l'ester méthylique de la zincophorine **1.4b** et de démontrer que l'analogue naturel CP-78,545 était également accessible par cette approche.

Bien que notre méthodologie permette de construire plusieurs fragments polypropionates sélectivement avec un degré élevé de prédictibilité, certains problèmes devront toutefois être adressés dans le futur afin de permettre un accès plus rapide aux différents analogues dans une perspective d'études structure–activité. En effet, une séquence de trois étapes est employée lors de l'application itérative de notre approche après la réduction radicalaire (**6.192**), soit une protection de l'alcool secondaire, une réduction de l'ester au DIBAL-H et une oxydation vers l'aldéhyde **6.193** (Schéma 6.44). La difficulté à générer directement l'aldéhyde pourrait être résolue en modifiant l'énoxysilane tétrasubstitué **2.132** par son analogue thioester **6.194**.<sup>268</sup> Pour que cette altération soit efficace, il faudrait d'abord s'assurer que les précurseurs halogénés **6.195** se comportent de façon similaires à **6.191** au niveau de la réduction radicalaire. Par la suite, le dérivé propionate **6.196** pourrait être transformé directement en aldéhyde **6.193** par une réaction de Fukuyama ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ , Pd/C),<sup>269</sup> éliminant ainsi une étape à chaque itération de la séquence propionate.

Schéma 6.44 : Modification de l'énoxysilane **2.132** par son analogue thioester **6.194**

Puisque notre approche séquentielle permet de générer tous les motifs polypropionates de façon linéaire, ainsi qu'un bon nombre de tétrahydropyranes substitués (cf. Chapitre 3), il serait intéressant de développer une approche divergente pour accéder aux ionophores ainsi qu'à leurs analogues. Appliquée à la synthèse de la zincophorine, il serait souhaitable d'envisager un couplage entre l'aldéhyde **6.197** du THP et de l'énoxysilane **6.198**, dérivé d'une séquence polypropionate, afin de limiter le nombre d'étapes nécessaires (Schéma 6.45). En plus de s'assurer que la stéréochimie de l'alcool secondaire puisse être contrôlée par le choix de l'acide de Lewis, la réduction radicalaire du motif  $\alpha$ -halocétone **6.199** devrait également permettre d'induire les différentes relations au niveau du méthyle (**6.200**). Dans ce sens, une étude DFT des intermédiaires radicalaires pourrait être envisagée comme point de départ, ou encore afin de supporter les résultats expérimentaux.

**Schéma 6.45** : Synthèse convergente d'un fragment de la zincophorine (**6.201**) impliquant un précurseur  $\alpha$ -halocétone



Dans une perspective plus large, il serait intéressant d'améliorer la réaction de réduction radicalaire en considérant une alternative à l'hydrure d'étain.<sup>125</sup> Cependant, des études préliminaires au laboratoire ont révélé que ces réactifs demeurent, encore à ce jour, ceux qui permettent de conduire le plus efficacement et sélectivement aux produits réduits lors du transfert d'hydrogène à partir d'esters  $\alpha$ -halogénés.

## CHAPITRE 7. Partie expérimentale et description de la méthodologie de calcul DFT

### 7.1. Instrumentation

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de proton (RMN  $^1\text{H}$ ) et carbone (RMN  $^{13}\text{C}$ ) ont été enregistrés à l'aide des appareils de type Varian Unity INOVA (500 MHz) et VXR-400S (400 MHz) en utilisant le pic résiduel de solvant non-deutéié comme référence interne. Les déplacements chimiques des signaux sont rapportés en partie par million ( $\delta$ , ppm), auxquels s'ajoutent les données de multiplicité, de constante de couplage en hertz ( $J$ , Hz) et de valeur d'intégration pour les spectres RMN  $^1\text{H}$ . La multiplicité a été assignée selon le code suivant : s (singulet), bs (singulet large), app s (singulet apparent), d (doublet), app d (doublet apparent), t (triplet), app t (triplet apparent), q (quadruplet), et m (multiplet). Tous les ratios de produits ont été calculés à partir du spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut réactionnel.

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre à transformée de Fourier (FTIR) de type ABB Bomen (série MB) à partir d'un film de produit purifié sur une pastille de NaCl. La position des pics en mode de transmittance sont rapportés en  $\text{cm}^{-1}$  et ont été corrigés en soustrayant le spectre de la pastille seule.

Les pouvoirs rotatoires  $[\alpha]_D$  ont été mesurés à température ambiante à l'aide d'un polarimètre PerkinElmer 343 par la raie D du sodium (589 nm) avec une cellule de 1.0 mL et d'un parcours optique de 9.998 cm. La concentration (en g/100 mL) ainsi que le solvant utilisé sont également rapportés.

Les analyses de masse de basse (SM) et de haute résolution (SMHR) ont été réalisées par la *Plateforme de découvertes en protéomique* à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM). Les spectres ont été enregistrés sur un appareil LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher) avec un mode d'ionisation par électronébulisateur (ESI) couplé à un piège à ions (IT). Quant aux composés cristallins, ils ont été soumis à une

analyse par diffraction de rayons X à l'Université de Montréal et les structures ont été résolues par Francine Bélanger. Les rapports d'analyse cristallographique sont présentés à l'Annexe C.

## 7.2. Solvants et chromatographie

Les solvants acétate d'éthyle (EtOAc), acétonitrile (MeCN), cyclohexane (*c*Hex), dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), diméthylsulfoxyde (DMSO), tétrahydrofurane (THF) et toluène de grade HPLC ont été séchés avant usage selon la procédure décrite par Williams *et al.*<sup>270</sup> sur un tamis moléculaire de 4 Å (1–2 mm), préalablement activé (24–48 h à 180 °C sous vide).

Lorsque mentionné, les produits réactionnels ont été purifiés par chromatographie éclair sur un gel de silice (porosité : 60 Å, taille : 40–75 µm) avec des solvants de grade HPLC, en utilisant une pression d'air comprimé.<sup>271</sup> Certains produits ont également été purifiés à l'aide d'un appareil de type Biotage Isolera One (version 1.3.6). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F<sub>254</sub> de gel de silice 60 sur aluminium (EMD Chemicals Inc.). Après élution, les produits ont d'abord été révélés par lampe UV, puis par une solution aqueuse de molybdate d'ammonium ou de permanganate de potassium.

## 7.3. Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'argon (à l'exception des réductions radicalaires réalisées sous azote) dans des montages préalablement séchés selon les méthodes conventionnelles.<sup>272</sup> Les réactifs disponibles commercialement ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le *n*-butyllithium (2.5 M dans l'hexanes) a été titré avant utilisation (point de virage de l'acide diphénylacétique dans du THF anhydre). Le periodinane de Dess–Martin (DMP),<sup>273</sup> le triflate de *tert*-butyldiméthylsilane (TBSOTf)<sup>274</sup> et l'hydruure de triméthylétain (Me<sub>3</sub>SnH)<sup>275</sup> ont été synthétisés selon un protocole décrit dans la

littérature. Une solution de l'acide de Lewis  $\text{TiCl}_3\text{OiPr}$  (1 M dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a été fraîchement préparée le jour même de son utilisation à partir de  $\text{TiCl}_4$  et  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  selon une procédure connue.<sup>276</sup> La synthèse et la caractérisation des énoxysilanes **2.132** et **6.104** ont déjà été décrites par notre groupe.<sup>133a</sup> La nomenclature des composés a été obtenue à partir du logiciel ChemBioDraw Ultra (version 12.0). Tel que permis par le *Guide de présentation et d'évaluation des mémoires de maîtrises et des thèses de doctorat* de l'Université de Montréal, la partie expérimentale a été rédigée en anglais et est présentée à l'Annexe A.

#### 7.4. Méthodologie de calcul DFT

Les calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont tous été effectués avec le logiciel Gaussian 09 (révision A.02).<sup>176</sup> L'optimisation des différentes structures à l'état fondamental (É.F.) et à l'état de transition (É.T.) a été réalisée en utilisant la fonctionnelle BHandHLYP, décrite à l'équation (4.11), à l'aide d'un gradient standard et d'un critère de convergence étroit de champ auto-cohérent (SCF). Une méthode restreinte (*restricted*, RBHandHLYP) et non-restreinte (*unrestricted*, UBHandHLYP) ont été utilisées pour décrire respectivement les systèmes à couches fermées (*closed-shell*, e.g.  $\text{Me}_3\text{SnH}$ ) ou ouvertes (*open-shell*, e.g. intermédiaires radicalaires, états de transition).<sup>277</sup>

Le pseudo-potential effectif (ECP) de Hay et Wadt (LANL2DZ),<sup>200</sup> augmenté par un ensemble simple de fonctions de polarisation, a été employé pour l'étain ( $d = 0.20$ )<sup>217a,b</sup> combiné à un ensemble de base à valence séparée triple-zeta TZVP<sup>202</sup> pour tous les autres atomes. À l'état fondamental, les intermédiaires radicalaires ont été évalués par une optimisation sans contraintes de tous les conformères (incluant les énols *E* et *Z*), et les différentes structures ont été vérifiées par un calcul de stabilité de la fonction d'onde. Les barrières d'énergie entre les différentes conformations ont d'abord été identifiées par une surface d'énergie potentielle relâchée (*relaxed potential energy surface*) au niveau de théorie BHandHLYP/6-31G\* avec un angle dièdre fixé ( $\text{O}=\text{C}1-\text{C}2-\text{C}3$ ), avant d'être optimisées sans contrainte au niveau TZVP en tant qu'état de transition.



Au niveau de la réaction de transfert d'hydrogène, des états de transition décalés ont été considérés avec  $\text{Me}_3\text{SnH}$  (pro-*anti* et pro-*syn*) pour chaque conformation des intermédiaires radicalaires ester méthylique. Pour toutes les structures évaluées, un calcul de la fréquence harmonique non-normalisée ( $\nu_i$ ) a permis la caractérisation entre des états fondamentaux É.F. ( $\nu_i = 0$ ) ou de transition É.T. ( $\nu_i = 1$ ), en plus de fournir les paramètres nécessaires au calcul de l'énergie de Gibbs ( $G$ ). Les erreurs de superposition de base (BSSE, *basis set superposition errors*)<sup>220</sup> n'ont pas été incluses dans les calculs d'énergies des espèces compte tenu des valeurs de corrections suffisamment petites pour l'ensemble TZVP,<sup>221</sup> telles que calculées par la méthode de Boys–Bernardi.<sup>222</sup>

Les états de transition identifiés n'ayant qu'une seule fréquence imaginaire ( $\nu_i = 1$ ) ont ensuite été vérifiés par la méthode IRC permettant de confirmer le chemin réactionnel entre les réactifs et les produits. L'énergie finale pour chaque système a été convertie (1 Hartree = 627.5095 kcal mol<sup>-1</sup>) et référencée par rapport à son état fondamental de plus basse énergie. Les énergies rapportées correspondent à l'énergie de Gibbs ( $G$ ) dans le vide, et incluent le terme de l'énergie du point zéro (ZPE), ainsi que la correction thermique à 195.15 K (pour les réactions à -78 °C) des géométries optimisées dans le vide en phase gazeuse (1 atm). Les corrections d'énergie en solution ont été effectuées en employant le modèle de solvation PCM dans un formalisme d'équation intégrale (IEFPCM),<sup>203a</sup> avec le rayon atomique UFF approprié pour chaque solvant. La différence d'énergie ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) entre les états de transition de plus basse énergie menant au produit 2,3-*anti* ou 2,3-*syn* a été calculée à partir de l'équation (4.14). Les angles sont rapportés en degrés (°) et les distances entre les atomes en Ångström (Å). Le programme NBO (version 3.1), implémenté dans Gaussian 09,<sup>176</sup> a été utilisé pour l'analyse des ordres de liaisons Wiberg,<sup>278</sup> ainsi que pour l'évaluation des interactions entre les orbitales naturelles liantes selon la théorie de perturbation de second ordre. Le programme Avogadro (version 1.0.3)<sup>279</sup> a été employé pour visualiser la combinaison en phase de deux orbitales impliquées dans une interaction donneur–accepteur. Les tableaux récapitulatifs des différentes barrières d'énergie et des valeurs issues de l'analyse NBO sont rapportés à l'Annexe D.

## Références

1. (a) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J., *Chem. Rev.* **2009**, *109* (7), 3012–3043. (b) Cragg, G. M.; Newman, D. J., *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830* (6), 3670–3695.
2. Pour une revue des motifs polypropionates au sein de molécules naturelles, voir : Koskinen, A. M. P.; Karisalmi, K., *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34* (8), 677–690.
3. Rohr, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (16), 2847–2849.
4. O'Hagan, D., *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9* (5), 447–479.
5. L'activité ionophore de plusieurs polycétides a été largement étudiée, voir : (a) Dutton, C. J.; Banks, B. J.; Cooper, C. B., *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12* (2), 165–181. Pour une revue récente de l'activité *in vitro* et *in vivo* de ces composés, voir : (b) Kevin II, D. A.; Meujo, D. A. F.; Hamann, M. T., *Expert Opin. Drug Disc.* **2009**, *4* (2), 109–146.
6. Pressman, B. C., *Annu. Rev. Biochem.* **1976**, *45*, 501–530.
7. Pour une revue récente du mécanisme biosynthétique et des applications, voir : Hertweck, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (26), 4688–4716.
8. Le groupe de Paterson avait déjà réalisé le potentiel des ionophores comme agents anticancéreux, voir : Cowden, C. J.; Paterson, I., *Nature* **1997**, *387* (6630), 238–239.
9. Gupta, P. B.; Onder, T. T.; Jiang, G. Z.; Tao, K.; Kuperwasser, C.; Weinberg, R. A.; Lander, E. S., *Cell* **2009**, *138* (4), 645–659.
10. Yvone, P.; Raynaud, J. P.; Conan, L.; Naciri, M., *Poult. Sci.* **1980**, *59* (11), 2412–2416.
11. Pour une revue des avancées récentes dans le domaine des cellules souches cancéreuses (CSC), voir : Visvader, J. E.; Lindeman, G. J., *Cell Stem Cell* **2012**, *10* (6), 717–728.
12. Une meilleure compréhension des CSC permettrait éventuellement de développer de nouvelles thérapies contre le cancer, voir : Greaves, M., *Nat. Med.* **2011**, *17* (9), 1046–1048.

13. L'utilisation de la salinomycine contre différents cancers a reçu passablement d'attention ces dernières années. Pour une revue du sujet, voir : (a) Naujokat, C.; Fuchs, D.; Opelz, G., *Mol. Med. Rep.* **2010**, 3 (4), 555–559. (b) Naujokat, C.; Steinhart, R., *J. Biomed. Biotechnol.* **2012**, 950658, 1–17.
14. Huczyński, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (23), 7002–7010.
15. Études sur des dérivés de la monensine A, voir : (a) Huczyński, A.; Stefanska, J.; Przybylski, P.; Brzezinski, B.; Bartl, F., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18 (8), 2585–2589. (b) Huczyński, A.; Stefanska, J.; Pismienny, M.; Brzezinski, B., *J. Mol. Struct.* **2013**, 1034, 198–206. (c) Łowicki, D.; Huczyński, A., *BioMed Res. Int.* **2013**, 742149, 1–14.
16. Études sur des dérivés du lasalocide, voir : (a) Huczyński, A.; Paluch, I.; Ratajczak-Sitarz, M.; Katrusiak, A.; Stefanska, J.; Brzezinski, B.; Bartl, F., *J. Mol. Struct.* **2008**, 891 (1-3), 481–490. (b) Huczyński, A.; Janczak, J.; Rutkowski, J.; Łowicki, D.; Pietruczuk, A.; Stefanska, J.; Brzezinski, B.; Bartl, F., *J. Mol. Struct.* **2009**, 936 (1–3), 92–98. (c) Huczyński, A.; Janczak, J.; Stefanska, J.; Rutkowski, J.; Brzezinski, B., *J. Mol. Struct.* **2010**, 977 (1–3), 51–55. (d) Huczyński, A.; Rutkowski, J.; Borowicz, I.; Wietrzyk, J.; Maj, E.; Brzezinski, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23 (18), 5053–5056. (e) Huczyński, A.; Rutkowski, J.; Wietrzyk, J.; Stefanska, J.; Maj, E.; Ratajczak-Sitarz, M.; Katrusiak, A.; Brzezinski, B.; Bartl, F., *J. Mol. Struct.* **2013**, 1032, 69–77.
17. Études sur des dérivés de la salinomycine, voir : (a) Huczyński, A.; Janczak, J.; Antoszczak, M.; Stefanska, J.; Brzezinski, B., *J. Mol. Struct.* **2012**, 1022, 197–203. (b) Huczyński, A.; Janczak, J.; Antoszczak, M.; Wietrzyk, J.; Maj, E.; Brzezinski, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (23), 7146–7150. (c) Huczyński, A.; Janczak, J.; Stefanska, J.; Antoszczak, M.; Brzezinski, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (14), 4697–4702.
18. Le mécanisme biosynthétique des PKS a été largement étudié. Pour une revue récente des derniers développements, voir : (a) Gallimore, A. R., *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26 (2), 266–280. (b) Du, L.; Lou, L., *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27 (2), 255–278.
19. Il a été suggéré qu'il existerait d'autres processus biosynthétiques que les modèles PKS de type I, II ou III : Shen, B., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 7 (2), 285–295.
20. Pour une description en détail du mécanisme biochimique conduisant à la 6-déoxyérythronolide, voir : Khosla, C.; Tang, Y.; Chen, A. Y.; Schnarr, N. A.; Cane, D. E., *Annu. Rev. Biochem.* **2007**, 76, 195–221.

21. Il existe plusieurs similitudes entre la synthèse de polycétides et des acides gras. Pour une revue du sujet, voir : Smith, S.; Tsai, S. C., *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24* (5), 1041–1072.
22. (a) Watanabe, K.; Wang, C. C. C.; Boddy, C. N.; Cane, D. E.; Khosla, C., *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (43), 42020–42026. Une mutation de processus biosynthétique de la salinomycine a récemment permis l'identification d'un intermédiaire : (b) Yurkovich, M. E.; Tyrakis, P. A.; Hong, H.; Sun, Y. H.; Samborsky, M.; Kamiya, K.; Leadlay, P. F., *ChemBioChem* **2012**, *13* (1), 66–71. L'ingénierie des PKS par mutations spécifiques ou aléatoires permettraient d'accéder à de nouvelles structures. Pour une revue des plus récents travaux dans le domaine, voir : (c) Williams, G. J., *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2013**, *23* (4), 603–612.
23. Pour une revue du sujet appliquée à la synthèse de précurseurs dérivés de la biomasse, voir : Straathof, A. J. J., *Chem. Rev.* **2013**, *114* (3), 1871–1908.
24. Isolation de la zincophorine : (a) Brooks, H. A.; Gardner, D.; Poyser, J. P.; King, T. J., *J. Antibiot.* **1984**, *37* (11), 1501–1504. (b) Gräfe, U.; Schade, W.; Roth, M.; Radics, L.; Incze, M.; Ujszaszy, K., *J. Antibiot.* **1984**, *37* (8), 836–846.
25. Isolation du CP-78,545 : Dirlam, J. P.; Belton, A. M.; Chang, S. P.; Cullen, W. P.; Huang, L. H.; Kojima, Y.; Maeda, H.; Nishiyama, S.; Oscarson, J. R.; Sakakibara, T.; Tone, J.; Yamada, M.; Schulte, G. K., *J. Antibiot.* **1989**, *42* (8), 1213–1220.
26. Études sur l'ester méthylique de la zincophorine : (a) Gräfe, U.; Tonew, E.; Schade, W.; Reinhardt, G.; Härtl, A. *Allemagne (Est) Brevet DD*, 231 793, **1986**. (b) Tonew, E.; Tonew, M.; Graefe, U.; Zopel, P., *Pharmazie* **1988**, *43* (10), 717–719.
27. Études RMN de la zincophorine : Radics, L., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, *9*, 599–601.
28. Étude cristallographique du complexe salinomycine–sodium révèle que l'oxygène du tétrahydropyrane n'est pas impliqué dans une chélation avec le cation : Paulus, E. F.; Kurz, M.; Matter, H.; Vértesy, L., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (32), 8209–8221.
29. Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J., *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (14), 4626–4647.
30. (a) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velázquez, S. M., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (48), 9083–9086. (b) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J., *Synthesis* **1998**, *1998*, 639–652. Pour une revue, voir : (c) Cowden, C. J.; Paterson, I., *Asymmetric Aldol Reactions Using Boron Enolates*. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. 2004, pages 1–200.

31. (a) Duthaler, R. O.; Hafner, A.; Riediker, M., *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62* (4), 631–642. (b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothstreit, P.; Schwarzenbach, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (7), 2321–2336. Pour une revue, voir : (c) Duthaler, R. O.; Hafner, A., *Chem. Rev.* **1992**, *92* (5), 807–832.
32. Réactifs à base de trichlorosilane : (a) Marshall, J. A.; Adams, N. D., *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (26), 8976–8977. (b) Marshall, J. A.; Maxson, K., *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (2), 630–633. Réactifs à base de zinc : (c) Marshall, J. A.; Adams, N. D., *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (12), 3812–3813. (d) Marshall, J. A.; Adams, N. D., *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (14), 5201–5204. Réactifs à base d'indium : (e) Marshall, J. A.; Grant, C. M., *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (3), 696–697. (f) Marshall, J. A.; Grant, C. M., *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (22), 8214–8219. Pour une revue, voir : (g) Marshall, J. A., *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 31–47. (h) Marshall, J. A., *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 3163–3185. Étude DFT sur l'addition d'allénylzincique : (i) Gung, B. W.; Xue, X. W.; Knatz, N.; Marshall, J. A., *Organometallics* **2003**, *22* (15), 3158–3163. Élaboration de motifs polypropionates : (j) Marshall, J. A.; Schaaf, G. M., *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (23), 7825–7831. Pour une application de la méthodologie à la synthèse de polycétides, voir : (k) Marshall, J. A.; Schaaf, G. M., *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (19), 7428–7432. (l) Marshall, J. A.; Ellis, K. C., *Org. Lett.* **2003**, *5* (10), 1729–1732. (m) Marshall, J. A.; Schaaf, G.; Nolting, A., *Org. Lett.* **2005**, *7* (23), 5331–5333.
33. La nomenclature "stéréo-*n*-ade" découle du nombre *n* de centres stéréogènes vicinaux, voir : Hoffmann, R. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26* (6), 489–503.
34. Synthèse totale de l'érythronolide B : Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S. E.; Nicolaou, K. C.; Melvin, L. S.; Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Lett, R.; Sheldrake, P. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (14), 4620–4622.
35. Pour une revue des différentes méthodologies pour l'élaboration de motifs polypropionates, voir : (a) Li, J.; Menche, D., *Synthesis* **2009**, *14*, 2293–2315. (b) Turks, M.; Laclef, S.; Vogel, P., Construction of Polypropionate Fragments in Natural Product Synthesis. In *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc. 2013, pages 271–318.
36. Revue des méthodologies basées sur une réaction d'aldolisation pour l'élaboration de polycétides : Schetter, B.; Mahrwald, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (45), 7506–7525.
37. Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (8), 2127–2129.
38. Pour une revue, voir : Evans, D. A.; Helmchen, G.; Rüping, M., Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis. In *Asymmetric Synthesis – The Essentials*, Christmann, M.; Bräse, S., Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2007, pages 3–9.

39. Synthèse des motifs *anti*-aldol et *syn*-aldol de type « non-Evans » : (a) Walker, M. A.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (20), 5747–5750. Utilisation des halogénures de magnésium pour la synthèse des motifs *anti*-aldol : (b) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (3), 392–393. (c) Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S., *Org. Lett.* **2002**, *4* (7), 1127–1130.
40. Exemple de modification de l'acide de Lewis : (a) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (2), 866–868. Exemple de modification de la base : (b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K., *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (3), 894–902.
41. Synthèse d'énolate (*E*) de bore : Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (9), 3441–3442.
42. Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L., *Tetrahedron* **1992**, *48* (11), 2127–2142.
43. Exemples des ionophores construits par une méthodologie d'auxiliaires chiraux. Synthèse de la lonomycine A : (a) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H., *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (18), 5190–5192. (b) Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (12), 3448–3467. Synthèse de l'oléandolide : (c) Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (24), 5921–5942.
44. Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (6), 1566–1568.
45. (a) Panyachotipun, C.; Thornton, E. R., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (42), 6001–6004. (b) Choudhury, A.; Thornton, E. R., *Tetrahedron* **1992**, *48* (27), 5701–5708. (c) Choudhury, A.; Thornton, E. R., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (14), 2221–2224.
46. Vandraanen, N. A.; Arseniyadis, S.; Crimmins, M. T.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (7), 2499–2506.
47. Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (25), 11287–11314.
48. Pour une étude DFT des états de transition (B3LYP/6-31G\*\*) impliqués lors de la réaction d'aldolisation, où la force des interactions est évaluée par NBO, voir : (a) Paton, R. S.; Goodman, J. M., *Org. Lett.* **2006**, *8* (19), 4299–4302. (b) Goodman, J. M.; Paton, R. S., *Chem. Comm.* **2007**, *21*, 2124–2126.

49. Modification des conditions d'aldolisation permettant de conduire à tous les isomères  $\beta$ -hydroxycétones : (a) Arikan, F.; Li, J.; Menche, D., *Org. Lett.* **2008**, *10* (16), 3521–3524. (b) Li, P. F.; Li, J.; Arikan, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (33), 11678–11679. (c) Li, P.; Li, J.; Arikan, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D., *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (8), 2429–2444.
50. Exemples des ionophores construits par une méthodologie d'énolate de bore chiraux. Synthèse de la siphonarine B : (a) Paterson, I.; Chen, D. Y. K.; Franklin, A. S., *Org. Lett.* **2002**, *4* (3), 391–394. Synthèse des membrénones A et B : (b) Sampson, R. A.; Perkins, M. V., *Org. Lett.* **2002**, *4* (10), 1655–1658. Synthèse de la callipeltoside A : (c) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Heimann, A. C.; Marquez, R.; Meyer, A., *Org. Lett.* **2003**, *5* (23), 4477–4480. Synthèse de la discodermolide : (d) Paterson, I.; Lyothier, I., *Org. Lett.* **2004**, *6* (26), 4933–4936. (e) Paterson, I.; Lyothier, I., *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (14), 5494–5507. Synthèse du spirangiène A : (f) Paterson, I.; Findlay, A. D.; Noti, C., *Chem. Asian J.* **2009**, *4* (4), 594–611. Synthèse du phorbaside A : (g) Paterson, I.; Paquet, T., *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 2158–2161.
51. La stratégie a été appliquée à la synthèse de polypropionates de type stéréopentade : Paterson, I.; Channon, J. A., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (6), 797–800.
52. Pour une revue de la méthode appliquée à la synthèse d'ionophores, voir : (a) Paterson, I., *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64* (12), 1821–1830. (b) Norcross, R. D.; Paterson, I., *Chem. Rev.* **1995**, *95* (6), 2041–2114.
53. Le groupe de Paterson a récemment démontré que certains isomères polypropionates pouvaient être obtenus, par leur méthodologie, à partir d'un support solide de type polystyrène : Paterson, I.; Donghi, M.; Gerlach, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (18), 3315–3319.
54. Pour une revue des développements de l'approche thiopyrane appliquée à la synthèse de polypropionates, voir : (a) Ward, D. E., *Chem. Comm.* **2011**, *47* (41), 11375–11393. Synthèse de la siphonarine B : (b) Beye, G. E.; Ward, D. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 7210–7215. Synthèse de la caloundrine B : (c) Becerril-Jiménez, F.; Ward, D. E., *Org. Lett.* **2012**, *14* (6), 1648–1651.
55. Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Auyeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H.; Chenevert, R. B.; Fliri, A.; Frobel, K.; Gais, H. J.; Garratt, D. G.; Hayakawa, K.; Heggie, W.; Hesson, D. P.; Hoppe, D.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P. A.; Kim, K. S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leutert, T.; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B. S.; Press, J. B.; Rajanbabu, T. V.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale, E. A.; Uchida, I.; Ueda,

- Y.; Uyehara, T.; Vasella, A. T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Williams, R. M.; Wong, H. N. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (11), 3210–3213.
56. Pour l'application de la méthodologie à la synthèse des 4 motifs propionates, voir : (a) Ward, D. E.; Sales, M.; Man, C. C.; Shen, J. H.; Sasmal, P. K.; Guo, C., *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (5), 1618–1629. (b) Ward, D. E.; Sales, M.; Sasmal, P. K., *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (14), 4808–4815.
57. La procédure de désulfurisation des adduits thiopyranes avec le nickel de Raney : Hayashi, T., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (39), 5369–5372.
58. Application itérative de la méthodologie pour la synthèse de polypropionates : Ward, D. E.; Becerril-Jiménez, F.; Zahedi, M. M., *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (12), 4447–4454.
59. Le groupe Tamaru s'est intéressé aux complexes d'allénylpalladium obtenus à partir de benzoates propargyliques : Tamaru, Y.; Goto, S.; Tanaka, A.; Shimizu, M.; Kimura, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35* (8), 878–880.
60. Exemple de l'utilisation d'un allénylzincique pour l'installation d'une relation *anti* lors de la synthèse de la cruentarène A : (a) Vintonyak, V. V.; Maier, M. E., *Org. Lett.* **2007**, *9* (4), 655–658. (b) Vintonyak, V. V.; Maier, M. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (27), 5209–5211.
61. Classification des réactifs de crotylation : Denmark, S. E.; Weber, E. J., *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66* (6), 1655–1660.
62. Pour une revue récente à propos de l'addition de réactifs d'allylation sur des aldéhydes et des imines, voir : Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F., *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5595–5698.
63. Pour une revue détaillée des réactifs d'allylation à base de bore, voir : Lachance, H.; Hall, D. G., Allylboration of Carbonyl Compounds. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. 2009, pages 1–574.
64. Réactifs d'allylation et de crotylation de bore portant une copule chirale de type diisopinocamphéyle : (a) Brown, H. C.; Bhat, K. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (2), 293–294. (b) Brown, H. C.; Bhat, K. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (19), 5919–5923.
65. Des états de transition de type chaise ont été identifiés par des calculs *ab initio* avec l'ensemble de bases 6-31G\* : Li, Y.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (4), 1236–1240.



66. Différentes copules chirales ont été développées pour les réactifs d'allylation et de crotylation à base de bore. Dérivés du camphre : (a) Herold, T.; Hoffmann, R. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17* (10), 768–769. (b) Herold, T.; Schrott, U.; Hoffmann, R. W.; Schnelle, G.; Ladner, W.; Steinbach, K., *Chem. Ber.* **1981**, *114* (1), 359–374. (c) Hoffmann, R. W.; Ditrich, K.; Koster, G.; Sturmer, R., *Chem. Ber.* **1989**, *122* (9), 1783–1789. Dérivés de l'acide tartrique : (d) Roush, W. R.; Halterman, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (2), 294–296. (e) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (17), 6339–6348. Dérivés de 2,5-diméthylborolanes : (f) Garcia, J.; Kim, B. M.; Masamune, S., *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (21), 4831–4832. Dérivés de bis-sulfonamides : (g) Corey, E. J.; Yu, C. M.; Kim, S. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (14), 5495–5496. Dérivés de 9-borabicyclo[3.3.2]décanes : (h) Burgos, C. H.; Canales, E.; Matos, K.; Soderquist, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (22), 8044–8049. (i) Canales, E.; Prasad, K. G.; Soderquist, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (33), 11572–11573.
67. La difficulté inhérente des méthodologies de crotylation à générer le motif *anti-anti* découle d'interactions défavorables dans un état de transition *anti* Felkin–Anh. Pour une analyse des différents états de transition impliqués, voir : Roush, W. R., *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (13), 4151–4157.
68. Exemples de problèmes de sélectivité rencontrés lors de synthèse totale d'ionophore. Synthèse de la calyculine C : (a) Ogawa, A. K.; Armstrong, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (48), 12435–12442. Synthèse de la rifamycine S : (b) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (17), 6348–6359.
69. Utilisation d'un réactif (*S*)- $\alpha$ -tributylstannyl-(*E*)-crotylborane pour la synthèse du motif propionate *anti-anti* : (a) Chen, M.; Roush, W. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (15), 5744–5747. (b) Chen, M.; Roush, W. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (8), 3925–3931. Application à la synthèse des chaxamycines A–D : (c) Chen, M.; Roush, W. R., *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (1), 3–8.
70. Le groupe de Keck a été l'un des premiers à s'intéresser aux réactifs de crotylation à base d'étain ( $\text{SnBu}_3$ ) et de silicium ( $\text{SiMe}_2\text{tBu}$ ) : Keck, G. E.; Abbott, D. E., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (18), 1883–1886.
71. Pour une revue des réactifs chiraux allylsilanes, voir : (a) Masse, C. E.; Panek, J. S., *Chem. Rev.* **1995**, *95* (5), 1293–1316. (b) Jain, N. F.; Takenaka, N.; Panek, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (49), 12475–12476. Pour une application de la méthodologie à la synthèse d'ionophores, voir : (c) Panek, J. S.; Xu, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (42), 10587–10588. (d) Panek, J. S.; Xu, F.; Rondon, A. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (17), 4113–4122. (e) Arefolov, A.; Panek, J. S., *Org. Lett.* **2002**, *4* (14), 2397–2400. (f) Arefolov, A.; Panek, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (15), 5596–5603.

72. Une autre méthode avait été développée par Roush pour la synthèse du motif *anti-anti* par l'utilisation d'un réactif (*Z*)-crotyltrifluorosilane : (a) Chemler, S. R.; Roush, W. R., *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (12), 3800–3801. (b) Chemler, S. R.; Roush, W. R., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (25), 4643–4647. (c) Chemler, S. R.; Roush, W. R., *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (4), 1319–1333.
73. Utilisation de phosphoramides chirales en présence de réactifs crotyltrichlorosilane sur des aldéhydes aromatiques : (a) Denmark, S. E.; Fu, J. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (38), 9488–9489. (b) Denmark, S. E.; Fu, J. P., *Org. Lett.* **2002**, *4* (11), 1951–1953.
74. Synthèse du réactif de crotylation : (a) Hackman, B. M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L., *Org. Lett.* **2004**, *6* (23), 4375–4377. Amélioration des conditions expérimentales par l'utilisation de Sc(OTf)<sub>3</sub> : (b) Kim, H.; Ho, S.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (17), 6517–6520. Synthèse des motifs propionates sans l'utilisation d'un dérivé de l'ester de Roche : (c) Foley, C. N.; Leighton, J. L., *Org. Lett.* **2014**, *16* (4), 1180–1183.
75. La réaction en tandem silylfomylation–crotylsilylation permet de générer plusieurs centres stéréogènes contigus sur certains motifs : Spletstoser, J. T.; Zacuto, M. J.; Leighton, J. L., *Org. Lett.* **2008**, *10* (24), 5593–5596.
76. Application de la méthodologie de crotylation à la synthèse de produits naturels polyéthers : (a) Reznik, S. K.; Marcus, B. S.; Leighton, J. L., *Chem. Sci.* **2012**, *3* (11), 3326–3330. Synthèse du fragment C13–C17 et du spirocétal C18–C28 de la spongistatine 1 : (b) Reznik, S. K.; Leighton, J. L., *Chem. Sci.* **2013**, *4* (4), 1497–1501. Synthèse totale du méthyl ester de la zincophorine : (c) Harrison, T. J.; Ho, S.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (19), 7308–7311. Synthèse totale de la dictyostatine : (d) Ho, S.; Bucher, C.; Leighton, J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (26), 6757–6761.
77. L'utilisation du réactif de Duthaler a permis de conduire aux relations *anti* de la tautomycine avec des sélectivités modérées, soit pour la relation C6–C7 (*dr* 8 : 1) et C18–C19 (*dr* 7 : 1) : Sheppeck, J. E.; Liu, W.; Chamberlin, A. R., *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (2), 387–398.
78. Description de la méthodologie d'addition de cuprate et de la combinaison à une hydroxylation pour la synthèse de motifs propionates : (a) Hanessian, S.; Sumi, K., *Synthesis* **1991**, *12*, 1083–1089. (b) Hanessian, S.; Gai, Y. H.; Wang, W. G., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (42), 7473–7476. Application de l'approche à la synthèse totale de la bafilomycine A<sub>1</sub> : (c) Hanessian, S.; Ma, J. G.; Wang, W. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (42), 10200–10206. Au cours des études menant à la synthèse totale de la dolicolide, ils ont noté que l'ester jouait un rôle important sur le ratio des produits suite à l'addition-1,3 en série acyclique, et que l'ester 1-méthyl-1-cyclopentyle (MCP) permettait de conduire aux meilleures sélectivités *syn* :

- (d) Hanessian, S.; Mascitti, V.; Giroux, S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101* (33), 11996–12001.
79. Pour une procédure détaillée permettant la synthèse de l'oxaziridine, voir : (a) Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davis, F. A., *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203–210. Pour une revue des applications, voir : (b) Davis, F. A.; Chen, B. C., *Chem. Rev.* **1992**, *92* (5), 919–934.
80. Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40* (4), 935–939.
81. Cette stratégie permet de générer plusieurs fragments intéressants, bien que les sélectivités soient modestes pour certains motifs : Mulzer, J.; Sieg, A.; Brucher, C.; Muller, D.; Martin, H. J., *Synlett* **2005**, *4*, 685–692.
82. Le groupe de Kishi a été l'un des premiers à s'intéresser à l'ouverture d'époxydes par des cuprates afin de générer des motifs propionates : Johnson, M. R.; Nakata, T.; Kishi, Y., *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (45), 4343–4346.
83. Application itérative pour la synthèse de motifs polypropionates : (a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A., *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (23), 6483–6485. Des études RMN <sup>13</sup>C à basse température supportent l'hypothèse qu'un complexe bidentate bis-aluminate (R<sub>2</sub>Al–O–AlR<sub>2</sub>) augmente l'acidité de Lewis de façon importante : (b) Abe, N.; Hanawa, H.; Maruoka, K.; Sasaki, M.; Miyashita, M., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (29), 5369–5372. Application de la méthodologie de méthylation stéréospécifique à la synthèse d'ionophores : (c) Miyashita, M.; Shiratani, T.; Kawamine, K.; Hatakeyama, S.; Irie, H., *Chem. Comm.* **1996**, *9*, 1027–1028. (d) Nakamura, R.; Tanino, K.; Miyashita, M., *Org. Lett.* **2003**, *5* (20), 3579–3582. (e) Nakamura, R.; Tanino, K.; Miyashita, M., *Org. Lett.* **2003**, *5* (20), 3583–3586. L'ouverture des  $\gamma,\delta$ -époxyacrylates par Me<sub>2</sub>Zn–CuCN permet de générer les différents isomères avec d'excellentes sélectivités (*dr* >95 : 5) : (f) Hirai, A.; Matsui, A.; Komatsu, K.; Tanino, K.; Miyashita, M., *Chem. Comm.* **2002**, *17*, 1970–1971. Application de la méthodologie à la synthèse totale de la zincophorine : (g) Komatsu, K.; Tanino, K.; Miyashita, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (33), 4341–4345. (h) Miyashita, M.; Tanino, K., *J. Synth. Org. Chem.* **2004**, *62* (11), 1080–1094.
84. Bien que certaines relations conduisent à d'excellentes sélectivités, l'application itérative de cette méthodologie présente plusieurs défis : (a) Tirado, R.; Torres, G.; Torres, W.; Prieto, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (5), 797–801. Des études RMN <sup>27</sup>Al supportées par DFT (B3PW91 / 6-31G\*\*) suggèrent l'implication de deux complexes d'aluminium comme intermédiaire : (b) Torres, G.; Ishikawa, Y.; Prieto, J. A., *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25* (12), 1299–1305. Application de la méthodologie à la synthèse d'ionophores : (c) Valentin, E. M.; Mulero, M.; Prieto,

- J. A., *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (17), 2199–2201. (d) Torres, W.; Rodriguez, R. R.; Prieto, J. A., *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (6), 2447–2451.
85. Pour un exemple de transfert intramoléculaire d'hydrure à partir du groupement méthylène d'un éther silylé (TBS), voir : (a) Jung, M. E.; Damico, D. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (25), 12208–12209. (b) Jung, M. E.; Damico, D. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (28), 7379–7388. Pour un exemple impliquant un catalyseur NHC et une migration d'hydrure au niveau de l'intermédiaire de Breslow, voir : (c) Chow, K. Y. K.; Bode, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (26), 8126–8127. Pour un exemple de l'utilisation de complexes  $\pi$ -allylpalladium, voir : (d) Oshima, M.; Yamazaki, H.; Shimizu, I.; Nisar, M.; Tsuji, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111 (16), 6280–6287.
86. L'ouverture de cyclopropanes par oxymercuration leur a permis d'obtenir les 4 motifs propionates : (a) Cossy, J.; Blanchard, N.; Meyer, C., *Org. Lett.* **2001**, 3 (16), 2567–2569. L'application itérative de la méthodologie a révélé certains problèmes de sélectivités : (b) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J., *Tetrahedron* **2005**, 61 (32), 7632–7653. Le motif tétrahydropyrane de la zincophorine a été généré avec une excellente sélectivité (*dr* 93 : 7) : (c) Cossy, J.; Blanchard, N.; Defosseux, M.; Meyer, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (12), 2144–2146. Synthèse totale de la zincophorine et de son ester méthylique : (d) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J., *Org. Lett.* **2003**, 5 (22), 4037–4040. (e) Cossy, J.; Meyer, C.; Defosseux, M.; Blanchard, N., *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77 (7), 1131–1137.
87. La synthèse de dihydro- $\gamma$ -pyrones peut servir de point de départ à des motifs plus élaborés : (a) Danishefsky, S.; Kerwin, J. F.; Kobayashi, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (1), 358–360. (b) Danishefsky, S. J.; Deninno, S.; Lartey, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (7), 2082–2089. Application de la méthodologie à la synthèse des motifs propionates par ouverture de cycle : (c) Danishefsky, S.; Harvey, D. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (23), 6647–6652. Étude de dégradation sur la zincophorine et synthèse du fragment C17–C25 : (d) Zelle, R. E.; Deninno, M. P.; Selnick, H. G.; Danishefsky, S. J., *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (25), 5032–5036. Synthèse totale de la zincophorine : (e) Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Deninno, M. P.; Zelle, R. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (5), 1572–1574. (f) Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Zelle, R. E.; Deninno, M. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (13), 4368–4378.
88. Cette approche permet notamment de générer le motif polypropionate *syn-syn-syn-syn* : (a) Ancerewicz, J.; Vogel, P., *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79 (5), 1393–1414. (b) Vogel, P.; Sevin, A. F.; Kernen, P.; Bialecki, M., *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68 (3), 719–722. Des motifs polycycliques hautement fonctionnalisés sont accessibles par une double cyclocondensation : (c) Marchionni, C.; Vogel, P.; Roversi, P., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (24), 4149–4152. (d) Marchionni, C.; Meilert, K.;

- Vogel, P.; Schenk, K., *Synlett* **2000**, 8, 1111–1114. (e) Marchionni, C.; Vogel, P., *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84 (2), 431–472.
89. Une cyclocondensation avec SO<sub>2</sub> leur a permis de générer des sulfones fonctionnalisées incorporant jusqu'à trois centres stéréogènes : (a) Narkevitch, V.; Megevand, S.; Schenk, K.; Vogel, P., *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (15), 5080–5093. (b) Vogel, P.; Turks, M.; Bouchez, L.; Markovic, D.; Varela-Alvarez, A.; Sordo, J. A., *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40 (10), 931–942. (c) Turks, M.; Exner, C. J.; Hamel, C.; Vogel, P., *Synthesis* **2009**, 7, 1065–1074. Application de la méthodologie à la synthèse totale du dolabriférol : (d) Laclef, S.; Turks, M.; Vogel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (45), 8525–8527. (e) Exner, C. J.; Laclef, S.; Poli, F.; Turks, M.; Vogel, P., *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (3), 840–845. Cette approche peut également être élaborée de façon bidirectionnelle : (f) Exner, C. J.; Turks, M.; Fonquerne, F.; Vogel, P., *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (15), 4246–4253. (g) Turks, M.; Fairweather, K. A.; Scopelliti, R.; Vogel, P., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 18, 3317–3328.
90. Tous les motifs polypropionates de type stéréotétrade sont accessibles à partir des intermédiaires cycliques, mais nécessitent quelques modifications pour certains d'entre eux : Arjona, O.; Menchaca, R.; Plumet, J., *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (7), 2400–2413.
91. Fonctionnalisation et ouverture du cycle par Ni(COD)<sub>2</sub> et DIBAL-H : (a) Lautens, M.; Chiu, P.; Ma, S. H.; Rovis, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (1), 532–533. (b) Lautens, M.; Rovis, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (45), 11090–11091. Le complexe de palladium Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> leur a permis d'obtenir de les meilleurs résultats : (c) Lautens, M.; Renaud, J. L.; Hiebert, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (8), 1804–1805. (d) Lautens, M.; Hiebert, S.; Renaud, J. L., *Org. Lett.* **2000**, 2 (13), 1971–1973. Pour une étude mécanistique, voir : (e) Lautens, M.; Hiebert, S.; Renaud, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (28), 6834–6839. Application de la méthodologie à la synthèse totale de l'ionomycine : (f) Lautens, M.; Colucci, J. T.; Hiebert, S.; Smith, N. D.; Bouchain, G., *Org. Lett.* **2002**, 4 (11), 1879–1882.
92. La fonctionnalisation de l'oxabicyclo-[3.2.1] par un ester permet une ouverture facile en condition réductrice : (a) Yadav, J. S.; Rao, C. S.; Chandrasekhar, S.; Rao, A. V. R., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (42), 7717–7720. Application de la méthodologie à la synthèse de différents fragments d'ionophores : (b) Yadav, J. S.; Rao, K. V. R.; Ravindar, K.; Reddy, B. V. S., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1, 58–61. (c) Yadav, J. S.; Raghavendra Rao, K. V.; Kavita, A.; Mohapatra, D. K., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 14, 2849–2858. (d) Sabitha, G.; Srinivas, R.; Yadav, J. S., *Synthesis* **2011**, 9, 1484–1488.
93. Pour une revue détaillée de la réaction d'aldolisation, voir : Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J., *The Aldol Condensation*. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. 2004, pages 1–438.

94. Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K., *Chem. Lett.* **1973**, 9, 1011–1014.
95. Deux excellents articles de revues ont été publiés récemment pour souligner l'impact de l'aldolisation de Mukaiyama en synthèse organique : (a) Kan, S. B. J.; Ng, K. K. H.; Paterson, I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (35), 9097–9108. (b) Matsuo, J.; Murakami, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (35), 9109–9118.
96. Les différents mécanismes proposés sont décrits dans cet article de revue : Mahrwald, R., *Chem. Rev.* **1999**, 99 (5), 1095–1120.
97. Les différents éléments mécanistiques impliqués lors de l'activation d'une fonction carbonyle par un acide de Lewis sont décrits dans cet article de revue : Shambayati, S.; Schreiber, S. L., Lewis Acid Carbonyl Complexation. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds. Pergamon. Oxford, 1991; Vol. 1, Chapt. 10, pages 283–324.
98. Les différents intermédiaires possibles sont décrits dans une étude mécanistique de l'aldolisation de Mukaiyama : Hollis, T. K.; Bosnich, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (16), 4570–4581.
99. Étude computationnelle sur le mécanisme d'aldolisation de Mukaiyama en présence d'un acide de Lewis chloré (e.g. TiCl<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, GaCl<sub>3</sub>). Ils ont suggéré qu'un processus alternatif par cycloaddition [2+2] serait compétitif, d'un point de vue énergétique, pour la formation du lien C–C : Wong, C. T.; Wong, M. W., *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (4), 1425–1430.
100. L'état de transition cyclique de type Zimmermann–Traxler implique une activation de l'aldéhyde et de l'énol silane par l'acide de Lewis : Helmchen, G.; Leikauf, U.; Tauferknopf, I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24 (10), 874–875.
101. Les états de transition proposés ont été évalués en variant plusieurs paramètres (nature de l'énoxysilane, ratio E–Z, aldéhyde et acide de Lewis). Une étude des états de transition impliqués en présence d'un acide de Lewis bidentate (i.e. Cram-chélate) est également présentée : Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippin, L. A., *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (15), 3027–3037.
102. L'évaluation d'un substrat rigidifié leur a permis de suggérer une préférence pour l'orientation antipériplanaire lorsque l'aldéhyde est activé par un acide de Lewis monodentate, et une orientation synclinale lorsqu'il y a une coordination bidentate : Denmark, S. E.; Lee, W. S., *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (4), 707–709.
103. Exemple récent de l'application de la méthode DFT à la réaction d'aldolisation de Mukaiyama : Lee, J. M.; Helquist, P.; Wiest, O., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (36), 14973–14981.

104. Exemples d'auxiliaires chiraux employés sur l'énoxysilane : (a) Gennari, C.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Scolastico, C., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (20), 5812–5813. (b) Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperna, G., *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (13), 2754–2760. (c) Oppolzer, W., *Tetrahedron* **1987**, *43* (9), 1969–2004. (d) Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (7), 2767–2772. (e) Oppolzer, W.; Starkemann, C.; Rodriguez, I.; Bernardinelli, G., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (1), 61–64. (f) Oppolzer, W.; Starkemann, C., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (18), 2439–2442.
105. Le groupe de Reetz a été l'un des premiers à s'intéresser aux acide de Lewis chiraux : Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (39), 4721–4724.
106. Exemples d'acides de Lewis chiraux de titane : (a) Mukaiyama, T.; Inubushi, A.; Suda, S.; Hara, R.; Kobayashi, S., *Chem. Lett.* **1990**, *6*, 1015–1018. (b) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (19), 8837–8838. (c) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (8), 2363–2364.
107. Exemples d'acides de Lewis chiraux de bore : (a) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (3), 1041–1042. (b) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H., *Synlett* **1991**, *6*, 439–440. (c) Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (24), 9365–9366. (d) Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (34), 4927–4930.
108. Exemples d'acides de Lewis chiraux de cuivre : (a) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (24), 5814–5815. (b) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (33), 7893–7894. (c) Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Kozlowski, M. C.; Tregay, S. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (4), 686–699. (d) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (4), 669–685.
109. Exemples de bases de Lewis de type phosphoramidate chirale : (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K. T., *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (4), 918–919. (b) Denmark, S. E.; Pham, S. M., *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **2000**, *219*, U205–U205. (c) Denmark, S. E.; Fujimori, S.; Pham, S. M., *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (26), 10823–10840. (d) Beutner, G. L.; Denmark, S. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (35), 9086–9096.
110. Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (23), 5828–5835.

111. Le modèle d'induction asymétrique combiné permet de rationaliser les sélectivités obtenues lors de l'aldolisation de Mukaiyama. Par ailleurs, il a été démontré que la taille du nucléophile avait une importance quant au contrôle exercé par l'induction-1,2 et/ou 1,3 : (a) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (18), 4322–4343. Pour une revue récente du modèle en condition Cram-chélate, voir : (b) Roiban, G.-D.; Ilie, A.; Reetz, M. T., *Chem. Lett.* **2014**, *43* (1), 2–10.
112. (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N., *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (18), 2199–2204. (b) Chérest, M.; Felkin, H., *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (18), 2205–2208.
113. (a) Anh, N. T.; Eisenstein, O., *Nouv. J. Chim. – New J. Chem.* **1977**, *1* (1), 61–70. (b) Anh, N. T., Regio- and stereo-selectivities in some nucleophilic reactions. In *Organic Chemistry Syntheses and Reactivity*, Springer Berlin Heidelberg. 1980; Vol. 88, Chapt. 4, pages 145–162.
114. Pour deux articles de revue sur la modélisation *ab initio* d'états de transition pour diverses réactions, voir : (a) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J., *Science* **1986**, *231* (4742), 1108–1117. (b) Eksterowicz, J. E.; Houk, K. N., *Chem. Rev.* **1993**, *93* (7), 2439–2461.
115. Le nucléophile s'approche du plan défini par le carbone et l'oxygène avec un angle d'environ  $105^\circ \pm 5^\circ$  par rapport au système  $\pi$  : (a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (15), 5065–5067. Pour une revue, voir : (b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D., *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16* (5), 153–161.
116. (a) Cieplak, A. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (15), 4540–4552. (b) Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (22), 8447–8462.
117. La formation de complexes d'aluminium impliquant un groupement silyloxy encombré TBS a déjà été observé afin de permettre une excellente induction lors des réactions d'aldolisation de Mukaiyama, et a été supporté par des calculs semi-empiriques PM3 : Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (44), 10840–10852.
118. Les valeurs de déplacement chimiques  $\Delta\delta$  par RMN  $^1\text{H}$  pour différents acides de Lewis bidentate ( $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ) supportent la formation d'un chélate pour divers  $\beta$ -benzyloxy aldéhydes : (a) Keck, G. E.; Castellino, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (13), 3847–3849. (b) Keck, G. E.; Castellino, S., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (3), 281–284.



119. Pour une revue récente des méthodologies d'aldolisation appliquées à la synthèse de polypropionates, voir : Ward, D. E., Polypropionate Synthesis via Substrate-Controlled Stereoselective Aldol Couplings of Chiral Fragments. In *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*, Mahrwald, R., Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany, 2013; Chapt. 6, pages 377–429.
120. Application itérative de l'approche séquentielle d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire pour la synthèse de polypropionates : (a) Guindon, Y.; Brazeau, J.-F., *Org. Lett.* **2004**, *6* (15), 2599–2602. Synthèse des 16 motifs polypropionates de type stéréopentade : (b) Brazeau, J.-F.; Mochirian, P.; Prévost, M.; Guindon, Y., *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (1), 64–74.
121. D'excellentes sélectivités Cram-chélate ont été notées lors de l'élaboration du motif polypropionate *anti-anti* : Mochirian, P.; Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Prévost, M.; Guindon, Y., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (39), 7067–7071.
122. La position *trans* par rapport à l'isopropoxyde est labile, ce qui permet l'utilisation des alkoxydes de titane en synthèse asymétrique : (a) Gau, H. M.; Lee, C. S.; Lin, C. C.; Jiang, M. K.; Ho, Y. C.; Kuo, C. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (12), 2936–2941. Des études cristallographiques et RMN à température variable ont permis de corroborer l'ordre des ligands : (b) Wu, Y. T.; Ho, Y. C.; Lin, C. C.; Gau, H. M., *Inorg. Chem.* **1996**, *35* (20), 5948–5952. Études des complexes de TiCl<sub>3</sub>OiPr en présence d'un ligand bidentate : (c) Lee, C. S.; Kuo, C. N.; Shao, M. Y.; Gau, H. M., *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *285* (2), 254–261.
123. Le radical stable triphénylméthyl (trityl) a été la première espèce stable identifiée : Gomberg, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22* (11), 757–771.
124. Plusieurs concepts importants de la chimie stéréosélective impliquant des espèces radicalaires sont traités dans cet ouvrage : Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B., *Stereochemistry of radical reactions : concepts, guidelines, and synthetic applications*. VCH: Weinheim, NY, 1996; 280 pages.
125. Pour une revue récente des nouvelles méthodologies diastéréosélectives impliquant des radicaux et des sources alternatives d'hydrures, voir : Guindon, Y.; Godin, F.; Mochirian, P. A.; Prévost, M., Selected Diastereoselective Reactions: Free Radical Additions and Cyclizations. In *Comprehensive Chirality*, Carreira, E. M.; Yamamoto, H., Eds. Elsevier. Amsterdam, 2012; Vol. 2, Chapt. 16, pages 472–503.
126. Réduction radicalaire des précurseurs acycliques : (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J. F., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (20), 2845–2848. (b) Guindon, Y.; Lavallée, J. F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (1), 27–30. Étude des conformations des précurseurs radicalaires par

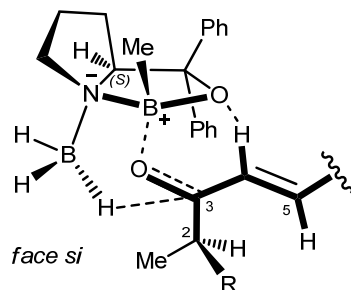
- modélisation semi-empirique AM1 : (c) Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallée, J. F.; Boisvert, L.; Guindon, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (12), 4912–4914. L'effet d'un groupement polaire sur la conformation d'un intermédiaire acyclique a été supporté par des études RPE et de modélisation semi-empirique AM1 : (d) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H. G.; Rancourt, J.; Guindon, Y., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (37), 5885–5888. Application de la méthodologie à la synthèse du fragment C17–C22 de l'ionomycine : (e) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J. F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J.; Durkin, K.; Liotta, D., *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (5), 1166–1178. Évaluation de la composante stéréoelectronique  $\sigma$ -donneur (hyperconjugaison) par l'étude de motifs carbonates et carbamates cycliques : (f) Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghio, E.; Jung, G., *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (2), 288–289. Pour un exemple de réduction radicalaire en présence d'un acide de Lewis, voir : (g) Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W., *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (1), 89–96.
127. La minimisation de la tension allylique-1,3 ( $A^{1,3}$ ) serait à l'origine de l'induction-1,2 lors de la réduction radicalaire de précurseurs en  $\alpha$  d'un ester : Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H. G., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (14), 1863–1866.
128. Pour une revue des différents effets impliqués pour contrôler l'issue diastéréosélective lors de réduction et d'allylation radicalaires, voir : Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W. W., *Synlett* **1998**, *3*, 213–220.
129. Le postulat d'Hammond stipule que l'état de transition pour une réaction exothermique ressemble davantage aux réactifs, alors que pour une réaction endothermique, l'état de transition ressemble plus aux produits. Plus l'énergie d'activation est élevée, plus l'état de transition est atteint tard selon les coordonnées réactionnelles : Hammond, G. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (2), 334–338.
130. Description de l'*effet exocyclique* qui permet une augmentation de la sélectivité *anti* lors de la réduction radicalaire : (a) Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, É.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S. R., *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (26), 9276–9283. Application de la méthodologie par la formation d'un intermédiaire boronate pour la réduction de précurseurs C3,C5-diol : (b) Bouvier, J. P.; Jung, G.; Liu, Z. P.; Guérin, B.; Guindon, Y., *Org. Lett.* **2001**, *3* (9), 1391–1394.
131. Réduction radicalaire de précurseurs acycliques en présence d'un acide de Lewis bidentate : Guindon, Y.; Lavallée, J. F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (25), 9701–9702.
132. Synthèse de centres tertiaires et quaternaires par une réaction d'allylation radicalaire en s'appuyant sur les effets *stéréosélection acyclique* et *endocyclique* : Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Guindon, Y., *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (3), 776–784.

133. Utilisation des acides de Lewis pour la synthèse des propionates à partir de motifs  $\beta$ -hydroxy esters : (a) Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (35), 8496–8501. Séquence tandem pour la synthèse des motifs 2,3-*anti* : (b) Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B., *Org. Lett.* **2002**, *4* (6), 1019–1022. Revue de l'utilisation des phénylsélénures comme précurseurs radicalaires : (c) Cardinal-David, B.; Brazeau, J.-F.; Katsoulis, I. A.; Guindon, Y., *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10* (15), 1939–1961.
134. Duplessis, M. Applications de réactions radicalaires diastéréosélectives à la synthèse de molécules acycliques polyfonctionnalisées comportant des centres tertiaires et quaternaires. Mémoire de M.Sc. (Université de Montréal)
135. Pour des articles de revue traitant de la synthèse de tétrahydropyranes, voir : (a) Boivin, T. L. B., *Tetrahedron* **1987**, *43* (15), 3309–3362. (b) Clarke, P. A.; Santos, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *9*, 2045–2053. (c) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F., *Tetrahedron* **2008**, *64* (12), 2683–2723.
136. Pour une revue des différentes propriétés des ionophores, voir : Rutkowski, J.; Brzezinski, B., *BioMed Res. Int.* **2013**, *162513*, 1–31.
137. La biosynthèse de polyéthers et des différentes protéines impliquées est décrite en détail dans cet article de revue : Hill, A. M.; Begley, T. P., Polyketide Biosynthesis: Polyethers. In *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*, John Wiley & Sons, Inc. 2007, pages 1–12.
138. Les études de marquage isotopique suggèrent l'incorporation de 4 oxygènes provenant d'une source externe : (a) Ajaz, A. A.; Robinson, J. A., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, *12*, 679–680. (b) Ajaz, A. A.; Robinson, J. A.; Turner, D. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, *1*, 27–36.
139. Le modèle unifié pour la synthèse de polyéther se déroule en deux phases, soit l'époxydation d'un polyène acyclique suivie d'une ouverture intramoléculaire en cascade : Cane, D. E.; Celmer, W. D.; Westley, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (11), 3594–3600.
140. Le groupe de Leadlay a présenté la première preuve génétique du mécanisme de cyclisation oxydative : Leadlay, P. F.; Staunton, J.; Oliynyk, M.; Bisang, C.; Cortes, J.; Frost, E.; Hughes-Thomas, Z. A.; Jones, M. A.; Kendrew, S. G.; Lester, J. B.; Long, P. F.; McArthur, H. A. I.; McCormick, E. L.; Oliynyk, Z.; Stark, C. B. W.; Wilkinson, C. J., *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27* (6), 360–367.
141. Règles empiriques basées sur la cinétique de cyclisation : Baldwin, J. E., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, *18*, 734–736.

142. Une analyse cristallographique, supportée par une étude computationnelle, a révélé la nature d'une enzyme capable de catalyser l'ouverture d'un époxyde à l'encontre des règles de Baldwin : Hotta, K.; Chen, X.; Paton, R. S.; Minami, A.; Li, H.; Swaminathan, K.; Mathews, I. I.; Watanabe, K.; Oikawa, H.; Houk, K. N.; Kim, C. Y., *Nature* **2012**, *483* (7389), 355–358.
143. Malgré cette difficulté, quelques approches ont été élaborées et appliquées à la synthèse de produits naturels. Pour quelques exemples, voir : Byeon, S. R.; Park, H.; Kim, H.; Hong, J. Y., *Org. Lett.* **2011**, *13* (21), 5816–5819.
144. Godin, F.; Katsoulis, I.; Fiola-Masson, E.; Dhambri, S.; Mochirian, P.; Guindon, Y., *Synthesis* **2012**, *44* (3), 474–488.
145. Godin, F. Synthèse diastéréosélective du fragment C1–C13 de la zincophorine par approche combinée utilisant une séquence d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire. Mémoire de M.Sc. (Université de Montréal)
146. (a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G., *Chem. Ber.* **1959**, *92* (10), 2499–2505. (b) Wadsworth, W.; Emmons, W. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (7), 1733–1738. Pour une revue de la réaction d'oléfination, voir : (c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B., *Chem. Rev.* **1989**, *89* (4), 863–927. (d) Wadsworth, W. S., *Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions*. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. 2004, pages 73–253. Pour une revue récente de l'application de cette réaction à la synthèse de produits naturels, voir : (e) Bisceglia, J. A.; Orelli, L. R., *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16* (19), 2206–2230.
147. Une approche convergente similaire a été employée dans une étude menant à la synthèse totale du tartrolon : (a) Mulzer, J.; Berger, M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (8), 803–806. (b) Berger, M.; Mulzer, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (36), 8393–8394. (c) Mulzer, J.; Berger, M., *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (3), 891–898.
148. Différentes conditions expérimentales ont été développées pour l'oléfination de HWE : (a) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (21), 2183–2186. (b) Paterson, I.; Yeung, K. S.; Smaill, J. B., *Synlett* **1993**, *10*, 774–776. (c) Bonadies, F.; Cardilli, A.; Lattanzi, A.; Orelli, L. R.; Scettri, A., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (20), 3383–3386.
149. Pour une revue du mécanisme et des applications du réactif CBS pour la réduction de cétones, voir : Corey, E. J.; Helal, C. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (15), 1986–2012.
150. Travaux non-publiés du stage post-doctoral du Dr. Ioannis Katsoulis, **2005**.

151. Le réactifs CBS a également été utilisé pour la réduction de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées chirales : (a) Mulzer, J.; Dupré, S.; Buschmann, J.; Luger, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32 (10), 1452–1454. (b) Gais, H. J.; Kramp, G. J.; Wolters, D.; Reddy, L. R., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12 (21), 5610–5617. (c) Kim, J. Y.; Hwang, G. S.; Lee, S. M.; Han, J. H.; Kim, E. Y.; Ryu, D. H., *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30 (2), 289–290. (d) Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Mayer, K.; Rudolph, S., *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (19), 7220–7229.
152. L'utilisation d'un additif azoté ( $\text{NH}_3$ , pyridine,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) permet de désactiver suffisamment le palladium pour permettre l'hydrogénation des oléfines, CBz, esters benzyliques et azotures sans le clivage des éthers benzyliques : Sajiki, H., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (20), 3465–3468.
153. Des études de modélisation sur différents substrats ont révélées que l'état de transition de type chaise avait toujours une énergie d'activation plus basse que pour l'état de transition de type bateau : (a) Jones, D. K.; Liotta, D. C.; Shinkai, I.; Mathre, D. J., *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (4), 799–801. (b) Linney, L. P.; Self, C. R.; Williams, I. H., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 14, 1651–1652. (c) Quallich, G. J.; Blake, J. F.; Woodall, T. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (19), 8516–8525.
154. Il a déjà été postulé que des interactions, entre le CBS et le groupement protecteur de la fonction hydroxyle en  $\gamma$  d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, soit à l'origine de la sélectivité observée : Amigoni, S. J.; Toupet, L. J.; Le Floc'h, Y. J., *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (18), 6374–6378.
155. Une autre hypothèse a été formulée par Corey pour expliquer la sélectivité faciale, dans le cas des réactions Diels–Alder, en présence d'un réactif oxazaborolidine cationique qui impliquerait une coordination entre l'hydrogène en  $\alpha$  et l'oxygène du catalyseur : (a) Ryu, D. H.; Lee, T. W.; Corey, E. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (34), 9992–9993. (b) Ryu, D. H.; Corey, E. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (21), 6388–6390. (c) Ryu, D. H.; Zhou, G.; Corey, E. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (15), 4800–4802.

Dans le cas des systèmes énonés étudiés (**3.28** et **3.29**), une livraison de l'hydrure sur la face *si* du carbonyle permettrait également d'expliquer la sélectivité 2,3-*anti* obtenue en présence du réactif (*S*)-*B*-Me-CBS.



156. Les deux formes (*s-cis* et *s-trans*) existent pour les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées et l'équilibre des conformères varie en fonction des substituants : (a) Cottee, F. H.; Straughan, B. P.; Timmons, C. J.; Forbes, W. F.; Shilton, R., *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1967**, *11*, 1146–1151. (b) Montaudo, G.; Librando, V.; Caccamese, S.; Maravigna, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (19), 6365–6370. (c) Bienvenue, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (22), 7345–7353. (d) Collins, A.; Barr, G.; Dong, W.; Gilmore, C. J.; Middlemiss, D. S.; Parkin, A.; Wilson, C. C., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sc.* **2007**, *63*, 469–476.
157. Dess, D. B.; Martin, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (19), 7277–7287.
158. (a) Guindon, Y.; Slassi, A.; Ghire, E.; Bantle, G.; Jung, G., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (30), 4257–4260. (b) Guindon, Y.; Murtagh, L.; Caron, V.; Landry, S. R.; Jung, G.; Bencheqroun, M.; Faucher, A.-M.; Guérin, B., *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (16), 5427–5437.
159. (a) Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Brown, E. G.; Morimoto, A.; Jernstedt, K. K., *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (21), 4013–4018. (b) Duan, J. J. W.; Smith, A. B., *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (14), 3703–3711.
160. (a) Laya, M. S.; Banerjee, A. K.; Cabrera, E. V., *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13* (7), 720–730. (b) Tan, C. K.; Zhou, L.; Yeung, Y. Y., *Synlett* **2011**, *10*, 1335–1339. (c) Banerjee, A. K.; Laya, M. S.; Cabrera, E. V., *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15* (7), 1058–1080. (d) Denmark, S. E.; Burk, M. T., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107* (48), 20655–20660.
161. (a) Labelle, M.; Guindon, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (6), 2204–2210. (b) Labelle, M.; Morton, H. E.; Guindon, Y.; Springer, J. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (14), 4533–4540. (c) Guindon, Y.; Soucy, F.; Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Plamondon, L., *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (26), 8992–8996.
162. Pour une revue des réactions de cyclisation impliquant des intermédiaires hétérocycliques, voir : Cardillo, G.; Orena, M., *Tetrahedron* **1990**, *46* (10), 3321–3408.
163. Différents intermédiaires (complexe de type  $\pi$ , halonium ponté, cation développé) ont été proposés pour l'activation électrophile d'une oléfine par un dihalogénure : (a) Banthorp, D. V., *Chem. Rev.* **1970**, *70* (3), 295–322. (b) Brown, R. S.; Nagorski, R. W.; Bennet, A. J.; Mcclung, R. E. D.; Aarts, G. H. M.; Klobukowski, M.; McDonald, R.; Santarsiero, B. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (6), 2448–2456. (c) Herges, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (1), 51–53. (d) French, A. N.; Bissmire, S.; Wirth, T., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33* (6), 354–362.

164. Il a été proposé qu'un complexe de type  $\pi$  soit impliqué lors de réactions intramoléculaires, alors qu'un halonium ponté (i.e. iodonium) soit plutôt impliqué lors de réactions intermoléculaires : (a) Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L.; Kahn, S. D.; Hehre, W. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (3), 672–677. Des études de cinétique supportent la formation d'un complexe de type  $\pi$  : (b) Burnett, R. G.; Doi, J. T.; Musker, W. K., *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (12), 2048–2050.
165. L'iodocyclisation de  $\gamma$ -lactones  $\beta$ -fluorée serait dicté par un effet stéréoélectronique comparable à un groupement alkoxy (*inside alkoxy effect*). Cette étude a également été supporté par une étude computationnelle (B3LYP/6-31G\* + LANL2DZ) : Tredwell, M.; Luft, J. A. R.; Schuler, M.; Tenza, K.; Houk, K. N.; Gouverneur, V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (2), 357–360.
166. Une étude cristallographique a révélé que la structure du  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  impliquait un magnésium pentacoordiné dans géométrie moléculaire bipyramidale trigonale : (a) Ecker, A.; Uffing, C.; Schnockel, H., *Chem. Eur. J.* **1996**, *2* (9), 1112–1114. Pour une brève revue des applications en synthèse, voir : (b) Tipparaju, S. K., *Synlett* **2004**, *5*, 912–913.
167. La formation de complexes endocycliques a été étudiée pour des acides de Lewis d'aluminium et de magnésium par RMN  $^{13}\text{C}$  à basse température, voir : Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; Guindon, Y., *Can. J. Chem.* **2000**, *78* (6), 852–867.
168. Cette méthode pratique permet d'assigner la stéréochimie de composés carbonyles  $\alpha$ -alkyl- $\beta$ -hydroxy : Smonou, I.; Kalaitzakis, D., *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (10), 3919–3921.
169. La stéréochimie des composés acycliques peut également être assignée suite à une évaluation des effets gauches et des déplacements chimiques par RMN  $^{13}\text{C}$  : Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E., *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (24), 4294–4299.
170. Mochirian, P. Nouvelle méthodologie de synthèse de polypropionates dérivés d'un motif *anti, anti*. Synthèses formelles de la zincophorine. Thèse de Ph.D. (Université de Montréal)
171. Brazeau, J.-F. Synthèse stéréosélective de motifs polypropionates via la chimie des radicaux : application à l'élaboration de l'hémisphère ouest de la narasine. Thèse de Ph.D. (Université de Montréal)
172. Viens, F. Étude de l'issue diastéréomérique impliquant la réduction radicalaire d' $\alpha$ -bromoesters adjacents à un tétrahydropyrane substitué. Mémoire de M.Sc. (Université de Montréal)

173. Pour deux excellents ouvrages relatifs aux fondements et aux applications de la méthode DFT, voir : (a) Koch, W.; Holthausen, M. C., *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim; NY, 2001; 300 pages. (b) Parr, R. G.; Yang, W., *Density-functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press: New York, 1989; 333 pages.
174. Plusieurs propriétés dont l'énergie de vibration, l'absorption, le dichroïsme circulaire et la résonance Raman peuvent être calculées par DFT. Pour une revue, voir : Neese, F., *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253 (5–6), 526–563.
175. Exemples de l'application DFT aux systèmes radicalaires : (a) Bernardi, F.; Bottoni, A.; Garavelli, M., *Quant. Struct-Act. Relat.* **2002**, 21 (2), 128–148. (b) Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W. T., *Chem. Rev.* **2012**, 112 (1), 289–320.
176. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2009.
177. (a) Godin, F.; Prévost, M.; Gorelsky, S. I.; Mochirian, P.; Nguyen, M.; Viens, F.; Guindon, Y., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19 (28), 9308–9318. (b) Godin, F.; Prévost, M.; Viens, F.; Mochirian, P.; Brazeau, J.-F.; Gorelsky, S. I.; Guindon, Y., *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (12), 6075–6103.
178. Born, M.; Oppenheimer, R., *Ann. Phys.* **1927**, 389 (20), 457–484.
179. Pour une revue détaillée des fondements et applications de la méthode Hartree–Fock (HF) et post-HF, voir : (a) Echenique, P.; Alonso, J. L., *Mol. Phys.* **2007**, 105 (23–24), 3057–3098. (b) Bartlett, R. J.; Stanton, J. F., *Applications of Post-Hartree–Fock Methods: A Tutorial*. In *Reviews in Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 2007, pages 65–169.
180. Hohenberg, P.; Kohn, W., *Phys. Rev. B* **1964**, 136 (3B), B864–B871.



181. Kohn, W.; Sham, L. J., *Phys. Rev. A* **1965**, *140* (4A), 1133–1138.
182. Slater, J. C., *Phys. Rev.* **1951**, *81* (3), 385–390.
183. Ceperley, D. M.; Alder, B. J., *Phys. Rev. Lett.* **1980**, *45* (7), 566–569.
184. Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648–5652.
185. Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G., *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785–789.
186. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M., *Can. J. Phys.* **1980**, *58* (8), 1200–1211.
187. Becke, A. D., *Phys. Rev. A* **1988**, *38* (6), 3098–3100.
188. Pour une revue détaillée de la performance des différentes fonctionnelles utilisées en DFT, voir : Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J., *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (42), 10439–10452.
189. Récemment, le groupe de Grimme a relevé certains problèmes liés à l'utilisation du modèle standard B3LYP/6-31G\* : Kruse, H.; Goerigk, L.; Grimme, S., *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (23), 10824–10834.
190. Une étude des différentes méthodes DFT a révélé que B3LYP n'était généralement pas assez fiable pour mesurer l'enthalpie de réactions radicalaires, avec des erreurs allant jusqu'à 50 kJ mol<sup>-1</sup> : (a) Izgorodina, E. I.; Brittain, D. R. B.; Hodgson, J. L.; Krenske, E. H.; Lin, C. Y.; Namazian, M.; Coote, M. L., *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (42), 10754–10768. (b) Brittain, D. R. B.; Lin, C. Y.; Gilbert, A. T. B.; Izgorodina, E. I.; Gill, P. M. W.; Coote, M. L., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11* (8), 1138–1142.
191. Exemples de l'utilisation de la fonctionnelle BHandHLYP appliquée à des systèmes radicalaires, voir : (a) Matsubara, H.; Falzon, C. T.; Ryu, I.; Schiesser, C. H., *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4* (10), 1920–1926. (b) Schiesser, C. H.; Matsubara, H.; Ritsner, I.; Wille, U., *Chem. Comm.* **2006**, *10*, 1067–1069. (c) Kyne, S. H.; Schiesser, C. H.; Matsubara, H., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (24), 3938–3943. (d) Krenske, E. H.; Schiesser, C. H., *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (5), 854–859. (e) Kyne, S. H.; Schiesser, C. H.; Matsubara, H., *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (2), 427–434. (f) Kyne, S. H.; Schiesser, C. H.; Matsubara, H., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (9), 3217–3224.

192. Quelques exemples où la méthode BHandHLYP permet une description adéquate de ces propriétés : (a) Zhang, Q.; Bell, R.; Truong, T. N., *J. Phys. Chem.* **1995**, *99* (2), 592–599. (b) Durant, J. L., *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *256* (6), 595–602. (c) Chan, W. T.; Hamilton, I. P.; Pritchard, H. O., *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1998**, *94* (16), 2303–2306. (d) Nguyen, H. M. T.; Peeters, J.; Nguyen, M. T.; Chandra, A. K., *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* (3), 484–489.
193. (a) Ryu, I.; Matsu, K.; Minakata, S.; Komatsu, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (23), 5838–5839. (b) Ryu, I.; Miyazato, H.; Kuriyama, H.; Matsu, K.; Tojino, M.; Fukuyama, T.; Minakata, S.; Komatsu, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (19), 5632–5633. (c) Tojino, M.; Otsuka, N.; Fukuyama, T.; Matsubara, H.; Ryu, I., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (24), 7712–7713.
194. (a) Falzon, C. T.; Ryu, I.; Schiesser, C. H., *Chem. Comm.* **2002**, *20*, 2338–2339. (b) Schiesser, C. H.; Wille, U.; Matsubara, H.; Ryu, I., *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40* (5), 303–313.
195. Nakayama, R.; Matsubara, H.; Fujino, D.; Kobatake, T.; Yoshida, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K., *Org. Lett.* **2010**, *12* (24), 5748–5751.
196. Slater, J. C., *Phys. Rev.* **1930**, *36* (1), 57–64.
197. Boys, S. F., *Proc. Roy. Soc. Lond. A Math. Phys. Sci.* **1950**, *200* (1063), 542–554.
198. Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A., *J. Chem. Phys.* **1969**, *51* (6), 2657–2664.
199. Pople, J. A.; Hehre, W. J., *J. Comput. Phys.* **1978**, *27* (2), 161–168.
200. Wadt, W. R.; Hay, P. J., *J. Chem. Phys.* **1985**, *82* (1), 284–298.
201. Deux articles de revue traitent des différentes fonctions et de leur utilisation sur les ensembles de bases : (a) Davidson, E. R.; Feller, D., *Chem. Rev.* **1986**, *86* (4), 681–696. (b) Jensen, F., *WIREs: Comp. Mol. Sci.* **2013**, *3* (3), 273–295.
202. Schafer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R., *J. Chem. Phys.* **1994**, *100* (8), 5829–5835.
203. Description de la méthode PCM, des différents types et du développement mathématique : (a) Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Barone, V., *J. Chem. Phys.* **2002**, *117* (1), 43–54. Pour une revue détaillée de la méthode PCM et de ses applications, voir : (b) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999–3093. (c) Tomasi, J., *WIREs: Comp. Mol. Sci.* **2011**, *1* (5), 855–867.

204. L'erreur provient d'une mauvaise paramétrisation du modèle de solvation lorsque la distribution des conformères en phase gazeuse et en solution et différente (e.g. formation de zwitterions) : (a) Ho, J. M.; Klamt, A.; Coote, M. L., *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114* (51), 13442–13444. Certaines corrections peuvent être appliquées pour diminuer l'étendue de ce problème : (b) Lipparini, F.; Barone, V., *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7* (11), 3711–3724.
205. Description du programme NBO 6.0 : Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F., *J. Comput. Chem.* **2013**, *34* (16), 1429–1437.
206. Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *NBO Version 3.1*, Theoretical Chemistry Institute and Department of Chemistry, University of Wisconsin: Madison, WI.
207. Lowdin, P. O., *Phys. Rev.* **1955**, *97* (6), 1474–1489.
208. D'excellents ouvrages traitent de l'utilisation de la méthode NBO pour la description des orbitales d'un système : (a) Weinhold, F.; Landis, C. R., *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*. Wiley: Hoboken, NJ, 2012; 319 pages. (b) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F., *WIREs: Comp. Mol. Sci.* **2012**, *2* (1), 1–42. (c) Weinhold, F., *J. Comput. Chem.* **2012**, *33* (30), 2440–2449.
209. Cette transformation implique d'abord le traitement des orbitales atomiques (AO), constituant les fonctions de l'ensemble de bases, en un ensemble d'orbitales naturelles atomiques (NAO) comparables aux orbitales de Slater. La combinaison linéaire des NAO tenant compte de la contribution des atomes à la densité électronique permet de générer les orbitales hybrides naturelles (NHO), pouvant interagir et ainsi mener aux orbitales naturelles de liaison (NBO) par recouvrement. Or, le traitement des orbitales naturelles semi-localisées (NLMO) en orbitales moléculaires (OM) est complexe et ne possède généralement pas de correspondance physique, ce qui limite donc généralement l'analyse aux NBO.
- $$\text{AO} \rightarrow \text{NAO} \rightarrow \text{NHO} \rightarrow \text{NBO} \rightarrow \text{NLMO} \rightarrow \text{OM}$$
210. L'analyse de population NBO permet généralement une meilleure description de la densité électronique par rapport à d'autres méthodes (e.g. Mulliken, Löwdin) : Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F., *J. Chem. Phys.* **1985**, *83* (2), 735–746.
211. Pour une revue de l'interaction donneur–accepteur, voir : Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F., *Chem. Rev.* **1988**, *88* (6), 899–926.
212. Exemple de l'analyse NBO pour l'étude de l'effet anomère : Freitas, M. P., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (17), 2885–2890.

213. Pour une revue détaillée des modèles de décomposition de l'énergie d'activation, voir : von Hopffgarten, M.; Frenking, G., *WIREs: Comp. Mol. Sci.* **2012**, 2 (1), 43–62.
214. Description et applications du modèle de tension de l'énergie d'activation (*activation strain model*) : (a) Bickelhaupt, F. M., *J. Comput. Chem.* **1999**, 20 (1), 114–128. (b) Bickelhaupt, F. M.; Baerends, E. J., *Kohn-Sham Density Functional Theory: Predicting and Understanding Chemistry*. In *Reviews in Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 2007, pages 1–86. (c) Krapp, A.; Bickelhaupt, F. M.; Frenking, G., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12 (36), 9196–9216. (d) van Zeist, W. J.; Bickelhaupt, F. M., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8 (14), 3118–3127.
215. Description et applications du modèle de modèle de distorsion–interaction : (a) Ess, D. H.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (35), 10646–10647. (b) Ess, D. H.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (31), 10187–10198.
216. Ziegler, T.; Rauk, A., *Inorg. Chem.* **1979**, 18 (6), 1558–1565.
217. (a) Matsubara, H.; Schiesser, C. H., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1 (23), 4335–4341. (b) Matsubara, H.; Ryu, I.; Schiesser, C. H., *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (9), 3610–3617. (c) Matsubara, H.; Ryu, I.; Schiesser, C. H., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5 (20), 3320–3324.
218. Pour des études traitant de la délocalisation d'un radical dans un carbonyle, voir : (a) Griller, D.; Cooper, J. W.; Ingold, K. U., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97 (15), 4269–4275. (b) Hart, D. J.; Huang, H. C.; Krishnamurthy, R.; Schwartz, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111 (19), 7507–7519. (c) Giese, B.; Bulliard, M.; Zeitz, H. G., *Synlett* **1991**, 6, 425–427. (d) Mile, B., *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4 (1), 55–83.
219. L'hydrure Me<sub>3</sub>SnH a déjà été employé comme modèle. Pour des exemples, voir : (a) Dakternieks, D.; Henry, D. J.; Schiesser, C. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 9, 1665–1669. (b) Paton, R. S.; Mackey, J. L.; Kim, W. H.; Lee, J. H.; Danishefsky, S. J.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (27), 9335–9340.
220. Le problème des erreurs de superposition de base (BSSE) est particulièrement important lorsqu'un ensemble de bases n'est pas assez élaboré. Pour plus de détails, voir : Kestner, N. R.; Combariza, J. E., *Basis Set Superposition Errors: Theory and Practice*. In *Reviews in Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 2007, pages 99–132.
221. Pour un exemple de l'utilisation de TZVP à une réaction hydroamination de type Cope, où l'erreur BSSE est négligeable, voir : Beauchemin, A. M.; Moran, J.; Lebrun, M.-E.; Séguin, C.; Dimitrijevic, E.; Zhang, L.; Gorelsky, S. I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (8), 1410–1413.

222. Boys, S. F.; Bernardi, F., *Mol. Phys.* **1970**, *19* (4), 553–566.
223. L'équation (4.14) découle d'une dérivation des conditions de Curtin–Hammett, où [2,3-*anti*] et [2,3-*syn*] correspondent à la concentration des produits de réduction radicalaire. Voir référence #228.

$$\frac{[2,3\text{-syn}]}{[2,3\text{-anti}]} = e^{-\Delta\Delta G^\ddagger/RT}$$

224. Hart, D. J.; Krishnamurthy, R., *Synlett* **1991**, *6*, 412–414.
225. (a) Hart, D. J.; Krishnamurthy, R., *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (16), 4457–4470. (b) Curran, D. P.; Ramamoorthy, P. S., *Tetrahedron* **1993**, *49* (22), 4841–4858.
226. Étude computationnelle décrivant l'origine de la pyramidalisation du radical *tert*-butyl : Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (17), 5046–5049.
227. Pour une étude computationnelle décrivant les différents éléments de stabilisation, voir : Guerra, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (6), 2077–2085.
228. Pour une revue du principe de Curtin–Hammett, voir : (a) Seeman, J. I., *Chem. Rev.* **1983**, *83* (2), 83–134. (b) Seeman, J. I., *J. Chem. Educ.* **1986**, *63* (1), 42–48.
229. Il a été mesuré que la délocalisation d'un radical dans un carbonyle mène généralement à une stabilisation d'environ 11–12 kcal mol<sup>-1</sup> : (a) Bordwell, F. G.; Ji, G. Z.; Zhang, X. M., *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (18), 5254–5256. (b) Bordwell, F. G.; Zhang, X. M.; Alnajjar, M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (20), 7623–7629.
230. Pour différents ouvrages traitant de l'analyse conformationnelle des cycles à six chaînons, voir : (a) Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. A., *Conformational Analysis*. Wiley: New York, 1965; 524 pages. (b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N., *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley: New York, 1994; 1267 pages. (c) Juaristi, E., *Conformational Behaviour of Six-Membered Rings*. VCH: New York, 1995; 306 pages.
231. Pour un exemple d'une étude computationnelle traitant de l'effet anomère sur divers systèmes hétérocycliques oxygénés, voir : Salzner, U.; Schleyer, P. V., *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (8), 2138–2155.

232. Analyse détaillée sur le mécanisme d'inversion de conformation pour un tétrahydropyrane et le thiane : (a) Fernández-Alonso, M. D.; Asensio, J. L.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G., *ChemPhysChem* **2003**, *4* (7), 754–757. Une méthode similaire a été employée pour l'étude de la barrière d'inversion du méthylcyclohexane : (b) Fernández-Alonso, M. D.; Cañada, J.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G., *ChemPhysChem* **2005**, *6* (4), 671–680.
233. La méthode QST3 permet l'identification du point col, correspondant à l'état de transition, par une modélisation des coordonnées réactionnelle reliant la structure de départ à celle du produit. Pour plus de détails, voir : Peng, C. Y.; Schlegel, H. B., *Isr. J. Chem.* **1993**, *33* (4), 449–454.
234. Lambert, J. B.; Mixan, C. E.; Johnson, D. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (14), 4634–4639.
235. Aliev, A. E.; Harris, K. D. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (14), 6369–6377.
236. Selon la théorie FMO, un radical peut en principe réagir avec un substrat riche ou pauvre en électrons. Pour plus de détails, voir : Beranek, I.; Fischer, H., Polar Effects on Radical Addition Reactions: An Ambiphilic Radical. In *Free Radicals in Synthesis and Biology*, Minisci, F., Ed. Springer Netherlands. 1989; Vol. 260, Chapt. 23, pages 303–316.
237. Pour un ouvrage détaillé des différentes applications associées à l'hyrure d'étain, voir : Carland, M. W.; Schiesser, C. H., Synthetic Uses of R<sub>3</sub>MH (M = Ge, Sn, Pb). In *The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds*, John Wiley & Sons. 2003, pages 1401–1483.
238. La représentation des orbitales découlant de l'analyse NBO a été réalisée avec le logiciel Avogadro (version 1.0.3), au niveau des états de transition **C** (2,3-*anti*) et **H** (2,3-*syn*) du THP **4.14-éq**. Malgré une représentation du lien Sn–H de cette façon (i.e. lien simple), il s'agit effectivement des structures retrouvées aux états de transition après optimisation dans le vide.
239. Hassler, C.; Batra, R.; Giese, B., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (42), 7639–7642.
240. Denissova, I.; Maretti, L.; Wilkes, B. C.; Scaiano, J. C.; Guindon, Y., *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (6), 2438–2446.
241. Pour une revue détaillée de l'utilisation du bore au niveau de la formation d'énolates, voir : Moon Kim, B.; Williams, S. F.; Masamune, S., The Aldol Reaction: Group III Enolates. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds. Pergamon. Oxford, 1991; Chapt. 7, pages 239–275.

242. Nguyen, M. Synthèse de motifs propionate optiquement purs via une aldolisation énantiosélective de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire diastérosélective contrôlées à l'aide d'acides de Lewis. Mémoire de M.Sc. (Université de Montréal)
243. (a) Kiyooka, S.; Shahid, K. A.; Hena, M. A., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (35), 6447–6449. (b) Kiyooka, S.; Shahid, K. A., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (15), 2633–2637. (c) Kiyooka, S.; Shahid, K. A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74* (8), 1485–1495. (d) Kiyooka, S.; Shiinoki, M.; Nakata, K.; Goto, F., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (31), 5377–5380. (e) Kiyooka, S.; Shahid, K. A.; Goto, F.; Okazaki, M.; Shuto, Y., *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (21), 7967–7978.
244. L'étude cristallographique d'un composé borinate ( $R_2HC-O-B$ ) dérivé de l'acide tartrique a révélé une distance O–B de 1.367 Å et une distance C–O de 1.423 Å : Drouin, M.; Michel, A. G.; Guindon, Y.; Ogilvie, W., *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1993**, *49*, 75–77.
245. Pour deux exemples de modélisation DFT impliquant des aluminates, voir : (a) Lam, Y. H.; Cheong, P. H. Y.; Mata, J. M. B.; Stanway, S. J.; Gouverneur, V.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (5), 1947–1957. (b) Jiang, G.-J.; Wang, Y.; Yu, Z.-X., *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (14), 6947–6955.
246. Pour une description des agrégats impliquant des alkoxydes de diméthylaluminium, voir : (a) Rogers, J. H.; Apblett, A. W.; Cleaver, W. M.; Tyler, A. N.; Barron, A. R., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, *22*, 3179–3187. (b) Saito, S., Aluminum(III)–Oxygen Covalent and Non-covalent Bonds. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Mingos, D. M. P.; Crabtree, R. H., Eds. Elsevier. Oxford, 2007, pages 252–255.
247. Gerster, M.; Audergon, L.; Moufid, N.; Renaud, P., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (35), 6335–6338.
248. (a) Fráter, G., *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62* (8), 2825–2828. (b) Seebach, D.; Wasmuth, D., *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63* (1), 197–200.
249. Fürst, A.; Plattner, P. A., *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32* (1), 275–283.
250. Cardinal-David, B. Création de centres stéréogéniques sur des molécules acycliques par contrôle du substrat: synthèse de centres quaternaires et d'analogues de nucléosides. Thèse de Ph.D. (Université de Montréal)
251. Mochirian, P.; Godin, F.; Katsoulis, I.; Fontaine, I.; Brazeau, J.-F.; Guindon, Y., *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (19), 7654–7676.

252. Le groupe de Hsung a rapporté une revue des différentes synthèses partielles et totales de la zincophorine : Song, Z. L.; Lohse, A. G.; Hsung, R. P., *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26 (4), 560–571.
253. Selon le mécanisme proposé, la formation *in situ* de HBr permettrait d'initier la cyclisation ainsi que la formation de l'oxonium : Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Hinkle, R. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (38), 11456–11457.
254. Hanessian, S.; Lavallée, P., *Can. J. Chem.* **1975**, 53 (19), 2975–2977.
255. Pour une revue des différentes méthodes, voir : Romea, P.; Urpí, F., Stereoselective Acetate Aldol Reactions. In *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*, Mahrwald, R., Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2013; Chapt. 1, pages 1–81.
256. Kiyooka, S.; Hena, M. A., *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (15), 5511–5523.
257. Travaux réalisés en collaboration avec Gabrielle St-Pierre, étudiante coop de l'Université de Sherbrooke.
258. (a) Saksena, A. K.; Mangiaracina, P., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (3), 273–276. (b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (11), 3560–3578.
259. Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G., *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (13), 3511–3515.
260. Barth, S.; Effenberger, F., *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, 4 (5), 823–833.
261. Le facteur *E* correspond à la constante de spécificité pour une enzyme à départager deux énantiomères. Pour une analyse détaillée, voir : (a) Chen, C. S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (25), 7294–7299. (b) Chen, C. S.; Wu, S. H.; Girdaukas, G.; Sih, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (9), 2812–2817.
262. Hansen, D. B.; Starr, M. L.; Tolstoy, N.; Joullie, M. A., *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, 16 (22), 3623–3627.
263. Jeyakumar, K.; Chakravarthy, R. D.; Chand, D. K., *Catal. Commun.* **2009**, 10 (14), 1948–1951.
264. Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocieński, P. J.; Morley, A., *Synlett* **1998**, 1, 26–28.



265. Le groupe de Cossy a également éprouvé certains problèmes pour le clivage des groupements TBS lors de la synthèse du spirangène A : Guérinot, A.; Lepesqueux, G.; Sablé, S.; Reymond, S.; Cossy, J., *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (15), 5151–5163.
266. Boger, D. L.; Borzilleri, R. M.; Nukui, S.; Beresis, R. T., *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (14), 4721–4736.
267. Kaburagi, Y.; Kishi, Y., *Org. Lett.* **2007**, 9 (4), 723–726.
268. Une étude mécanistique de l'aldolisation de Mukaiyama en présence d'énoxysilanes dérivés de thioesters a déjà été rapportée : Gennari, C.; Beretta, M. G.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R., *Tetrahedron* **1986**, 42 (3), 893–909.
269. (a) Fukuyama, T.; Lin, S. C.; Li, L. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (19), 7050–7051. Pour une revue, voir : (b) Fukuyama, T.; Tokuyama, H., *Aldrichimica Acta* **2004**, 37 (3), 87–96.
270. Bradley, D.; Williams, G.; Lawton, M., *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (24), 8351–8354.
271. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, 43 (14), 2923–2925.
272. Shriver, D. F.; Drezdson, M. A., *The manipulation of air-sensitive compounds*. 2nd ed.; Wiley: New York, 1986; 326 pages.
273. Procédure pour la synthèse du periodinane de Dess–Martin (DMP) : (a) Ireland, R. E.; Liu, L. B., *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (10), 2899–2899. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S., *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (12), 4537–4538.
274. Procédure pour la synthèse du triflate de *tert*-butyldiméthylsilane (TBSOTf) : Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22 (36), 3455–3458.
275. Procédure pour la synthèse de l'hydrure de triméthylétain (Me<sub>3</sub>SnH) : Fish, R. H.; Kuivila, H. G.; Tyminski, I. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (23), 5861–5868.
276. Procédure pour la préparation de l'acide de Lewis TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr : Bradley, D. C.; Hancock, D. C.; Wardlaw, W., *J. Chem. Soc.* **1952**, 2773–2778.
277. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, P. A., *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. Wiley: New York, 1986; 576 pages.
278. Wiberg, K. B., *Tetrahedron* **1968**, 24 (3), 1083–1096.

279. Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R., *J. Cheminformatics* **2012**, *4*, 1–17.

# **Annexe A : Partie expérimentale et caractérisation**

## Procédures générales

**Procedure A – Hydrogenolysis of benzyl ether with palladium.** To a solution of benzyl ether (1 equiv.) in MeOH (0.1 M) at room temperature was added 10 wt. % Pd on activated carbon (0.1 equiv.). Inert gas atmosphere was purged by 3 cycles of vacuum–H<sub>2</sub> gas before stirring reaction mixture at r.t. until reaction was judged completed by TLC. Mixture was then filtered onto a pad of Celite<sup>®</sup>, washed thoroughly with hexanes and the filtrate concentrated *in vacuo*.

**Procedure B – Protection of alcohol with trialkylsilyl trifluoromethanesulfonate reagents.** To a cooled (0 °C) solution of alcohol (1 equiv.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) was added successively 2,6-lutidine (1.2 equiv.) and TBSOTf or TESOTf (1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1.5 h at 0 °C or until alcohol was completely consumed, as verified by TLC. The reaction mixture was then treated with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) and the combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*.

**Procedure C – Deprotection of silyl group with HF·pyridine.** To a cooled (0 °C) solution of silyl ether (1 equiv.) in dry THF (0.1 M) was added dropwise a solution of HF·pyridine (1 mL per mmol of substrate), followed by stirring at 0 °C and monitoring of reaction mixture by TLC until complete consumption of starting material. The reaction mixture was then treated slowly with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) and combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*.

**Procedure D – Oxidation of primary alcohol with Dess-Martin periodinane.** To a solution of alcohol (1 equiv.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) at room temperature was added successively NaHCO<sub>3</sub> (10 equiv.) and Dess-Martin periodinane (1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1 h at r.t. and then concentrated *in vacuo*. Resulting white solid

residue was digested in hexanes, filtered onto a pad of Celite<sup>®</sup>, washed thoroughly with hexanes and the filtrate concentrated *in vacuo*.

**Procedure E – Protection of alcohol with benzyl ether or PMB ether.** To a cooled (0 °C) solution of alcohol (1 equiv.) in a solvent mixture of dry cyclohexane and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 : 1, 0.1 M) was added successively 2,2,2-benzyltrichloroacetimidate (Bn, 1.5 equiv.) or 4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (PMB, 1.5 equiv.) and TfOH (0.1 equiv.), followed by stirring overnight at 0 °C. The reaction mixture was treated with Et<sub>3</sub>N (0.15 equiv.), and concentrated *in vacuo*. The residue was solubilized in hexanes, filtered onto a pad of Celite<sup>®</sup>, washed thoroughly with hexanes and the filtrate concentrated *in vacuo*.

**Procedure F – Reduction of ester to primary alcohol with DIBAL-H.** To a cooled (–40 °C) solution of ester (1 equiv.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) was added a 1 M solution of DIBAL-H in hexanes (3 equiv.). The mixture was stirred for 1 h at –40 °C or until ester was completely consumed, as verified by TLC. The reaction mixture was treated first with the dropwise addition of MeOH at –40 °C until gas evolution ceased, followed by a saturated potassium sodium tartrate solution (Rochelle's salt). Mixture was stirred 1 h at room temperature (or until clarification of phases) followed by separation of the organic phase. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3×) and the combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*.

**Procedure G – Mukaiyama aldol reaction using BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.** To a cooled (–78 °C) solution of aldehyde (1 equiv.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) was added successively the silylated enol ether (2 equiv.) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1 h at –78 °C or until aldehyde was completely consumed, as verified by TLC. The reaction mixture was treated with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl at –78 °C, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) and the combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*.

**Procedure H – Mukaiyama aldol reaction using  $\text{TiCl}_3\text{OiPr}$ .** To a cooled ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) solution of aldehyde (1 equiv.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M) was added a 1 M solution of freshly prepared  $\text{TiCl}_3\text{OiPr}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 equiv.), followed by stirring for 5 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . To the mixture was added the silylated enol ether (3 equiv.), followed by stirring for 1 h at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  or until aldehyde was completely consumed, as verified by TLC. The reaction mixture was treated with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ ) and combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.

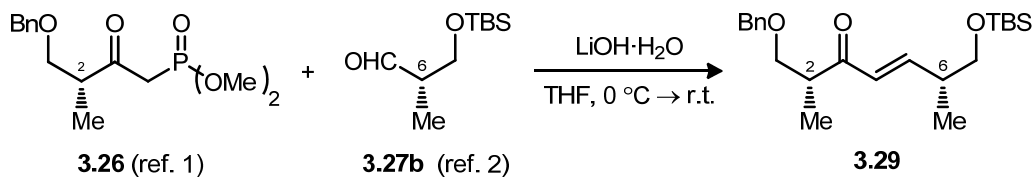
**Procedure I – Radical reduction using Lewis acid  $\text{Me}_3\text{Al}$ .** To a cooled ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) solution of a mixture of bromides (1 equiv.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M) was added a 2 M solution of  $\text{Me}_3\text{Al}$  in hexanes (2.5 equiv.). After stirring for 1 h at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , the mixture was successively treated with  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2 equiv.), a 1 M solution of  $\text{Et}_3\text{B}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 equiv.) and air (syringe). Supplementary addition of  $\text{Et}_3\text{B}$  solution (0.2 equiv.) and air were realized each 30 min until reaction was judged completed by TLC (3–4 h). Reaction mixture was treated with the addition of 1,4-dinitrobenzene (0.2 equiv.) and stirring for 15 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . To the mixture was added  $\text{MeOH}$  dropwise until gas evolution ceased, followed by a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (Rochelle's salt) and stirring overnight at room temperature before separation of the organic phase. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 $\times$ ) and combined organic fractions were washed (2 $\times$ ) with a saturated aqueous solution of  $\text{KF}$  and brine, then dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.

**Procedure J – Radical reduction using Lewis acid  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ .** To a cooled ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) solution of a mixture of bromides (1 equiv.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M) was added successively  $\text{DIEA}$  (1.5 equiv.) and a 1 M solution of  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.3 equiv.). After stirring for 1 h at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , the mixture was successively treated with  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2 equiv.), a 1 M solution of  $\text{Et}_3\text{B}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 equiv.) and air (syringe). Supplementary addition of  $\text{Et}_3\text{B}$  solution (0.2 equiv.) and air were realized each 30 min until reaction

was judged completed by TLC (3–4 h). Reaction mixture was treated with the addition of 1,4-dinitrobenzene (0.2 equiv.) and stirring for 15 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , before being treated by a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Organic phase was separated at room temperature and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 $\times$ ). Combined organic fractions were washed (2 $\times$ ) with a saturated aqueous solution of KF and brine, then dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was solubilized in MeOH (0.1 M), cooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and treated with a 35% wt. solution of  $\text{H}_2\text{O}_2$  in water (3 equiv.). After stirring for 2 h at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the mixture was treated with water, diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the organic phase separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and concentrated *in vacuo*.

**Procedure K – Radical reduction of phenylselenide.** To a solution of phenylselenide in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M) at room temperature was added successively  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2 equiv.), a 1 M solution of  $\text{Et}_3\text{B}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 equiv.) and air (syringe), followed by stirring overnight at room temperature. The mixture was treated successively with 1,4-dinitrobenzene (0.2 equiv.), a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and then concentrated *in vacuo*. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 $\times$ ) and combined organic fractions were washed (2 $\times$ ) with a saturated aqueous solution of KF and brine, then dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.

## Section expérimentale du Chapitre 3

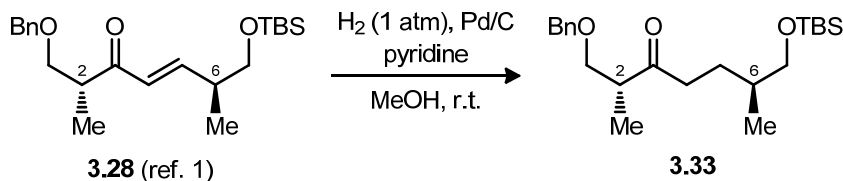
**(+)-(2*R*,6*R*,*E*)-1-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylhept-4-en-3-one (3.29)**

To a cooled (0 °C) solution of  $\beta$ -ketophosphonate **3.26**<sup>1</sup> (1.05 equiv., 5.20 g) in anhydrous THF (0.15 M, 120 mL) was added LiOH·H<sub>2</sub>O (1.05 equiv., 730 mg). The mixture was stirred for 10 min at 0 °C before slow addition of known aldehyde **3.27b**<sup>2</sup> (3.34 g, 16.5 mmol) in THF (1 M, 16.5 mL) and stirring for 18 h at r.t. The reaction mixture was then treated with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (75 mL), followed by separation of the organic phase at r.t. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 60 mL) and the combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give the desired 2,6-*syn*-enone **3.29** (4.97 g, yield = 80%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** +29 (*c* 0.12, CDCl<sub>3</sub>); **Formula** : C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 376.60 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2956, 2930, 2857, 1695, 1671, 1628, 1457, 1363, 1254, 1098, 838, 776, 697 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.25 (m, 5H), 6.85 (dd, *J* = 15.9, 7.2 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 15.9, 0.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 6.3, 4.3 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.15 (ddq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.50 (dddq, *J* = 6.5 Hz, 6.5 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 2 × 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.5, 150.2, 138.4, 128.9, 128.5, 127.72, 127.70, 73.4, 72.3, 67.1, 44.1, 39.6, 26.0, 18.4, 15.8, 14.3, -5.24, -5.25 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 137.1 (8), 217.2 (7), 269.2 (10), 377.3 (100, M+H<sup>+</sup>) ; **HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 377.2506, found: 377.2518 (3.0 ppm).



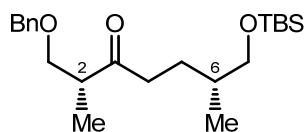
**(2*R*,6*S*)-1-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dimethylheptan-3-one (3.33)**



To a solution of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester **3.28**<sup>1</sup> (302 mg, 0.802 mmol) in MeOH (0.1 M, 8.00 mL) at room temperature was added pyridine (1 equiv., 65.0  $\mu\text{L}$ ), followed by 10 wt. % palladium on activated carbon (0.25 equiv., 980 mg). Inert gas atmosphere was purged by 3 cycles of vacuum / H<sub>2</sub> gas before stirring reaction mixture for 2 h or until starting material was completely consumed, as verified by TLC (hexanes/EtOAc, 90:10). Mixture was filtered onto a pad of Celite<sup>®</sup> and washed thoroughly with hexanes. Filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to yield ketone **3.33** (252 mg, yield = 83%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 378.62 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2930, 2857, 1715, 1459, 1363, 1253, 1097, 838, 776, 738, 667 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.24 (m, 5H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 2.93–2.85 (m, 1H), 2.59–2.46 (m, 2H), 1.74–1.63 (m, 1H), 1.63–1.52 (m, 1H), 1.43–1.34 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.04 (s, 2  $\times$  3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  213.4, 138.3, 128.5, 127.70, 127.67, 73.4, 72.5, 68.2, 46.5, 40.1, 35.4, 27.0, 26.1, 18.4, 16.7, 13.7, –5.27 (2C) ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 247.2 (14), 271.2 (6), 379.3 (100, M+H<sup>+</sup>), 401.2 (31, M+Na<sup>+</sup>), 478.4 (6) ; **HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 379.2663, found: 379.2665 (0.4 ppm); calcd for C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 401.2482, found: 401.2487 (1.0 ppm).

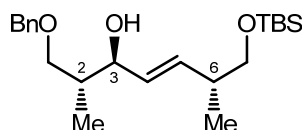
**(2*R*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dimethylheptan-3-one (3.34)**



Product **3.34** (225 mg, yield = 87%) as a colorless oil was obtained from  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester **3.28** (259 mg, 0.690 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.33**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f$  = 0.52 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** :  $C_{22}H_{38}O_3Si$  ; **MW** : 378.62 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2955, 2930, 2857, 1715, 1459, 1363, 1253, 1097, 838, 777, 737, 698  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36–7.24 (m, 5H), 4.50 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 9.0, 7.9 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J$  = 10.0, 5.9 Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J$  = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.58–2.46 (m, 2H), 1.73–1.64 (m, 1H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.42–1.32 (m, 1H), 1.07 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.03 (s,  $2 \times 3H$ ) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  213.5, 138.3, 128.5, 127.74, 127.71, 73.4, 72.5, 68.3, 46.5, 40.1, 35.4, 27.1, 26.1, 18.5, 16.7, 13.8, –5.2 (2C) ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  141.1 (9), 247.2 (26), 271.2 (18), 304.3 (15), 379.3 (90,  $M+H^+$ ), 401.2 (100,  $M+Na^+$ ), 478.4 (6), 665.4 (14), 779.5 (25) ; **HRMS** calcd for  $C_{22}H_{39}O_3Si$  [ $M+H^+$ ]: 379.2663, found: 379.2665 (0.6 ppm); calcd for  $C_{22}H_{38}O_3SiNa$  [ $M+Na^+$ ]: 401.2482, found: 401.2486 (1.0 ppm).

**(–)-(2*R*,3*S*,6*R*,*E*)-1-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylhept-4-en-3-ol (3.31a)**

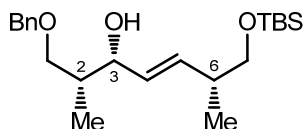


To a cooled ( $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ) solution of enone **3.29** (2.19 g, 5.80 mmol) in dry THF (0.1 M, 58.0 mL) was added a 1 M solution of (*S*)-*B*-Me-CBS in toluene (1.05 equiv., 6.10 mL). After stirring for 1 h at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , the mixture was treated with a 1 M solution of  $BH_3 \cdot THF$  in THF (2.5 equiv., 14.5 mL) and was stirred for 1 h at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  or until starting material was completely consumed, as verified by TLC (hexanes/EtOAc, 85:15). The reaction mixture was then treated with a saturated aqueous solution of  $NH_4Cl$ , followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were washed with a saturated brine solution, then dried ( $MgSO_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.  $^1H$  NMR analysis of the crude product indicated a pair of diastereomers in a 8.4 : 1 ratio of products

2,3-*anti* (**3.31a**) : 2,3-*syn* (**3.31b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15) to give the 2,3-*anti* allylic alcohol **3.31a** (1.89 g, yield = 86%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.27 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$  -0.1 (*c* 3.63, CDCl<sub>3</sub>); **Formula** : C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 378.62 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3424, 2956, 2930, 2856, 1455, 1362, 1254, 1089, 837, 776, 738, 699 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.25 (m, 5H), 5.61 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 5.47 (ddd, *J* = 15.6, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.97 (dt, *J* = 3.1, 7.3 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.34 (dddq, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H), 1.89 (dddq, *J* = 4.5 Hz, 7.2 Hz, 7.2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.4, 131.0, 128.6, 127.89, 127.80, 127.79, 77.7, 75.0, 73.6, 68.1, 39.1, 38.9, 26.1, 16.8, 16.7, 13.9, -5.18, -5.20 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 167.1 (83), 229.2 (100), 287.2 (6), 361.3 (75, M-H<sub>2</sub>O+H<sup>+</sup>), 377.3 (18), 413.2 (8), 757.5 (29) ; **HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>Si [M-H<sub>2</sub>O+H<sup>+</sup>]: 361.2557, found: 361.2567 (2.6 ppm).

**(+)-(2*R*,3*R*,6*R*,*E*)-1-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylhept-4-en-3-ol (3.31b)**

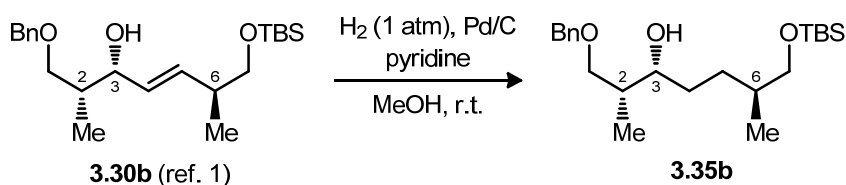


Product **3.31b** was prepared from **3.29** (1.17 g, 3.11 mmol) with (*R*)-*B*-Me-CBS following the typical procedure used to prepare **3.31a**. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a pair of diastereomers in a 1 : 7.6 ratio of products 2,3-*anti* (**3.31a**) : 2,3-*syn* (**3.31b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15) to give the 2,3-*syn* allylic alcohol **3.31b** (912 mg, yield = 77%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.47 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$  +1.7 (*c* 4.44, CDCl<sub>3</sub>); **Formula** : C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 378.62 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3450, 2956, 2930, 2857, 1458, 1363, 1090, 972, 838, 776, 736, 697, 667 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 5.59 (dd,

$J = 15.6, 7.1$  Hz, 1H), 5.50 (dd,  $J = 15.6, 6.1$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H), 3.54–3.49 (m, 2H), 3.47 (dd,  $J = 9.2, 5.3$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 9.7, 7.1$  Hz, 1H), 2.80 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.33 (dddq,  $J = 6.7$  Hz, 6.7 Hz, 6.7 Hz, 6.7 Hz, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.1, 134.8, 129.9, 128.6, 127.9, 127.8, 75.5, 74.0, 73.6, 68.2, 39.4, 38.8, 26.1, 18.5, 16.8, 12.1,  $-5.1, -5.2$  ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  211.1 (14), 229.2 (100), 361.3 (69,  $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ), 377.3 (10), 757.5 (7) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ]: 361.2557, found: 361.2561 (1.1 ppm).

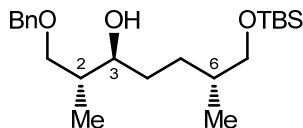
**(+)-(2*R*,3*R*,6*S*)-1-(Benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dimethylheptan-3-ol (3.35b)**



Product **3.35b** (1.02 g, yield = 87%) as a colorless oil was obtained from 2,3-*syn* allylic alcohol **3.30b**<sup>1</sup> (1.17 g, 3.09 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.33**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f = 0.26$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D^{25} +183$  ( $c$  0.24,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$  ; **MW** : 380.64 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3463, 2954, 2931, 2857, 1458, 1363, 1253, 1094, 838, 776, 737, 697, 667  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 4.53 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.74 (app t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.53 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.47 (dd,  $J = 9.7, 5.6$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 9.7, 6.4$  Hz, 1H), 2.55 (bs, 1H), 1.93–1.85 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.49–1.40 (m, 2H), 1.12–1.03 (m, 1H), 0.94 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.04 (s,  $2 \times 3\text{H}$ ) ppm ;  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2, 128.6, 127.8, 127.7, 75.0, 74.5, 73.5, 68.4, 37.8, 36.0, 31.5, 29.9, 26.1, 18.5, 16.9, 10.7,  $-5.2$  (2C) ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  381.3 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 403.3 (81,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 440.4 (6), 783.5 (10) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 381.2819, found: 381.2818 ( $-0.4$  ppm); calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 403.2639, found: 403.2640 (0.2 ppm).

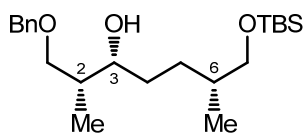
**(+)-(2*R*,3*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylheptan-3-ol (3.36a)**



Product **3.36a** (908 mg, yield = 92%) as a colorless oil was obtained from 2,3-*anti* allylic alcohol **3.31a** (983 mg, 2.60 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.33**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f$  = 0.18 (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D$  +25 ( $c$  0.55,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$  ; **MW** : 380.64 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3435, 2954, 2930, 2857, 1742, 1456, 1363, 1253, 1093, 838, 776, 738, 698  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.27 (m, 5H), 4.53 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J$  = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 3.54–3.44 (m, 3H), 3.36 (dd,  $J$  = 9.8, 6.4 Hz, 1H), 3.26 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 1.85 (dddq,  $J$  = 4.4 Hz, 7.0 Hz, 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.62–1.53 (m, 3H), 1.38 (ddd,  $J$  = 13.6, 10.8, 2.1 Hz, 1H), 1.19–1.08 (m, 1H), 0.92 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H), 0.03 (s, 2  $\times$  3H) ppm ;  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.9, 128.6, 127.9, 127.8, 76.6, 75.2, 73.6, 68.4, 38.2, 36.1, 32.4, 28.9, 26.1, 18.5, 17.1, 14.2, –5.2 (2C) ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  167.1 (6), 381.3 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 381.2819, found: 381.2825 (1.5 ppm).

**(+)-(2*R*,3*R*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylheptan-3-ol (3.36b)**

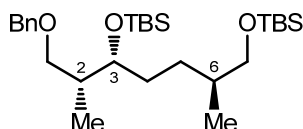


Product **3.36b** (835 mg, yield = 99%) as a colorless oil was obtained from 2,3-*syn* allylic alcohol **3.31b** (841 mg, 2.22 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.33**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f$  = 0.23 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$  +6.7 ( $c$  1.09,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$  ; **MW** : 380.64 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3454, 2954, 2931, 2857, 1460, 1363, 1253, 1094, 838, 776, 737, 698, 667  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.26 (m, 5H), 4.53 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.76–3.70 (m, 1H), 3.53 (d,  $J$  = 5.4 Hz,

2H), 3.45 (dd,  $J = 9.7, 5.9$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 9.7, 6.4$  Hz, 1H), 1.89 (ddd,  $J = 12.4, 5.5, 2.1$  Hz, 1H), 1.64–1.54 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.44–1.33 (m, 2H), 1.30–1.19 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.03 (s,  $2 \times 3$ H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.5, 128.6, 127.82, 127.75, 75.0, 74.4, 73.6, 68.5, 38.1, 36.0, 31.7, 30.0, 26.1, 18.6, 17.0, 10.9,  $-5.2$  (2C) ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  381.3 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 381.2819, found: 381.2829 (2.5 ppm).

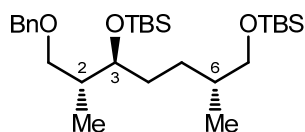
**(-)-(5*R*,8*S*)-5-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-2,2,3,3,8,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane (3.44)**



Product **3.44** (1.08 g, yield = 73%) as a colorless oil was obtained from alcohol **3.35b** (1.14 g, 3.00 mmol) according to general procedure **B**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5).

$R_f = 0.70$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D -0.2$  ( $c$  5.62,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2$  ; **MW** : 494.90 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3031, 2955, 2931, 2887, 2857, 1469, 1387, 1362, 1253, 1097, 1050, 837, 774  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.24 (m, 5H), 4.52 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.75 (dt,  $J = 2.9, 6.4$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 8.9, 6.6$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J = 9.8, 5.8$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 9.7, 6.4$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 8.8, 7.0$  Hz, 1H), 1.91 (dtq,  $J = 3.0, 6.8, 6.9$  Hz, 1H), 1.53 (dt,  $J = 12.9, 7.0$  Hz, 2H), 1.47–1.32 (m, 2H), 1.04–0.95 (m, 1H), 0.92–0.90 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.90–0.87 (m, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s,  $2 \times 3$ H), 0.03 (s, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9, 128.4, 127.7, 127.5, 73.4, 73.1, 72.8, 68.4, 37.7, 36.1, 32.0, 29.3, 26.13, 26.10, 18.5, 18.3, 16.9, 11.1,  $-3.9, -4.6, -5.19, -5.20$  ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  363.3 (10), 381.3 (5), 495.4 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 512.4 (17), 517.3 (13,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{55}\text{O}_3\text{Si}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 495.3684, found: 495.3674 ( $-2.0$  ppm); calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 517.3504, found: 517.3496 ( $-1.5$  ppm).

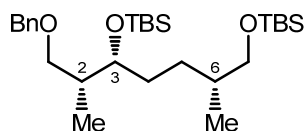
**(+)-(5*S*,8*R*)-5-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-2,2,3,3,8,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane (3.45)**



Product **3.45** (0.949 g, yield = 88%) as a colorless oil was obtained from alcohol **3.36a** (833 mg, 2.19 mmol) according to general procedure **B**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5).

$R_f$  = 0.47 (hexanes/EtOAc, 95:5) ;  $[\alpha]_D$  +5.7 ( $c$  1.03,  $CDCl_3$ ); **Formula** :  $C_{28}H_{54}O_3Si_2$  ; **MW** : 494.90 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2955, 2930, 2857, 1463, 1253, 1093, 836, 774  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38–7.25 (m, 5H), 4.52 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J$  = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J$  = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 9.7, 5.5 Hz, 1H), 3.37 (ddd,  $J$  = 9.8, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 1.95 (dtq,  $J$  = 6.7 Hz, 6.7 Hz, 6.7 Hz, 1H), 1.57–1.33 (m, 4H), 1.12–1.00 (m, 1H), 0.91 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.044 (s, 2  $\times$  3H), 0.038 (s, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  139.0, 128.4, 127.6, 127.5, 74.0, 73.1, 72.9, 68.4, 38.6, 36.3, 30.8, 28.7, 26.13, 26.10, 18.5, 18.3, 17.1, 13.5, –4.1, –4.5, –5.19, –5.20 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  167.1 (14), 363.3 (15), 495.4 (100,  $M+H^+$ ), 496.4 (27) ; **HRMS** calcd for  $C_{28}H_{55}O_3Si_2$  [ $M+H^+$ ]: 495.3684, found: 495.3687 (0.6 ppm).

**(+)-(5*R*,8*R*)-5-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-2,2,3,3,8,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane (3.46)**

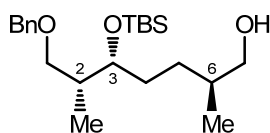


Product **3.46** (1.41 g, yield = 98%) as a colorless oil was obtained from alcohol **3.36b** (1.11 g, 2.92 mmol) according to general procedure **B**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5).

$R_f$  = 0.48 (hexanes/EtOAc, 95:5) ;  $[\alpha]_D$  +1.5 ( $c$  1.12,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{28}H_{54}O_3Si_2$  ; **MW** : 494.90 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2955, 2930, 2887, 2857, 1362, 1253, 1097, 1049, 836, 774  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36–7.27 (m, 5H), 4.52 (d,  $J$  = 12.0 Hz,

1H), 4.45 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.72 (dt,  $J = 2.9, 6.3$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 8.8, 6.6$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J = 9.7, 5.8$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 9.7, 6.4$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 8.6, 7.3$  Hz, 1H), 1.89 (dtq,  $J = 2.9$  Hz, 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.58–1.47 (m, 1H), 1.47–1.39 (m, 2H), 1.37–1.28 (m, 1H), 1.11–0.98 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s,  $3 \times 3$ H), 0.02 (s, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9, 128.4, 127.7, 127.5, 73.3, 73.10, 73.05, 68.3, 37.9, 36.2, 32.0, 29.4, 26.1, 18.5, 18.3, 17.0, 11.3,  $-3.9, -4.5, -5.2$  (2C) ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  363.3 (16), 495.4 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 496.4 (29) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{55}\text{O}_3\text{Si}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 495.3684, found: 495.3689 (0.9 ppm).

**(-)-(2S,5R,6R)-7-(Benzyloxy)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dimethylheptan-1-ol (3.48)**

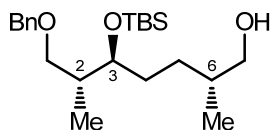


Primary alcohol **3.48** (441 mg, yield = 53%) as a colorless oil was obtained from bis-TBS product **3.44** (1.08 g, 2.18 mmol) according to general procedure **C**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

$R_f = 0.09$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D -3.2$  ( $c$  1.12,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$  ; **MW** : 380.64 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3359, 2954, 2930, 2857, 1460, 1362, 1252, 1102, 1047, 836, 774  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.24 (m, 5H), 4.51 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.75 (dt,  $J = 3.0, 6.8$  Hz, 1H), 3.50–3.43 (m, 1H), 3.46 (dd,  $J = 8.8, 6.9$  Hz, 1H), 3.40 (app t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 8.8, 6.8$  Hz, 1H), 1.89 (dtq,  $J = 3.1, 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 1.61–1.50 (m, 2H), 1.46–1.32 (m, 2H), 1.30–1.24 (m, 1H), 1.07–0.97 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9, 128.5, 127.8, 127.6, 73.3, 73.2, 72.7, 68.5, 37.6, 36.1, 32.0, 29.2, 26.1, 18.3, 16.7, 11.1,  $-3.9, -4.5$  ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  249.2 (35), 338.3 (5), 381.3 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 403.3 (70,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 381.2819, found: 381.2814 ( $-1.3$  ppm); calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 403.2639, found: 403.2637 ( $-0.6$  ppm).



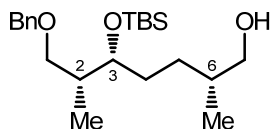
**(+)-(2*R*,5*S*,6*R*)-7-(Benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylheptan-1-ol (3.49)**



Primary alcohol **3.49** (519 mg, yield = 81%) as a colorless oil was obtained from bis-TBS product **3.45** (837 mg, 1.69 mmol) according to general procedure **C**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

$R_f$  = 0.24 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$  +7.3 ( $c$  0.96,  $CDCl_3$ ); **Formula** :  $C_{22}H_{40}O_3Si$  ; **MW** : 380.64 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3368, 2954, 2930, 2857, 1459, 1363, 1253, 1075, 1043, 836, 774, 735, 697  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38–7.26 (m, 5H), 4.51 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J$  = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.53–3.45 (m, 2H), 3.40 (dd,  $J$  = 10.4, 6.6 Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J$  = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.50–1.41 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 1H), 1.18–1.08 (m, 1H), 0.92 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm. *One signal missing (OH) presumably due to proton exchange in  $CDCl_3$*  ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.9, 128.4, 127.7, 127.6, 73.9, 73.1, 72.7, 68.3, 38.5, 36.1, 30.4, 28.5, 26.1, 18.3, 16.9, 13.5, –4.1, –4.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  167.1 (60), 249.2 (73), 381.3 (100,  $M+H^+$ ), 547.4 (25) ; **HRMS** calcd for  $C_{22}H_{41}O_3Si$  [ $M+H^+$ ]: 381.2819, found: 381.2824 (1.1 ppm).

**(–)-(2*R*,5*R*,6*R*)-7-(Benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylheptan-1-ol (3.50)**

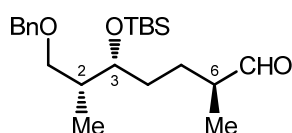


Primary alcohol **3.50** (213 mg, yield = 72%) as a colorless oil was obtained from bis-TBS product **3.46** (387 mg, 0.782 mmol) according to general procedure **C**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

$R_f$  = 0.32 (hexanes/EtOAc, 80:20) ;  $[\alpha]_D$  –1.6 ( $c$  0.91,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{22}H_{40}O_3Si$  ; **MW** : 380.64 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3369, 2954, 2928, 2856, 1459, 1377, 1252, 1100, 1044, 835, 773, 735, 697  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36–7.27 (m, 5H), 4.52

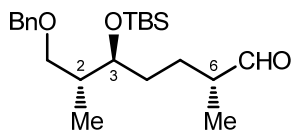
(d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.73 (dt,  $J = 3.1, 6.3$  Hz, 1H), 3.53–3.48 (m, 1H), 3.47 (dd,  $J = 8.8, 6.6$  Hz, 1H), 3.44–3.37 (m, 1H), 3.26 (dd,  $J = 8.8, 6.9$  Hz, 1H), 1.89 (dtq,  $J = 3.1$  Hz, 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.48–1.41 (m, 2H), 1.39–1.30 (m, 1H), 1.28 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 1.16–1.08 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8, 128.4, 127.7, 127.6, 77.3, 73.2, 72.9, 68.3, 37.9, 36.1, 31.8, 29.2, 26.1, 18.3, 16.8, 11.4, -3.9, -4.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  141.1 (20), 249.2 (69), 381.3 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 381.2819, found: 381.2823 (1.0 ppm).

**(+)-(2*S*,5*R*,6*R*)-7-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylheptanal (3.52)**



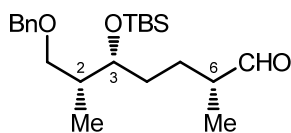
Aldehyde **3.52** (387 mg, yield = 98%) as a colorless oil was obtained from primary alcohol **3.48** (398 mg, 1.04 mmol) according to general procedure **D**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f = 0.41$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D +5.2$  ( $c$  1.47,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$  ; **MW** : 378.62 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2956, 2930, 2856, 1726, 1461, 1361, 1252, 1100, 1049  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.58 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.37–7.26 (m, 5H), 4.51 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.76 (dt,  $J = 3.3, 6.3$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 8.9, 6.7$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 8.9, 6.7$  Hz, 1H), 2.29 (dtq,  $J = 1.8, 6.9, 6.9$  Hz, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.79–1.68 (m, 1H), 1.55–1.46 (m, 1H), 1.45–1.36 (m, 1H), 1.34–1.23 (m, 1H), 1.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.1, 138.8, 128.5, 127.7, 127.6, 73.2, 73.0, 72.5, 46.5, 38.0, 31.8, 26.8, 26.1, 18.3, 13.5, 11.5, -4.0, -4.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  247.2 (25), 379.3 (12,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 401.2 (81,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 433.3 (100) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 379.2663, found: 379.2662 (-0.2 ppm); calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 401.2482, found: 401.2483 (0.1 ppm).

**(2*R*,5*S*,6*R*)-7-(Benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylheptanal (3.53)**

Aldehyde **3.53** (402 mg, yield = 93%) as a colorless oil was obtained from primary alcohol **3.49** (434 mg, 1.14 mmol) according to general procedure **D**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f$  = 0.48 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 378.62 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2956, 2931, 2857, 1726, 1459, 1363, 1254, 1074, 836, 774, 736, 698 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.58 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.37–7.26 (m, 5H), 4.51 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 3.71 (dt,  $J$  = 5.4 Hz, 5.1 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J$  = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 2.29 (dtq,  $J$  = 1.7, 6.7 Hz, 6.7 Hz, 1H), 2.04–1.93 (m, 1H), 1.83–1.73 (m, 1H), 1.45–1.34 (m, 3H), 1.07 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.042 (s, 3H), 0.037 (s, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205.3, 138.8, 128.5, 127.63, 127.59, 73.2, 73.1, 72.7, 46.6, 38.7, 30.2, 26.2, 26.0, 18.2, 13.6, 13.0, -4.2, -4.4 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  155.1 (19), 233.2 (25), 247.2 (55), 263.2 (44), 379.3 (43, M+H<sup>+</sup>), 395.3 (100) ; **HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 379.2663, found: 379.2672 (2.3 ppm).

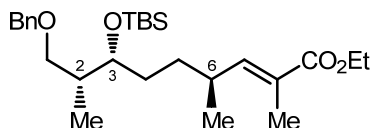
**(2*R*,5*R*,6*R*)-7-(Benzyloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6-dimethylheptanal (3.54)**

Aldehyde **3.54** (262 mg, yield = 90%) as a colorless oil was obtained from primary alcohol **3.50** (293 mg, 0.770 mmol) according to general procedure **D**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f$  = 0.41 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 378.62 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2956, 2931, 2857, 1727, 1459, 1363, 1253, 1100, 1048, 836, 774, 736, 697 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.60 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.38–7.26 (m, 5H), 4.52 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.76 (dt,  $J$  = 3.4, 6.1 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J$  = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J$  = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 2.30 (dtq,  $J$  = 1.5, 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 1.90 (dtq,  $J$  = 3.2, 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.69–1.59 (m, 1H), 1.53–1.35 (m,

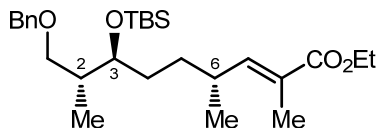
3H), 1.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.1, 138.7, 128.4, 127.7, 127.6, 73.2, 72.9, 72.5, 46.5, 38.1, 31.8, 26.9, 26.0, 18.3, 13.6, 11.5,  $-4.0$ ,  $-4.5$  ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  155.1 (25), 233.2 (37), 247.2 (100), 263.2 (35), 351.3 (15), 379.3 (44,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 395.3 (75) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 379.2663, found: 379.2671 (2.1 ppm).

**(-)-(4*S*,7*R*,8*R*,*E*)-Ethyl 9-(benzyloxy)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,4,8-trimethylnon-2-enoate (3.57)**



To a solution of aldehyde **3.52** (393 mg, 1.04 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 10.0 mL) was added ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propanoate **3.55** (1.5 equiv., 564 mg). After stirring for 18 h at reflux, the mixture was cooled to room temperature and then concentrated. The crude yellow solid was digested in hexanes, filtered onto a pad of Celite<sup>®</sup>, washed with hexanes and the combined filtrate concentrated *in vacuo*.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated ester as the only diastereomer. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5) to afford product **3.57** (290 mg, yield = 60%) as a pale yellow oil. **R<sub>f</sub>** = 0.53 (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**  $-1.4$  ( $c$  0.29,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$  ; **MW** : 462.74 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2956, 2930, 2856, 1712, 1457, 1364, 1253, 1100, 1044, 836, 774, 749, 697  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35–7.26 (m, 5H), 6.51 (dd,  $J = 10.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.18 (dq,  $J = 1.8, 7.1$  Hz, 2H), 3.75–3.69 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J = 8.8, 6.8$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 8.8, 6.8$  Hz, 1H), 2.47–2.38 (m, 1H), 1.88–1.83 (m, 1H), 1.82 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.46–1.37 (m, 1H), 1.36–1.24 (m, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.85 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5, 147.8, 138.9, 128.5, 127.7, 127.6, 126.7, 73.17, 73.15, 72.5, 60.5, 37.9, 33.4, 32.9, 32.3, 26.1, 20.1, 18.3, 14.5, 12.7, 11.2,  $-4.0$ ,  $-4.5$  ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  463.3 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 480.3 (61), 485.3 (51,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 463.3238, found: 463.3234 ( $-0.8$  ppm); calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 485.3058, found: 485.3051 ( $-1.4$  ppm).

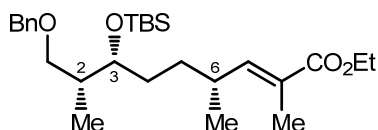
**(-)-(4*R*,7*S*,8*R*,*E*)-Ethyl 9-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4,8-trimethylnon-2-enoate (3.58)**



Product **3.58** was prepared from aldehyde **3.53** (387 mg, 1.02 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.57**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated ester as the only diastereomer. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5) to afford product **3.58** (369 mg, yield = 78%) as a pale yellow oil.

$R_f$  = 0.30 (hexanes/EtOAc, 95:5) ;  $[\alpha]_D$   $-6.2$  ( $c$  1.03,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **Formula** :  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$  ; **MW** : 462.74 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2957, 2931, 2857, 1711, 1457, 1366, 1254, 1198, 1098, 836, 774  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 6.52 (dd,  $J$  = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.18 (dq,  $J$  = 1.1, 7.1 Hz, 2H), 3.65 (dt,  $J$  = 5.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J$  = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 2.47–2.36 (m, 1H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.45–1.32 (m, 4H), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5, 148.0, 138.9, 128.4, 127.6, 127.5, 126.6, 73.5, 73.1, 72.7, 60.5, 38.6, 33.5, 32.2, 30.9, 26.0, 20.2, 18.2, 14.4, 13.3, 12.7,  $-4.2$ ,  $-4.5$  ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  145.1 (5), 191.1 (12), 223.2 (9), 331.2 (32), 463.3 (3,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 463.3238, found: 463.3243 (1.0 ppm).

**(-)-(4*R*,7*R*,8*R*,*E*)-Ethyl 9-(benzyloxy)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4,8-trimethylnon-2-enoate (3.59)**

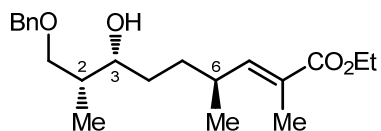


Product **3.59** was prepared from aldehyde **3.54** (268 mg, 0.708 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.57**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated ester as the only diastereomer. The residue was purified by flash

chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5) to afford product **3.59** (177 mg, yield = 54%) as a pale yellow oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **[α]<sub>D</sub>** -15.5 (*c* 1.21, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 462.74 g/mol ; **IR** (neat) *v*<sub>max</sub> 2956, 2931, 2857, 1711, 1458, 1365, 1255, 1198, 1099, 1046, 836, 774, 749 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.27 (m, 5H), 6.52 (dd, *J* = 10.1, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.19 (dq, *J* = 1.0, 7.0 Hz, 2H), 3.73 (dt, *J* = 3.3, 6.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 2.49–2.37 (m, 1H), 1.86 (dtq, *J* = 3.1, 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.44–1.33 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28–1.21 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5, 147.8, 138.8, 128.4, 127.7, 127.6, 126.7, 73.1 (2C), 72.3, 60.5, 37.7, 33.4, 33.0, 32.4, 26.1, 20.3, 18.3, 14.4, 12.7, 11.2, -4.0, -4.6 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 191.1 (5), 223.2 (12), 233.2 (9), 331.2 (35), 463.3 (100, M+H<sup>+</sup>) ; **HRMS** calcd for C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 463.3238, found: 463.3240 (0.4 ppm).

**(+)-(4*S*,7*R*,8*R*,*E*)-Ethyl 9-(benzyloxy)-7-hydroxy-2,4,8-trimethylnon-2-enoate (3.61)**

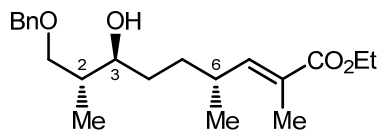


Alcohol **3.61** (219 mg, yield = 74%) as a colorless oil was obtained from TBS ether **3.57** (394 mg, 0.851 mmol) according to general procedure **C**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 70:30).

**R<sub>f</sub>** = 0.41 (hexanes/EtOAc, 70:30) ; **[α]<sub>D</sub>** +180 (*c* 0.74, CDCl<sub>3</sub>); **Formula** : C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (neat) *v*<sub>max</sub> 3505, 2960, 2932, 2868, 1707, 1649, 1454, 1367, 1257, 1194, 1099, 747, 699 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.27 (m, 5H), 6.54 (dd, *J* = 10.1, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (dt, *J* = 4.3, 7.9 Hz, 1H), 3.54–3.48 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.57–2.45 (m, 1H), 1.90–1.84 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.55–1.46 (m, 1H), 1.46–1.37 (m, 2H), 1.37–1.31 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 147.8 138.1, 128.6, 127.9, 127.7, 126.7, 74.9, 74.2, 73.6, 60.6, 38.0, 33.5, 33.3, 31.8, 20.3, 14.5, 12.7,

10.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  223.2 (5), 331.2 (11), 349.2 (100,  $M+H^+$ ), 371.2 (82,  $M+Na^+$ ), 408.3 (5), 719.4 (7) ; **HRMS** calcd for  $C_{21}H_{33}O_4$  [ $M+H^+$ ]: 349.2373, found: 349.2369 (-1.3 ppm); calcd for  $C_{21}H_{32}O_4Na$  [ $M+Na^+$ ]: 371.2193, found: 371.2190 (-0.7 ppm).

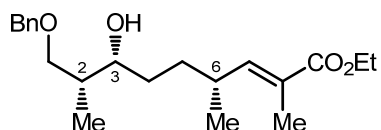
**(-)-(4*R*,7*S*,8*R*,*E*)-Ethyl 9-(benzyloxy)-7-hydroxy-2,4,8-trimethylnon-2-enoate (3.62)**



Alcohol **3.62** (413 mg, yield = 81%) as a colorless oil was obtained from TBS ether **3.58** (677 mg, 1.46 mmol) according to general procedure **C**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 70:30).

$R_f$  = 0.25 (hexanes/EtOAc, 80:20) ;  $[\alpha]_D$  -33.4 ( $c$  1.01,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{21}H_{32}O_4$  ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3493, 2960, 2931, 2868, 1707, 1648, 1454, 1367, 1258, 1098, 749, 699  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38–7.27 (m, 5H), 6.54 (dd,  $J$  = 10.1, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (dd,  $J$  = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 9.0, 7.9 Hz, 1H), 3.40 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 2.56–2.44 (m, 1H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.83 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H), 1.54–1.41 (m, 3H), 1.39–1.31 (m, 1H), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.6, 147.9, 137.9, 128.6, 128.0, 127.8, 126.7, 76.2, 75.4, 73.7, 60.5, 38.4, 33.4, 32.9, 32.5, 20.4, 14.5, 14.2, 12.8 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  195.1 (7), 303.2 (11), 331.2 (16), 349.2 (100,  $M+H^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $C_{21}H_{33}O_4$  [ $M+H^+$ ]: 349.2373, found: 349.2382 (2.4 ppm).

**(-)-(4*R*,7*R*,8*R*,*E*)-Ethyl 9-(benzyloxy)-7-hydroxy-2,4,8-trimethylnon-2-enoate (3.63)**

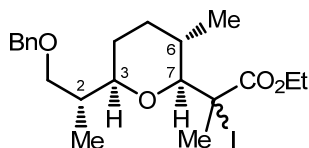


Alcohol **3.63** (80.5 mg, yield = 77%) as a colorless oil was obtained from TBS ether **3.59** (139 mg, 0.300 mmol) according to general procedure **C**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 70:30).

$R_f$  = 0.24 (hexanes/EtOAc, 80:20) ;  $[\alpha]_D$  -10.6 ( $c$  1.51,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{21}H_{32}O_4$  ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3488, 2959, 2928, 2855, 1706, 1639, 1453, 1365,

1255, 1189, 1097, 747, 697  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 6.53 (dd,  $J = 10.1, 1.1$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.71 (ddd,  $J = 8.4, 6.5, 4.1$  Hz, 1H), 3.54–3.48 (m, 2H), 2.58 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.54–2.43 (m, 1H), 1.90–1.81 (m, 1H), 1.83 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.45–1.35 (m, 1H), 1.34–1.24 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 147.9, 138.1, 128.6, 127.9, 127.8, 126.7, 74.9, 74.5, 73.6, 60.6, 38.0, 33.8, 33.6, 32.1, 20.3, 14.5, 12.8, 10.8 ppm; **MS (ESI)**  $m/z$  223.2 (12), 285.2 (7), 331.2 (18), 349.2 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 363.3 (5); **HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 349.2373, found: 349.2385 (3.2 ppm).

**(+)-Ethyl 2-((2*S*,3*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-iodopropanoate (**3.65b**)**



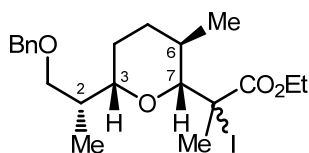
To a solution of alcohol 2,3-*syn*; 2,6-*anti* **3.61** (229 mg, 0.657 mmol) in dry THF (0.1 M, 6.5 mL) at room temperature was added successively  $\text{NaHCO}_3$  (4 equiv., 220 mg), iodine (6 equiv., 500 mg) and  $\text{AgOTf}$  (2 equiv., 340 mg) in a flask under argon protected from light. Stirring was maintained for 1.5 h at r.t. or until starting material was completely consumed, as verified by TLC (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 80:20). The reaction mixture was diluted with  $\text{EtOAc}$  and then treated with a saturated brine solution and  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , before separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.  $^1\text{H NMR}$  analysis of the crude product indicated a ratio 1 : >20 of product 3,7-*trans* (**3.65a**) : 3,7-*cis* (**3.65b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10) to give an inseparable mixture (12 : 1) of iodides **3.65b** (281 mg, yield = 90%) as a pale yellow oil.

$R_f = 0.59$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 85:15);  $[\alpha]_D +6.5$  ( $c$  1.73,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_4$ ; **MW** : 474.37 g/mol; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2977, 2930, 2853, 1733, 1454, 1380, 1249, 1082, 1025, 737, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 4.48



(d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.23 (dq,  $J = 10.9, 7.1$  Hz, 1H), 4.07 (dq,  $J = 10.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.43–3.36 (m, 3H), 3.26 (dd,  $J = 9.1, 6.3$  Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.69–1.59 (m, 1H), 1.55–1.49 (m, 1H), 1.46–1.34 (m, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 138.8, 128.5, 127.63, 127.60, 86.3, 79.1, 73.2, 73.1, 61.9, 44.9, 38.9, 35.2, 33.7, 29.2, 27.0, 20.1, 13.9, 12.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  369.2 (4), 475.1 (14,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 497.1 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 498.1 (19) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{IO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 475.1340, found: 475.1341 (0.3 ppm); calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 497.1159, found: 497.1155 (–0.8 ppm).

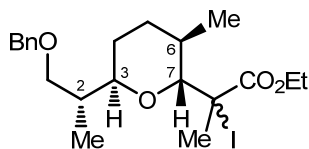
**(–)-Ethyl 2-((2*R*,3*R*,6*S*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-iodopropanoate (**3.66b**)**



Product **3.66b** was prepared from alcohol 2,3-*anti*; 2,6-*syn* **3.62** (126 mg, 0.362 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.65b**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : >20 of product 3,7-*trans* (**3.66a**) : 3,7-*cis* (**3.66b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give iodide **3.66b** (101 mg, yield = 59%) as a pale yellow oil.

$R_f = 0.38$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D -3.5$  ( $c$  0.69,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_4$  ; **MW** : 474.37 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2929, 2849, 1732, 1453, 1378, 1249, 1189, 1074, 1025, 736, 697  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.29 (m, 5H), 4.48 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.24–4.16 (m, 1H), 4.12–4.02 (m, 1H), 3.50 (dd,  $J = 9.1, 4.9$  Hz, 1H), 3.37 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.28–3.20 (m, 1H), 3.22 (dd,  $J = 8.8, 7.6$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88–1.74 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 1H), 1.40–1.29 (m, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 138.9, 128.5, 127.6, 127.5, 86.4, 80.1, 73.2, 72.5, 61.9, 44.9, 39.0, 35.2, 33.7, 28.9, 27.0, 20.1, 13.9, 13.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  475.1 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 476.1 (22), 489.2 (10) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{IO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 475.1340, found: 475.1351 (2.3 ppm).

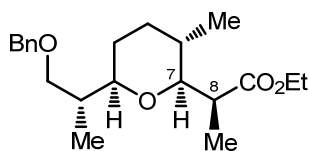
(-)-Ethyl 2-((2*R*,3*R*,6*R*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-iodopropanoate (**3.67a**)



Product **3.67a** was prepared from alcohol 2,3-*syn*; 2,6-*syn* **3.63** (72 mg, 0.21 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.65b**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio >20 : 1 of product 3,7-*trans* (**3.67a**) : 3,7-*cis* (**3.67b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give an inseparable mixture (4 : 1) of iodides **3.67a** (63 mg, yield = 64%) as a pale yellow oil.

$R_f$  = 0.42 (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D$  -4.2 (*c* 0.59,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_4$  ; **MW** : 474.37 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2953, 2922, 2855, 1718, 1453, 1359, 1246, 1092, 1049, 1013, 721, 697  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 4.51 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.29–4.20 (m, 1H), 4.20–4.13 (m, 1H), 3.77 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.72 (dt,  $J$  = 4.2, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J$  = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J$  = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.87–1.66 (m, 2H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.55–1.45 (m, 2H), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 138.7, 128.5, 127.7, 127.6, 80.8, 75.3, 73.3, 73.1, 62.1, 47.6, 36.5, 30.9, 28.8, 27.7, 24.2, 20.9, 14.0, 13.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  347.2 (7), 475.1 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 476.1 (23), 489.2 (5) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{IO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 475.1340, found: 475.1344 (1.0 ppm).

(-)-(*S*)-Ethyl 2-((2*S*,3*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (**3.71a**)

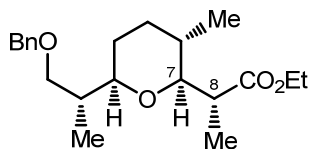


To a cooled ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) solution of a mixture of iodides **3.65b** (23 mg, 0.048 mmol) in dry toluene (0.1 M, 0.48 mL) was added successively  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.5 equiv., 13  $\mu\text{L}$ ), a 1 M solution of  $\text{Et}_3\text{B}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 equiv., 10  $\mu\text{L}$ ) and air by a syringe ( $\sim 3\text{ mL}$ ). The reaction

mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , as supplementary addition of  $\text{Et}_3\text{B}$  solution (0.2 equiv., 10  $\mu\text{L}$ ) and air ( $\sim 3\text{ mL}$ ) were realized each 30 min or until starting material was completely consumed, as verified by TLC (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10). The reaction mixture was treated with 1,4-dinitrobenzene (2.0 mg) and stirred for 15 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , before warming to room temperature and concentration *in vacuo*.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio  $>20 : 1$  of product 7,8-*anti* (**3.71a**) : 7,8-*syn* (**3.71b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10) to give 7,8-*anti* product **3.71a** (16 mg, yield = 96%) as a colorless oil.

$R_f = 0.16$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 95:5) ;  $[\alpha]_D -5.0$  ( $c$  0.20,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$  ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2973, 2933, 2852, 1736, 1456, 1376, 1248, 1182, 1091, 1059, 736, 698  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 4.51 (d,  $J = 12.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.48 (d,  $J = 12.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.18–4.06 (m, 2H), 3.50 (dd,  $J = 8.9, 6.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.35 (ddd,  $J = 13.3, 4.7, 3.6\text{ Hz}$ , 1H), 3.32 (dd,  $J = 9.0, 6.1\text{ Hz}$ , 1H), 3.06 (dd,  $J = 9.9, 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.72 (dq,  $J = 2.5, 7.0\text{ Hz}$ , 1H), 1.84–1.73 (m, 2H), 1.64–1.55 (m, 2H), 1.47–1.40 (m, 1H), 1.40–1.32 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H), 1.18 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H), 0.91 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 3H), 0.84 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9, 139.0, 128.5, 127.7, 127.6, 85.5, 78.1, 73.23, 73.19, 60.1, 42.2, 38.8, 33.4, 33.1, 29.0, 17.6, 14.5, 13.9, 12.1 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  349.2 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 350.2 (22), 366.3 (8), 371.2 (93,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 372.2 (20) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 349.2373, found: 349.2372 ( $-0.5\text{ ppm}$ ); calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 371.2193, found: 371.2192 ( $-0.3\text{ ppm}$ ).

**(+)-(R)-Ethyl 2-((2S,3S,6R)-6-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (3.71b)**

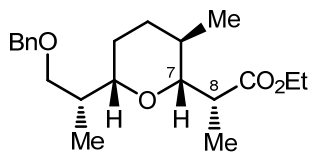


To a cooled ( $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) solution of a mixture of iodides **3.65b** (23 mg, 0.048 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 0.48 mL) was added  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (3 equiv., 38 mg). After stirring for 1 h at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the mixture was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and then treated successively with  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.5 equiv., 13  $\mu\text{L}$ ), a 1 M solution of  $\text{Et}_3\text{B}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 equiv., 10  $\mu\text{L}$ ) and air by a

syringe (~3 mL). The reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , as supplementary addition of  $\text{Et}_3\text{B}$  solution (0.2 equiv., 10  $\mu\text{L}$ ) and air (~3 mL) were realized each 30 min or until starting material was completely consumed, as verified by TLC (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10). The mixture was then treated with 1,3-dinitrobenzene (2.0 mg) and stirred for 15 min before addition of a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After separation of the organic phase at room temperature, the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : >20 of product 7,8-*anti* (**3.71a**) : 7,8-*syn* (**3.71b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10) to give 7,8-*syn* product **3.71b** (13 mg, yield = 79%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.26 (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 95:5) ;  $[\alpha]_D^{25}$  +27 (*c* 0.30,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$  ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2927, 2853, 1739, 1455, 1200, 1090, 1025, 736, 698  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 4.48 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.14–4.04 (m, 2H), 3.44 (dd,  $J$  = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J$  = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.32–3.29 (m, 1H), 3.28 (dd,  $J$  = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 2.64 (dq,  $J$  = 3.2, 7.1 Hz, 1H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.51–1.31 (m, 4H), 1.23 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.2, 138.9, 128.5, 127.7, 127.5, 83.6, 78.4, 73.3, 73.2, 60.4, 41.7, 38.8, 33.1, 32.2, 29.3, 17.2, 14.5, 12.4, 9.0 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (12), 349.2 (30,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 371.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 372.2 (23) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 349.2373, found: 349.2381 (2.2 ppm); calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 371.2193, found: 371.2201 (2.1 ppm).

**(+)-(R)-Ethyl 2-((2R,3R,6S)-6-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (3.72a)**

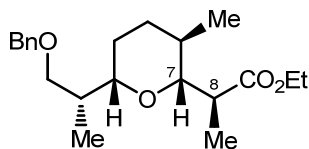


Product **3.72a** was obtained from iodide **3.66b** (21 mg, 0.044 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.71a**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated

a ratio >20 : 1 of product 7,8-*anti* (**3.72a**) : 7,8-*syn* (**3.72b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 7,8-*anti* product **3.72a** (12 mg, yield = 76%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.38 (hexanes/EtOAc, 95:5) ;  $[\alpha]_D$  +2.1 ( $c$  1.06,  $CDCl_3$ ); **Formula** :  $C_{21}H_{32}O_4$  ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2958, 2926, 2852, 1734, 1456, 1376, 1248, 1200, 1181, 1085, 910, 736, 650  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35–7.24 (m, 5H), 4.50 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 4.16–4.06 (m, 2H), 3.54 (dd,  $J$  = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J$  = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 3.19 (ddd,  $J$  = 10.9, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J$  = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 2.72 (dq,  $J$  = 2.6, 6.9 Hz, 1H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.78 (ddd,  $J$  = 13.0, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 1.65–1.49 (m, 1H), 1.31–1.20 (m, 3H), 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.9, 139.1, 128.4, 127.6, 127.5, 85.5, 79.3, 73.1, 72.6, 60.1, 42.2, 39.0, 33.4, 33.0, 28.7, 17.6, 14.5, 13.74, 13.69 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  349.2 (20,  $M+H^+$ ), 371.2 (100,  $M+Na^+$ ), 372.2 (20) ; **HRMS** calcd for  $C_{21}H_{33}O_4$  [ $M+H^+$ ]: 349.2373, found: 349.2365 (–2.3 ppm); calcd for  $C_{21}H_{32}O_4Na$  [ $M+Na^+$ ]: 371.2193, found: 371.2180 (–3.5 ppm).

**(–)-(S)-Ethyl 2-((2R,3R,6S)-6-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (3.72b)**

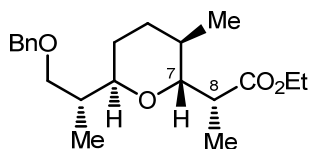


Product **3.72b** was obtained from iodide **3.66b** (21 mg, 0.044 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.71b**.  $^1H$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : >20 of product 7,8-*anti* (**3.72a**) : 7,8-*syn* (**3.72b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 7,8-*syn* product **3.72b** (11 mg, yield = 71%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.36 (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D$  –71 ( $c$  0.23,  $CDCl_3$ ); **Formula** :  $C_{21}H_{32}O_4$  ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2958, 1919, 2850, 1739, 1455, 1378, 1249, 1200, 1089, 1073, 1027  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 4.47 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (dd,  $J$  = 9.1,

4.7 Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 9.9, 3.3$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 9.1, 7.3$  Hz, 1H), 3.17–3.10 (m, 1H), 2.63 (dq,  $J = 3.3, 7.0$  Hz, 1H), 1.85–1.76 (m, 1H), 1.64–1.56 (m, 2H), 1.33–1.16 (m, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.2, 139.1, 128.4, 127.6, 127.5, 83.7, 79.5, 73.1, 72.7, 60.4, 41.7, 39.0, 33.1, 32.2, 29.2, 17.2, 14.5, 13.9, 9.1 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  171.1 (5), 349.2 (12,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 371.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 397.2 (18) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 349.2373, found: 349.2370 (–1.1 ppm); calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 371.2193, found: 371.2191 (–0.5 ppm).

**(–)-(R)-Ethyl 2-((2R,3R,6R)-6-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (3.73a)**

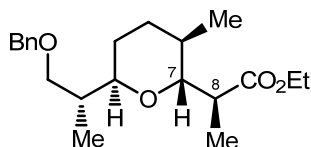


Product **3.73a** was obtained from the mixture of iodides **3.67a** (32 mg, 0.067 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.71a**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio >20 : 1 of product 7,8-*anti* (**3.73a**) : 7,8-*syn* (**3.73b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 7,8-*anti* product **3.73a** (19 mg, yield = 82%) as a colorless oil.

$R_f = 0.25$  (hexanes/EtOAc, 95:5) ;  $[\alpha]_D -11$  ( $c$  0.32,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$  ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2970, 2931, 2859, 1735, 1455, 1378, 1266, 1250, 1206, 1174  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.27 (m, 5H), 4.51 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.17–4.04 (m, 2H), 3.61 (ddd,  $J = 9.3, 6.5, 3.0$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 9.1, 2.8$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 9.1, 4.6$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 9.1, 7.1$  Hz, 1H), 3.02 (dq,  $J = 9.0, 6.9$  Hz, 1H), 1.91–1.82 (m, 1H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.72–1.66 (m, 1H), 1.65–1.56 (m, 1H), 1.44–1.35 (m, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0, 138.9, 128.4, 127.7, 127.6, 80.1, 73.3, 73.2, 72.7, 60.3, 41.1, 37.6, 27.9, 25.4, 23.7, 18.6, 14.7, 14.4, 13.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  349.2 (35,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 371.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 372.2 (24) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 349.2373,

found: 349.2380 (1.8 ppm); calcd for  $C_{21}H_{32}O_4Na$   $[M+Na^+]$ : 371.2193, found: 371.2199 (1.6 ppm).

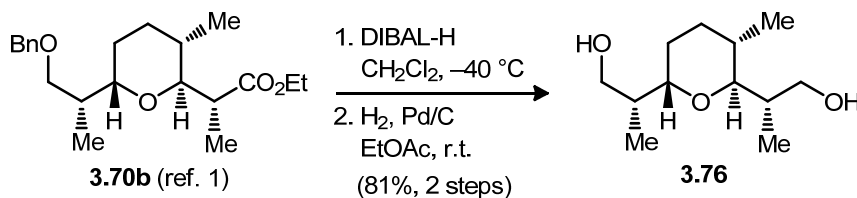
**(-)-(S)-Ethyl 2-((2R,3R,6R)-6-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (3.73b)**



Product **3.73b** was obtained from the mixture of iodides **3.67a** (35 mg, 0.074 mmol) following the typical procedure used to prepare **3.71b**.  $^1H$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : 6.4 of product 7,8-*anti* (**3.73a**) : 7,8-*syn* (**3.73b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 7,8-*syn* product **3.73b** (23 mg, yield = 79%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.31 (hexanes/EtOAc, 95:5) ;  $[\alpha]_D^{25}$  -5 ( $c$  0.32,  $CDCl_3$ ); **Formula** :  $C_{21}H_{32}O_4$  ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2959, 2924, 2853, 1732, 1455, 1376, 1260, 1179, 1093, 1028  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39–7.27 (m, 5H), 4.50 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.20–4.04 (m, 2H), 3.61 (dd,  $J$  = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.52 (dt,  $J$  = 2.9, 7.6 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 2.97–2.90 (m, 1H), 1.97 (dt,  $J$  = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.76 (dt,  $J$  = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 1.71–1.62 (m, 1H), 1.59–1.49 (m, 1H), 1.45–1.36 (m, 2H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175.5, 138.7, 128.5, 127.7, 127.6, 78.5, 73.3, 73.1, 72.0, 60.5, 40.7, 36.4, 30.3, 26.1, 24.4, 18.3, 14.3, 13.0, 12.4 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  338.3 (12), 349.2 (19,  $M+H^+$ ), 371.2 (100,  $M+Na^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $C_{21}H_{33}O_4$   $[M+H^+]$ : 349.2373, found: 349.2373 (-0.1 ppm); calcd for  $C_{21}H_{32}O_4Na$   $[M+Na^+]$ : 371.2193, found: 371.2191 (-0.4 ppm).

**(2*R*,2'*S*)-2,2'-((2*S*,3*S*,6*S*)-3-Methyltetrahydro-2*H*-pyran-2,6-diyl)bis(propan-1-ol)**  
**(3.76)**

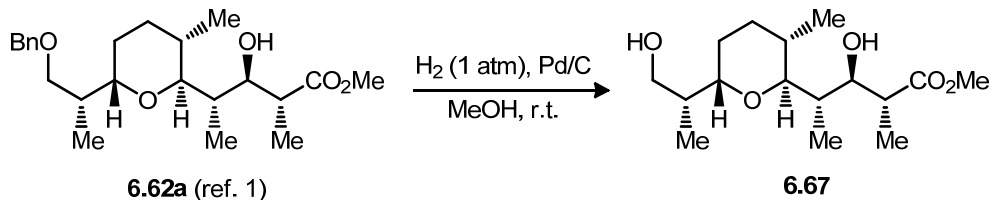


Primary alcohol<sup>3</sup> as a colorless oil was obtained from ester **3.70b**<sup>1</sup> (0.16 g, 0.45 mmol) according to general procedure **F**. Product **3.76** (56 mg, yield = 81%) was obtained as a white solid from primary alcohol (98 mg) following general procedure **A**, and purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc). Structural assignment of compound **3.76** was confirmed by X-ray analysis (*vide infra*).

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (EtOAc) ; **Formula** : C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 216.32 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3366, 2928, 2876, 1459, 1379, 1233, 1079, 1017 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.69–3.64 (m, 3H), 3.63–3.59 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 3.7 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.30–2.19 (m, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.74–1.61 (m, 4H), 1.39–1.29 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  77.6, 76.7, 67.1, 66.3, 35.8, 34.4, 31.5, 27.2, 26.3, 18.1, 14.5, 10.1 ppm ; **MS (ESI-IT)** *m/z* 217.2 (9, M+H<sup>+</sup>), 239.2 (100, M+Na<sup>+</sup>), 455.3 (17) ; **HRMS** calcd for C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 217.1798, found: 217.1803 (2.1 ppm); calcd for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 239.1618 found: 239.1622 (1.7 ppm).

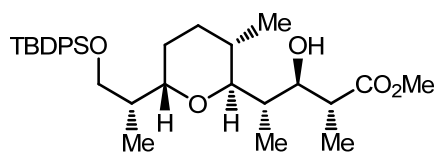


## Section expérimentale du Chapitre 6

**(2*R*,3*R*,4*S*)-Methyl 3-hydroxy-4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-methylpentanoate (6.67)**

Diol **6.67** as a colorless oil was obtained from known benzyl ether **6.62a**<sup>1</sup> (0.20 g, 0.51 mmol) according to general procedure **A**, and was used as crude without purification.

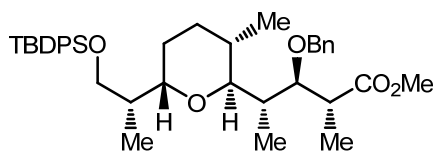
$R_f$  = 0.05 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> ; **MW** : 302.41 g/mol ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85–3.76 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J$  = 1.5 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.59–3.53 (m, 2H), 3.44 (dd,  $J$  = 6.2 Hz, 10.5 Hz, 1H), 3.12 (bs, 1H), 2.75 (dq,  $J$  = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.28–2.17 (m, 1H), 1.85–1.76 (m, 1H), 1.73–1.64 (m, 2H), 1.64–1.52 (m, 2H), 1.29–1.18 (m, 1H), 1.15 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) ppm. *One signal missing (OH) presumably due to proton exchange in CDCl<sub>3</sub>.*

**(2*R*,3*R*,4*S*)-Methyl 4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2-methylpentanoate (6.68)**

To a cooled (0 °C) solution of crude diol **6.67** (0.51 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 5.1 mL) was added successively TBDPSCl (1.1 equiv., 0.15 mL), Et<sub>3</sub>N (1.3 equiv., 92 μL) and DMAP (0.2 equiv., 13 mg). After stirring for 18 h at 0 °C, the reaction mixture was treated with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) and the combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give product **6.68** as a colorless oil (257 mg, yield = 93% over 2 steps).

$R_f$  = 0.47 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>Si ; **MW** : 540.81 g/mol; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3474, 3071, 2957, 2931, 2857, 1739, 1717, 1460, 1429, 1382, 1361, 1196, 1171, 1112, 1011, 822, 740, 704, 610 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70–7.64 (m, 4H), 7.43–7.33 (m, 6H), 3.92–3.86 (m, 1H), 3.86 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 3.2 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.48 (dt,  $J$  = 6.4 Hz, 9.3 Hz, 1H), 3.12 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 2.57 (dq,  $J$  = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.27–2.16 (m, 1H), 1.76–1.65 (m, 3H), 1.65–1.53 (m, 2H), 1.29–1.15 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.01 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.77 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.4, 135.71, 135.70, 134.17, 134.09, 129.42, 129.36, 127.5 (2C), 77.2, 76.2, 75.0, 73.4, 65.4, 51.4, 42.7, 36.2, 33.4, 31.6, 27.5, 26.94, 26.92, 26.90, 25.9, 19.4 (2C) ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  161.1 (5), 189.2 (10), 217.2 (15), 249.2 (66), 385.2 (49), 463.3 (11), 541.3 (100, M+H<sup>+</sup>), 543.3 (37) ; **HRMS** calcd for C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 541.3344 ; found: 541.3333 (-2.0 ppm).

**(+)-(2*R*,3*R*,4*S*)-Methyl 3-(benzyloxy)-4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-methylpentanoate (6.69)**

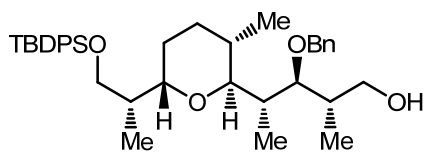


Benzylated product **6.69** (231 mg, yield = 78%) as a colorless oil was obtained from alcohol **6.68** (254 mg, 0.470 mmol) according to general procedure **E**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f$  = 0.57 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$  +16.8 ( $c$  1.30, CDCl<sub>3</sub>); **Formula** : C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si ; **MW** : 630.93 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3069, 2952, 2930, 2858, 1737, 1460, 1429, 1384, 1205, 1110, 1091, 1028, 1013, 823, 738, 703, 615 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63–7.67 (m, 4H), 7.46–7.36 (m, 6H), 7.28–7.21 (m, 3H), 7.18–7.14 (m, 2H), 4.37 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.20 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.81–3.77 (m, 1H), 3.77 (dd,  $J$  = 5.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 4.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (dd,  $J$  = 3.8 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J$  = 3.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 2.87 (dq,  $J$  = 4.9 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.14–2.06 (m, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.75–1.67 (m, 1H), 1.67–1.55 (m, 3H), 1.34–1.25 (m 1H), 1.16 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.92 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.86

(d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0, 138.8, 135.75, 135.69, 134.04, 134.03, 129.44, 129.42, 128.0, 127.54, 127.53, 127.03, 126.97, 82.2, 75.4, 72.2, 71.8, 65.6, 51.4, 41.3, 36.4, 35.7, 30.3, 27.0, 26.9, 24.8, 19.4, 18.3, 13.6, 12.0, 9.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  631.4 (66,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 653.4 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 654.4 (33), 690.5 (5) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{O}_5\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 631.3813 ; found: 631.3819 (0.9 ppm); calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 653.3633 ; found: 653.3640 (1.1 ppm).

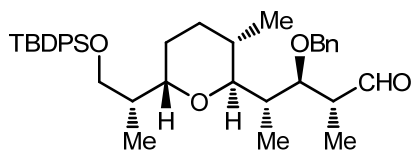
**(+)-(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-methylpentan-1-ol (6.70)**



Primary alcohol **6.70** (173 mg, yield = 82%) as a colorless oil was obtained from ester **6.69** (221 mg, 0.350 mmol) according to general procedure **F**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

$R_f = 0.18$  (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D^{25} +26.5$  ( $c$  1.02,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$  ; **MW** : 602.92 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3442, 3069, 2959, 2929, 2859, 1460, 1428, 1385, 1110, 1092, 1028, 966, 823, 738, 703, 615  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74–7.68 (m, 4H), 7.47–7.37 (m, 6H), 7.34–7.25 (m, 3H), 7.25–7.21 (m, 2H), 4.45 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 1.8$  Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.79–3.74 (m, 2H), 3.73 (dt,  $J = 3.9$  Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.58–3.50 (m, 1H), 3.47 (dd,  $J = 3.4$  Hz, 7.8 Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 3.1$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.93–2.85 (bs, 1H), 2.13 (ddq,  $J = 3.9$  Hz, 7.1 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.06–1.96 (m, 1H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.77–1.56 (m, 4H), 1.34–1.24 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 1.06 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.3 (2C), 135.69, 135.66, 133.90, 133.83, 129.52, 129.46, 128.3, 127.55, 127.51, 127.3, 86.7, 76.0, 74.9, 71.9, 65.7, 64.8, 37.4, 36.4, 36.1, 30.2, 26.94, 26.88, 24.8, 19.3, 18.4, 16.3, 13.5, 10.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  307.1 (6), 525.3 (21), 603.4 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 693.4 (5) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 603.3864 ; found: 603.3861 (–0.5 ppm).

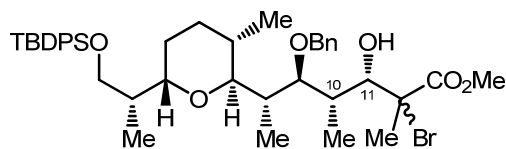
**(2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-methylpentanal (6.71)**



Aldehyde **6.71** (20 mg, quantitative yield) as a colorless oil was obtained from alcohol **6.70** (20 mg, 0.033 mmol) according to general procedure **D**, and was used as crude without further purification.

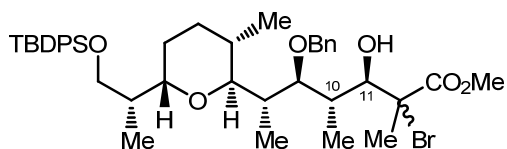
**R<sub>f</sub>** = 0.55 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 600.90 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3070, 2956, 2929, 2857, 1723, 1461, 1428, 1386, 1112, 1093 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.75–7.61 (m, 4H), 7.47–7.33 (m, 6H), 7.32–7.19 (m, 3H), 7.19–7.08 (m, 2H), 4.24 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 2.61 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.11–1.96 (m, 2H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 3H), 1.55–1.48 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.5, 138.6, 135.93, 135.89, 134.14, 134.08, 129.70, 129.68, 128.3, 127.9, 127.8, 127.4, 127.1, 82.3, 75.3, 72.6, 72.5, 65.7, 48.7, 37.1, 35.1, 30.9, 27.4, 27.0, 25.5, 19.5, 18.4, 13.9, 10.5, 9.8 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 338.3 (7), 415.3 (9), 493.3 (30), 601.4 (10, M+H<sup>+</sup>), 618.4 (10, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 623.4 (100, M+Na<sup>+</sup>), 639.3 (10), 688.4 (11), 700.5 (20) ; **HRMS** calcd for C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 601.3708, found: 601.3709 (0.2 ppm); calcd for C<sub>38</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>4</sub>Si [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 618.3973, found: 618.3976 (0.4 ppm); calcd for C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 623.3527, found: 623.3540 (2.0 ppm).

**(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-Methyl 5-(benzyloxy)-2-bromo-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyl diphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2,4-dimethylheptanoate (6.73a,b)**



Bromides **6.73a,b** were obtained from crude aldehyde **6.71** (16.8 mg, 28.0  $\mu\text{mol}$ ) using enoxysilane **2.132**<sup>4</sup> following general procedure **G**. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : >20 of product 10,11-*anti* (**6.72a,b**) : 10,11-*syn* (**6.73a,b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 10,11-*syn* product **6.73a** (17.6 mg, yield = 82% over 2 steps) as a pale yellow oil.  $R_f$  = 0.30 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>BrO<sub>6</sub>Si ; **MW** : 767.90 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3455, 3069, 2954, 2930, 2859, 1737, 1458, 1429, 1385, 1259, 1109, 1087, 911, 738, 703 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68–7.62 (m, 4H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 4H), 7.30–7.24 (m, 3H), 7.19–7.15 (m, 2H), 4.44 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 3.79 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74–3.66 (m, 3H), 3.49 (dd,  $J$  = 2.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J$  = 1.3 Hz, 9.4 Hz, 1H), 2.03–1.94 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.74–1.65 (m, 2H), 1.65–1.58 (m, 2H), 1.28–1.19 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.99 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.1, 138.0, 135.71, 135.66, 133.87, 133.86, 129.56, 129.49, 128.4, 127.68, 127.58, 127.53, 127.4, 88.6, 75.8, 75.6, 74.4, 72.2, 66.3, 65.8, 53.1, 37.4, 36.7, 35.7, 30.1, 27.3, 26.9, 25.3, 24.8, 19.3, 18.5, 14.0, 13.6, 10.1 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  144.0 (16), 193.7 (12), 592.3 (5), 767.3 (70, M+H<sup>+</sup>; <sup>79</sup>Br), 789.3 (59, M+Na<sup>+</sup>; <sup>79</sup>Br), 791.3 (67, M+Na<sup>+</sup>; <sup>81</sup>Br), 868.4 (100), 886.4 (12) ; **HRMS** calcd for C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub>Si<sup>79</sup>Br [M+H<sup>+</sup>]: 767.3337 ; found: 767.3345 (1.0 ppm); calcd for C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>O<sub>6</sub>Si<sup>79</sup>BrNa [M+Na<sup>+</sup>]: 789.3156 ; found: 789.3167 (1.3 ppm).

**(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-Methyl 5-(benzyloxy)-2-bromo-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyl diphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2,4-dimethylheptanoate (**6.72a,b**)**

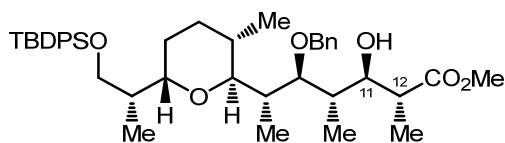


Bromides **6.72a,b** were obtained from crude aldehyde **6.71** (19.9 mg, 33.1  $\mu\text{mol}$ ) using enoxysilane **2.132**<sup>4</sup> and a freshly prepared 1 M solution of TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 equiv., 135  $\mu\text{L}$ ) following general procedure **H**. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated

a ratio >20 : 1 of product 10,11-*anti* (**6.72a,b**) : 10,11-*syn* (**6.73a,b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 10,11-*anti* product **6.72a** (24.1 mg, yield = 95% over 2 steps) as a pale yellow oil.

$R_f$  = 0.31 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>BrO<sub>6</sub>Si ; **MW** : 767.90 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3558, 2953, 2929, 2857, 1745, 1728, 1428, 1384, 1259, 1112, 1063 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69–7.63 (m, 4H), 7.44–7.33 (m, 6H), 7.29–7.23 (m, 3H), 7.19–7.14 (m, 2H), 4.41 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.37 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J$  = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75–3.68 (m, 2H), 3.58 (dd,  $J$  = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 3.51 (dd,  $J$  = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.42 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J$  = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 2.19–2.07 (m, 2H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.75–1.53 (m, 4H), 1.31–1.21 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.97 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 0.96 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.8, 138.4, 135.93, 135.89, 134.2, 134.1, 129.7, 129.6, 128.5, 127.74, 127.68, 127.66, 127.5, 86.4, 77.8, 76.1, 74.1, 71.8, 65.82, 65.77, 53.3, 39.5, 38.2, 36.9, 30.1, 27.14, 27.06, 25.9, 24.8, 19.5, 18.6, 17.6, 13.5, 11.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  251.1 (42), 360.3 (42), 408.3 (24), 550.6 (22), 619.3 (100), 709.4 (95), 789.3 (80, M+Na<sup>+</sup>; <sup>79</sup>Br), 791.3 (80, M+Na<sup>+</sup>; <sup>81</sup>Br) ; **HRMS** calcd for C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub>Si<sup>79</sup>Br [M+H<sup>+</sup>]: 767.3337 ; found: 767.3329 (–1.1 ppm); calcd for C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>O<sub>6</sub>Si<sup>79</sup>BrNa [M+Na<sup>+</sup>]: 789.3156 ; found: 789.3153 (–0.5 ppm).

**(+)-(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-Methyl 5-(benzyloxy)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyl diphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2,4-dimethylheptanoate (**6.76a**)**

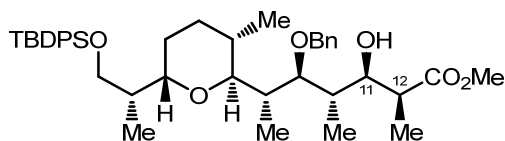


Product **6.76a** was obtained from bromide precursors **6.72a,b** (117 mg, 0.152 mmol) following general procedure **J**. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a ratio >20 : 1 of product 11,12-*anti* (**6.76a**) : 11,12-*syn* (**6.76b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 11,12-*anti* product **6.76a** (99.2 mg, yield = 77%) as a pale yellow oil.

$R_f$  = 0.25 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$  +18.2 ( $c$  1.69, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub>Si ; **MW** : 689.01 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3517, 2955, 2930, 2857, 1716, 1459, 1428, 1380,

1197, 1170, 1112, 1091, 1066  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69–7.63 (m, 4H), 7.44–7.33 (m, 6H), 7.29–7.22 (m, 3H), 7.21–7.16 (m, 2H), 4.42 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.74–3.61 (m, 4H), 3.51 (bs, 1H), 3.47 (dd,  $J = 7.3, 4.2$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 7.7, 3.7$  Hz, 1H), 2.76 (qd,  $J = 7.1, 3.5$  Hz, 1H), 2.23–2.14 (m, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.75–1.68 (m, 1H), 1.68–1.60 (m, 2H), 1.61–1.49 (m, 2H), 1.25 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.2, 138.7, 135.89, 135.87, 134.2, 134.1, 129.65, 129.60, 128.4, 127.71, 127.69, 127.5, 127.4, 86.3, 76.6, 76.4, 74.4, 71.8, 65.9, 51.7, 42.3, 39.1, 38.1, 37.1, 30.1, 28.0, 27.1, 24.7, 19.5, 18.6, 16.6, 15.2, 13.5, 11.8 ppm; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (3), 360.3 (4), 689.4 (11,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 706.5 (2,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 711.4 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 712.4 (50), 713.4 (12); **HRMS** calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_6\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 689.4232, found: 689.4250 (2.6 ppm); calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 706.4497, found: 706.4514 (2.3 ppm); calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 711.4051, found: 711.4072 (3.0 ppm).

**(+)-(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-Methyl 5-(benzyloxy)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyl diphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2,4-dimethylheptanoate (6.76b)**

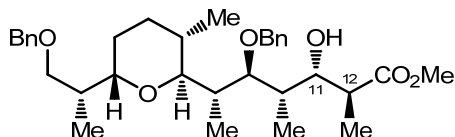


Product **6.76b** was obtained from bromide precursors **6.72a,b** (26.6 mg, 34.6  $\mu\text{mol}$ ) following general procedure I.  $^1\text{H NMR}$  analysis of the crude product indicated a ratio 1 : >20 of product 11,12-*anti* (**6.76a**) : 11,12-*syn* (**6.76b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 11,12-*syn* product **6.76b** (11.9 mg, yield = 50%) as a colorless oil.

$R_f = 0.33$  (hexanes/EtOAc, 85:15);  $[\alpha]_D^{25} +26.6$  ( $c$  1.19,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **Formula** :  $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}$ ; **MW** : 689.01 g/mol; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3526, 2953, 2930, 2857, 1733, 1589, 1459, 1428, 1382, 1200, 1112, 1063  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70–7.63 (m, 4H), 7.44–7.33 (m, 6H), 7.30–7.23 (m, 3H), 7.20–7.16 (m, 2H), 4.44 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 9.2, 2.9$  Hz, 1H), 3.73–3.67 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (dd,  $J = 9.6, 4.1$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 7.1, 4.5$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 7.4, 3.9$  Hz, 1H),

3.30 (bs, 1H), 2.60 (qd,  $J = 7.0, 3.1$  Hz, 1H), 2.21–2.11 (m, 1H), 1.97–1.85 (m, 2H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.60–1.49 (m, 2H), 1.31–1.23 (m, 1H), 1.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.94 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.3, 138.5, 135.90, 135.88, 134.16, 134.15, 129.7, 129.6, 128.4, 127.72, 127.70, 127.6, 127.5, 86.6, 76.42, 74.3, 74.1, 71.8, 65.8, 51.9, 42.3, 38.4, 37.9, 37.1, 30.1, 27.1, 27.0, 24.6, 19.5, 18.6, 16.5, 13.5, 11.8, 9.2 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (6), 338.3 (4), 360.3 (7), 689.4 (10,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 711.4 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 712.4 (50) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_6\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 689.4232, found: 689.4232 (–0.02 ppm); calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 711.4051, found: 711.4057 (0.8 ppm).

**(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-Methyl 5-(benzyloxy)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2,4-dimethylheptanoate (6.77a)**



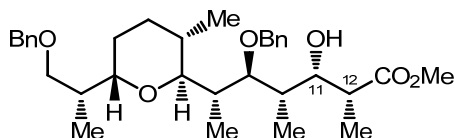
Product **6.77a** was obtained from bromide precursors **6.66a,b** (25 mg, 0.040 mmol) following general procedure **J**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio >20 : 1 of product 11,12-*anti* (**6.77a**) : 11,12-*syn* (**6.77b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 11,12-*anti* product **6.77a** (17 mg, yield = 78%) as a pale yellow oil.

$R_f = 0.20$  (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** :  $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_6$  ; **MW** : 540.73 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3481, 2951, 2925, 1739, 1455, 1378, 1196, 1172, 1096, 1069  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.24 (m, 10H), 4.62 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.75–3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (dt,  $J = 9.5, 4.7$  Hz, 1H), 3.55 (t,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 3.35 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.62 (dq,  $J = 9.8, 7.0$  Hz, 1H), 2.19–2.09 (m, 2H), 1.91 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.74–1.61 (m, 4H), 1.32–1.22 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.865 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.864 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.8, 138.7, 138.0, 128.5, 128.4, 127.83, 127.75, 127.6, 127.5, 87.5, 76.1, 75.7, 73.54, 73.49, 73.47, 72.8, 52.0,



43.7, 37.7, 34.5, 33.9, 30.7, 27.4, 25.6, 18.6, 14.5, 13.8, 12.0, 10.4 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  338.3 (11), 541.4 (26,  $M+H^+$ ), 550.6 (30), 563.3 (100,  $M+Na^+$ ), 653.4 (17) ; **HRMS** calcd for  $C_{33}H_{49}O_6$  [ $M+H^+$ ]: 541.3524, found: 541.3518 (-1.0 ppm); calcd for  $C_{33}H_{48}O_6Na$  [ $M+Na^+$ ]: 563.3343, found: 563.3350 (1.2 ppm).

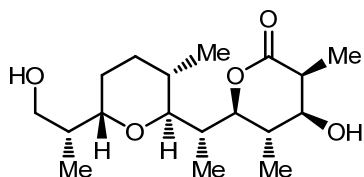
**(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-Methyl 5-(benzyloxy)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2,4-dimethylheptanoate (6.77b)**



Product **6.77b** was obtained from bromide precursors **6.66a,b** (25 mg, 0.040 mmol) following general procedure **I**.  $^1H$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : >20 of product 11,12-*anti* (**6.77a**) : 11,12-*syn* (**6.77b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give 11,12-*syn* product **6.77b** (15 mg, yield = 66%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** :  $C_{33}H_{48}O_6$  ; **MW** : 540.73 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3473, 2927, 2874, 1735, 1455, 1380, 1349, 1272, 1193, 1085, 1052  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.33–7.21 (m, 10H), 4.60 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.04–3.98 (m, 2H), 3.71 (dd,  $J$  = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (dt,  $J$  = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J$  = 18.9, 9.3 Hz, 2H), 3.30 (dd,  $J$  = 8.4, 7.9 Hz, 1H), 2.66–2.58 (m, 1H), 2.16–2.03 (m, 2H), 1.79–1.56 (m, 6H), 1.27 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.83 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  176.8, 138.7, 138.0, 128.5, 128.4, 127.83, 127.75, 127.6, 127.5, 87.5, 76.1, 75.7, 73.54, 73.49, 73.47, 72.8, 52.0, 43.7, 37.7, 34.5, 33.9, 30.7, 27.4, 25.6, 18.6, 14.5, 13.8, 12.0, 10.4 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  360.3 (7), 541.4 (5,  $M+H^+$ ), 563.3 (100,  $M+Na^+$ ), 577.3 (13), 653.4 (6) ; **HRMS** calcd for  $C_{33}H_{49}O_6$  [ $M+H^+$ ]: 541.3524, found: 541.3515 (-1.6 ppm); calcd for  $C_{33}H_{48}O_6Na$  [ $M+Na^+$ ]: 563.3343, found: 563.3349 (1.1 ppm).

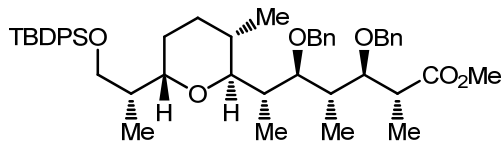
**(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-Hydroxy-6-((*R*)-1-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)ethyl)-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (6.80)**



Lactone **6.80** (3.6 mg, yield = 32%) as a colorless oil was obtained from bis-benzyl ether **6.77a** (27 mg, 0.068 mmol) according to general procedure **A**, with 20 wt. % Pd(OH)<sub>2</sub> on activated carbon (1.5 equiv., 35 mg) and purification by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5).

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) ; **Formula** : C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> ; **MW** : 328.44 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3414, 2927, 2878, 2858, 1725, 1459, 1380, 1206 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  3.84 (dd, *J* = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 9.7, 1.2 Hz, 1H), 3.75–3.71 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.61 (dd, *J* = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.0, 8.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.0, 4.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.64 (qd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 1H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.30 (td, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 2.09–2.01 (m, 1H), 1.81–1.58 (m, 4H), 1.38–1.30 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.5, 85.0, 79.0, 76.7, 73.8, 69.6, 39.2, 39.1, 35.5, 32.0, 31.9, 27.5, 26.6, 18.4, 17.3, 13.6, 11.8, 10.9 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 329.2 (19, M+H<sup>+</sup>), 351.2 (100, M+Na<sup>+</sup>), 383.2 (7), 550.6 (20), 679.4 (23) ; **HRMS** calcd for C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 329.2323, found: 329.2319 (–1.2 ppm); calcd for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 351.2142, found: 351.2140 (–0.5 ppm).

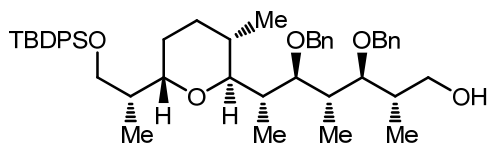
**(+)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-Methyl 3,5-bis(benzyloxy)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2,4-dimethylheptanoate (6.81)**



Benzylated product **6.81** (181 mg, yield = 86%) as a colorless oil was obtained from alcohol **6.76a** (186 mg, 0.270 mmol) according to general procedure **E**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f$  = 0.34 (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D$  +22.1 (*c* 1.31, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>49</sub>H<sub>66</sub>O<sub>6</sub>Si ; **MW** : 779.13 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3068, 3031, 2950, 2929, 2857, 1737, 1455, 1428, 1380, 1202, 1111, 1091, 1066 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66–7.60 (m, 4H), 7.42–7.31 (m, 6H), 7.29–7.16 (m, 10H), 4.56 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 3.72–3.66 (m, 2H), 3.66–3.61 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 7.9, 3.4 Hz, 1H), 2.90 (qd, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 2.23–2.08 (m, 2H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.67–1.46 (m, 5H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.5, 139.6, 139.1, 135.91, 135.86, 134.16, 134.12, 129.60, 129.58, 128.24, 128.19, 127.72, 127.68, 127.4, 127.3, 127.13, 127.09, 84.6, 82.8, 76.5, 73.8, 72.7, 71.9, 66.0, 51.6, 42.1, 37.8, 37.3, 36.5, 30.4, 27.2, 27.1, 24.9, 19.5, 18.4, 15.4, 13.6, 12.6, 11.4 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 227.0 (2), 360.3 (7), 779.5 (16, M+H<sup>+</sup>), 780.5 (9), 781.5 (2), 796.5 (3, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 801.5 (100, M+H<sup>+</sup>), 802.5 (59), 803.5 (18) ; **HRMS** calcd for C<sub>49</sub>H<sub>67</sub>O<sub>6</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 779.4701, found: 779.4704 (0.3 ppm); calcd for C<sub>49</sub>H<sub>70</sub>O<sub>6</sub>NSi [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 796.4967, found: 796.4970 (0.3 ppm); calcd for C<sub>49</sub>H<sub>66</sub>O<sub>6</sub>NaSi [M+Na<sup>+</sup>]: 801.4521, found: 801.4528 (0.9 ppm).

**(+)-(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5-bis(Benzyloxy)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyldiphenyl silyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2,4-dimethylheptan-1-ol (6.82)**

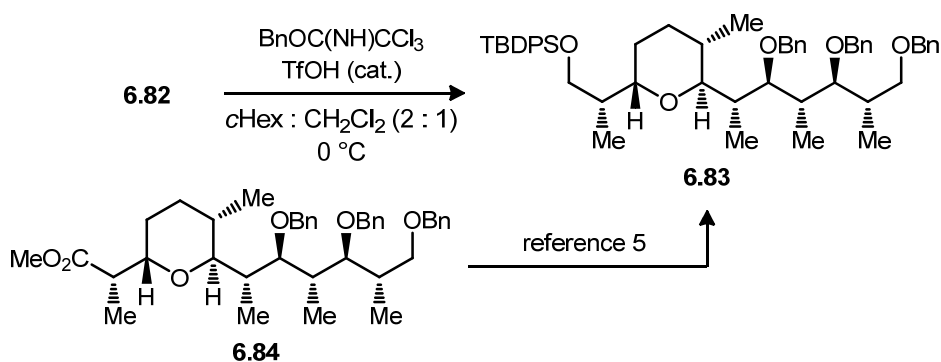


Primary alcohol **6.82** (26.2 mg, yield = 94%) as a colorless oil was obtained from ester **6.81** (29.0 mg, 37.2  $\mu$ mol) according to general procedure **F**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15).

$R_f$  = 0.15 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$  +28.2 (*c* 1.60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>48</sub>H<sub>66</sub>O<sub>5</sub>Si ; **MW** : 751.12 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3447, 3069, 3030, 2959, 2929, 2857, 1455, 1428,

1380, 1111, 1091, 1066, 1028  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69–7.62 (m, 4H), 7.44–7.32 (m, 6H), 7.31–7.17 (m, 10H), 4.73 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.42 (s,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 3.87 (dt,  $J = 11.1, 3.4$  Hz, 1H), 3.75–3.68 (m, 2H), 3.66 (dd,  $J = 9.5, 3.9$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 7.1, 3.2$  Hz, 1H), 3.54 (ddd,  $J = 10.8, 7.3, 4.7$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 7.6, 3.7$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 8.0, 3.5$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 7.3, 3.9$  Hz, 1H), 2.25 (ddq,  $J = 3.7, 7.0, 6.9$  Hz, 1H), 2.12 (ddq,  $J = 3.9, 7.0, 6.9$  Hz, 1H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.67–1.50 (m, 4H), 1.25–1.16 (m, 1H), 1.07 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.94 (d,  $J = 3.1$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 2.9$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.68 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.4, 138.6, 135.90, 135.86, 134.13, 134.09, 129.66, 129.60, 128.5, 128.3, 127.72, 127.69, 127.6, 127.5, 127.2, 127.0, 86.2, 85.0, 76.4, 74.3, 73.8, 71.9, 66.0, 65.8, 37.9, 37.6, 36.6, 36.5, 30.3, 27.2, 27.1, 24.9, 19.5, 18.4, 16.8, 16.0, 13.6, 11.5 ppm; **MS (ESI)**  $m/z$  338.3 (10), 360.3 (4), 643.4 (8), 751.5 (74,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 752.5 (41), 753.5 (12), 754.5 (3), 768.5 (3,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 773.5 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 774.5 (59), 775.5 (17), 776.5 (3); **HRMS** calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{O}_5\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 751.4752, found: 751.4751 (–0.2 ppm); calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 768.5018, found: 768.5011 (–0.8 ppm); calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{O}_5\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 773.4572, found: 773.4571 (–0.1 ppm).

***tert*-Butyl-((*R*)-2-((2*S*,5*S*,6*S*)-5-methyl-6-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propoxy)diphenylsilane (**6.83**)**

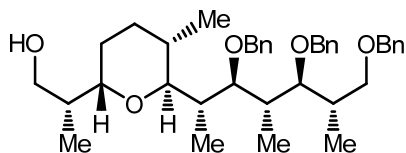


Benzylated product **6.83** (7.2 mg, yield = 69%) as a colorless oil was obtained from primary alcohol **6.82** (9.1 mg, 0.012 mmol) according to general procedure **E**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5).  $^1\text{H}$  and

$^{13}\text{C}$  NMR chemical shift were identical to those previously reported for the same compound obtained from **6.84**.<sup>5</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **Formula** : C<sub>55</sub>H<sub>72</sub>O<sub>5</sub>Si ; **MW** : 841.24 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3066, 3030, 2960, 2928, 2857, 1496, 1454, 1428, 1361, 1092, 1068 cm<sup>-1</sup> ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67–7.61 (m, 4H), 7.41–7.31 (m, 10H), 7.26–7.17 (m, 11H), 4.69 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.37 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 3.73–3.65 (m, 3H), 3.63 (dd,  $J$  = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J$  = 7.4, 3.3 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J$  = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J$  = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J$  = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 2.22–2.09 (m, 3H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.63–1.48 (m, 4H), 1.35–1.22 (m, 1H), 1.06 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.91 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.63 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.7, 139.1, 135.90, 135.87, 134.2, 134.1, 129.61, 129.58, 128.4, 128.20, 128.19, 127.9, 127.72, 127.68, 127.64, 127.5, 127.10, 127.06, 127.05, 127.00, 85.1, 83.8, 76.6, 73.9, 73.5, 73.2, 72.7, 71.8, 65.9, 37.7, 37.5, 36.6, 36.5, 30.3, 29.9, 27.1, 24.8, 19.5, 18.3, 16.9, 16.3, 13.6, 11.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  195.1 (6), 338.3 (13), 625.4 (3), 733.5 (3), 841.5 (100, M+H<sup>+</sup>), 842.5 (63), 843.5 (22), 844.5 (5), 858.5 (19, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 859.6 (13), 860.6 (4), 863.5 (4, M+Na<sup>+</sup>) ; **HRMS** calcd for C<sub>55</sub>H<sub>73</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 841.5222, found: 841.5234 (1.5 ppm); calcd for C<sub>55</sub>H<sub>76</sub>O<sub>5</sub>NSi [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 858.5487, found: 858.5494 (0.8 ppm); calcd for C<sub>55</sub>H<sub>72</sub>O<sub>5</sub>NaSi [M+Na<sup>+</sup>]: 863.5041, found: 863.5043 (0.2 ppm).

**(R)-2-((2S,5S,6S)-5-Methyl-6-((2S,3S,4S,5S,6S)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propan-1-ol (6.85)**

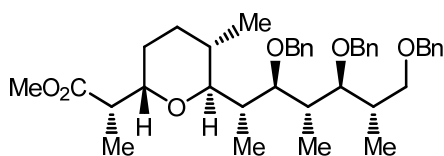


To a cooled (0 °C) solution of TBDPS ether **6.83** (45.5 mg, 54.1  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (0.1 M, 0.55 mL) was added dropwise a 1 M solution of TBAF in THF (1.5 equiv., 80  $\mu\text{L}$ ), followed by stirring overnight at room temperature. The reaction mixture was then treated with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl, and concentrated *in vacuo*. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 $\times$ ) and combined organic fractions were dried

(MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20) to give primary alcohol **6.85** (25.3 mg, yield = 78%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** : C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub> ; **MW** : 602.84 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3450, 3030, 2961, 2928, 2875, 1496, 1454, 1378, 1090, 1067, 1030 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.23–7.10 (m, 15H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 7.2, 4.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 5.9, 5.0 Hz, 1H), 3.40–3.35 (m, 4H), 3.29 (dd, *J* = 9.1, 7.4 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 2.22–2.14 (m, 1H), 2.10–1.99 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 1H), 1.63–1.55 (m, 1H), 1.52–1.40 (m, 3H), 1.19–1.11 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.7, 139.6, 139.1, 128.42, 128.35, 128.28, 127.7, 127.49, 127.45, 127.37, 127.32, 127.2, 84.8, 83.7, 77.3, 76.6, 73.7, 73.5, 73.2, 72.9, 68.0, 38.2, 37.2, 36.8, 36.5, 30.1, 26.7, 25.9, 18.6, 16.8, 14.7, 14.0, 12.6 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 227.0 (6), 360.3 (4), 603.4 (18, M+H<sup>+</sup>), 625.4 (100, M+Na<sup>+</sup>), 626.4 (41), 702.5 (19), 773.5 (5) ; **HRMS** calcd for C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 603.4044, found: 603.4053 (1.5 ppm); calcd for C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 625.3863, found: 625.3882 (3.0 ppm).

**(+)-(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2S,3S,4S,5S,6S)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.84)**



Aldehyde was obtained from alcohol **6.85** (11.3 mg, 18.7  $\mu$ mol) according to general procedure **D**, and was used as crude without purification.

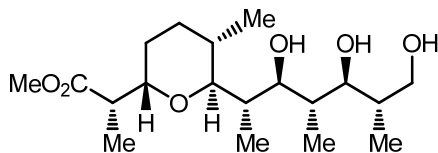
Crude aldehyde was solubilized in *tert*-butyl alcohol (0.05 M, 0.38 mL) and treated with a 2 M solution of 2-methyl-2-butene in THF (40 equiv., 0.38 mL). To the mixture was added dropwise (over 5 min) a solution of NaClO<sub>2</sub> (2 equiv., 4.2 mg) and NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (8 equiv., 21 mg) solubilized in deionized water (0.3 mL). After stirring for 18 h at r.t.,

the resulting pale yellow mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with H<sub>2</sub>O (1 mL) and Et<sub>2</sub>O (3 mL). The aqueous layer was acidified to pH 3 with a 6 N aqueous solution of HCl (few drops) and was extracted with Et<sub>2</sub>O (3×). The combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and then concentrated *in vacuo* to yield the carboxylic acid used as crude in the next step.

The crude carboxylic acid was solubilized in a mixture of MeOH and toluene (2 : 3, 0.05 M, 0.38 mL). The mixture was treated dropwise with a 2 M solution of trimethylsilyldiazomethane in Et<sub>2</sub>O (2 equiv., 20 μL). After stirring for 2 h at r.t., the resulting pale yellow mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to yield methyl ester **6.84** (9.7 mg, yield = 82% over 3 steps) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **[α]<sub>D</sub>** +15 (*c* 0.61, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>O<sub>6</sub> ; **MW** : 630.85 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3029, 2950, 2930, 2857, 1738, 1454, 1377, 1254, 1204, 1167, 1089, 1066 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42–7.20 (m, 15H), 4.70 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 9.2, 7.4, 4.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 6.8, 3.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 6.4, 5.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 2.68 (dq, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.20–2.13 (m, 2H), 1.76–1.68 (m, 1H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.60–1.45 (m, 2H), 1.25–1.16 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.0, 140.1, 139.8, 139.2, 128.4, 128.30, 128.25, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 84.8, 84.1, 78.0, 73.7, 73.6, 73.2, 73.0, 72.9, 51.6, 43.6, 38.1, 37.7, 36.7, 29.6, 26.8, 24.5, 18.4, 16.8, 15.6, 13.9, 11.9 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 195.1 (4), 360.3 (4), 415.3 (4), 631.4 (18, M+H<sup>+</sup>), 653.4 (100, M+Na<sup>+</sup>), 730.5 (22) ; **HRMS** calcd for C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>O<sub>6</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 631.3993, found: 631.3996 (0.4 ppm); calcd for C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 653.3813, found: 653.3837 (3.7 ppm).

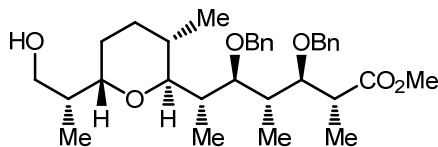
**(+)-(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2S,3S,4S,5S,6S)-3,5,7-trihydroxy-4,6-dimethylheptan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.86)**



Triol **6.86** (3.2 mg, yield = 58%) as a colorless oil was obtained from tri-benzyl ether **6.84** (9.7 mg, 0.015 mmol) according to general procedure **A**, and was used as crude without purification.

$R_f$  = 0.44 (EtOAc) ;  $[\alpha]_D^{25}$  +28 ( $c$  0.32, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> ; **MW** : 360.49 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3414, 2956, 2933, 1735, 1458, 1437, 1380, 1278, 1200, 1171, 1118, 1083 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.69 (s, 1H), 4.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (ddd,  $J$  = 10.6, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 3.90 (dt,  $J$  = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73–3.66 (m, 2H), 3.61 (dd,  $J$  = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J$  = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 3.43 (td,  $J$  = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.13 (dq,  $J$  = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.96–1.90 (m, 1H), 1.81–1.59 (m, 4H), 1.27–1.17 (m, 1H), 1.11 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.8, 83.4, 83.1, 76.4, 74.9, 65.3, 52.5, 40.5, 39.1, 36.7, 34.9, 31.8, 26.8, 25.2, 18.0, 15.8, 14.7, 14.4, 11.2 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (4), 361.3 (10, M+H<sup>+</sup>), 383.2 (100, M+Na<sup>+</sup>), 384.2 (20), 743.5 (3) ; **HRMS** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>O<sub>6</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 361.2585, found: 361.2592 (2.2 ppm); calcd for C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 383.2404, found: 383.2413 (2.2 ppm).

**(2R,3R,4R,5S,6S)-Methyl 3,5-bis(benzyloxy)-6-((2S,3S,6S)-6-((R)-1-hydroxypropan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2,4-dimethylheptanoate (6.87)**

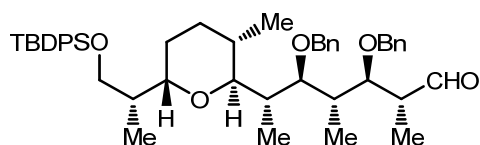


Primary alcohol **6.87** (22.1 mg, yield = 60%, 79% brsm) as a colorless oil was obtained from TBDPS ether **6.81** (53.2 mg, 68.2  $\mu$ mol) following the typical procedure used to prepare **6.85**, and purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc).



$R_f = 0.24$  (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** :  $C_{33}H_{48}O_6$  ; **MW** : 540.73 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3460, 2950, 2930, 2880, 1736, 1455, 1380, 1204, 1067  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39–7.24 (m, 10H), 4.67 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.91 (app t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.64–3.59 (m, 1H), 3.56–3.49 (m, 4H), 3.05 (bs, 1H), 2.98–2.90 (m, 1H), 2.32–2.23 (m, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.76–1.66 (m, 1H), 1.65–1.53 (m, 3H), 1.33–1.24 (m, 1H), 1.16 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.7, 135.6, 135.3, 124.5, 124.4, 123.64, 123.62, 123.5 (2C), 80.4, 79.6, 73.3, 72.7, 69.7, 69.2, 64.1, 47.6, 38.6, 33.8, 33.3, 33.1, 26.2, 22.8, 22.0, 14.6, 10.7, 10.0, 9.2, 8.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (5), 360.3 (7), 541.4 (8,  $M+H^+$ ), 563.3 (100,  $M+Na^+$ ), 640.5 (9), 653.4 (5) ; **HRMS** calcd for  $C_{33}H_{49}O_6$  [ $M+H^+$ ]: 541.3524, found: 541.3535 (2.1 ppm); calcd for  $C_{33}H_{48}O_6Na$  [ $M+Na^+$ ]: 563.3343, found: 563.3365 (3.8 ppm).

**(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,5-bis(Benzyloxy)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2,4-dimethylheptanal (6.89)**

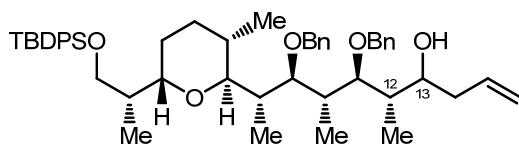


Aldehyde **6.89** as a colorless oil was obtained from primary alcohol **6.82** (12.0 mg, 16.0  $\mu$ mol) according to general procedure **D**, and was used as crude without purification.

$R_f = 0.42$  (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** :  $C_{48}H_{64}O_5Si$  ; **MW** : 749.10 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3069, 3031, 2959, 2929, 2857, 1701, 1686, 1588, 1455, 1363, 1264, 1239, 1112, 1092, 1027  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.79 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.68–7.60 (m, 4H), 7.43–7.32 (m, 6H), 7.31–7.16 (m, 10H), 4.61 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J = 6.4, 2.5$  Hz, 1H), 3.73–3.67 (m, 2H), 3.65 (dd,  $J = 9.5, 3.9$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 7.4, 3.8$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 7.9, 3.6$  Hz, 1H), 2.79–2.73 (m, 1H), 2.24–2.19 (m, 1H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.66–1.48 (m, 5H), 1.25–1.19 (m, 1H), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.90

(d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.72 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.2, 139.2, 138.7, 135.89, 135.85, 134.10, 134.06, 129.65, 129.61, 128.38, 128.30, 127.73, 127.68, 127.5, 127.4, 127.3, 127.1, 84.7, 82.4, 76.4, 74.4, 72.6, 71.9, 65.9, 48.9, 37.6, 37.4, 36.7, 30.2, 27.1, 24.9, 20.5, 19.5, 18.4, 15.3, 13.6, 12.4, 11.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  195.1 (4), 264.9 (7), 286.9 (19), 338.3 (13), 533.3 (10), 641.4 (9), 749.5 (11,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 750.5 (6), 766.5 (4,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ) 771.4 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 772.4 (58), 773.4 (17) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{65}\text{O}_5\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 749.4596, found: 749.4597 (0.2 ppm); calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 766.4861, found: 766.4847 (-1.8 ppm); calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 771.4415, found: 771.4418 (0.4 ppm).

**(5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-6,8-bis(Benzyloxy)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethyldec-1-en-4-ol (6.90a; 6.90b)**



To a cooled ( $-78$  °C) solution of crude aldehyde **6.89** (16.0  $\mu\text{mol}$ ) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.05 M, 0.32 mL) was added successively allyltributylstannane (2 equiv., 10  $\mu\text{L}$ ) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1.5 equiv., 3.0  $\mu\text{L}$ ). After stirring for 1.5 h at  $-78$  °C, the reaction mixture was treated with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at  $-78$  °C, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1.3 : 1 of alcohols **6.90a** and **6.90b**. The two diastereoisomers were separated by flash chromatography on silica gel (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10) to yield **6.90a** (6.3 mg, yield = 50% over 2 steps) and **6.90b** (5.6 mg, yield = 44% over 2 steps) as colorless oils.

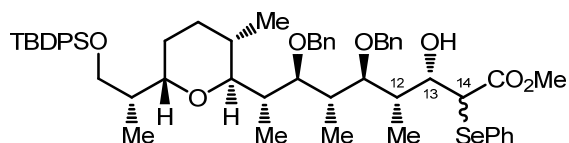
**6.90a.**  $R_f = 0.35$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10) ; **Formula** :  $\text{C}_{51}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{Si}$  ; **MW** : 791.18 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3503, 3069, 2962, 2929, 2857, 1456, 1428, 1380, 1112, 1092, 1065, 1028  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69–7.61 (m, 4H), 7.42–7.31 (m, 6H), 7.28–7.17 (m, 10H), 5.76 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 7.3$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 24.8, 13.7$  Hz, 2H),

4.80 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.10 (app t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.74–3.69 (m, 2H), 3.67–3.62 (m, 2H), 3.45 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz, 1H), 2.35–2.25 (m, 2H), 2.09–2.00 (m, 2H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.61–1.54 (m, 4H), 1.22–1.12 (m, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $2 \times 3$ H), 0.59 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.5, 138.4, 135.92, 135.86, 135.7, 134.14, 134.10, 129.66, 129.59, 128.56, 128.3, 127.73, 127.70, 127.6, 127.23, 127.22, 127.0, 116.8, 87.3, 85.6, 76.0, 74.6, 74.5, 72.3, 70.6, 66.0, 39.4, 38.7, 37.0, 36.9, 35.9, 30.7, 27.5, 27.1, 25.4, 19.5, 18.3, 17.1, 13.8, 12.1, 11.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (6), 360.3 (5), 791.5 (25,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 792.5 (25), 793.5 (5), 808.5 (3,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 813.5 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 814.5 (60), 815.5 (17) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{71}\text{O}_5\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 791.5065, found: 791.5058 (–0.9 ppm); calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 808.5331, found: 808.5320 (–1.4 ppm); calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 813.4885, found: 813.4900 (1.9 ppm).

**6.90b.**  $R_f = 0.24$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** :  $\text{C}_{51}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{Si}$  ; **MW** : 791.18 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3462, 3070, 2959, 2929, 2857, 1496, 1455, 1428, 1382, 1111, 1091, 1065, 1028  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67–7.61 (m, 4H), 7.42–7.31 (m, 6H), 7.26–7.18 (m, 10H), 5.92–5.83 (m, 1H), 5.07 (dd,  $J = 13.0, 9.3$  Hz, 2H), 4.66 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.41–4.40 (m, 2H), 3.74–3.62 (m, 4H), 3.59 (dd,  $J = 6.5, 4.6$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 7.1, 4.2$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 7.7, 3.9$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.41–2.35 (m, 1H), 2.25–2.20 (m, 1H), 2.19–2.14 (m, 1H), 2.12–2.04 (m, 1H), 1.99–1.90 (m, 2H), 1.67–1.55 (m, 4H), 1.24–1.14 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.68 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.5, 138.7, 136.0, 135.90, 135.87, 134.15, 134.10, 129.65, 129.61, 128.4, 128.2, 127.72, 127.69, 127.61, 127.56, 127.18, 127.13, 117.0, 85.6, 84.8, 76.5, 74.0, 73.5, 73.2, 71.8, 66.0, 40.7, 39.0, 38.8, 37.6, 36.8, 30.2, 27.1, 27.0, 24.8, 19.5, 18.4, 15.9, 15.8, 13.6, 11.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (5), 360.3 (7), 791.5 (16,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 792.5 (10), 793.5 (3), 808.5 (3,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 813.5 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 814.5 (59), 815.5 (18), 816.5 (3) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{71}\text{O}_5\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 791.5065, found: 791.5061 (–0.5 ppm); calcd for calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{NSi}$

[M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 808.5331, found: 808.5325 (−0.7 ppm); calcd for C<sub>51</sub>H<sub>70</sub>O<sub>5</sub>NaSi [M+Na<sup>+</sup>]: 813.4885, found: 813.4903 (2.2 ppm).

**(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-8-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyl diphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-4,6-dimethyl-2-(phenylselenanyl)nonanoate (6.107a,b)**

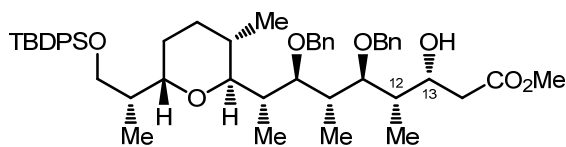


To a cooled (−78 °C) solution of crude aldehyde **6.89** (52 mg, 0.069 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 0.69 mL) was added successively the trisubstituted enoxysilane **6.104**<sup>4</sup> (2 equiv., 40 μL) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.5 equiv., 2.3 μL), and the mixture was stirred for 1 h at −78 °C. Reaction mixture was then treated with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> at −78 °C, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) and the combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a ratio 13 : 1 of product 12,13-*syn* (**6.107a,b**) : 12,13-*anti* (**6.108**). The major diastereoisomer was separated by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to yield an inseparable mixture (9 : 1) of C14-phenylselenide **6.107a,b** (50 mg, yield = 74% over 2 steps) as a colorless oil.

**6.107a.** *R<sub>f</sub>* = 0.13 (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **Formula** : C<sub>57</sub>H<sub>74</sub>O<sub>7</sub>SeSi ; **MW** : 978.24 g/mol ; **IR** (neat) *v*<sub>max</sub> 3461, 3068, 2951, 2929, 2857, 1728, 1455, 1428, 1381, 1092, 1065, 1027 cm<sup>−1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71–7.61 (m, 6H), 7.42–7.12 (m, 19H), 4.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.76–3.70 (m, 2H), 3.66–3.59 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.46–3.41 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 2.26–2.17 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 2.00–1.91 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.62–1.50 (m, 4H), 1.33–1.24 (m, 1H), 1.20–1.11 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4, 139.5, 138.1, 136.9, 135.89, 135.85, 134.2, 134.0, 129.69, 129.67, 128.94, 128.89, 128.6, 128.3, 127.73,

127.72, 127.69, 127.17, 127.16, 127.15, 126.8, 87.6, 86.1, 75.9, 74.8, 74.6, 72.3, 69.8, 65.9, 51.8, 48.2, 38.9, 36.7, 36.3, 35.6, 30.8, 27.5, 27.1, 25.4, 19.5, 18.2, 17.3, 13.8, 12.1, 11.4 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  193.6 (18), 261.1 (23), 300.9 (8), 338.3 (100), 360.3 (92), 408.3 (21), 457.3 (14), 480.9 (5), 536.6 (11), 594.0 (12), 979.4 (10, M+H<sup>+</sup>), 1001.4 (59, M+Na<sup>+</sup>) ; **HRMS** calcd for C<sub>57</sub>H<sub>75</sub>O<sub>7</sub>SeSi [M+H<sup>+</sup>]: 979.4442, found: 979.4440 (−0.2 ppm); calcd for C<sub>57</sub>H<sub>74</sub>O<sub>7</sub>SeSiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 1001.4261, found: 1001.4258 (−0.3 ppm).

**(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-8-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyl diphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-4,6-dimethylnonanoate (6.91a)**

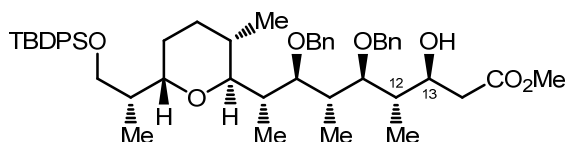


Product 12,13-*syn* **6.91a** (37.2 mg, yield = 88%) as a colorless oil was obtained from a mixture of C14-phenylselenides **6.107a,b** (49.9 mg, 51.0 μmol) according to general procedure **K**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15). *Note*: Reaction was repeated from a larger scale of crude aldehyde **6.89** (721 mg, 0.962 mmol), providing product 12,13-*syn* **6.91a** with similar results (514 mg, yield = 65% over 3 steps).

**6.91a.**  $R_f$  = 0.22 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>51</sub>H<sub>70</sub>O<sub>7</sub>Si ; **MW** : 823.18 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3489, 3069, 3030, 2957, 2928, 2857, 1739, 1457, 1428, 1379, 1171, 1092, 1016 cm<sup>−1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.73–7.65 (m, 4H), 7.48–7.35 (m, 6H), 7.33–7.21 (m, 10H), 4.84 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 4.59 (app t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.87 (bs, 1H), 3.79–3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.73–3.67 (m, 2H), 3.50 (dd,  $J$  = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J$  = 15.1, 8.0 Hz, 1H), 2.40–2.34 (m, 1H), 2.30 (dd,  $J$  = 15.2, 5.9 Hz, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.96–1.89 (m, 1H), 1.72–1.59 (m, 4H), 1.27–1.16 (m, 1H), 1.072 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.070 (s, 9H), 0.97 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.65 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.4, 139.4, 138.2, 135.88, 135.83, 134.09,

134.01, 129.64, 129.62, 128.5, 128.2, 127.71, 127.70, 127.69, 127.3, 127.2, 127.0, 87.0, 85.6, 76.0, 74.6, 74.4, 72.2, 67.9, 66.0, 51.7, 39.8, 38.5, 37.5, 36.9, 36.0, 30.6, 27.4, 27.1, 25.3, 19.5, 18.3, 17.7, 16.9, 12.2, 11.4 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  179.0 (10), 338.3 (14), 360.3 (17), 625.2 (5), 823.5 (21,  $M+H^+$ ), 824.5 (12), 825.4 (4), 845.5 (100,  $M+Na^+$ ), 846.5 (60), 847.5 (18), 848.5 (4) ; **HRMS** calcd for  $C_{51}H_{71}O_7Si$  [ $M+H^+$ ]: 823.4969, found: 823.4960 (−0.5 ppm); calcd for  $C_{51}H_{70}O_7NaSi$  [ $M+Na^+$ ]: 845.4783, found: 845.4796 (1.5 ppm).

**(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-8-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyl diphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-4,6-dimethylnonanoate (**6.91b**)**

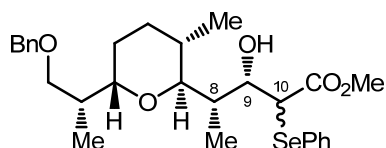


To a cooled (−78 °C) solution of crude aldehyde **6.89** (22.5 mg, 30.0 μmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (0.05 M, 0.60 mL) was added successively 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-methoxyethene **6.109** (2 equiv., 13 μL) and  $BF_3 \cdot OEt_2$  (1.5 equiv., 5.6 μL). After stirring for 1 h at −78 °C, the reaction mixture was treated with a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  at −78 °C, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was then extracted with  $CH_2Cl_2$  (3×), and the combined organic fractions were dried ( $MgSO_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.  $^1H$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio ~1 : 1 of product 12,13-*syn* (**6.91a**) : 12,13-*anti* (**6.91b**). The two diastereoisomers were separated by flash chromatography on silica gel (hexanes/ $EtOAc$ , 85:15) to yield products **6.91a** and **6.91b** (combined yield; 17.2 mg, 70% over 2 steps).

**6.91b.**  $R_f$  = 0.17 (hexanes/ $EtOAc$ , 85:15) ; **Formula** :  $C_{51}H_{70}O_7Si$  ; **MW** : 823.18 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3499, 3068, 3031, 2929, 2857, 1737, 1456, 1428, 1380, 1171, 1111, 1092, 1066  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.67–7.60 (m, 4H), 7.42–7.32 (m, 6H), 7.26–7.17 (m, 10H), 4.67 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.41–4.40 (m, 2H), 4.23–4.17 (m, 1H), 3.92 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.71–3.66 (m, 2H), 3.64 (dd,  $J$  = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J$  = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.35 (dd,

$J = 7.8, 3.7$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 15.7, 2.7$  Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J = 15.8, 10.0$  Hz, 1H), 2.24–2.18 (m, 1H), 2.16–2.09 (m, 1H), 2.05–1.97 (m, 1H), 1.97–1.89 (m, 1H), 1.63–1.45 (m, 4H), 1.24–1.17 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.899 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.897 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.66 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9, 139.5, 138.8, 135.90, 135.87, 134.15, 134.10, 129.65, 129.62, 128.4, 128.3, 127.72, 127.69, 127.52, 127.47, 127.2, 127.1, 84.9, 84.3, 76.5, 74.1, 73.4, 71.8, 69.9, 66.0, 51.8, 40.7, 39.0, 38.2, 37.7, 36.7, 30.3, 27.9, 27.1, 24.8, 19.5, 18.4, 16.0, 14.5, 14.3, 11.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  192.9 (4), 227.0 (8), 338.3 (14), 360.3 (21), 755.4 (6), 823.5 (12,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 824.5 (7), 825.5 (2), 840.5 (3,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 845.5 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 846.5 (63), 847.5 (21), 848.5 (5), 935.5 (4) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{71}\text{O}_7\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 823.4969, found: 823.4955 (–1.0 ppm); calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{74}\text{O}_7\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 840.5229, found: 840.5220 (–1.0 ppm); calcd for  $\text{C}_{51}\text{H}_{70}\text{O}_7\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 845.4783, found: 845.4792 (1.1 ppm).

**(3*S*,4*S*)-Methyl 4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-2-(phenylselanyl)pentanoate (6.110)**

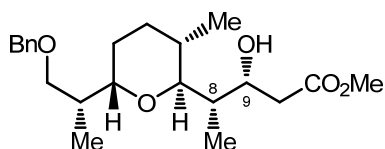


Product **6.110** (137 mg, yield = 68%) was obtained as a pale yellow oil from crude aldehyde **6.59**<sup>3</sup> (116 mg, 0.381 mmol) using enoxysilane **6.104**<sup>4</sup> and following general procedure **G**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio >20 : 1 of product 8,9-*syn* (**6.110**) : 8,9-*anti*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** :  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Se}$  ; **MW** : 533.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3440, 2950, 2929, 2858, 1729, 1455, 1437, 1089, 1018  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70–7.66 (m, 2H), 7.41–7.24 (m, 8H), 4.58 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J = 9.6, 1.9$  Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.97 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.71 (dt,  $J = 10.2, 3.8$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 9.1, 3.2$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.44 (dd,  $J = 9.1, 6.3$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 9.4, 2.8$  Hz, 1H), 2.31–2.21 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.71–1.65 (m, 2H), 1.64–1.52 (m, 2H), 1.29–1.18 (m, 1H), 0.95 (d,

$J = 7.1$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.77 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 138.9, 136.4, 129.0, 128.7, 128.5, 127.84, 127.81, 127.5, 80.9, 74.8, 74.4, 73.4, 72.6, 51.9, 48.7, 36.1, 32.2, 31.6, 26.9, 25.7, 17.7, 14.9, 5.6 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  247.2 (5), 517.2 (11), 535.2 (27,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 557.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 1091.4 (41,  $2\text{M}+\text{Na}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Se}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 535.1957, found: 535.1953 (-0.9 ppm); calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{SeNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 557.1777, found: 557.1774 (-0.4 ppm).

**(3*R*,4*S*)-Methyl 4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxypentanoate (6.111)**

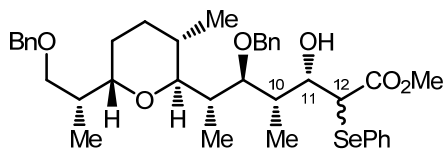


Product 8,9-*syn* **6.111** (72.9 mg, yield = 75%) as a colorless oil was obtained from phenylselenide **6.110** (137 mg, 0.257 mmol) according to general procedure **K**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20). *Note*: Radical reduction performed on crude phenylselenide **6.110** yielded only 1 diastereomer (**6.111**), as verified by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude residue.

$R_f = 0.31$  (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$  ; **MW** : 378.50 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3472, 2952, 2929, 2858, 1739, 1455, 1438, 1171, 1089, 1017  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.24 (m, 5H), 4.56 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.28 (ddd,  $J = 7.5, 5.9, 1.4$  Hz, 1H), 3.76 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.73–3.68 (m, 1H), 3.60 (dd,  $J = 9.0, 3.2$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 9.6, 2.7$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J = 9.0, 6.7$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 15.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J = 15.3, 5.8$  Hz, 1H), 2.40–2.31 (m, 1H), 1.81–1.74 (m, 1H), 1.74–1.68 (m, 2H), 1.67–1.53 (m, 2H), 1.34–1.23 (m, 1H), 0.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.6, 138.9, 128.4, 127.8, 127.5, 81.4, 74.6, 73.4, 72.7, 72.6, 51.7, 39.9, 37.1, 32.0, 31.8, 27.1, 25.8, 17.7, 15.0, 5.2 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  289.2 (4), 379.2 (42,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 401.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 415.2 (7), 779.5 (14,  $2\text{M}+\text{Na}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 379.2479, found: 379.2486 (2.0 ppm); calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 401.2298, found: 401.2303 (1.0 ppm).



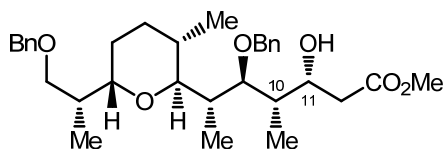
**(3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-Methyl 5-(benzyloxy)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-4-methyl-2-(phenylselenanyl)heptanoate (6.112)**



Product **6.112** (11.4 mg, yield = 40%) was obtained as a pale yellow oil from known crude aldehyde **6.64**<sup>1</sup> (18.3 mg, 0.404 mmol) using enoxysilane **6.104**<sup>4</sup> and following general procedure **G**. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a ratio >20 : 1 of product 10,11-*syn* (**6.112**) : 10,11-*anti*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15).

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>Se ; **MW** : 681.76 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3457, 2950, 2925, 2856, 1729, 1455, 1437, 1086, 1022 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68–7.63 (m, 2H), 7.34–7.23 (m, 13H), 4.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.48–3.45 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 8.5, 7.7 Hz, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.85–1.77 (m, 1H), 1.69–1.58 (m, 4H), 1.26–1.18 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.3, 138.7, 138.0, 136.5, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 127.9, 127.78, 127.76, 127.60, 127.57, 87.5, 76.1, 75.7, 73.6, 73.5, 73.4, 70.0, 51.9, 48.8, 36.2, 34.7, 30.5, 29.9, 27.4, 25.6, 18.6, 14.5, 12.2, 9.7 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 360.3 (7), 475.3 (7), 683.3 (5, M+H<sup>+</sup>), 705.3 (100, M+Na<sup>+</sup>), 719.3 (6) ; **HRMS** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>Se [M+H<sup>+</sup>]: 683.2845, found: 683.2847 (0.2 ppm); calcd for C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>SeNa [M+Na<sup>+</sup>]: 705.2665, found: 705.2687 (3.1 ppm).

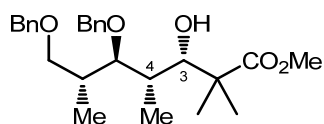
**(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-Methyl 5-(benzyloxy)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-hydroxy-4-methylheptanoate (6.113)**



Product 10,11-*syn* **6.113** (6.8 mg, yield = 38%) as a colorless oil was obtained from phenylselenide **6.112** (23 mg, 0.033 mmol) according to general procedure **K**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15). *Note*: Radical reduction performed on crude phenylselenide **6.112** yielded only 1 diastereomer (**6.113**), as verified by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude residue.

$R_f$  = 0.20 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** :  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6$  ; **MW** : 526.70 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3489, 2952, 2925, 1737, 1454, 1380, 1172, 1084, 1020  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33–7.24 (m, 10H), 4.62 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.55–4.51 (m, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 3.74–3.64 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (dt,  $J$  = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J$  = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J$  = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J$  = 8.5, 7.7 Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J$  = 15.0, 8.2 Hz, 1H), 2.34 (dd,  $J$  = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 2.17–2.10 (m, 2H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.73–1.60 (m, 4H), 1.33–1.22 (m, 1H), 1.11 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.5, 138.7, 138.2, 128.6, 128.4, 127.9, 127.8, 127.60, 127.59, 87.3, 75.92, 75.86, 73.52, 73.45, 73.35, 67.4, 51.8, 39.9, 37.7, 37.3, 34.7, 30.6, 27.3, 25.5, 18.6, 14.4, 12.2, 10.4 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  527.3 (9,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 549.3 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 639.4 (12) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{O}_6$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 527.3367, found: 527.3370 (0.5 ppm); calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 549.3187, found: 549.3192 (1.0 ppm).

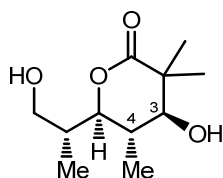
**(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,2,4,6-tetramethyl heptanoate (6.117)**



Product **6.117** was obtained from crude aldehyde **6.114**<sup>6</sup> (154 mg, 0.472 mmol) using enoxysilane **6.116**<sup>4</sup> and following general procedure **G**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio >20 : 1 of product 3,4-*syn* (**6.117**) : 3,4-*anti* (**6.118**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to yield unreacted aldehyde **6.114** (70.2 mg, yield = 45%) and product 3,4-*syn* **6.117** (86.1 mg, yield = 43% over 2 steps, 78% brsm) as colorless oils.

$R_f$  = 0.22 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** :  $C_{26}H_{36}O_5$  ; **MW** : 428.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3495, 3029, 2973, 2932, 2877, 1731, 1454, 1257, 1141, 1073  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.44–7.20 (m, 10H), 4.61 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.58 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 4.03 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (dd,  $J$  = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J$  = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J$  = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 3.20 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 2.16–2.07 (m, 1H), 1.97–1.90 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.040 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.038 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  178.0, 138.6, 138.4, 128.6, 128.5, 127.91, 127.89, 127.74, 127.66, 88.1, 76.1, 74.7, 73.3, 72.2, 52.0, 46.9, 36.6, 35.3, 22.9, 22.8, 15.5, 13.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  213.1 (4), 321.2 (4), 411.3 (17), 429.3 (86,  $M+H^+$ ), 451.2 (100,  $M+Na^+$ ), 519.3 (14), 541.3 (22), 879.5 (17) ; **HRMS** calcd for  $C_{26}H_{37}O_5$  [ $M+H^+$ ]: 429.2636, found: 429.2629 (–1.6 ppm); calcd for  $C_{26}H_{36}O_5Na$  [ $M+Na^+$ ]: 451.2455, found: 451.2448 (–1.6 ppm).

**(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,3,5-trimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (6.133)**

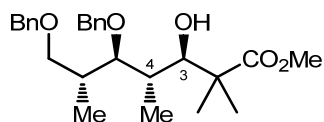


Lactone **6.133** (13 mg, quantitative yield) as a white powder was obtained from bis-benzyl ether **6.117** (23 mg, 0.054 mmol) according to general procedure **A**, and filtration on a pad of Celite<sup>®</sup> with EtOAc. Structural assignment of 3,4-*trans* lactone **6.133** was confirmed by X-ray analysis (*vide infra*).

$R_f$  = 0.25 ( $CH_2Cl_2$ /MeOH, 95:5) ; **Formula** :  $C_{11}H_{20}O_4$  ; **MW** : 216.27 g/mol ; **mp** : 105 °C ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3402, 2972, 2937, 2880, 1709, 1465, 1384, 1268  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  5.15 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 4.52 (app t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J$  = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 3.59–3.50 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.25–3.17 (m, 1H), 2.18–2.07 (m, 1H), 2.05–1.93 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  176.9, 84.6, 74.6, 61.1, 43.9, 36.6, 33.5, 23.7, 20.7, 15.4, 13.6 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  217.1 (13,  $M+H^+$ ), 239.1 (100,  $M+Na^+$ ), 255.1 (17), 282.3 (5), 338.3 (15), 360.3 (21), 455.3 (23), 576.5 (4),

675.7 (8), 697.7 (4) ; **HRMS** calcd for  $C_{11}H_{21}O_4$   $[M+H^+]$ : 217.1434, found: 217.1433 (−0.4 ppm); calcd for  $C_{11}H_{20}O_4Na$   $[M+Na^+]$ : 239.1254, found: 239.1253 (−0.5 ppm).

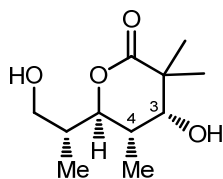
**(±)-(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,2,4,6-tetramethyl heptanoate (6.118)**



Product **6.118** was obtained from crude aldehyde **6.114**<sup>6</sup> (100 mg, 0.306 mmol) using enoxysilane **6.116**<sup>4</sup> and a 1 M solution of  $TiCl_3O*i*Pr$  in  $CH_2Cl_2$  (2.5 equiv., 765  $\mu$ L) following general procedure **H**.  $^1H$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : 12.5 of product 3,4-*syn* (**6.117**) : 3,4-*anti* (**6.118**). The two diastereoisomers were separated by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20) to yield the major diastereomer 3,4-*anti* **6.118** (75.4 mg, yield = 57% over 2 steps) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.37 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** :  $C_{26}H_{36}O_5$  ; **MW** : 428.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3510, 3029, 2924, 2850, 1731, 1454, 1360, 1260, 1136  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.37–7.27 (m, 10H), 4.66 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.62 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J$  = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.77 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J$  = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J$  = 7.6, 6.9 Hz, 1H), 3.44 (app t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 2.28–2.16 (m, 1H), 2.04–1.91 (m, 1H), 1.24 (s,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  178.3, 138.7, 138.2, 128.6, 128.5, 127.91, 127.87, 127.7, 127.6, 88.1, 78.3, 75.2, 73.3, 72.4, 51.8, 46.8, 38.7, 37.8, 24.4, 18.7, 16.7, 15.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  321.2 (4), 429.3 (12,  $M+H^+$ ), 451.2 (100,  $M+Na^+$ ), 541.3 (4), 879.5 (4) ; **HRMS** calcd for  $C_{26}H_{37}O_5$   $[M+H^+]$ : 429.2636, found: 429.2625 (−2.4 ppm); calcd for  $C_{26}H_{36}O_5Na$   $[M+Na^+]$ : 451.2455, found: 451.2442 (−2.9 ppm).

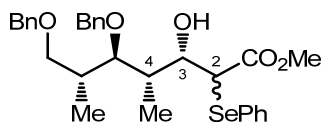
(±)-(4*R*,5*S*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,3,5-trimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (**6.134**)



Lactone **6.134** (52 mg, quantitative yield) as a white powder was obtained from bis-benzyl ether **6.118** (68 mg, 0.16 mmol) according to general procedure **A**, and filtration on a pad of Celite<sup>®</sup> with EtOAc. Structural assignment of 3,4-*cis* lactone **6.134** was confirmed by X-ray analysis (*vide infra*).

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) ; **Formula** : C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 216.27 g/mol ; **mp** : 108 °C ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3392, 2962, 2931, 2882, 1701 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  5.33 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.54 (app t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.63–3.48 (m, 1H), 3.31 (bs, 2H), 3.27–3.19 (m, 1H), 1.97–1.85 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 × 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  176.7, 84.0, 76.0, 61.4, 43.8, 36.3, 30.5, 25.7, 23.0, 15.4, 14.4 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 181.1 (4), 199.1 (7), 217.1 (26, M+H<sup>+</sup>), 239.1 (100, M+Na<sup>+</sup>), 255.1 (8), 338.3 (4), 361.3 (4), 455.3 (42) ; **HRMS** calcd for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 217.1434, found: 217.1436 (0.8 ppm); calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 239.1254, found: 239.1255 (0.5 ppm).

(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethyl-2-(phenyl selenyl)heptanoate (**6.119a,b**)

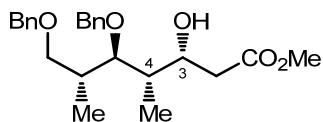


Products **6.119a** and **6.119b** were obtained from crude aldehyde **6.114**<sup>6</sup> (50.2 mg, 0.154 mmol) using enoxysilane **6.104**<sup>4</sup> and following general procedure **G**. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a ratio >20 : 1 of product 3,4-*syn* (**6.119a,b**) : 3,4-*anti* (**6.120a,b**) and a mixture ~3 : 1 of C2-phenylselenides **6.119a** and **6.119b**. The two diastereoisomers were separated by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20) to yield products **6.119a** and **6.119b** (76.6 mg, combined yield = 92%) as pale yellow oils.

**6.119a.**  $R_f = 0.21$  (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** :  $C_{30}H_{36}O_5Se$  ; **MW** : 555.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3467, 3060, 3029, 2968, 2877, 1728, 1454, 1436, 1258, 1087  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.66–7.61 (m, 2H), 7.38–7.18 (m, 13H), 4.58 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.33 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.93 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J = 8.9, 4.5$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 9.0, 3.5$  Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.15–2.06 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.3, 138.6, 137.9, 136.5, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 86.8, 77.4, 76.1, 73.3, 69.8, 51.8, 48.9, 37.0, 36.2, 14.7, 11.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  195.1 (8), 338.3 (8), 449.1 (9), 539.2 (9), 557.2 (19,  $M+H^+$ ), 579.2 (100,  $M+Na^+$ ), 595.1 (5), 669.2 (16) ; **HRMS** calcd for  $C_{30}H_{37}O_5Se$  [ $M+H^+$ ]: 557.1801, found: 557.1800 (–0.2 ppm); calcd for  $C_{30}H_{36}O_5SeNa$  [ $M+Na^+$ ]: 579.1620, found: 579.1630 (1.7 ppm).

**6.119b.**  $R_f = 0.20$  (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** :  $C_{30}H_{36}O_5Se$  ; **MW** : 555.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3457, 3065, 3021, 2963, 2882, 1732, 1454, 1436, 1270  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.61–7.56 (m, 2H), 7.36–7.18 (m, 13H), 4.55 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.71–3.66 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.57 (dd,  $J = 9.0, 2.8$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 8.9, 3.4$  Hz, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 1.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.8, 138.6, 134.0, 135.3, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.02, 127.98, 127.90, 127.81, 127.74, 86.9, 76.2, 73.3, 72.3, 71.4, 52.4, 47.9, 36.9, 34.5, 15.2, 11.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  182.2 (17), 227.0 (6), 337.1 (27), 365.1 (30), 391.2 (35), 421.2 (17), 457.3 (11), 539.2 (9), 579.2 (100,  $M+Na^+$ ), 595.2 (9), 656.3 (16), 669.2 (12) ; **HRMS** calcd for  $C_{30}H_{37}O_5Se$  [ $M+H^+$ ]: 557.1801, found: 557.1806 (0.9 ppm); calcd for  $C_{30}H_{36}O_5SeNa$  [ $M+Na^+$ ]: 579.1620, found: 579.1634 (2.4 ppm).

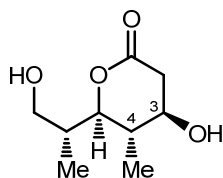
**(±)-(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethylheptanoate (6.125)**



Product 3,4-*syn* **6.125** (72.4 mg, yield = 60%) as a colorless oil was obtained from a mixture of phenylselenide **6.119a,b** (168 mg, 0.302 mmol) according to general procedure **K**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> ; **MW** : 400.51 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3494, 3030, 2965, 2913, 2879, 1737, 1454, 1355, 1173, 1089 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.23 (m, 10H), 4.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 3.68–3.59 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.55 (dd, *J* = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 15.4, 8.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.86–1.79 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.6, 138.6, 138.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 86.6, 76.0, 73.3, 72.3, 67.3, 51.8, 39.7, 37.5, 36.8, 15.3, 11.7 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 401.2 (7, M+H<sup>+</sup>), 423.2 (100, M+Na<sup>+</sup>), 513.3 (17), 603.3 (3), 823.4 (13) ; **HRMS** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 401.2323, found: 401.2317 (–1.4 ppm); calcd for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 423.2142, found: 423.2134 (–1.9 ppm).

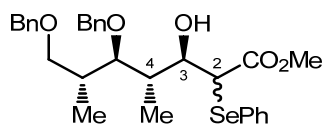
**(±)-(4*R*,5*S*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (6.129)**



Lactone 3,4-*trans* **6.129** (32 mg, yield = 94%) as a colorless oil was obtained from bis-benzyl ether **6.125** (72 mg, 0.18 mmol) according to general procedure **A**, and purification by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5).

$R_f$  = 0.04 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) ; **Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 188.22 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3387, 2967, 2923, 1721, 1264 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.87 (dd,  $J$  = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 3.83–3.77 (m, 2H), 3.66 (dd,  $J$  = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J$  = 16.9, 5.1 Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J$  = 16.9, 7.0 Hz, 1H), 2.41–2.30 (m, 1H), 2.18–2.07 (m, 2H), 1.96–1.86 (m, 1H), 1.12 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.2, 86.1, 70.3, 63.3, 39.0, 38.4, 37.0, 15.5, 15.0 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  171.1 (11), 189.1 (17, M+H<sup>+</sup>), 206.1 (13, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 211.1 (100, M+Na<sup>+</sup>), 359.2 (7), 377.2 (12), 399.2 (61), 413.3 (7), 601.4 (5) ; **HRMS** calcd for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 189.1121, found: 189.1118 (-1.6 ppm); calcd for C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 206.1387, found: 206.1383 (-1.6 ppm); calcd for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 211.0941, found: 211.0937 (-1.9 ppm).

**(±)-(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethyl-2-(phenylselanyl)heptanoate (6.120a,b)**



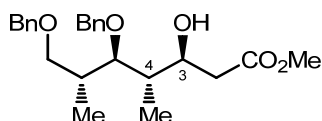
Product **6.120a,b** was obtained from crude aldehyde **6.114**<sup>6</sup> (27 mg, 0.083 mmol) using enoxysilane **6.104**<sup>4</sup> and a freshly prepared 1 M solution of TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 equiv., 0.21 mL) following general procedure **H**. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : 6.8 of product 3,4-*syn* (**6.119a,b**) : 3,4-*anti* (**6.120a,b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20) to yield the major diastereomer 3,4-*anti* **6.120a,b** (29 mg, yield = 63%) as a pale yellow oil.

**6.120a.**  $R_f$  = 0.20 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** : C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Se ; **MW** : 555.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3505, 3059, 3029, 2961, 2876, 1729, 1453, 1436 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57–7.52 (m, 2H), 7.36–7.22 (m, 13H), 4.57 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.08 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J$  = 12.8, 5.8 Hz, 1H), 3.71 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.55 (dd,  $J$  = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 3.53 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J$  = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.20–2.11 (m, 1H), 1.07 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.9, 138.8, 138.7, 135.2, 129.2, 128.50, 128.47, 128.46, 128.42, 127.8, 127.7, 127.62, 127.59, 84.7, 75.4, 74.4, 73.2, 72.5, 52.3,



47.6, 38.8, 37.0, 16.0, 15.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  338.3 (5), 360.3 (11), 539.2 (13), 557.2 (11,  $M+H^+$ ), 579.2 (100,  $M+Na^+$ ), 595.1 (5), 669.2 (7) ; **HRMS** calcd for  $C_{30}H_{37}O_5Se$  [ $M+H^+$ ]: 557.1801, found: 557.1788 (−2.3 ppm); calcd for  $C_{30}H_{36}O_5SeNa$  [ $M+Na^+$ ]: 579.1620, found: 579.1616 (−0.8 ppm).

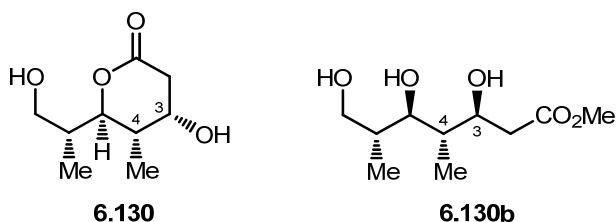
**(±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethylheptanoate (6.126)**



Product 3,4-*anti* **6.126** (15.6 mg, yield = 58%) as a colorless oil was obtained from phenylselenide **6.120** (36.9 mg, 66.4  $\mu$ mol) according to general procedure **K**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** :  $C_{24}H_{32}O_5$  ; **MW** : 400.51 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3494, 3070, 3029, 2965, 2877, 1737, 1454, 1091  $cm^{-1}$  ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36–7.26 (m, 10H), 4.58 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.56 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 4.20 (app t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J$  = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J$  = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 3.44–3.40 (m, 2H), 2.61 (dd,  $J$  = 15.9, 2.7 Hz, 1H), 2.41 (dd,  $J$  = 15.9, 9.8 Hz, 1H), 2.20–2.11 (m, 1H), 2.06–1.98 (m, 1H), 1.09 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.8, 138.7, 138.5, 128.54, 128.49, 127.84, 127.78, 127.75, 127.65, 85.3, 74.9, 73.3, 72.4, 69.8, 51.9, 40.5, 38.8, 37.3, 15.5, 13.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  245.1 (3), 278.2 (3), 304.3 (7), 365.1 (8), 401.2 (20,  $M+H^+$ ), 423.2 (100,  $M+Na^+$ ), 439.2 (5), 500.3 (5), 823.4 (5) ; **HRMS** calcd for  $C_{24}H_{33}O_5$  [ $M+H^+$ ]: 401.2323, found: 401.2315 (−2.0 ppm); calcd for  $C_{24}H_{32}O_5Na$  [ $M+Na^+$ ]: 423.2142, found: 423.2135 (−1.6 ppm).

(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (**6.130**); (±)-(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-Methyl 3,5,7-trihydroxy-4,6-dimethyl heptanoate (**6.130b**)



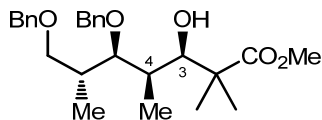
Lactone 3,4-*cis* **6.130** and triol **6.130b** (5.2 mg, yield = 60%) as colorless oils were obtained from bis-benzyl ether **6.126** (16 mg, 0.039 mmol) according to general procedure A, and purification by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5).

**Lactone 6.130.**  $R_f = 0.22$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) ; **Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 188.22 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3392, 2957, 2925, 1714, 1260 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.41 (dd,  $J = 10.2, 2.7$  Hz, 1H), 4.11 (dt,  $J = 6.4, 3.3$  Hz, 1H), 3.79 (dt,  $J = 11.1, 5.7$  Hz, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 2.71 (dd,  $J = 3.7, 1.8$  Hz, 2H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.08–2.00 (m, 1H), 1.72 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 1.47–1.42 (m, 1H), 1.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.0, 80.0, 68.9, 65.5, 36.7, 35.6, 35.2, 12.9, 10.0 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  182.2 (22), 189.1 (5, M+H<sup>+</sup>), 211.1 (100, M+Na<sup>+</sup>), 243.1 (11), 338.3 (11), 360.3 (20), 399.2 (12), 441.3 (6), 457.3 (30), 497.2 (5), 519.2 (26) ; **HRMS** calcd for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 189.1121, found: 189.1121 (–0.1 ppm); calcd for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 211.0941, found: 211.0943 (0.8 ppm).

**Triol 6.130b.**  $R_f = 0.11$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) ; **Formula** : C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> ; **MW** : 220.26 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3505, 3059, 3029, 2961, 2876, 1729, 1453, 1436, 1171 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.43 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.12–4.05 (m, 2H), 3.94 (dt,  $J = 11.0, 3.3$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64–3.58 (m, 2H), 2.81 (dd,  $J = 6.5, 3.6$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 16.5, 2.3$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 16.6, 9.4$  Hz, 1H), 1.94–1.84 (m, 2H), 1.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.9, 81.9, 73.1, 65.5, 52.1, 41.2, 39.3, 36.2, 15.3, 13.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  140.1 (5), 182.2 (17), 211.1 (20), 221.1 (2, M+H<sup>+</sup>), 227.0 (8), 243.1 (100, M+Na<sup>+</sup>), 257.1 (5), 337.1 (15), 365.1 (15), 427.3 (5) ; **HRMS** calcd for C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 221.1384, found:

221.1368 (−2.4 ppm); calcd for C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 243.1203, found: 243.1200 (−1.2 ppm).

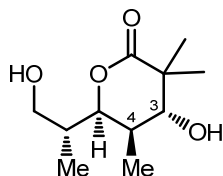
**(±)-(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,2,4,6-tetramethyl heptanoate (6.121)**



Product **6.121** was obtained from crude aldehyde **6.115**<sup>6</sup> (198 mg, 0.607 mmol) using enoxysilane **6.116**<sup>4</sup> and following general procedure **G**. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a ratio >20 : 1 of product 3,4-*syn* (**6.121**) : 3,4-*anti* (**6.122**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to yield unreacted aldehyde **6.115** (99.8 mg, yield = 51%) and product 3,4-*syn* **6.121** (78.5 mg, yield = 30% over 2 steps, 61% brsm) as colorless oils.

**R<sub>f</sub>** = 0.10 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> ; **MW** : 428.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3527, 2974, 2948, 2878, 1731, 1454, 1364, 1256, 1141, 1090 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.25 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.49 (dd, *J* = 7.2, 4.3 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.15–2.04 (m, 1H), 2.04–1.94 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.2, 138.7, 138.6, 128.53, 128.46, 127.82, 127.81, 127.72, 127.66, 86.9, 79.2, 74.8, 73.3, 72.3, 52.0, 46.9, 36.5, 36.2, 23.1, 22.2, 15.6, 8.1 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 321.2 (6), 411.3 (7), 429.3 (100, M+H<sup>+</sup>), 451.2 (91, M+Na<sup>+</sup>), 519.3 (12), 879.5 (5) ; **HRMS** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 429.2636, found: 429.2633 (−0.7 ppm); calcd for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 451.2455, found: 451.2453 (−0.5 ppm).

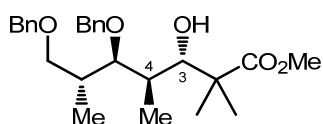
**(±)-(4*R*,5*R*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,3,5-trimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (6.135)**



Lactone 3,4-*trans* **6.135** (33 mg, yield = 85%) as a colorless oil was obtained from bis-benzyl ether **6.121** (78 mg, 0.18 mmol) according to general procedure **A**, and purification by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5).

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) ; **Formula** : C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 216.27 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3401, 2972, 2939, 2884, 1704 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.58 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 3.81–3.72 (m, 2H), 3.66 (bs, 1H), 3.48 (bs, 1H), 2.16–2.07 (m, 2H), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.5, 79.6, 77.1, 65.5, 42.4, 37.5, 36.8, 28.3, 23.1, 13.1, 11.2 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 217.1 (8, M+H<sup>+</sup>), 239.1 (100, M+Na<sup>+</sup>), 316.2 (4), 455.3 (29) ; **HRMS** calcd for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 217.1434, found: 217.1437 (1.4 ppm); calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 239.1254, found: 239.1256 (0.8 ppm).

**(±)-(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-2,2,4,6-tetramethyl heptanoate (6.122)**

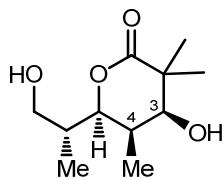


Product **6.122** was obtained from crude aldehyde **6.115**<sup>6</sup> (74.8 mg, 0.229 mmol) using enoxysilane **6.116**<sup>4</sup> and a freshly prepared 1 M solution of TiCl<sub>3</sub>O*i*Pr in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 equiv., 575  $\mu$ L) following general procedure **H**. <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : 10.4 of product 3,4-*syn* (**6.121**) : 3,4-*anti* (**6.122**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20) to yield the major diastereomer 3,4-*anti* **6.122** (86.5 mg, yield = 88% over 2 steps) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** : C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> ; **MW** : 428.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3489, 3027, 2975, 2935, 1727, 1454, 1263 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40–7.27 (m, 10H), 4.61 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59–3.54 (m, 2H), 2.68 (bs, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.91–1.77 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.2, 138.9, 138.8, 128.49, 128.47, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 82.2, 77.4, 73.6, 73.3, 73.0, 51.8, 46.8, 38.4, 36.7,

24.7, 18.5, 15.5, 12.0 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  182.2 (6), 227.0 (8), 321.2 (4), 360.3 (14), 429.3 (19,  $M+H^+$ ), 451.2 (100,  $M+Na^+$ ), 528.3 (12), 541.3 (9) ; **HRMS** calcd for  $C_{26}H_{37}O_5$  [ $M+H^+$ ]: 429.2636, found: 429.2626 (-2.2 ppm); calcd for  $C_{26}H_{36}O_5Na$  [ $M+Na^+$ ]: 451.2455, found: 451.2450 (-1.1 ppm).

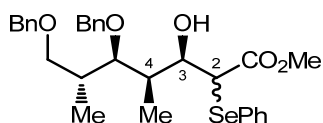
**(±)-(4*S*,5*R*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3,3,5-trimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (6.136)**



Lactone 3,4-*cis* **6.136** (270 mg, quantitative yield) as a colorless oil was obtained from bis-benzyl ether **6.122** (516 mg, 1.20 mmol) according to general procedure **A**, and purification by flash chromatography on silica gel ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 95:5).

**R<sub>f</sub>** = 0.28 ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 95:5) ; **Formula** :  $C_{11}H_{20}O_4$  ; **MW** : 216.27 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3413, 2973, 2936, 2882  $cm^{-1}$  ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.16 (dd,  $J = 10.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 5.6, 4.9$  Hz, 1H), 3.87–3.73 (m, 2H), 3.49 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.27 (qdd,  $J = 7.5, 4.9, 2.5$  Hz, 1H), 2.10–1.95 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s,  $J = 15.5$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.2, 81.0, 76.1, 65.2, 43.7, 36.7, 35.6, 28.6, 22.7, 13.1, 5.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  185.0 (7), 227.0 (25), 239.1 (100,  $M+Na^+$ ), 271.2 (7), 338.3 (11), 360.3 (19), 430.9 (6), 451.2 (11) ; **HRMS** calcd for  $C_{11}H_{21}O_4$  [ $M+H^+$ ]: 217.1434, found: 217.1437 (1.3 ppm); calcd for  $C_{11}H_{20}O_4Na$  [ $M+Na^+$ ]: 239.1254, found: 239.1260 (2.5 ppm).

**(±)-(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethyl-2-(phenylselanyl)heptanoate (6.123a,b)**

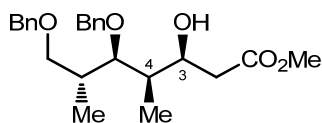


Product **6.123a,b** (333 mg, yield = 97%) was obtained as a pale yellow oil from crude aldehyde **6.115**<sup>6</sup> (203 mg, 0.622 mmol) using enoxysilane **6.104**<sup>4</sup> and following general

procedure **G**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio  $>20 : 1$  of product 3,4-*syn* (**6.123a,b**) : 3,4-*anti* (**6.124a,b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

**6.123a**.  $R_f = 0.25$  (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** :  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Se}$  ; **MW** : 555.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3504, 3061, 3029, 2968, 2879, 1717, 1454, 1089  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69–7.63 (m, 2H), 7.39–7.25 (m, 13H), 4.59 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 7.4, 3.7$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.59–3.53 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52 (bs, 1H), 3.50 (dd,  $J = 9.8, 4.9$  Hz, 1H), 2.17–2.08 (m, 1H), 2.04–1.97 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.6, 138.6, 138.4, 136.0, 129.1, 128.7 (2C), 128.50, 128.46, 127.75, 127.73, 127.72, 127.6, 83.8, 74.1, 73.2, 72.7, 72.2, 52.1, 49.6, 37.8, 36.7, 15.0, 7.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  449.1 (61), 539.2 (17), 557.2 (44,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 579.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 669.2 (8), 1135.3 (35) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Se}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 557.1801, found: 557.1813 (2.3 ppm); calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SeNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 579.1620, found: 579.1637 (2.9 ppm).

**(±)-(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethylheptanoate (6.127)**

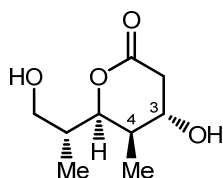


Product 3,4-*syn* **6.127** (129 mg, yield = 54%) as a colorless oil was obtained from phenylselenide **6.123a,b** (333 mg, 0.600 mmol) according to general procedure **K**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

$R_f = 0.18$  (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$  ; **MW** : 400.51 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3512, 3063, 3030, 2965, 2916, 2879, 1736, 1454, 1172, 1091  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41–7.25 (m, 10H), 4.62 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.24 (dt,  $J = 8.6, 3.8$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (dd,  $J = 7.3, 3.6$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 9.0, 5.2$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 9.1, 4.6$  Hz, 1H), 3.25 (bs, 1H), 2.54 (dd,  $J = 15.7, 8.8$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 15.7, 4.2$  Hz, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 1.85–1.77 (m, 1H), 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.00 (d,

$J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 138.5, 138.4, 128.53, 128.47, 127.75 (2C), 127.74, 127.7, 84.0, 74.0, 73.3, 72.3, 71.3, 51.8, 39.7, 39.2, 36.7, 15.0, 7.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  401.2 (16,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 423.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 513.3 (8), 823.4 (30), 913.5 (3) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 401.2323, found: 401.2329 (1.6 ppm); calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 423.2142, found: 423.2144 (0.4 ppm).

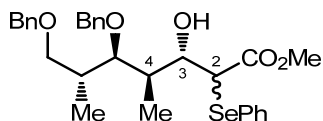
**(±)-(4*S*,5*R*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (6.131)**



Lactone 3,4-*trans* **6.131** (9.2 mg, yield = 72%) as a colorless oil was obtained from bis-benzyl ether **6.127** (27 mg, 0.068 mmol) according to general procedure **A**, and purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5).

$R_f = 0.18$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5) ; **Formula** :  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$  ; **MW** : 188.22 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3380, 2921, 2851, 1717, 1458, 1356, 1244, 1085  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.65 (dd,  $J = 10.6, 2.3$  Hz, 1H), 4.12–4.07 (m, 1H), 3.79 (app d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 2.80 (dd,  $J = 18.3, 5.3$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 18.3, 2.2$  Hz, 1H), 2.11 (bs, 1H), 2.08–1.94 (m, 3H), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 80.0, 68.9, 65.5, 36.7, 35.6, 35.2, 12.9, 10.0 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  211.1 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 239.1 (4), 360.3 (14), 399.2 (8), 498.9 (3), 566.9 (3) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 211.0941, found: 211.0943 (1.0 ppm).

**(±)-(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethyl-2-(phenylselanyl)heptanoate (6.124a,b)**



Products **6.124a** and **6.124b** were obtained from crude aldehyde **6.115**<sup>6</sup> (78.4 mg, 0.240 mmol) using enoxysilane **6.104**<sup>4</sup> and a freshly prepared 1 M solution of  $\text{TiCl}_3\text{O}i\text{Pr}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 equiv., 600  $\mu\text{L}$ ) following general procedure **H** at a temperature of

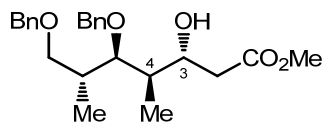
-40 °C.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 1 : 8.7 of product 3,4-*syn* (**6.123a,b**) : 3,4-*anti* (**6.124a,b**) and a mixture ~3 : 1 of C2-phenylselenides **6.124a** and **6.124b**. The two major diastereoisomers were separated by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20) to yield products **6.124a** and **6.124b** (97.5 mg, combined yield = 73%) as pale yellow oils.

**6.124a.**  $R_f$  = 0.27 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Se}$  ; **MW** : 555.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3516, 3059, 3022, 2968, 2850, 1712  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67–7.62 (m, 2H), 7.40–7.21 (m, 13H), 4.66 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 3.99–3.90 (m, 2H), 3.82 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (dd,  $J$  = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 3.59–3.53 (m, 1H), 3.52 (dd,  $J$  = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 2.31–2.15 (m, 1H), 2.10–1.95 (m, 1H), 1.03 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.4, 139.4, 138.9, 135.6, 129.3, 128.6 (2C), 128.44, 128.39, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 78.9, 74.4, 73.2, 73.0, 72.1, 52.4, 49.6, 38.4, 37.3, 14.9, 9.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  182.2 (7), 227.0 (23), 337.1 (24), 365.1 (30), 457.3 (6), 557.2 (2,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 579.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 669.2 (5) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Se}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 557.1801, found: 557.1789 (-2.0 ppm); calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SeNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 579.1620, found: 579.1622 (0.2 ppm).

**6.124b.**  $R_f$  = 0.26 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Se}$  ; **MW** : 555.56 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3510, 3053, 3021, 2979, 2931, 2855, 1710, 1339  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69–7.55 (m, 2H), 7.35–7.20 (m, 13H), 4.64 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.48 (s,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 3.95–3.86 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 3.55–3.49 (m, 1H), 2.09–1.93 (m, 1H), 1.93–1.80 (m, 1H), 0.95 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 139.0, 138.8, 135.3, 129.3, 128.64, 128.63, 128.58, 128.46, 127.8, 127.7, 127.62, 127.55, 79.4, 75.2, 74.3, 73.3, 72.7, 52.3, 47.8, 39.3, 37.1, 14.8, 10.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (7), 457.3 (4), 505.2 (16), 539.2 (6), 557.2 (3,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 579.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 595.1 (7), 669.2 (11) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Se}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 557.1801, found: 557.1793 (-1.4 ppm); calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SeNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 579.1620, found: 579.1623 (0.4 ppm).



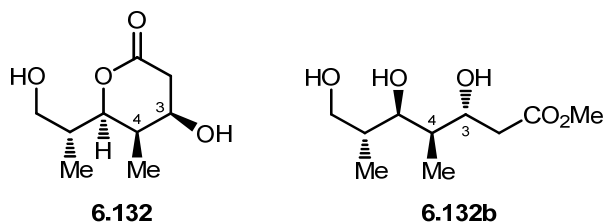
(±)-(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-Methyl 5,7-bis(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethylheptanoate  
(6.128)



Product 3,4-*anti* **6.128** (41.5 mg, yield = 96%) as a colorless oil was obtained from a mixture of phenylselenides **6.124a,b** (60.1 mg, 0.108 mmol) according to general procedure **K**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

$R_f$  = 0.22 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> ; **MW** : 400.51 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3521, 3030, 2969, 2914, 2855, 1728, 1453 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40–7.27 (m, 10H), 4.65 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.98–3.90 (m, 1H), 3.86 (dd,  $J$  = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (dd,  $J$  = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J$  = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 3.23 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J$  = 16.4, 2.8 Hz, 1H), 2.40 (dd,  $J$  = 16.4, 9.1 Hz, 1H), 2.10–1.95 (m, 1H), 1.85–1.70 (m, 1H), 0.98 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.9, 139.2, 138.8, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 79.5, 74.2, 73.2, 72.9, 70.1, 51.9, 40.3, 39.4, 37.0, 14.9, 10.1 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  182.2 (6), 270.2 (5), 337.1 (21), 365.1 (27), 401.2 (12, M+H<sup>+</sup>), 423.2 (100, M+Na<sup>+</sup>), 513.3 (6) ; **HRMS** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 401.2323, found: 401.2319 (−0.9 ppm); calcd for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 423.2142, found: 423.2142 (0.1 ppm).

(±)-(4*R*,5*R*,6*R*)-4-Hydroxy-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (6.132); (±)-(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-Methyl 3,5,7-trihydroxy-4,6-dimethyl heptanoate (6.132b)

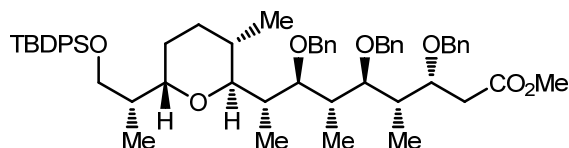


Lactone 3,4-*cis* **6.132** and triol **6.132b** (ratio 1 : 2.7) as colorless oils were obtained from bis-benzyl ether **6.128** (14 mg, 0.033 mmol) according to general procedure **A**, and purification by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5).

**Lactone 6.132.**  $R_f = 0.27$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) ; **Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 188.22 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3376, 2914, 1707, 1241 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.28–4.21 (m, 1H), 4.13 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H), 3.86–3.79 (m, 1H), 3.78–3.68 (m, 2H), 2.89 (dd,  $J = 18.4, 7.0$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 18.4, 10.6$  Hz, 1H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.05–1.96 (m, 1H), 0.98 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm. *One signal missing (OH) presumably due to proton exchange in CDCl<sub>3</sub>* ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.7, 82.2, 67.5, 65.2, 36.8, 35.4, 34.7, 12.9, 3.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  171.1 (7), 182.2 (38), 189.1 (3, M+H<sup>+</sup>), 206.1 (3, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 211.1 (53, M+Na<sup>+</sup>), 206.1 (3), 243.1 (15), 252.2 (12), 338.3 (100), 360.3 (55), 457.3 (23), 675.7 (13) ; **HRMS** calcd for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 189.1121, found: 189.1123 (1.1 ppm); calcd for C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 206.1387, found: 206.1389 (1.2 ppm); calcd for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 211.0941, found: 211.0946 (2.3 ppm).

**Triol 6.132b.**  $R_f = 0.11$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) ; **Formula** : C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> ; **MW** : 220.26 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3387, 2973, 2914, 1733 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.10 (ddd,  $J = 10.4, 7.3, 4.0$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72–3.66 (m, 3H), 3.58 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.12 (bs, 1H), 2.68 (dd,  $J = 16.4, 10.0$  Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J = 16.4, 3.0$  Hz, 1H), 1.95–1.86 (m, 1H), 1.65–1.58 (m, 1H), 1.06 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.74 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.0, 72.6, 69.51, 69.49, 52.1, 39.6, 38.8, 37.3, 13.4, 10.6 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  182.2 (5), 221.1 (6, M+H<sup>+</sup>), 243.1 (100, M+Na<sup>+</sup>), 269.1 (3), 365.1 (4), 457.3 (9) ; **HRMS** calcd for C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 221.1384, found: 221.1382 (–0.9 ppm); calcd for C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 243.1203, found: 243.1201 (–0.6 ppm).

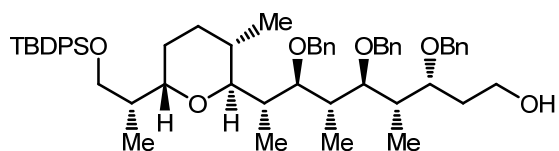
**(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-Methyl 3,5,7-tris(benzyloxy)-8-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4,6-dimethylnonanoate (6.137)**



Benzylated product **6.137** (451 mg, yield = 92%) as a colorless oil was obtained from primary alcohol **6.91a** (443 mg, 0.538 mmol) according to general procedure **E**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

$R_f$  = 0.29 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>58</sub>H<sub>76</sub>O<sub>7</sub>Si ; **MW** : 913.31 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3069, 3029, 2954, 2929, 2857, 1737, 1496, 1454, 1428, 1378, 1361, 1112, 1066, 1028 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67–7.61 (m, 4H), 7.41–7.32 (m, 8H), 7.26–7.17 (m, 13H), 4.61 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.28 (ddd,  $J$  = 7.7, 5.5, 2.3 Hz, 1H), 3.70–3.57 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.47 (app t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.42 (app t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J$  = 15.0, 7.4 Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J$  = 15.1, 5.5 Hz, 1H), 2.34–2.27 (m, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.90–1.83 (m, 1H), 1.77–1.68 (m, 1H), 1.67–1.59 (m, 1H), 1.54–1.47 (m, 1H), 1.44–1.36 (m, 1H), 1.31–1.23 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.02 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.7, 139.44, 139.41, 139.2, 135.9 (2C), 134.16, 134.14, 129.63, 129.61, 128.30, 128.27, 128.25, 127.70, 127.68, 127.49, 127.44, 127.31, 127.24, 127.21, 127.17, 84.2, 83.4, 77.7, 76.3, 73.5, 73.2, 72.2, 70.8, 65.9, 51.7, 40.8, 39.0, 38.5, 38.0, 36.6, 29.4, 27.1, 26.3, 23.7, 19.5, 18.5, 15.5, 13.2, 12.4, 12.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (24), 338.3 (50), 408.3 (15), 675.7 (8), 913.5 (19, M+H<sup>+</sup>), 930.6 (5, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 935.5 (100, M+Na<sup>+</sup>), 1012.6 (13) ; **HRMS** calcd for C<sub>58</sub>H<sub>77</sub>O<sub>7</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 913.5433, found: 913.5409 (–2.6 ppm); calcd for C<sub>58</sub>H<sub>80</sub>O<sub>7</sub>NSi [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 930.5699, found: 930.5671 (–2.9 ppm); calcd for C<sub>58</sub>H<sub>76</sub>O<sub>7</sub>NaSi [M+Na<sup>+</sup>]: 935.5253, found: 935.5234 (–2.0 ppm).

**(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-3,5,7-tris(Benzyloxy)-8-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4,6-dimethylnonan-1-ol (6.138)**

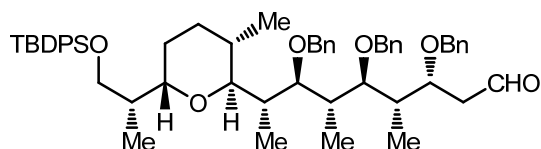


Alcohol **6.138** (879 mg, yield = 98%) as a colorless oil was obtained from ester **6.137** (934 mg, 1.02 mmol) according to general procedure **F**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 75:25).

$R_f$  = 0.14 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** : C<sub>57</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>Si ; **MW** : 885.30 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3435, 3067, 3030, 2958, 2930, 2857, 1496, 1454, 1428, 1378, 1111, 1091,

1066, 1028  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68–7.61 (m, 4H), 7.41–7.32 (m, 7H), 7.26–7.18 (m, 14H), 4.62 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 7.7, 6.0, 2.6$  Hz, 1H), 3.72–3.52 (m, 7H), 3.49 (app t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.43 (app t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 2.35–2.27 (m, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.84–1.79 (m, 1H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.54–1.49 (m, 1H), 1.47–1.38 (m, 1H), 1.34–1.24 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.5, 139.3, 139.2, 135.88, 135.87, 134.16, 134.15, 129.63, 129.60, 128.42, 128.33, 128.28, 127.70, 127.68, 127.66, 127.62, 127.5, 127.3, 127.22, 127.18, 84.4, 83.4, 77.8, 77.6, 73.5, 73.1, 72.1, 70.9, 65.9, 60.9, 40.5, 38.4, 37.9, 36.7, 36.0, 29.5, 27.1, 26.4, 23.8, 19.5, 18.5, 15.6, 13.3, 12.6, 12.3 ppm; **MS (ESI)**  $m/z$  192.8 (9), 228.2 (7), 338.3 (100), 360.3 (73), 408.3 (18), 675.7 (18), 697.7 (8), 885.5 (26,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 902.6 (7,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 907.5 (88,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 997.6 (11); **HRMS** calcd for  $\text{C}_{57}\text{H}_{77}\text{O}_6\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 885.5484, found: 885.5464 (–2.2 ppm); calcd for  $\text{C}_{57}\text{H}_{80}\text{O}_6\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 902.5749, found: 902.5730 (–2.2 ppm); calcd for  $\text{C}_{57}\text{H}_{76}\text{O}_6\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 907.5303, found: 907.5293 (–1.2 ppm).

**(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-3,5,7-tris(Benzyloxy)-8-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4,6-dimethylnonanal (6.139)**



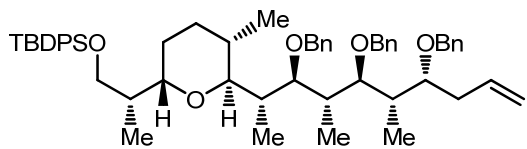
Aldehyde **6.139** as a colorless oil was obtained from alcohol **6.138** (857 mg, 0.968 mmol) according to general procedure **D**, and was used as crude without purification.

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (hexanes/EtOAc, 80:20); **Formula**:  $\text{C}_{57}\text{H}_{74}\text{O}_6\text{Si}$ ; **MW**: 883.28 g/mol;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.65 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.67–7.61 (m, 4H), 7.41–7.32 (m, 7H), 7.26–7.15 (m, 14H), 4.63 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.34–4.29 (m, 1H), 3.71–3.59 (m, 4H), 3.48 (dd,  $J = 6.5, 5.2$  Hz, 1H),

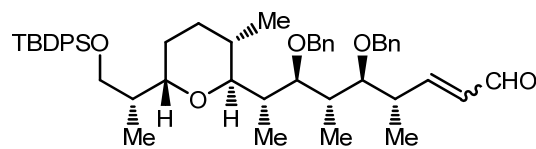
3.42 (app t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 2.71 (ddd,  $J = 16.3, 7.3, 2.5$  Hz, 1H), 2.45 (ddd,  $J = 16.3, 5.1, 1.9$  Hz, 1H), 2.37–2.29 (m, 1H), 2.28–2.20 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.79–1.71 (m, 1H), 1.71–1.62 (m, 1H), 1.53–1.48 (m, 1H), 1.44–1.36 (m, 1H), 1.33–1.27 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.8, 139.30, 139.28, 138.83, 135.87, 135.86, 134.15, 134.13, 129.64, 129.61, 128.39, 128.37, 128.29, 127.70, 127.68, 127.54, 127.50, 127.47, 127.36, 127.32, 127.27, 84.3, 83.5, 77.8, 74.3, 73.5, 73.3, 72.0, 70.7, 65.8, 48.4, 41.3, 38.7, 38.0, 36.4, 29.9, 29.3, 27.1, 26.2, 23.6, 19.5, 18.5, 15.6, 13.2, 12.5 ppm.

**(+)-tert-Butyl-((R)-2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2S,3S,4S,5S,6S,7R)-3,5,7-tris(benzyloxy)-4,6-dimethyldec-9-en-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propoxy)diphenylsilane (6.140)**

**(4S,5S,6S,7S,8S)-5,7-bis(Benzyloxy)-8-((2S,3S,6S)-6-((R)-1-((tert-butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4,6-dimethylnon-2-enal (6.140b)**



6.140



6.140b

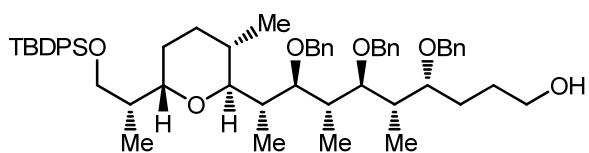
To a cooled ( $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) solution of methyltriphenylphosphonium bromide (3.1 equiv., 1.08 g) in dry THF (0.1 M, 10.0 mL) was added a 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes (3 equiv., 1.17 mL), and the mixture was stirred for 40 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . To the mixture was added a solution of crude aldehyde **6.139** (863 mg, 0.977 mmol) in dry THF (0.1 M, 10.0 mL) and the mixture was stirred at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for 18 h or until starting material was completely consumed, as verified by TLC (hexanes/EtOAc, 80:20). Reaction mixture was then treated dropwise with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were washed with a saturated brine solution, then dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5) to yield homoallylic product **6.140** (661 mg, yield = 78% over 2 steps) and some elimination product **6.140b** (92.1 mg, yield = 12% over 2 steps) as a pale yellow oils.

**Homoallyl product 6.140.**  $R_f = 0.40$  (hexanes/EtOAc, 95:5) ;  $[\alpha]_D +4.6$  ( $c$  0.50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **Formula** :  $\text{C}_{58}\text{H}_{76}\text{O}_5\text{Si}$  ; **MW** : 881.31 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3068, 3029, 2959, 2929, 2857, 1495, 1454, 1427, 1111, 1092, 1067, 1028  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57–7.51 (m, 4H), 7.32–7.21 (m, 8H), 7.15–7.08 (m, 13H), 5.61 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 7.1$  Hz, 1H), 4.88 (ddd,  $J = 13.7, 11.1, 1.1$  Hz, 2H), 4.46 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.72–3.67 (m, 1H), 3.60–3.48 (m, 4H), 3.37 (dd,  $J = 6.6, 5.1$  Hz, 1H), 3.34 (app t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 2.38–2.30 (m, 1H), 2.28–2.19 (m, 1H), 2.16–2.06 (m, 2H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.69–1.61 (m, 1H), 1.59–1.50 (m, 1H), 1.43–1.36 (m, 1H), 1.32–1.17 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.77 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.64, 139.58, 139.50, 135.87, 135.86, 135.7, 134.2, 134.0, 129.61, 129.58, 128.30, 128.24, 128.21, 127.69, 127.67, 127.46, 127.42, 127.23, 127.21, 127.15, 127.12, 116.8, 84.0, 83.2, 78.5, 78.0, 73.2, 73.1, 71.5, 70.7, 65.9, 39.6, 38.8, 38.2, 37.1, 36.4, 30.5, 29.3, 27.1, 26.2, 19.5, 18.5, 15.3, 13.2, 12.5, 11.6 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  192.8 (6), 228.2 (9), 338.3 (61), 411.4 (7), 675.7 (13), 881.5 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 898.6 (8,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 903.5 (5,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 971.6 (6), 988.6 (5) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{77}\text{O}_5\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 881.5535, found: 881.5529 (–0.7 ppm); calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{80}\text{O}_5\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 898.5800, found: 898.5782 (–2.0 ppm); calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{76}\text{O}_5\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 903.5354, found: 903.5337 (–1.9 ppm).

**Elimination product 6.140b.**  $R_f = 0.22$  (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **Formula** :  $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{O}_5\text{Si}$  ; **MW** : 775.14 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3068, 3031, 2960, 2929, 2857, 1691, 1496, 1455, 1428, 1380, 1361, 1111, 1091, 1067, 1028  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.49 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.67–7.61 (m, 4H), 7.42–7.27 (m, 14H), 7.20–7.16 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J = 15.8, 8.8$  Hz, 1H), 5.97 (dd,  $J = 15.8, 7.9$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.74–3.68 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J = 9.5, 3.8$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 6.9, 1.9$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 7.9, 3.1$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 8.4, 3.1$  Hz, 1H), 2.89–2.81 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.63–1.51 (m, 5H), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $2 \times 3\text{H}$ ), 0.84 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.67 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.6, 162.1, 139.3, 139.0, 135.89, 135.85,

134.12, 134.06, 132.4, 129.64, 129.61, 128.4, 128.3, 127.73, 127.68, 127.45, 127.37, 127.24, 127.19, 85.1, 83.5, 76.2, 74.7, 73.2, 72.0, 65.9, 40.3, 38.0, 37.8, 36.4, 30.4, 27.3, 27.1, 25.1, 19.5, 19.0, 18.4, 15.7, 13.7, 11.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  193.7 (10), 360.3 (21), 557.4 (9), 775.5 (30,  $M+H^+$ ), 792.5 (33,  $M+NH_4^+$ ), 797.5 (100,  $M+Na^+$ ), 843.5 (14), 920.6 (6) ; **HRMS** calcd for  $C_{50}H_{67}O_5Si$  [ $M+H^+$ ]: 775.4752, found: 775.4734 (-2.4 ppm); calcd for  $C_{50}H_{70}O_5NSi$  [ $M+NH_4^+$ ]: 792.5018, found: 792.4999 (-2.3 ppm); calcd for  $C_{50}H_{66}O_5NaSi$  [ $M+Na^+$ ]: 797.4572, found: 797.4558 (-1.7 ppm).

**(+)-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-4,6,8-tris(Benzyloxy)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyl diphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethyl decan-1-ol (6.141)**

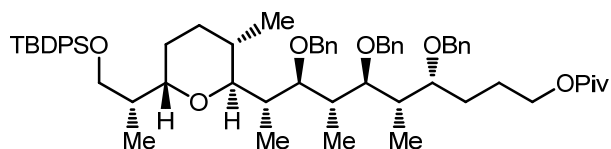


To a cooled (0 °C) solution of homoallylic product **6.140** (11.5 mg, 13.0  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (0.1 M, 13  $\mu\text{L}$ ) was added dropwise a 0.5 M solution of 9-BBN in THF (3 equiv., 78  $\mu\text{L}$ ), turning the pale yellow solution to colorless. After stirring for 6 h at 0 °C, the reaction mixture was treated successively at 0 °C with MeOH (40  $\mu\text{L}$ ), a 3 M solution of NaOH (25  $\mu\text{L}$ ) and a 35% wt. solution of  $H_2O_2$  in water (15  $\mu\text{L}$ ). The mixture was stirred and allowed to warm overnight from 0 °C to r.t. before addition of a saturated brine solution and dilution with  $Et_2O$  (1 mL). The aqueous layer was then extracted with  $Et_2O$  (3 $\times$ ), and the combined organic fractions were dried ( $MgSO_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/ $EtOAc$ , 95:5) to yield product **6.141** (12.8 mg, quantitative yield) as a colorless oil. *Note*: Reaction was repeated on a larger scale of homoallylic olefin **6.140** (150–200 mg) with similar results.

**$R_f$**  = 0.20 (hexanes/ $EtOAc$ , 80:20) ;  **$[\alpha]_D$**  +0.9 ( $c$  1.28,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{58}H_{78}O_6Si$  ; **MW** : 899.32 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3408, 3066, 3029, 2929, 2857, 1496, 1454, 1426, 1378, 1111, 1091, 1066, 1028  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.67–7.61 (m, 4H), 7.42–7.31 (m, 7H), 7.27–7.18 (m, 14H), 4.59 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.35

(d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.71–3.64 (m, 3H), 3.64–3.58 (m, 2H), 3.53–3.42 (m, 5H), 2.39–2.29 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 1H), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.90–1.82 (m, 1H), 1.82–1.74 (m, 1H), 1.71–1.62 (m, 2H), 1.51–1.35 (m, 4H), 1.34–1.25 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.00 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.62, 139.60, 139.58, 135.88, 135.87, 134.23, 134.22, 129.63, 129.60, 128.33, 128.30, 128.24, 127.70, 127.68, 127.49, 127.48, 127.29, 127.24, 127.16, 127.11, 84.2, 83.8, 78.8, 78.0, 77.4, 73.3, 71.6, 70.8, 65.9, 63.2, 40.0, 39.0, 38.1, 36.5, 35.0, 29.4, 28.9, 27.6, 27.1, 22.9, 19.5, 18.5, 15.8, 13.2, 12.7, 11.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  195.1 (13), 338.3 (9), 791.5 (5), 899.6 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 916.6 (14,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 921.5 (57,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{79}\text{O}_6\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 899.5640, found: 899.5654 (1.5 ppm); calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{82}\text{O}_6\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 916.5906, found: 916.5896 (–1.0 ppm); calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{78}\text{O}_6\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 921.5460, found: 921.5465 (0.6 ppm).

**(+)-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-4,6,8-tris(Benzyloxy)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyl diphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethyl decyl pivalate (6.142)**



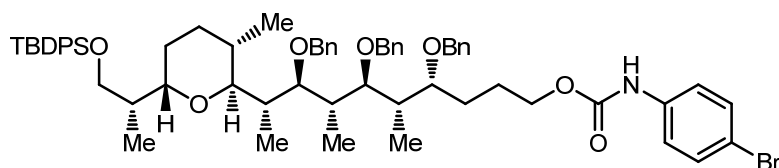
To a cooled (0 °C) solution of alcohol **6.141** (468 mg, 0.520 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M, 2.60 mL) was added successively pyridine (5 equiv., 210  $\mu\text{L}$ ) and pivaloyl chloride (2.5 equiv., 160  $\mu\text{L}$ ). After stirring for 18 h at r.t., the opaque white mixture was treated with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and concentrated *in vacuo*. The resulting white paste was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 $\times$ ), and the combined organic fractions were washed with a saturated brine solution, then dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10) to yield product **6.142** (461 mg, yield = 90%) as a colorless oil.

$R_f = 0.36$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 90:10) ;  $[\alpha]_D +1.4$  ( $c$  1.60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **Formula** :  $\text{C}_{63}\text{H}_{86}\text{O}_7\text{Si}$  ; **MW** : 983.44 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3068, 3029, 2958, 2930, 2857, 1727, 1454, 1428, 1363, 1284, 1155, 1111, 1067, 1028  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67–7.62 (m,



5H), 7.41–7.32 (m, 7H), 7.25–7.20 (m, 13H), 4.59 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.98–3.91 (m, 2H), 3.72–3.58 (m, 5H), 3.51–3.43 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 1H), 2.24–2.17 (m, 1H), 1.96–1.89 (m, 1H), 1.89–1.82 (m, 1H), 1.82–1.75 (m, 1H), 1.71–1.62 (m, 2H), 1.53–1.43 (m, 4H), 1.39–1.27 (m, 2H), 1.18 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.7, 139.55, 139.54, 139.4, 135.88, 135.87, 134.16 (2C), 129.62, 129.59, 128.32, 128.30, 128.24, 127.69, 127.67, 127.5, 127.4, 127.27, 127.23, 127.17, 127.16, 84.0, 83.4, 78.6, 78.1, 73.2, 73.1, 71.5, 70.6, 65.8, 64.5, 39.9, 39.0, 38.8, 38.1, 36.3, 30.1, 29.9, 29.2, 28.8, 27.4, 27.1, 23.4, 19.5, 18.5, 15.5, 13.1, 12.6, 11.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  195.1 (8), 338.3 (16), 983.6 (100,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 1000.6 (41,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 1005.6 (20,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 1082.7 (36) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{63}\text{H}_{87}\text{O}_7\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 983.6216, found: 983.6208 (–0.7 ppm); calcd for  $\text{C}_{63}\text{H}_{90}\text{O}_7\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 1000.6481, found: 1000.6463 (–1.8 ppm); calcd for  $\text{C}_{63}\text{H}_{86}\text{O}_7\text{NaSi}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 1005.6035, found: 1005.6016 (–1.9 ppm).

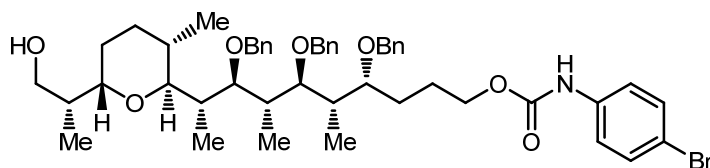
**(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-4,6,8-tris(Benzyloxy)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethyldecyl (4-bromophenyl)carbamate (6.144)**



To a cooled (0 °C) solution of alcohol **6.141** (10.8 mg, 12.0  $\mu\text{mol}$ ) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.03 M, 400  $\mu\text{L}$ ) was added successively  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.5 equiv., 2.5  $\mu\text{L}$ ) and *p*-bromophenyl isocyanate **6.143** (1.5 equiv., 3.5 mg). After stirring for 18 h at 0 °C, the reaction mixture was treated with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was then extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 $\times$ ), and the combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 85:15) to yield product **6.144** (9.3 mg, yield = 71%) as a pale yellow oil.

$R_f$  = 0.37 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>65</sub>H<sub>82</sub>BrNO<sub>7</sub>Si ; **MW** : 1097.34 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3327, 3067, 3030, 2957, 2929, 2857, 1736, 1594, 1520, 1492, 1454, 1428, 1399, 1307, 1216, 1067 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67–7.62 (m, 4H), 7.41–7.32 (m, 10H), 7.25–7.12 (m, 15H), 6.68 (bs, 1H), 4.58 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.34 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.12 (dt,  $J$  = 10.5, 5.8 Hz, 1H), 4.02 (dt,  $J$  = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.77–3.73 (m, 1H), 3.72–3.57 (m, 3H), 3.48 (dd,  $J$  = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.28–2.20 (m, 1H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.88–1.82 (m, 1H), 1.82–1.71 (m, 1H), 1.69–1.61 (m, 1H), 1.56–1.47 (m, 4H), 1.40–1.26 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.00 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.97 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.4, 139.5, 139.4, 139.2, 137.3, 135.9 (2C), 134.14, 134.13, 132.0, 129.63, 129.59, 128.38, 128.35, 128.25, 127.8, 127.68, 127.67, 127.5, 127.4, 127.3, 127.19, 127.16, 120.14, 115.8, 83.8, 83.4, 78.6, 78.1, 73.3, 73.0, 71.5, 70.4, 68.1, 65.8, 39.7, 39.2, 38.2, 36.1, 29.9, 29.3, 29.1, 27.1, 25.9, 25.6, 23.3, 19.5, 18.5, 13.1, 12.5, 11.6 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  228.2 (11), 338.3 (72), 371.1 (21), 485.4 (34), 518.4 (18), 594.9 (6), 675.7 (5), 1096.5 (65, M+H<sup>+</sup>), 1113.5 (88, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 1115.5 (100), 1197.6 (21) ; **HRMS** calcd for C<sub>65</sub>H<sub>83</sub>BrNO<sub>7</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 1096.5117, found: 1096.5119 (0.2 ppm); calcd for C<sub>65</sub>H<sub>86</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 1113.5382, found: 1113.5389 (0.6 ppm).

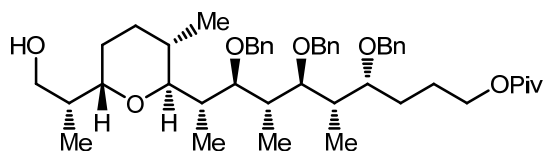
**(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-4,6,8-tris(Benzyloxy)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethyldecyl (4-bromophenyl) carbamate (6.145)**



Primary alcohol **6.145** (11.4 mg, quantitative yield) as a colorless oil was obtained from TBDPS ether **6.144** (9.3 mg, 0.085 mmol) following the typical procedure used to prepare **6.85**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 75:25).

$R_f = 0.25$  (hexanes/EtOAc, 75:25) ; **Formula** :  $C_{49}H_{64}BrNO_7$  ; **MW** : 858.94 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3435, 3312, 3062, 3030, 2928, 2874, 1732, 1595, 1534, 1492, 1454, 1399, 1307, 1220, 1074  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39–7.13 (m, 19H), 6.86 (bs, 1H), 4.63 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.14 (dt,  $J = 11.1, 5.8$  Hz, 1H), 4.02 (dt,  $J = 10.0, 5.6$  Hz, 1H), 3.86–3.82 (m, 1H), 3.72 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 3.61 (app t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.57–3.45 (m, 5H), 2.37–2.27 (m, 2H), 2.01–1.94 (m, 1H), 1.94–1.87 (m, 1H), 1.83–1.72 (m, 2H), 1.71–1.49 (m, 6H), 1.40–1.32 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.78 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  153.5, 139.5, 139.23, 139.22, 137.3, 132.0 (2C), 128.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.6, 127.34, 127.31, 127.28, 120.2, 115.8, 84.2, 83.2, 78.5, 77.6, 76.6, 73.5, 73.2, 71.3, 68.3, 65.8, 39.8, 38.4, 37.9, 35.6, 29.7, 29.1, 25.8, 25.7, 25.5, 18.7, 14.5, 14.1, 13.2, 11.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  193.0 (6), 360.3 (5), 858.4 (20,  $M+H^+$ ), 880.4 (100,  $M+Na^+$ ), 882.4 (97), 959.5 (8) ; **HRMS** calcd for  $C_{49}H_{65}BrNO_7$  [ $M+H^+$ ]: 858.3939, found: 858.3944 (0.6 ppm); calcd for  $C_{49}H_{64}BrNO_7Na$  [ $M+Na^+$ ]: 880.3758, found: 880.3771 (1.5 ppm).

**(–)-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-4,6,8-tris(Benzyloxy)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethyldecyl pivalate (6.146)**

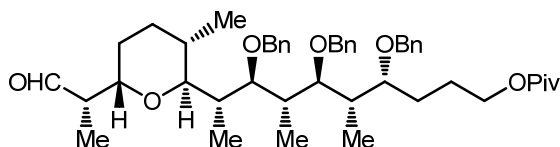


Primary alcohol **6.146** (9.4 mg, yield = 97%) as a colorless oil was obtained from TBDPS ether **6.142** (16 mg) following the typical procedure used to prepare **6.85**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15). *Note*: Reaction was repeated on a larger scale of TBDPS ether **6.142** (203 mg, 0.206 mmol) with similar results.

$R_f = 0.17$  (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D -8.0$  ( $c$  0.70,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{47}H_{68}O_7$  ; **MW** : 745.04 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3435, 2957, 2928, 2873, 1727, 1455, 1376, 1284, 1157, 1090, 1067  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.32–7.19 (m, 15H), 4.64 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.44 (d,

$J = 11.8$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.99–3.91 (m, 2H), 3.76–3.72 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J = 8.4, 2.9$  Hz, 1H), 3.63–3.59 (m, 1H), 3.56–3.52 (m, 3H), 3.50–3.44 (m, 1H), 3.38–3.34 (m, 1H), 2.36–2.27 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 1H), 1.72–1.64 (m, 2H), 1.62–1.55 (m, 2H), 1.52–1.43 (m, 3H), 1.40–1.32 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.78 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.7, 139.55, 139.54, 139.4, 128.35, 128.33, 128.32, 127.64, 127.61, 127.34, 127.31, 127.28, 127.27, 84.2, 78.4, 77.8, 77.4, 76.6, 73.5, 72.9, 71.4, 68.4, 64.5, 39.9, 38.9, 38.3, 38.1, 35.6, 29.9, 29.6, 28.3, 27.4, 25.8, 25.5, 25.4, 18.7, 14.0, 13.3, 11.2 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  338.3 (12), 360.3 (8), 745.5 (47,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 762.5 (5,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 767.5 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 790.6 (50), 844.6 (8), 857.5 (13), 880.6 (6) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{69}\text{O}_7$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 745.5038, found: 745.5034 (–0.5 ppm); calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{N}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 762.5303, found: 762.5291 (–1.6 ppm); calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{O}_7\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 767.4857, found: 767.4866 (1.2 ppm).

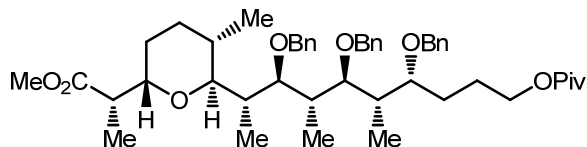
**(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-4,6,8-tris(Benzyloxy)-5,7-dimethyl-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-3-methyl-6-((*S*)-1-oxopropan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)decyl pivalate (6.147)**



Aldehyde **6.147** as a colorless oil was obtained from alcohol **6.146** (30 mg, 0.040 mmol) according to general procedure **D**, and was used as crude without purification.

$R_f = 0.24$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** :  $\text{C}_{47}\text{H}_{66}\text{O}_7$  ; **MW** : 743.02 g/mol ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.74 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.34–7.21 (m, 15H), 4.62 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.00–3.95 (m, 2H), 3.87–3.81 (m, 1H), 3.73–3.69 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J = 7.0, 4.7$  Hz, 1H), 3.59 (app t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 6.6, 5.4$  Hz, 1H), 2.62–2.53 (m, 1H), 2.33–2.23 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.75–1.66 (m, 2H), 1.55–1.37 (m, 6H), 1.20 (s, 9H), 1.04 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm.

**(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-4,6,8-tris(Benzyloxy)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethyldecyl pivalate (6.148)**



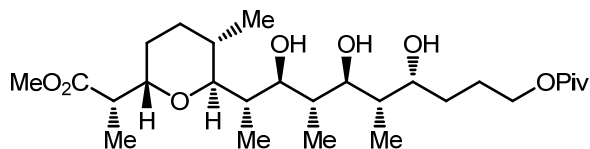
Crude aldehyde **6.147** (0.040 mmol) was solubilized in *tert*-butyl alcohol (0.05 M, 0.80 mL) and a 2 M solution of 2-methyl-2-butene in THF (40 equiv., 0.80 mL). To the mixture was added dropwise (over 5 min) a solution of NaClO<sub>2</sub> (2 equiv., 10 mg) and NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (8 equiv., 45 mg) solubilized in deionized water (0.40 mL). After stirring for 18 h at r.t., the resulting pale yellow mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with H<sub>2</sub>O (1 mL) and Et<sub>2</sub>O (3 mL). The aqueous layer was acidified to pH 3 with a 6 N aqueous solution of HCl (few drops) and was extracted with Et<sub>2</sub>O (3×). The combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and then concentrated *in vacuo* to yield the carboxylic acid used as crude in the next step.

The crude carboxylic acid was solubilized in a mixture of MeOH and toluene (2 : 3, 0.1 M, 0.40 mL). The mixture was treated dropwise with a 2 M solution of trimethylsilyldiazomethane in Et<sub>2</sub>O (2 equiv., 40 μL). After stirring for 2 h at r.t., the resulting pale yellow mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15) to yield product **6.148** (31 mg, quantitative yield) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>48</sub>H<sub>68</sub>O<sub>8</sub> ; **MW** : 773.05 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2954, 2931, 2873, 1729, 1496, 1455, 1376, 1284, 1160, 1091, 1067 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33–7.19 (m, 15H), 4.65 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.96–3.92 (m, 2H), 3.78–3.73 (m, 1H), 3.72–3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.66–3.62 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 2.62–2.54 (m, 1H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.28–2.20 (m, 1H), 1.96–1.89 (m, 1H), 1.89–1.82 (m, 1H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.52–1.41 (m, 5H), 1.39–1.33 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.7, 176.1, 139.54, 139.53, 139.49, 128.33, 128.32, 128.29, 127.5, 127.4,

127.27, 127.26, 127.23, 127.22, 83.7, 83.4, 78.9, 78.5, 77.4, 72.9, 71.9, 71.4, 64.5, 51.8, 44.9, 39.9, 38.9, 38.2, 36.0, 29.9, 28.7, 28.5, 27.4, 25.5, 25.3, 23.6, 18.5, 13.6, 12.7, 11.4 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (10), 301.1 (5), 773.5 (10,  $M+H^+$ ), 790.5 (2,  $M+NH_4^+$ ), 795.5 (100,  $M+Na^+$ ), 796.5 (55), 885.5 (14) ; **HRMS** calcd for  $C_{48}H_{69}O_8$  [ $M+H^+$ ]: 773.4987, found: 773.4967 (-2.5 ppm); calcd for  $C_{48}H_{72}O_8N$  [ $M+NH_4^+$ ]: 790.5252, found: 790.5232 (-2.6 ppm); calcd for  $C_{48}H_{68}O_8Na$  [ $M+Na^+$ ]: 795.4806, found: 795.4804 (-0.4 ppm).

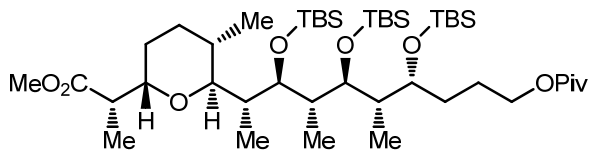
**(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-4,6,8-Trihydroxy-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethyldecyl pivalate (6.149)**



Triol **6.149** as a colorless oil was obtained from tris-benzyl product **6.148** (31 mg, 0.040 mmol) according to general procedure **A**, and was used as crude without purification.

**R<sub>f</sub>** = <0.05 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** :  $C_{27}H_{50}O_8$  ; **MW** : 502.68 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3421, 3365, 2958, 2934, 2874, 1728, 1459, 1439, 1381, 1284, 1161, 1121, 1083  $cm^{-1}$  ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.42 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.16–4.04 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.72–3.68 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 3.44 (td,  $J = 8.6, 3.0$  Hz, 1H), 3.11 (dq,  $J = 10.7, 7.0$  Hz, 1H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.88–1.76 (m, 1H), 1.78–1.58 (m, 8H), 1.42–1.35 (m, 1H), 1.28–1.21 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.08 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.68 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  178.8, 175.5, 84.2, 83.9, 76.4, 74.7, 70.1, 64.7, 52.5, 40.1, 38.9, 38.4, 37.2, 34.4, 31.7, 31.3, 27.4, 26.6, 25.6, 25.1, 18.0, 14.8, 13.6, 11.5, 11.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (6), 360.3 (10), 503.4 (13,  $M+H^+$ ), 525.3 (100,  $M+Na^+$ ), 551.3 (3) ; **HRMS** calcd for  $C_{27}H_{51}O_8$  [ $M+H^+$ ]: 503.3578, found: 503.3591 (2.5 ppm); calcd for  $C_{27}H_{50}O_8Na$  [ $M+Na^+$ ]: 525.3398, found: 525.3419 (4.0 ppm).

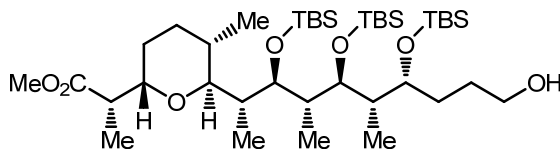
**(+)-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-4,6,8-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethyl decyl pivalate (6.150)**



To a cooled (0 °C) solution of crude triol **6.149** (0.040 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 0.40 mL) was added successively 2,6-lutidine (40 equiv., 0.19 mL) and TBSOTf (20 equiv., 0.19 mL). The reaction mixture was stirred for 36 h at r.t. or until alcohol was completely consumed, as verified by TLC (hexanes/EtOAc, 95:5). The reaction mixture was treated with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×), and the combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5) to yield **6.150** (21 mg, 62% over 2 steps) as a pale yellow oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **[α]<sub>D</sub>** +0.5 (*c* 2.17, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>45</sub>H<sub>92</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> ; **MW** : 845.46 g/mol ; **IR** (neat) *v*<sub>max</sub> 2956, 2931, 2858, 1733, 1472, 1463, 1376, 1284, 1257, 1160, 1052 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.08–3.98 (m, 2H), 3.98–3.93 (m, 1H), 3.92–3.84 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.57 (app d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.51 (dq, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 2.25–2.17 (m, 1H), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.91–1.76 (m, 2H), 1.71–1.64 (m, 1H), 1.62–1.53 (m, 4H), 1.49–1.41 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (s, 2 × 9H), 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.7, 175.9, 79.7, 74.1, 72.03, 72.02, 71.2, 64.8, 51.7, 45.7, 39.6, 38.88, 38.87, 33.07, 30.11, 29.1, 27.8, 27.36, 26.35, 26.27, 26.24, 25.3, 24.5, 23.9, 23.2, 18.7, 18.53, 18.46, 18.41, 13.2, 11.9, -3.0, -3.3, -3.5, -3.7, -3.85, -3.87 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 227.0 (13), 390.3 (21), 393.1 (7), 498.9 (4), 566.9 (4), 634.9 (3), 753.5 (4), 845.6 (2, M+H<sup>+</sup>), 862.6 (3, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 867.6 (100, M+Na<sup>+</sup>), 944.7 (5) ; **HRMS** calcd for C<sub>45</sub>H<sub>93</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 845.6173, found: 845.6190 (2.1 ppm); calcd for C<sub>45</sub>H<sub>96</sub>O<sub>8</sub>NSi<sub>3</sub> [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 862.6438, found: 862.6454 (1.8 ppm); calcd for C<sub>45</sub>H<sub>92</sub>O<sub>8</sub>NaSi<sub>3</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 867.5992, found: 867.6014 (2.5 ppm).

**(+)-(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2R,3R,4R,5S,6S,7R)-3,5,7-tris(*tert*-butyl dimethylsilyloxy)-10-hydroxy-4,6-dimethyldecan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.151)**

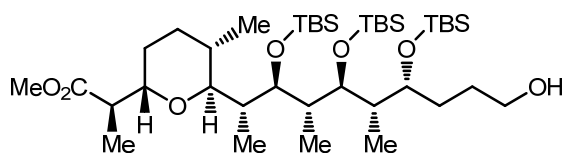


To a cooled (0 °C) solution of pivaloyl ester **6.150** (43.2 mg, 51.0 μmol) in MeOH (0.1 M, 0.5 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 equiv., 8.5 mg). After stirring for 36 h at r.t., the reaction mixture was treated with water (1 mL) and diluted with EtOAc (3 mL). The aqueous layer was then extracted with EtOAc (3×), and the combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to yield product **6.151** (19.7 mg, yield = 51%, 78% brsm) and starting material **6.150** (14.9 mg, yield = 31%) as colorless oils.

**6.151.**  $R_f$  = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 95:5) ;  $[\alpha]_D^{25}$  +1.4 (*c* 1.36, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>40</sub>H<sub>84</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>3</sub> ; **MW** : 761.35 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3456, 2953, 2929, 2857, 1742, 1472, 1462, 1376, 1256, 1053 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.99–3.95 (m, 1H), 3.92–3.86 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.69–3.64 (m, 2H), 3.64–3.60 (m, 2H), 3.55 (app d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.52 (dq, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.92–1.86 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.61–1.39 (m, 7H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.11 (s, 2 × 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.1, 79.8, 77.7, 76.8, 74.4, 71.4, 63.5, 51.9, 42.4, 33.0, 30.0, 28.6, 27.8, 26.43, 26.40, 26.37, 26.35, 26.32, 26.30, 25.4, 23.2, 18.88, 18.85, 18.61, 18.55, 18.53, 18.52, 13.3, -3.2, -3.45, -3.55, -3.65, -3.8 (2C) ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 193.0 (12), 338.3 (14), 360.3 (35), 497.4 (6), 595.5 (6), 669.5 (18), 761.6 (2, M+H<sup>+</sup>), 783.5 (100, M+Na<sup>+</sup>), 860.7 (7) ; **HRMS** calcd for C<sub>40</sub>H<sub>85</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 761.5598, found: 761.5610 (1.6 ppm); calcd for C<sub>40</sub>H<sub>84</sub>O<sub>7</sub>NaSi<sub>3</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 783.5417, found: 783.5432 (1.9 ppm).



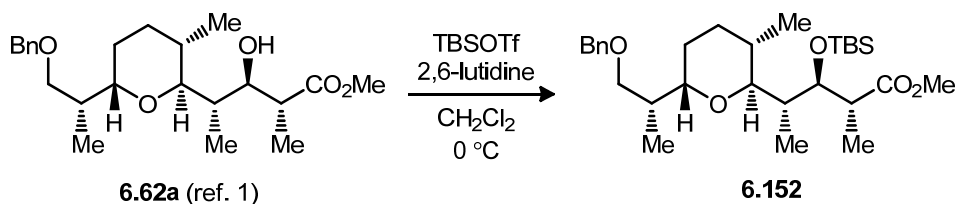
**(R)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2R,3R,4R,5S,6S,7R)-3,5,7-tris(*tert*-butyl dimethylsilyloxy)-10-hydroxy-4,6-dimethyldecan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.151b)**



To a cooled (0 °C) solution of pivaloyl ester **6.150** (21.3 mg, 25.2  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (0.1 M, 250  $\mu\text{L}$ ) was added a 30% wt. solution of NaOMe in MeOH (20 equiv., 250  $\mu\text{L}$ ). After stirring for 18 h at r.t., the reaction mixture was treated with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) and diluted in EtOAc (3 mL). The aqueous layer was then extracted with EtOAc (3 $\times$ ), and the combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ , 95:5) to yield a mixture of product **6.151** (6.6 mg, yield = 35%) and product **6.151b** (7.7 mg, yield = 40%) as colorless oils.

**6.151b.**  $R_f$  = 0.40 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ , 95:5) ; **Formula** :  $\text{C}_{40}\text{H}_{84}\text{O}_7\text{Si}_3$  ; **MW** : 761.35 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3462, 2954, 2930, 2857, 1740, 1472, 1462, 1374, 1255, 1051  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.07–4.02 (m, 1H), 3.90 (dd,  $J$  = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 3.89–3.84 (m, 1H), 3.73 (dt,  $J$  = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 3.69–3.66 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64–3.61 (m, 2H), 3.50 (dd,  $J$  = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 2.89–2.78 (m, 1H), 2.03–1.96 (m, 1H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.71–1.53 (m, 7H), 1.48–1.36 (m, 2H), 1.22 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.92–0.88 (m, 2  $\times$  3H), 0.90 (s, 9H), 0.895 (s, 9H), 0.890 (s, 9H), 0.87 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.090 (s, 3H), 0.0985 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 2  $\times$  3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1756.0, 77.6, 77.4, 73.8, 73.2, 73.0, 63.4, 51.7, 44.1, 32.4, 29.6, 27.7, 26.89, 26.82, 26.34, 26.26, 26.24, 26.21, 23.3, 18.80, 18.79, 18.5, 18.44, 18.41, 11.1, 10.8, 10.2, 10.1, –3.1, –3.4, –3.5, –3.72, –3.75, –4.1 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  192.8 (4), 360.3 (9), 497.4 (5), 669.5 (6), 761.6 (3,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 783.5 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 860.7 (5) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{85}\text{O}_7\text{Si}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 761.5598, found: 761.5604 (0.8 ppm); calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{84}\text{O}_7\text{NaSi}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 783.5417, found: 783.5432 (2.0 ppm).

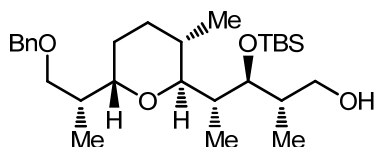
(±)-(2*R*,3*R*,4*R*)-Methyl 4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyl tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpentanoate (6.152)



Silylated product **6.152** (73 mg, yield = 76%) as a colorless oil was obtained from known alcohol **6.62a**<sup>1</sup> (79 mg, 0.20 mmol) according to general procedure **B**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5).

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **Formula** : C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si ; **MW** : 506.79 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2953, 2931, 2857, 1741, 1460, 1380, 1360, 1254, 1203, 1171, 1072, 836, 776, 737, 697 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41–7.23 (m, 5H), 4.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.02 (app t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (td, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 3.44 (ddd, *J* = 12.0, 7.1, 4.5 Hz, 2H), 2.74 (dq, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.86–1.78 (m, 1H), 1.73 (dq, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 1.61–1.47 (m, 2H), 1.39 (td, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.3, 139.1, 128.4, 127.6, 127.5, 77.8, 75.6, 73.2, 72.9, 71.4, 51.5, 44.3, 38.5, 37.4, 28.8, 26.3, 26.0, 24.3, 18.5, 18.2, 14.0, 13.1, 10.3, -4.1, -4.6 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 375.3 (6), 507.4 (100, M+H<sup>+</sup>), 524.4 (79, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 529.3 (81, M+Na<sup>+</sup>), 530.3 (27), 554.4 (6) ; **HRMS** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 507.3500, found: 507.3507 (1.3 ppm); calcd for C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>NSi [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 524.3766, found: 524.3773 (1.5 ppm); calcd for C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 529.3320, found: 529.3329 (1.7 ppm).

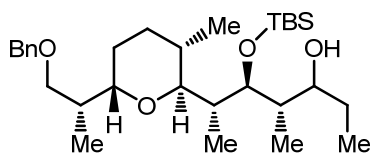
(±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpentan-1-ol (6.153)



Primary alcohol **6.153** (56 mg, yield = 82%) as a colorless oil was obtained from ester **6.152** (73 mg, 0.14 mmol) according to general procedure **F**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20).

$R_f$  = 0.14 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** :  $C_{28}H_{50}O_4Si$  ; **MW** : 478.78 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3451, 2955, 2930, 2857, 1460, 1377, 1361, 1253, 1089, 1062, 1026, 836, 774, 735, 697  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38–7.24 (m, 5H), 4.51 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 3.76 (dt,  $J$  = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 3.71 (app t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 3.61–3.54 (m, 2H), 3.46 (td,  $J$  = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J$  = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 2.88 (app t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 2.27–2.18 (m, 1H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.78–1.70 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.52–1.38 (m, 2H), 1.04 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.9, 128.4, 127.6, 127.5, 80.0, 78.8, 73.2, 72.7, 71.4, 66.4, 39.5, 37.7, 35.8, 28.6, 26.1, 26.0, 23.9, 18.5, 18.2, 17.7, 13.9, 9.8, –4.1, –4.5 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  347.3 (7), 479.4 (87,  $M+H^+$ ), 482.4 (29), 501.3 (100,  $M+Na^+$ ), 502.3 (35) ; **HRMS** calcd for  $C_{28}H_{51}O_4Si$  [ $M+H^+$ ]: 479.3551, found: 479.3562 (2.3 ppm); calcd for  $C_{28}H_{50}O_4SiNa$  [ $M+Na^+$ ]: 501.3371, found: 501.3383 (2.6 ppm).

(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylheptan-3-ol (**6.154a**; **6.154b**)



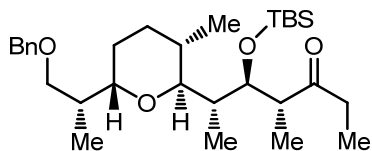
Aldehyde was obtained from alcohol **6.153** (56 mg, 0.12 mmol) according to general procedure **D**, and was used as crude without purification. To a cooled (–78 °C) solution of crude aldehyde in dry THF (0.1 M, 1.2 mL) was added a 1 M solution of EtMgBr in THF (1.5 equiv., 0.18 mL). The mixture was allowed to warm to –40 °C and stirred at that temperature for 1 h before the addition of a saturated aqueous solution of  $NH_4Cl$  at –40 °C. After separation of the organic phase at room temperature, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×) and the combined organic fractions were washed with a saturated brine solution, then dried ( $MgSO_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.

<sup>1</sup>H NMR analysis of the crude product indicated a ratio ~3 : 1 of alcohols **6.154a** and **6.154b**. The two diastereoisomers were separated by flash chromatography on silica gel to yield colorless oils (combined yield; 52 mg, 87% over 2 steps).

**6.154a.**  $R_f = 0.47$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 506.83 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3512, 2957, 2931, 2858, 1460, 1378, 1362, 1254, 1094, 1038, 1001, 836, 776, 735, 696 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.26 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.05 (app t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 5.8, 1.1$  Hz, 1H), 3.69 (bs, 1H), 3.57 (dd,  $J = 8.9, 4.1$  Hz, 1H), 3.47 (td,  $J = 8.4, 3.9$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 8.7, 6.9$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 6.3, 5.3$  Hz, 1H), 2.23 (ddq,  $J = 6.9, 6.9, 6.9$  Hz, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.77–1.65 (m, 3H), 1.60–1.47 (m, 3H), 1.42–1.34 (m, 1H), 1.34–1.26 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.9, 128.4, 127.7, 127.6, 81.2, 78.9, 73.4, 73.2, 72.7, 71.6, 39.2, 37.5, 36.5, 28.7, 27.8, 26.24, 26.18, 24.3, 18.6, 18.3, 14.0, 12.9, 10.7, 10.1, –4.0, –4.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  247.2 (7), 357.3 (20), 375.3 (14), 507.4 (100, M+H<sup>+</sup>), 529.4 (50, M+Na<sup>+</sup>) ; **HRMS** calcd for C<sub>30</sub>H<sub>55</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 507.3864, found: 507.3870 (1.1 ppm); calcd for C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 529.3684, found: 529.3692 (1.5 ppm).

**6.154b.**  $R_f = 0.36$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 506.83 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3524, 2956, 2930, 2857, 1460, 1378, 1362, 1254, 1096, 1052, 1006, 970, 835, 774, 735, 697 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35–7.25 (m, 5H), 4.50 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.68 (app t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.57 (dd,  $J = 8.9, 4.3$  Hz, 1H), 3.49–3.39 (m, 3H), 3.28 (dd,  $J = 9.2, 2.3$  Hz, 1H), 2.27–2.16 (m, 1H), 1.89–1.74 (m, 3H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.54–1.47 (m, 1H), 1.47–1.39 (m, 2H), 1.38–1.23 (m, 2H), 1.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.77 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.9, 128.4, 127.7, 127.5, 79.9, 78.5, 74.7, 73.2, 72.5, 70.9, 40.2, 39.2, 38.8, 28.1, 26.7, 26.1, 25.8, 23.5, 18.5, 18.2, 17.1, 13.7, 10.2, 9.4, –4.2, –4.4 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  375.3 (10), 507.4 (100, M+H<sup>+</sup>), 529.4 (60, M+Na<sup>+</sup>) ; **HRMS** C<sub>30</sub>H<sub>55</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 507.3864, found: 507.3862 (–0.5 ppm); calcd for C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 529.3684, found: 529.3683 (–0.1 ppm).

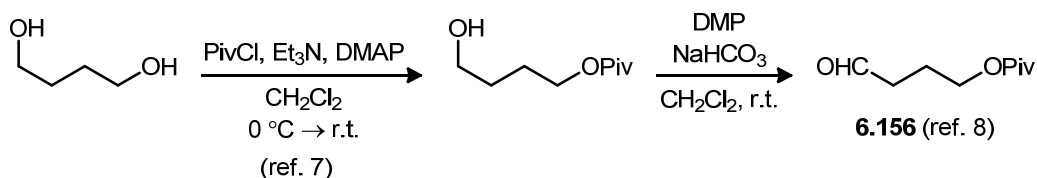
(±)-(4*R*,5*R*,6*R*)-6-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylheptan-3-one (6.155)



Ketone **6.155** (47.1 mg, yield = 91%) as a colorless oil was obtained from a mixture of alcohols **6.154a,b** (51.8 mg, 0.10 mmol) according to general procedure **D**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5).

$R_f$  = 0.28 (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **Formula** : C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 504.82 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2953, 2931, 2857, 1717, 1459, 1377, 1360, 1253, 1204, 1055, 970, 835, 774, 735, 696 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 4.52 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J$  = 6.8, 4.1 Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 3.48–3.40 (m, 3H), 2.80 (dq,  $J$  = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 2.52 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.21–2.13 (m, 1H), 1.96–1.88 (m, 1H), 1.87–1.80 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.60–1.50 (m, 1H), 1.49–1.38 (m, 2H), 1.03 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.00 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  213.7, 139.0, 128.4, 127.6, 127.5, 78.5, 75.9, 73.2, 72.7, 70.9, 49.4, 39.0, 38.1, 36.7, 28.3, 26.1, 25.9, 23.7, 18.5, 18.2, 13.8, 13.6, 10.3, 7.6, -4.2, -4.6 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  373.3 (56), 505.4 (24, M+H<sup>+</sup>), 506.4 (8), 522.4 (14, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 527.4 (100, M+Na<sup>+</sup>), 528.4 (37) ; **HRMS** calcd for C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 505.3708, found: 505.3704 (-0.7 ppm); calcd for C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub>NSi [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 522.3973, found: 522.3970 (-0.5 ppm); calcd for C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 527.3527, found: 527.3525 (-0.5 ppm).

**4-Oxobutyl pivalate (6.156)**

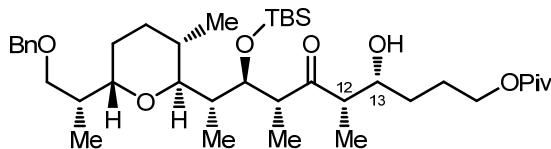


Using a reported procedure,<sup>7</sup> butane-1,4-diol was protected with a pivaloyl ester in quantitative yield and used as crude without purification. Aldehyde **6.156** (280 mg, quantitative yield) as a colorless oil was obtained from crude primary alcohol (275 mg,

1.58 mmol) according to general procedure **D**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shift were identical to those previously reported for the same compound.<sup>8</sup>

$R_f = 0.42$  (hexanes/EtOAc, 85:15); **Formula**:  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ ; **MW**: 172.22 g/mol; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2972, 1727, 1286, 1158, 1039  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (dd,  $J = 2.4, 1.2$  Hz, 1H), 4.08 (td,  $J = 6.3, 1.0$  Hz, 2H), 2.53 (tt,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 2H), 2.01–1.94 (m, 2H), 1.18 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.4, 178.6, 63.5, 40.7, 38.9, 27.3, 21.5 ppm.

**(±)-(4*R*,5*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyl tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-5,7-dimethyl-6-oxodecyl pivalate (6.157)**

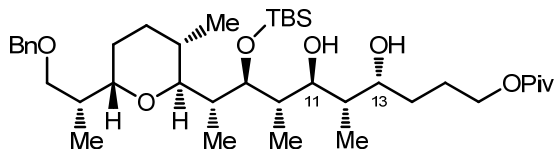


Using a reported procedure,<sup>9</sup> to a cooled ( $-78$  °C) solution of ethyl ketone **6.155** (47.1 mg, 0.094 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.05 M, 1.85 mL) was added a 0.75 M solution of  $\text{TiCl}_4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.05 equiv., 130  $\mu\text{L}$ ). After 1 min of stirring at  $-78$  °C, DIEA (1.3 equiv., 21.0  $\mu\text{L}$ ) was added turning the reaction mixture dark orange, followed by stirring for 1 h at  $-78$  °C. To the mixture was added aldehyde **6.156** (0.9 equiv., 14.6 mg) solubilized in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL), and was stirred for 2 h at  $-78$  °C (aldehyde was completely consumed, as verified by TLC). The mixture was then treated with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at  $-78$  °C, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated the formation of product **6.157** with high diastereoselectivity ( $>20 : 1$ ). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15) to give ethyl ketone **6.155** (28.8 mg, yield = 68%) and 12,13-*syn* product **6.157** (17.2 mg, yield = 30%, 69% brsm) as colorless oils.

$R_f = 0.22$  (hexanes/EtOAc, 85:15); **Formula**:  $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{O}_7\text{Si}$ ; **MW**: 677.04 g/mol; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3533, 2956, 2931, 2857, 1729, 1702, 1460, 1378, 1363, 1285, 1255, 1158,

1065, 836, 775, 736, 697  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.24 (m, 5H), 4.51 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.12–4.01 (m, 3H), 3.96 (dd,  $J = 6.8, 3.9$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 8.8, 4.3$  Hz, 1H), 3.48–3.40 (m, 2H), 3.38 (dd,  $J = 8.4, 3.4$  Hz, 1H), 3.18 (bs, 1H), 3.06 (dq,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 2.64 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.23–2.14 (m, 1H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.66–1.50 (m, 3H), 1.48–1.37 (m, 2H), 1.35–1.22 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.14 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218.9, 178.7, 138.9, 128.4, 127.6, 127.5, 78.5, 76.6, 73.2, 72.7, 71.1, 69.6, 64.4, 50.5, 46.7, 39.8, 38.9, 37.9, 30.1, 28.4, 27.4, 26.1, 25.9, 25.6, 23.7, 18.5, 18.3, 14.2, 13.9, 10.0, 8.8, –4.2, –4.3 ppm; **MS (ESI)**  $m/z$  545.4 (9), 677.5 (3,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 694.5 (9,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 699.5 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 701.5 (10); **HRMS** calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{69}\text{O}_7\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 677.4807, found: 677.4811 (0.6 ppm); calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{NSi}$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 694.5073, found: 694.5082 (1.4 ppm); calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{O}_7\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 699.4627, found: 699.4639 (1.8 ppm).

**(±)-(4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-9-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyl tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,6-dihydroxy-5,7-dimethyldecyl pivalate (6.158)**

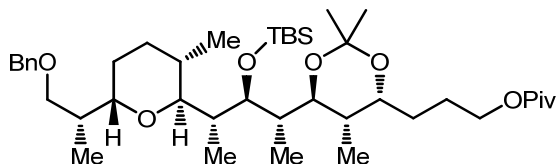


To a cooled ( $-30$  °C) solution of  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  (15 equiv., 97 mg) in dry acetonitrile (1 M, 0.25 mL) was added successively acetic acid (0.25 mL), followed dropwise with a solution of  $\beta$ -hydroxyketone **6.157** (16.9 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ) in dry MeCN (0.2 M, 125  $\mu\text{L}$ ). After stirring for 18 h at  $-20$  °C, the mixture was treated with a saturated potassium sodium tartrate solution (Rochelle's salt) at  $-20$  °C, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.  $^1\text{H NMR}$  analysis of the crude product indicated the formation of product **6.158** with high diastereoselectivity ( $>20 : 1$ ). The residue was purified by flash chromatography on

silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15) to give 11,13-*anti* diol **6.158** (16.7 mg, yield = 97%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>39</sub>H<sub>70</sub>O<sub>7</sub>Si ; **MW** : 679.05 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3474, 2957, 2932, 2859, 1729, 1460, 1380, 1363, 1285, 1255, 1158, 1054, 1030, 968, 836, 776, 735, 697 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.26 (m, 5H), 4.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.15–4.06 (m, 2H), 4.06 (bs, 1H), 3.99 (app t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.74 (app t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 3.45–3.40 (m, 1H), 3.29 (dd, *J* = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 2.29–2.19 (m, 1H), 2.19–2.08 (m, 1H), 1.90–1.74 (m, 4H), 1.68–1.59 (m, 3H), 1.57–1.51 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 2H), 1.40–1.31 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.14 (s, 2 × 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.7, 138.9, 128.4, 127.7, 127.5, 80.3, 80.0, 78.2, 73.2, 72.4, 70.9, 70.0, 64.6, 40.7, 38.91, 38.89, 36.8, 36.1, 31.4, 28.0, 27.4, 26.0, 25.78, 25.77, 23.4, 18.5, 18.2, 17.7, 13.7, 11.5, 9.7, -4.3, -4.5 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 437.3 (7), 679.5 (41, M+H<sup>+</sup>), 680.5 (20), 701.5 (100, M+Na<sup>+</sup>), 702.5 (47), 703.5 (10) ; **HRMS** calcd for C<sub>39</sub>H<sub>71</sub>O<sub>7</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 679.4964, found: 679.4959 (-0.7 ppm); calcd for C<sub>39</sub>H<sub>70</sub>O<sub>7</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 701.4783, found: 701.4780 (-0.5 ppm).

(±)-3-((4*R*,5*S*,6*S*)-6-((2*S*,3*R*,4*R*)-4-((2*S*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-3-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pentan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)propyl pivalate (**6.159**)



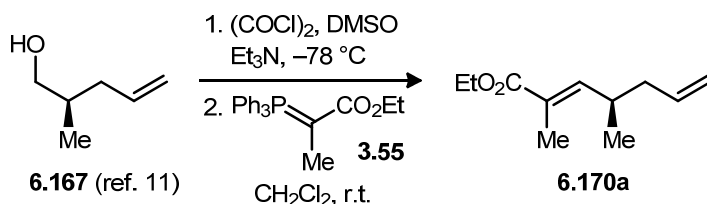
To a cooled (0 °C) solution of diol **6.158** (16.7 mg, 24.6  $\mu$ mol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 0.25 mL) was added successively 2-methoxypropene (4 equiv., 10  $\mu$ L) and PPTS (0.2 equiv., 1.2 mg). After stirring for 1 h at 0 °C, the mixture was treated with a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) and the combined organic fractions were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue



was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give acetone 6.159 (14.9 mg, yield = 84%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **Formula** : C<sub>42</sub>H<sub>74</sub>O<sub>7</sub>Si ; **MW** : 719.12 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2958, 2931, 2857, 1730, 1460, 1379, 1284, 1252, 1228, 1156, 1054, 1025, 835, 773, 735, 696 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35–7.24 (m, 5H), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.12 (dt, *J* = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 3.78 (dt, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 3.51 (td, *J* = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 7.3, 4.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 15.3, 6.6 Hz, 2H), 2.03–1.95 (m, 2H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.58–1.53 (m, 2H), 1.51–1.42 (m, 1H), 1.43–1.35 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.36–1.26 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.8, 139.2, 128.5, 127.7, 127.5, 100.2, 77.5, 75.6, 75.2, 73.3, 73.2, 72.2, 69.0, 64.7, 44.6, 39.0, 38.5, 38.0, 37.1, 29.3, 27.5, 27.1, 26.4, 26.2, 25.7, 25.0, 24.1, 18.7, 18.6, 14.1, 14.1, 13.0, 12.2, 11.2, –3.8, –3.9 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 227.0 (92), 257.0 (14), 362.9 (16), 437.3 (37), 498.9 (10), 592.3 (11), 659.3 (5), 719.5 (7, M+H<sup>+</sup>), 741.5 (100, M+Na<sup>+</sup>), 742.5 (50), 743.5 (13) ; **HRMS** calcd for C<sub>42</sub>H<sub>75</sub>O<sub>7</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 719.5277, found: 719.5273 (–0.5 ppm); calcd for C<sub>42</sub>H<sub>74</sub>O<sub>7</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 741.5096, found: 741.5094 (–0.3 ppm).

**(*R,E*)-Ethyl 2,4-dimethylhepta-2,6-dienoate (6.170a)**

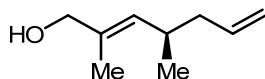


To a cooled (–78 °C) solution of oxalyl chloride (1.2 equiv., 0.39 mL) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.15 M, 25 mL) was added dropwise anhydrous DMSO (2.4 equiv., 0.65 mL). After stirring for 30 min at –78 °C, a solution of the known primary alcohol 6.167<sup>10</sup> (383 mg, 3.82 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.0 mL) was cannulated into the reaction flask, and the mixture was allowed to stir for an additional 1 h at –78 °C before addition of dry Et<sub>3</sub>N (5 equiv.). Mixture was stirred 1 h at –78 °C, before the addition of ethyl 2-(triphenyl-

phosphoranylidene)propanoate **3.55** (1.5 equiv., 2.05 g). After stirring for 36 h at r.t., the mixture was concentrated in a cold water bath (volatile product). The crude yellow solid was digested in hexanes, filtered onto a pad of Celite<sup>®</sup> and washed thoroughly with hexanes. The filtrate was then concentrated *in vacuo* in a cold water bath to yield product **6.170a** (1.06 g, quantitative yield) as a colorless oil. A small portion (~25 mg) was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5) for characterization. *Note*: product could not be detected by mass analysis (MS and HRMS), possibly due to the volatility of the product.

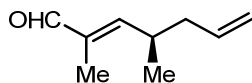
**R<sub>f</sub>** = 0.49 (hexanes/EtOAc, 95:5) ; **Formula** : C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> ; **MW** : 182.26 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2958, 2927, 2856, 1713, 1457, 1313, 1244, 1156, 1086 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.56 (ddd, *J* = 10.1, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.06–4.97 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.62–2.53 (m, 1H), 2.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.6, 147.1, 136.4, 126.8, 116.5, 60.6, 41.0, 33.4, 19.7, 14.4, 12.7 ppm.

**(*R,E*)-2,4-Dimethylhepta-2,6-dien-1-ol (6.170)**



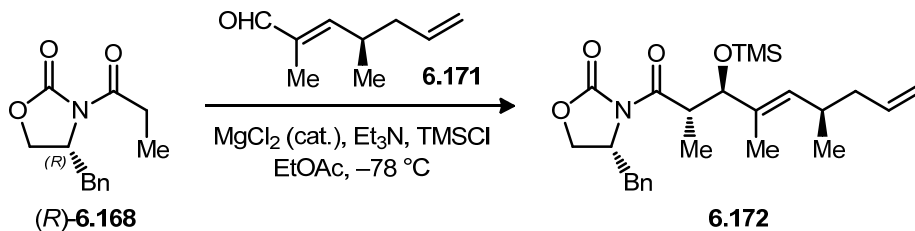
Primary alcohol **6.170** (185 mg, yield = 35%) as a colorless oil was obtained from ester **6.170a** (693 mg, 3.80 mmol) according to general procedure **F**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15). *Note*: product could not be detected by mass analysis (MS and HRMS), possibly due to the volatility of the product.

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O ; **MW** : 140.22 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  3321, 3076, 2957, 2923, 2869, 1640, 1455, 1438, 1070, 1008 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.74 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.21 (ddd, *J* = 9.6, 2.5, 1.3 Hz, 1H), 5.02–4.94 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.52–2.42 (m, 1H), 2.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.38 (bs, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.3, 133.7, 132.0, 115.8, 69.1, 41.8, 32.2, 20.6, 14.0 ppm.

**(*R,E*)-2,4-Dimethylhepta-2,6-dienal (6.171)**

Aldehyde **6.171** was obtained from alcohol **6.170** (167 mg, 1.19 mmol) according to general procedure **D**, and was used as crude without purification. *Note*: product could not be detected by mass analysis (MS and HRMS), possibly due to the volatility of the product.

$R_f$  = 0.68 (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O ; **MW** : 138.21 g/mol ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.35 (s, 1H), 6.23 (ddd,  $J$  = 9.8, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 5.68 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.03–4.95 (m, 2H), 2.80–2.70 (m, 1H), 2.20–2.07 (m, 2H), 1.71 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 1.05 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.4, 159.2, 138.2, 135.6, 116.8, 40.8, 31.7, 22.8, 14.1 ppm.

**(-)-(*R*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*,6*R*,*E*)-2,4,6-trimethyl-3-(trimethylsilyloxy)nona-4,8-dienoyl)oxazolidin-2-one (6.172)**

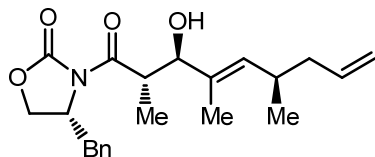
To a solution of crude aldehyde **6.171** (1.19 mmol) in dry EtOAc (0.2 M, 6.0 mL) at room temperature was added successively (*R*)-4-benzyl-3-propionyloxazolidin-2-one **6.168** (1.2 equiv. 335 mg), dried MgCl<sub>2</sub>\* (0.25 equiv., 28.3 mg), Et<sub>3</sub>N (2.4 equiv., 0.40 mL) and TMSCl (2 equiv., 325 μL). The pale orange mixture was stirred for 18 h at r.t. before filtration onto a pad of Celite<sup>®</sup> (conditioned with Et<sub>2</sub>O) and washing with Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL). Filtrate was concentrated *in vacuo* to yield an orange oil (289 mg, yield = 49% over 2 steps).

$R_f$  = 0.45 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$  -35.7 ( $c$  2.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>Si ; **MW** : 443.65 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2959, 2925, 1783, 1702, 1455, 1388, 1350, 1249, 1212, 1104, 1054 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35–7.30 (m, 2H),

\* MgCl<sub>2</sub> was dried under vacuum at 60 °C for 48 h.

7.28–7.24 (m, 3H), 5.72 (ddt,  $J = 17.1, 10.1, 7.0$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.01–4.92 (m, 2H), 4.74–4.68 (m, 1H), 4.28 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.18–4.07 (m, 3H), 3.32 (dd,  $J = 13.4, 3.1$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 13.4, 9.6$  Hz, 1H), 2.51 (ddq,  $J = 13.4, 6.7, 6.6$  Hz, 1H), 2.12–1.96 (m, 2H), 1.62 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.05 (s,  $3 \times 3$ H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.6, 153.3, 137.1, 135.7, 135.6, 133.6, 129.6, 129.0, 127.3, 115.9, 82.4, 65.7, 55.2, 41.8, 41.5, 38.1, 32.4, 20.2, 14.5, 10.7, 0.3 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  177.1 (4), 354.2 (8,  $\text{M-TMS-H}_2\text{O+H}^+$ ), 394.2 (66,  $\text{M-TMS+Na}^+$ ), 765.4 (100), 794.0 (7) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_3$  [ $\text{M-TMS-H}_2\text{O+H}^+$ ]: 354.2064, found: 354.2069 (1.4 ppm); calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$  [ $\text{M-TMS+Na}^+$ ]: 394.1989, found: 394.1995 (1.6 ppm).

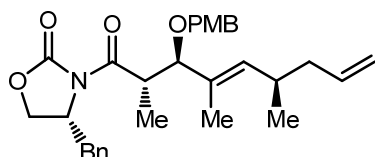
**(-)-(R)-4-Benzyl-3-((2S,3R,6R,E)-3-hydroxy-2,4,6-trimethylnona-4,8-dienoyl)oxazolidin-2-one (6.173)**



To a cooled (0 °C) solution of silylated aldol adduct **6.172** (289 mg, 0.651 mmol) in MeOH (0.1 M, 6.5 mL) was added TFA (1 drop). After stirring for 1 h at 0 °C, the mixture was concentrated *in vacuo* and TFA was co-evaporated with toluene ( $3 \times 2$  mL). The pale yellow residue was then purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20) to yield alcohol **6.173** (208 mg, yield = 86%) as a colorless oil.  $R_f = 0.27$  (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D -52.1$  ( $c$  3.14,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  ; **MW** : 371.47 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3508, 3064, 2975, 2923, 1781, 1698, 1454, 1389, 1212, 1109, 1011  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35–7.30 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 3H), 5.74 (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 7.1$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.03–4.95 (m, 2H), 4.70 (ddt,  $J = 9.6, 7.0, 3.2$  Hz, 1H), 4.21–4.07 (m, 4H), 3.31 (dd,  $J = 13.5, 3.3$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 13.5, 9.4$  Hz, 1H), 2.68 (bs, 1H), 2.52 (ddq,  $J = 13.5, 6.7, 6.6$  Hz, 1H), 2.12–1.98 (m, 2H), 1.69 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 1.05 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.7, 153.9, 137.0, 135.6, 135.4, 133.1, 129.5, 128.9, 127.2, 115.8, 81.6, 66.0, 55.6, 41.7, 40.6, 37.7, 32.3, 20.4, 14.8, 10.8 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  177.1 (5), 256.1 (3), 354.2 (8,  $\text{M-H}_2\text{O+H}^+$ ), 394.2 (100,  $\text{M+Na}^+$ ), 471.3

(4), 765.4 (85) ; **HRMS** calcd for  $C_{22}H_{28}NO_3$  [ $M-H_2O+H^+$ ]: 354.2064, found: 354.2070 (1.8 ppm); calcd for  $C_{22}H_{30}NO_4$  [ $M+H^+$ ]: 372.2169, found: 372.2176 (1.9 ppm); calcd for  $C_{22}H_{29}NO_4Na$  [ $M+Na^+$ ]: 394.1989, found: 394.1997 (2.1 ppm).

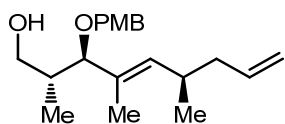
**(-)-(R)-4-Benzyl-3-((2S,3R,6R,E)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,4,6-trimethylnona-4,8-dienoyl)oxazolidin-2-one (6.175)**



PMB ether **6.175** (238 mg, yield = 90%) as a colorless oil was obtained from primary alcohol **6.173** (200 mg, 0.538 mmol) according to general procedure **E**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15).

$R_f$  = 0.32 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$   $-21.8$  ( $c$  4.29,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{30}H_{37}NO_5$  ; **MW** : 491.62 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2956, 2933, 2867, 2837, 1780, 1702, 1613, 1514, 1455, 1387, 1249, 1068  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30–7.22 (m, 3H), 7.17 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.15–7.10 (m, 2H), 6.77 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.76 (ddt,  $J$  = 14.0, 8.9, 7.0 Hz, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 5.05–4.96 (m, 2H), 4.67 (ddd,  $J$  = 12.3, 8.4, 3.9 Hz, 1H), 4.36 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 4.29–4.21 (m, 1H), 4.15–4.07 (m, 2H), 4.01 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (dd,  $J$  = 13.3, 2.0 Hz, 1H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.39 (dd,  $J$  = 13.2, 10.1 Hz, 1H), 2.15–1.99 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.05 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.01 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  176.7, 159.0, 153.4, 138.5, 137.1, 135.8, 130.6, 129.6, 129.5, 128.9, 127.1, 115.9, 113.6, 89.0, 69.8, 65.7, 55.4, 55.2, 45.0, 41.8, 39.5, 37.6, 32.6, 20.9, 14.2, 10.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  177.1 (3), 304.0 (6), 354.2 (6), 492.3 (2,  $M+H^+$ ), 514.3 (100,  $M+Na^+$ ), 591.4 (6), 1005.5 (54) ; **HRMS** calcd for  $C_{30}H_{38}NO_5$  [ $M+H^+$ ]: 492.2744, found: 492.2735 ( $-2.0$  ppm); calcd for  $C_{30}H_{37}NO_5Na$  [ $M+Na^+$ ]: 514.2564, found: 514.2559 ( $-0.9$  ppm).

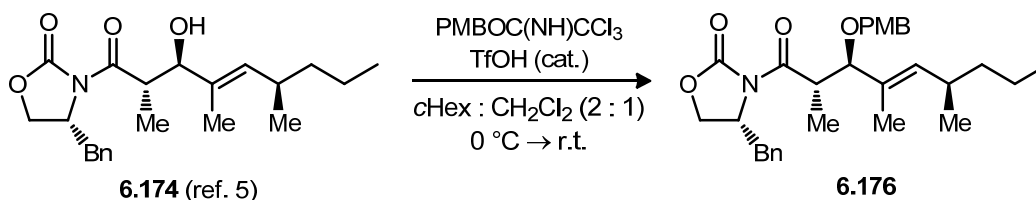
**(+)-(2*R*,3*R*,6*R*,*E*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2,4,6-trimethylnona-4,8-dien-1-ol (6.162)**



To a cooled (0 °C) solution of oxazolidinone **6.175** (238 mg, 0.484 mmol) in dry Et<sub>2</sub>O (0.1 M, 4.85 mL) was added successively MeOH (4 equiv., 2.45 mL) and a 2 M solution of LiBH<sub>4</sub> in THF (4 equiv., 1.0 mL). After stirring for 18 h at 0 °C, the mixture was treated with a 1 N solution of HCl at 0 °C, followed by separation of the organic phase at room temperature. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3×) and the combined organic fractions were washed with a saturated brine solution, then dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 75:25) to yield product **6.162** (111 mg, yield = 72%) as a colorless oil.

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **[α]<sub>D</sub>** +25.7 (*c* 1.22, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **Formula** : C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 318.45 g/mol ; **IR** (neat) *v*<sub>max</sub> 3435, 2957, 2925, 2869, 1613, 1513, 1302, 1248, 1174, 1036 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.02–4.94 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.38 (bs, 1H), 2.62–2.53 (m, 1H), 2.11–1.91 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3, 137.5, 137.1, 131.2, 130.3, 129.7, 115.9, 114.0, 91.7, 69.2, 68.7, 55.4, 41.8, 37.1, 32.5, 21.0, 14.0, 10.9 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 193.5 (2), 227.0 (2), 301.2 (3), 341.2 (100, M+Na<sup>+</sup>), 461.3 (3), 634.9 (4), 659.4 (13) ; **HRMS** calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 319.2268, found: 319.2268 (0.1 ppm); calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 341.2087, found: 341.2087 (−0.1 ppm).

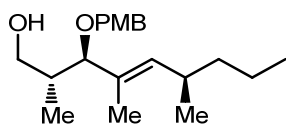
**(−)-(*R*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*,6*R*,*E*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,4,6-trimethylnon-4-enyl)oxazolidin-2-one (6.176)**



PMB ether **6.176** (75 mg, quantitative yield) as a colorless oil was obtained from known primary alcohol **6.174**<sup>5</sup> (52 mg, 0.14 mmol) according to general procedure **E**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15).

$R_f$  = 0.29 (hexanes/EtOAc, 85:15) ;  $[\alpha]_D$   $-21.5$  ( $c$  2.96,  $CDCl_3$ ); **Formula** :  $C_{30}H_{39}NO_5$  ; **MW** : 493.63 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2956, 2929, 2870, 1781, 1699, 1613, 1514, 1455, 1386, 1248, 1212, 1068  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.29–7.21 (m, 3H), 7.16 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.14–7.11 (m, 2H), 6.76 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 5.26 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.67 (ddt,  $J$  = 7.9, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.25 (dq,  $J$  = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 4.10 (app t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J$  = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 3.94 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (dd,  $J$  = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 2.54–2.45 (m, 1H), 2.37 (dd,  $J$  = 13.6, 9.9 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.35–1.20 (m, 4H), 1.00 (d,  $J$  = 6.8 Hz,  $2 \times 3H$ ), 0.89 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  176.9, 159.1, 153.4, 139.7, 135.9, 130.9, 130.2, 129.7, 129.5, 128.9, 127.2, 113.6, 89.2, 69.8, 65.8, 55.31, 55.29, 39.8, 39.6, 37.7, 32.3, 21.4, 20.9, 14.3, 14.2, 10.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  356.2 (36), 494.3 (8,  $M+H^+$ ), 511.3 (5,  $M+NH_4^+$ ), 516.3 (100,  $M+Na^+$ ), 567.4 (7), 593.4 (16), 1009.6 (73) ; **HRMS** calcd for  $C_{30}H_{40}NO_5$  [ $M+H^+$ ]: 494.2901, found: 494.2903 (0.4 ppm); calcd for  $C_{30}H_{43}N_2O_5$  [ $M+NH_4^+$ ]: 511.3166, found: 511.3168 (0.4 ppm); calcd for  $C_{30}H_{39}NO_5Na$  [ $M+Na^+$ ]: 516.2720, found: 516.2731 (2.1 ppm).

**(+)-(2*R*,3*R*,6*R*,*E*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2,4,6-trimethylnon-4-en-1-ol (6.161)**

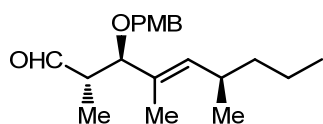


Primary alcohol **6.161** (117 mg, yield = 50%) was prepared from product **6.176** (358 mg, 0.725 mmol) following the typical procedure used to prepare **6.162**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 75:25).

$R_f$  = 0.31 (hexanes/EtOAc, 80:20) ;  $[\alpha]_D$   $+32.4$  ( $c$  1.16,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{20}H_{32}O_3$  ; **MW** : 320.24 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  3447, 2957, 2927, 2870, 1613, 1514, 1456, 1302, 1248, 1173, 1037  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.22 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.16 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 3.46 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 3.40 (bs, 1H), 2.53–

2.42 (m, 1H), 2.02–1.93 (m, 1H), 1.60 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.33–1.18 (m, 4H), 1.01 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3, 138.6, 130.7, 130.4, 129.7, 114.0, 91.9, 69.1, 68.8, 55.4, 39.8, 37.1, 32.1, 21.5, 20.9, 14.3, 14.0, 10.8 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  303.2 (3), 321.2 (1,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 343.2 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 344.2 (21) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 321.2424, found: 321.2419 (–1.5 ppm); calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 343.2244, found: 343.2239 (–1.4 ppm).

**(+)-(2*S*,3*R*,6*R*,*E*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2,4,6-trimethylnon-4-enal (6.38)**



Aldehyde **6.38** as a colorless oil was obtained from alcohol **6.161** (68 mg, 0.21 mmol) according to general procedure **D**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shift were identical to those previously reported for the same compound by Leighton, while the value of optical rotation is comparable.<sup>11</sup>

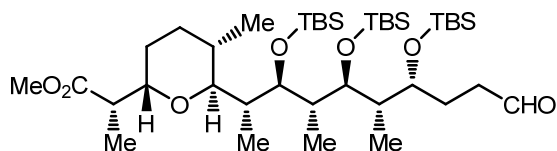
**R<sub>f</sub>** = 0.66 (hexanes/EtOAc, 80:20) ; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** +32.3 ( $c$  4.13,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$  ; **MW** : 318.45 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2957, 2927, 2870, 1729, 1613, 1513, 1456, 1302, 1248, 1173, 1064, 1036  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.68 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.18 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.65–2.57 (m, 1H), 2.53–2.43 (m, 1H), 1.60 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.34–1.17 (m, 4H), 1.02 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.2, 159.3, 139.5, 130.4, 129.7, 129.4, 113.9, 85.7, 69.2, 55.4, 48.3, 39.8, 32.3, 21.4, 20.9, 14.3, 11.0, 10.7 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  193.4 (2), 301.2 (5), 319.2 (2,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 341.2 (35,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 342.2 (21), 373.2 (100), 403.2 (8), 493.3 (6), 723.5 (6) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 319.2268, found: 319.2271 (1.0 ppm); calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 341.2087, found: 341.2092 (1.5 ppm).



Literature data reported for **6.38** by Leighton *et al.*<sup>11</sup>

$R_f = 0.43$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D^{23} +27.3$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.68 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{17}\text{H}$ ), 7.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, PMB), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, PMB), 5.18 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{C}_{21}\text{H}$ ), 4.42 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, PMB), 4.15 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.71 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $\text{C}_{19}\text{H}$ ), 2.61 (dq,  $J = 10.1, 7.1, 3.0$  Hz, 1H,  $\text{C}_{18}\text{H}$ ), 2.54–2.43 (m, 1H,  $\text{C}_{22}\text{H}$ ), 1.60 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H,  $\text{C}_{20}\text{-Me}$ ), 1.33–1.17 (m, 4H,  $\text{C}_{23}\text{H} \times 2$ ,  $\text{C}_{24}\text{H} \times 2$ ), 1.02 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{C}_{22}\text{-Me}$ ), 0.87 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{C}_{25}\text{H} \times 3$ ), 0.84 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{C}_{18}\text{-Me}$ ) ppm ;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.1 ( $\text{C}_{17}$ ), 159.2, 139.4, 130.2, 129.5, 129.3, 113.8, 85.5, 69.0, 55.3, 48.2, 39.6, 32.1, 21.3, 20.7, 14.2, 10.9, 10.5 ppm.

**(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2R,3R,4R,5S,6S,7R)-3,5,7-tris(*tert*-butyl dimethylsilyloxy)-4,6-dimethyl-10-oxodecan-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.177)**

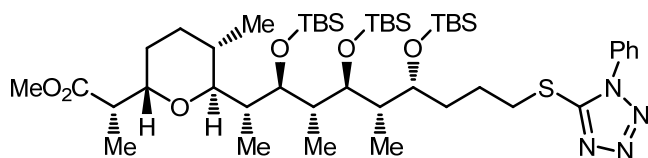


Aldehyde **6.177** as a colorless oil was obtained from alcohol **6.151** (6.5 mg, 8.5  $\mu\text{mol}$ ) according to general procedure **D**, and was used as crude without purification.

$R_f = 0.67$  (hexanes/EtOAc, 85:15) ; **Formula** :  $\text{C}_{40}\text{H}_{82}\text{O}_7\text{Si}_3$  ; **MW** : 759.33 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2954, 2928, 2856, 1741, 1463, 1376, 1257, 1052  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.78 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 3.94 (dt,  $J = 6.2, 4.2$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 7.2, 3.8$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 8.1, 3.7$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.69–3.63 (m, 1H), 3.56 (dd,  $J = 9.8, 1.4$  Hz, 1H), 2.56–2.33 (m, 3H), 2.25–2.17 (m, 1H), 1.99–1.91 (m, 1H), 1.91–1.77 (m, 3H), 1.69–1.41 (m, 3H), 1.33–1.19 (m, 2H), 1.08 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.90–0.86 (m, 3H), 0.84 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.4, 175.9, 79.6, 77.4, 74.2, 71.5, 71.3, 51.7, 45.6, 44.0, 39.7, 32.1, 29.9, 29.5, 28.8, 27.9, 26.3, 26.2 (2C), 25.3, 23.2, 22.9, 18.7, 18.5, 18.41, 18.38, 14.3, 13.2, –3.1, –3.5, –3.6, –3.7, –3.8 (2C) ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  185.1 (16), 338.3 (10), 363.3 (31), 409.3 (10), 495.3 (48),

627.4 (43), 699.5 (34), 759.5 (70,  $M+H^+$ ), 776.6 (8,  $M+NH_4^+$ ), 781.5 (98,  $M+Na^+$ ), 813.6 (100), 890.7 (8) ; **HRMS**  $C_{40}H_{83}O_7Si_3$  [ $M+H^+$ ]: 759.5441, found: 759.5429 (−1.6 ppm); calcd for  $C_{40}H_{86}O_7NSi_3$  [ $M+NH_4^+$ ]: 776.5707, found: 776.5690 (−2.1 ppm); calcd for  $C_{40}H_{82}O_7NaSi_3$  [ $M+Na^+$ ]: 781.5261, found: 761.5251 (−1.3 ppm).

**(−)-(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2R,3R,4R,5S,6S,7R)-3,5,7-tris(*tert*-butyl dimethylsilyloxy)-4,6-dimethyl-10-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylthio)decan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (6.178)**

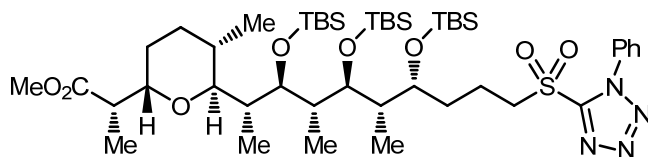


To a cooled (0 °C) solution of  $PPh_3$  (1.4 equiv., 7.7 mg) and 1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (1.5 equiv., 5.5 mg) in dry THF (0.05 M, 0.22 mL) was added dropwise DIAD (1.5 equiv., 6.2  $\mu$ L). The resulting yellow mixture was stirred for 10 min at 0 °C before dropwise addition of primary alcohol **6.151** (16.0 mg, 21.0  $\mu$ mol) in dry THF (0.05 M, 0.22 mL) and stirring for 3 h at r.t. The reaction mixture was then treated with water (1 mL) and diluted with  $Et_2O$  (3 mL). The aqueous layer was extracted with  $Et_2O$  (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were washed with a saturated brine solution, then dried ( $MgSO_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/ $EtOAc$ , 90:10) to yield product **6.178** (13.6 mg, yield = 70%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.39 (hexanes/ $EtOAc$ , 90:10) ;  $[\alpha]_D$  −1.0 (*c* 1.36,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{47}H_{88}N_4O_6SSi_3$  ; **MW** : 921.55 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2953, 2930, 2886, 2857, 1741, 1501, 1462, 1387, 1253, 1052  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.60–7.51 (m, 5H), 3.93 (dt,  $J$  = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J$  = 7.5, 3.4 Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J$  = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.69–3.62 (m, 1H), 3.55 (dd,  $J$  = 9.6, 1.1 Hz, 1H), 3.45–3.35 (m, 2H), 2.51 (dq,  $J$  = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 2.24–2.16 (m, 1H), 1.94 (ddq,  $J$  = 3.7, 7.3, 7.3 Hz, 1H), 1.89–1.73 (m, 4H), 1.70–1.62 (m, 3H), 1.49–1.40 (m, 3H), 1.08 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.852 (s, 9H), 0.849 (s, 9H), 0.845 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.034 (s, 3H), 0.027 (s, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  175.9, 154.5, 133.9, 130.2, 129.9, 124.0, 79.6, 77.4, 74.1, 71.9, 71.2, 51.7, 45.7, 43.9, 39.7, 35.7, 33.9, 27.8, 26.3, 26.22, 26.21, 25.5, 25.3, 24.7, 23.2, 18.7, 18.5, 18.43, 18.38, 13.2, 12.2, 11.0, 10.2, -3.0, -3.3, -3.6, -3.7, -3.8, -3.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  247.0 (7), 338.3 (6), 515.4 (56), 614.5 (42), 657.4 (81), 789.5 (29), 921.6 (79,  $M+H^+$ ), 938.6 (15,  $M+NH_4^+$ ), 943.6 (26,  $M+Na^+$ ), 1020.7 (100) ; **HRMS** calcd for  $C_{47}H_{89}N_4O_6SSi_3$  [ $M+H^+$ ]: 921.5805, found: 921.5804 (-0.1 ppm); calcd for  $C_{47}H_{92}N_5O_6SSi_3$  [ $M+NH_4^+$ ]: 938.6071, found: 938.6066 (-0.4 ppm); calcd for  $C_{47}H_{88}N_4O_6NaSSi_3$  [ $M+Na^+$ ]: 943.5625, found: 943.5620 (-0.5 ppm).

**(+)-(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2R,3R,4R,5S,6S,7R)-3,5,7-tris(*tert*-butyl dimethylsilyloxy)-4,6-dimethyl-10-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfonyl)decan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate (6.179)**

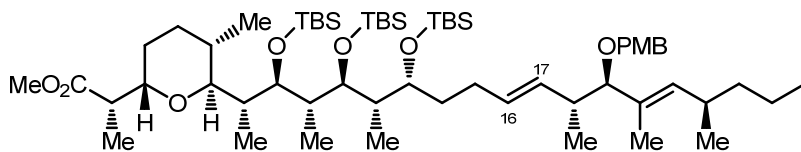


Oxidation reagent was prepared by the dropwise addition at 0 °C of a 35% wt. solution of  $H_2O_2$  in water (10 equiv., 17  $\mu$ L) to  $(NH_4)_6Mo_7O_{24}\cdot 4H_2O$  (0.3 equiv., 5.5 mg) forming a bright yellow solution. The mixture was added dropwise to a cooled (0 °C) solution of sulfide **6.178** (13.6 mg, 14.8  $\mu$ mol) in 95% EtOH (0.1 M, 0.20 mL) and was stirred for 18 h at r.t., resulting in the formation of a yellow precipitate. The reaction mixture was then treated with water (1 mL) and diluted with EtOAc (3 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 $\times$ ) and the combined organic fractions were washed with a saturated brine solution, then dried ( $MgSO_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to yield sulfone **6.179** (14.9 mg, quantitative yield) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.38 (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D^{25}$  +0.5 ( $c$  1.12,  $CH_2Cl_2$ ); **Formula** :  $C_{47}H_{88}N_4O_8SSi_3$  ; **MW** : 953.55 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{max}$  2954, 2930, 2886, 2857, 1741, 1498, 1463, 1344, 1257, 1152, 1050  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71–7.67 (m, 2H), 7.65–7.57 (m, 3H), 3.93 (dd,  $J$  = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J$  = 7.3, 3.3 Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J$  = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 3.73 (app t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.56 (dd,  $J$  = 9.8, 1.2 Hz, 1H), 2.52 (dq,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.26–2.17 (m, 1H),

2.03–1.90 (m, 3H), 1.89–1.77 (m, 2H), 1.76–1.65 (m, 3H), 1.50–1.40 (m, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.88–0.85 (m, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s,  $2 \times 3$ H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.9, 153.6, 133.2, 131.6, 129.9, 125.2, 79.7, 74.8, 74.2, 71.6, 71.3, 56.4, 51.7, 45.6, 44.0, 39.7, 35.3, 27.8, 26.3, 26.21, 26.18 (2C), 25.3, 23.2, 18.7, 18.6, 18.39, 18.36, 17.8, 13.2, 12.7, 11.0, 10.3, –3.1, –3.4, –3.66, –3.71, –3.81, –3.82 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  189.0 (11), 247.0 (15), 262.0 (11), 338.3 (20), 515.4 (61), 532.4 (37), 588.5 (10), 614.5 (100), 953.6 (11,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 970.6 (14,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 975.5 (7,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 1020.7 (10), 1052.7 (26) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{89}\text{N}_4\text{O}_8\text{SSi}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 953.5703, found: 953.5676 (–2.8 ppm); calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{92}\text{N}_5\text{O}_8\text{SSi}_3$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 970.5969, found: 970.5942 (–2.8 ppm); calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{88}\text{N}_4\text{O}_8\text{NaSSi}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 975.5523, found: 975.5496 (–2.7 ppm).

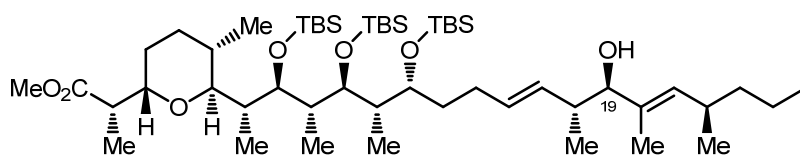
**(–)-(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2R,3R,4R,5S,6S,7R,10E,12R,13R,14E,16R)-3,5,7-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)-4,6,12,14,16-pentamethylnonadeca-10,14-dien-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.180a,b)**



To a cooled (–55 °C) solution of sulfone **6.179** (25.5 mg, 26.7  $\mu\text{mol}$ ) in anhydrous DME (0.05 M, 0.54 mL) was added a 0.5 M solution of KHMDS in toluene (1.1 equiv., 59  $\mu\text{L}$ ), followed immediately with a 0.5 M solution of aldehyde **6.38** in anhydrous DME (1.2 equiv., 64  $\mu\text{L}$ ). The reaction was stirred for 1 h at –55 °C, then 30 min at –40 °C before the mixture was treated with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at –40 °C. After separation of the organic phase at room temperature, the aqueous layer was extracted with 20% EtOAc/hexanes and the combined organic fractions were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 9 : 1 of isomers *E* (**6.180a**) : *Z* (**6.180b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5 to 90:10) to yield sulfone **6.179** (6.2 mg, yield = 24%), aldehyde **6.38** (3.7 mg, yield = 43%) and an inseparable mixture of product **6.180a,b** (9.5 mg, yield = 34%, 45% brsm) as colorless oils.

$R_f = 0.60$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D -3.6$  ( $c$  0.93,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{60}\text{H}_{112}\text{O}_8\text{Si}_3$  ; **MW** : 1045.78 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2929, 2857, 1742, 1513, 1459, 1375, 1249, 1171  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 6.84 (d,  $J = 8.6$  Hz,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 5.44–5.34 (m,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 5.04 (d,  $J = 9.5$  Hz,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 4.412 (d,  $J = 12.2$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 4.406 (d,  $J = 11.8$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 4.26–4.18 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 4.14 (d,  $J = 11.9$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 4.13 (d,  $J = 12.1$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 3.98–3.92 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 3.92–3.85 (m,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 3.80 (s,  $3\text{H}_b$ ), 3.79 (s,  $3\text{H}_a$ ), 3.67 (s,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 3.57 (d,  $J = 9.6$  Hz,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 3.24 (d,  $J = 8.7$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 3.23 (d,  $J = 9.1$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 2.70–2.60 (m,  $1\text{H}_b$ ), 2.55–2.49 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 2.49–2.41 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 2.35–2.28 (m,  $1\text{H}_a$ ), 2.24–2.18 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 2.06–1.93 (m,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 1.92–1.77 (m,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 1.76–1.66 (m,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 1.56 (s,  $3\text{H}_a$ ), 1.55 (s,  $3\text{H}_b$ ), 1.47–1.40 (m,  $4\text{H}_a+4\text{H}_b$ ), 1.37–1.15 (m,  $7\text{H}_a+7\text{H}_b$ ), 1.08 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 1.07 (d,  $J = 7.5$  Hz,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $3\text{H}_a$ ), 0.93 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $3\text{H}_b$ ), 0.92 (s,  $9\text{H}_a$ ), 0.913 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.912 (s,  $9\text{H}_b$ ), 0.89 (s,  $2 \times 9\text{H}_a$ ), 0.88 (s,  $9\text{H}_b$ ), 0.87 (s,  $9\text{H}_b$ ), 0.85 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.79 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $3\text{H}_a$ ), 0.75 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $3\text{H}_b$ ), 0.12 (s,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.11 (s,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.09 (s,  $3\text{H}_a$ ), 0.09 (s,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.08 (s,  $3\text{H}_b$ ), 0.07 (s,  $3\text{H}_a$ ), 0.05 (s,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.04 (s,  $3\text{H}_b$ ) ppm ;  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.9, 159.0, 137.6, 134.0, 131.5, 131.0, 129.4, 129.0, 113.7, 89.3, 79.7, 74.1, 72.5, 71.2, 69.2, 68.3, 55.4, 51.7, 39.9, 39.0, 38.9, 32.1, 30.5, 29.1, 27.9, 26.4, 26.34, 26.31, 25.28, 23.9, 23.1, 21.61, 21.58, 20.9, 18.7, 18.52, 18.45, 18.1, 17.5, 14.4, 14.2, 13.2, 11.7, 11.23, 11.17, 11.12,  $-3.0$ ,  $-3.2$ ,  $-3.5$ ,  $-3.6$ ,  $-3.8$ ,  $-3.9$  ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  159.0 (7), 227.0 (19), 250.2 (5), 338.3 (10), 360.3 (100), 413.3 (53), 441.3 (9), 566.9 (4), 697.7 (7), 750.6 (10), 803.5 (3), 1067.8 (9,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 1117.4 (5) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{60}\text{H}_{112}\text{O}_8\text{NaSi}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 1067.7557, found: 1067.7586 (2.7 ppm).

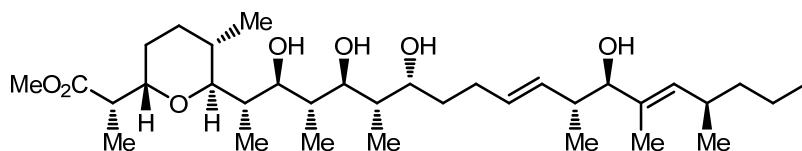
**(+)-(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2R,3R,4R,5S,6S,7R,10E,12R,13R,14E,16R)-3,5,7-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-13-hydroxy-4,6,12,14,16-pentamethylnonadeca-10,14-dien-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.181)**



To a solution of PMB ether **6.180a,b** (9.5 mg, 9.1  $\mu\text{mol}$ ) in a solvent mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and sodium phosphate buffer pH 7 (10 : 1, 0.02 M, 0.45 mL) at room temperature, was added DDQ (4 equiv., 8.2 mg) in 2 portions over 10 min. After stirring for 30 min at r.t., the aqueous layer was extracted with 20% EtOAc/hexanes and the combined organic fractions were washed with a saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution, then dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5) to yield C19-alcohol **6.181** (7.5 mg, yield = 89%) as a colorless oil.

$R_f$  = 0.31 (hexanes/EtOAc, 95:5) ;  $[\alpha]_D$  +3.8 ( $c$  0.53,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{52}\text{H}_{104}\text{O}_7\text{Si}_3$  ; **MW** : 925.63 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3549, 2956, 2929, 2857, 1743, 1463, 1378, 1256, 1168, 1051  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.63–5.54 (m, 1H), 5.31–5.17 (m, 1H), 5.17–5.10 (m, 1H), 3.97–3.92 (m, 1H), 3.92–3.84 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.69–3.62 (m, 2H), 3.59–3.52 (m, 2H), 2.55–2.47 (m, 1H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 2H), 2.06–1.99 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.91–1.86 (m, 1H), 1.84–1.78 (m, 1H), 1.75–1.66 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.48–1.42 (m, 4H), 1.30–1.17 (m, 8H), 1.08 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89–0.87 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.9, 136.2, 133.4, 133.1, 132.8, 82.8, 82.0, 79.7, 74.2, 72.3, 71.2, 51.7, 41.5, 40.0, 36.7, 36.0, 32.0, 30.5, 29.9, 29.1, 27.9, 26.4, 26.30, 26.28, 25.3, 23.9, 23.2, 20.8, 18.7, 18.53, 18.49, 18.4, 17.6, 17.5, 14.4, 13.2, 11.9, 11.1, 11.0, 10.9, –3.0, –3.3, –3.5, –3.6, –3.8, –3.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  227.0 (3), 360.3 (4), 413.3 (8), 511.4 (5), 643.5 (6), 833.6 (4), 925.7 (4,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 942.7 (4,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 947.7 (100,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{105}\text{O}_7\text{Si}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 925.7163, found: 925.7149 (–1.5 ppm); calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{108}\text{O}_7\text{NSi}_3$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 942.7428, found: 942.7415 (–1.4 ppm); calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{104}\text{O}_7\text{Si}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 947.6982, found: 947.6993 (1.2 ppm).

**(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2S,3S,4S,5S,6S,7R,10E,12R,13R,14E,16R)-3,5,7,13-tetrahydroxy-4,6,12,14,16-pentamethylnonadeca-10,14-dien-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (1.4b)**



According to a reported procedure,<sup>12</sup> the tris-TBS ether **6.181** (7.5 mg, 8.1  $\mu\text{mol}$ ) was solubilized in dry THF (0.05 M, 0.16 mL) and was treated with a 1 M solution of TBAF in THF (8 equiv., 49  $\mu\text{L}$ ). After stirring for 68 h at r.t. (or until all starting material was consumed), the mixture was treated with  $\text{CaCO}_3$  (25 mg), DOWEX<sup>®</sup> 50WX8 100–200 mesh (80 mg, used as supplied) and MeOH (1 mL). The suspension was stirred for 18 h at r.t. and then filtered onto a pad of Celite<sup>®</sup>, washed with MeOH thoroughly (~20 mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the pale yellow residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 60:40) to yield zincophorin methyl ester **1.4b** (3.2 mg, yield = 68%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H chemical shift were identical to those previously reported for the same compound by Cossy *et al.*<sup>9</sup>

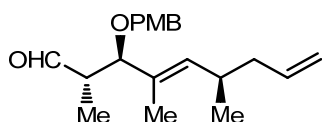
**R<sub>f</sub>** = 0.49 (hexanes/EtOAc, 60:40) ; **Formula** : C<sub>34</sub>H<sub>62</sub>O<sub>7</sub> ; **MW** : 582.85 g/mol ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.93 (s, 1H), 5.61 (app dt,  $J$  = 15.4, 6.9 Hz, 1H), 5.34 (dd,  $J$  = 15.3, 8.8 Hz, 1H), 5.11 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.12–4.06 (m, 3H), 3.76 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (dd,  $J$  = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.55 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 3.43 (app dt,  $J$  = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 3.23 (dq,  $J$  = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.26–2.17 (m, 3H), 2.12 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 2.06–1.96 (m, 2H), 1.79–1.67 (m, 4H), 1.60 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3H), 1.38–1.15 (m, 6H), 1.10 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.90–0.85 (m, 5H), 0.84 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.7, 134.8, 133.6, 133.42, 133.37, 84.6, 84.2, 82.0, 76.2, 74.7, 69.2, 52.6, 42.0, 41.2, 40.1, 38.5, 37.6, 34.6, 34.1, 32.0, 31.8, 29.9, 26.4, 25.2, 21.2, 20.8, 17.9, 17.6, 15.0, 14.4, 13.4, 11.44, 11.37, 10.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  193.3 (4), 227.0 (7), 296.2 (3), 338.3 (3), 360.3 (11), 413.3 (4), 565.4 (7), 583.5 (12, M+H<sup>+</sup>), 605.4 (100, M+Na<sup>+</sup>), 606.4 (37) ; **HRMS** calcd for C<sub>34</sub>H<sub>63</sub>O<sub>7</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 583.4568, found:

583.4559 (−1.6 ppm); calcd for C<sub>34</sub>H<sub>62</sub>O<sub>7</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 605.4388, found: 605.4389 (0.2 ppm).

Literature data reported for **1.4b** by Cossy *et al.*<sup>9</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.6 (hexanes/EtOAc, 50:50) ; **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.93 (s, 1H), 5.61 (dt, *J* = 15.1, 6.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz, 1H), 5.11 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.12–4.06 (m, 3H), 3.76 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.23 (app dq, *J* = 10.8, 7.0 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.29–2.14 (m, 3H), 2.12 (br s, 1H), 2.08–1.96 (m, 2H), 1.78–1.52 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.41–1.15 (m, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90–0.80 (m, 5H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.6, 135.7, 133.4, 133.3, 133.2, 84.4, 84.0, 81.8, 76.1, 74.5, 68.9, 52.3, 41.8, 39.9, 39.7, 38.4, 37.5, 34.4, 34.0, 31.8, 31.6, 29.1, 26.3, 25.0, 21.0, 20.6, 17.7, 17.5, 14.8, 14.2, 13.3, 11.25, 11.20, 10.8 ppm. **HRMS** found for C<sub>34</sub>H<sub>63</sub>O<sub>7</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 583.4559.

**(2*S*,3*R*,6*R*,*E*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2,4,6-trimethylnona-4,8-dienal (6.182)**



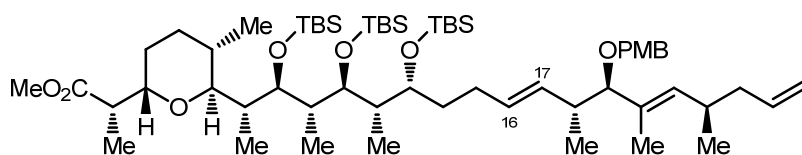
Aldehyde **6.182** (16.3 mg, yield = 91%) as a colorless oil was obtained from alcohol **6.162** (17.7 mg, 55.6 μmol) according to general procedure **D**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **Formula** : C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 316.43 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2956, 2926, 2866, 2837, 1728, 1612, 1513, 1455, 1302, 1247, 1173, 1035 cm<sup>−1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.72 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.02–4.94 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.64–2.55 (m, 2H), 2.09 (dt, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.01 (dt, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (d,



$J = 7.1$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.6, 159.3, 138.4, 137.0, 130.3, 129.9, 129.6, 116.1, 113.9, 85.6, 69.3, 55.4, 48.3, 41.8, 32.6, 21.0, 11.1, 10.8 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  193.3 (4), 266.2 (4), 304.3 (9), 339.2 (39,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 371.2 (100), 469.3 (12), 719.4 (3) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 317.2111, found: 317.2113 (0.6 ppm); calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 339.1931, found: 339.1933 (0.6 ppm).

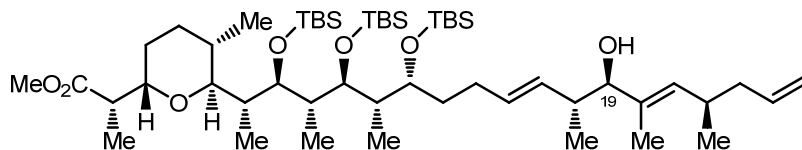
**(+)-(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2R,3R,4R,5S,6S,7R,10E,12R,13R,14E,16R)-3,5,7-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)-4,6,12,14,16-pentamethylnonadeca-10,14,18-trien-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.183a,b)**



Product **6.183a,b** as a colorless oil was obtained from sulfone **6.179** (22.4 mg, 23.5  $\mu\text{mol}$ ) and a 0.5 M solution of aldehyde **6.182** in anhydrous DME (1.2 equiv., 56  $\mu\text{L}$ ) according to the procedure used to prepare product **6.180a,b**.  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude product indicated a ratio 6 : 1 of isomers *E* (**6.183a**) : *Z* (**6.183b**). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5 to 90:10) to yield an inseparable mixture of product **6.183a,b** (9.1 mg, yield = 37%) as a colorless oil.  $R_f = 0.43$  (hexanes/EtOAc, 90:10) ;  $[\alpha]_D +3.1$  ( $c$  0.61,  $\text{CDCl}_3$ ); **Formula** :  $\text{C}_{60}\text{H}_{110}\text{O}_8\text{Si}_3$  ; **MW** : 1043.77 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2956, 2929, 2857, 1733, 1513, 1462, 1376, 1250, 1121, 1066  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 8.3$  Hz,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 5.78–5.69 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 5.44–5.41 (m,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 5.08 (d,  $J = 9.7$  Hz,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 4.97 (dd,  $J = 16.5, 13.8$  Hz,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 4.410 (d,  $J = 12.1$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 4.405 (d,  $J = 11.8$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 4.14 (d,  $J = 11.8$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 4.13 (d,  $J = 12.2$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 3.98–3.93 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 3.92–3.86 (m,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 3.80 (s,  $3\text{H}_b$ ), 3.79 (s,  $3\text{H}_a$ ), 3.68 (s,  $3\text{H}_a$ ), 3.66 (s,  $3\text{H}_b$ ), 3.68–3.63 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 3.57 (d,  $J = 10.1$  Hz,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 3.25 (d,  $J = 8.5$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 3.23 (d,  $J = 8.8$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 2.60–2.47 (m,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 2.35–2.26 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 2.24–2.16 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 2.10–1.93 (m,  $4\text{H}_a+4\text{H}_b$ ), 1.92–1.85 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 1.84–1.78 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 1.74–1.64 (m,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 1.56 (s,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 1.48–1.24 (m,  $5\text{H}_a+5\text{H}_b$ ), 1.08 (d,  $J = 7.4$  Hz,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 1.07 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 1.01 (d,  $J = 6.5$  Hz,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.94 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 0.92 (s,  $9\text{H}_a+9\text{H}_b$ ), 0.89 (s,  $2 \times 9\text{H}_a +$

2 × 9H<sub>b</sub>), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H<sub>a</sub>), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H<sub>b</sub>), 0.12 (s, 2 × 3H<sub>a</sub> + 2 × 3H<sub>b</sub>), 0.10 (s, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 0.09 (s, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 0.07 (s, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 0.05 (s, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>) ppm ; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.9, 159.0, 137.4, 136.4, 133.9, 132.6, 131.0, 129.4, 129.0, 115.8, 113.7, 89.2, 79.7, 74.2, 72.5, 71.2, 69.3, 68.3, 55.4, 51.7, 45.7, 41.9, 39.0, 38.9, 36.8, 32.5, 30.5, 29.1, 27.9, 26.4, 26.34, 26.31, 25.3, 23.9, 23.2, 21.1, 18.7, 18.53, 18.51, 18.46, 17.6, 14.2, 13.2, 11.7, 11.3, 11.1, -3.0, -3.2, -3.5, -3.6, -3.8, -3.9 ppm ; **MS (ESI)** *m/z* 243.1 (9), 338.3 (11), 391.3 (23), 490.4 (26), 537.0 (4), 614.2 (3), 911.7 (5), 1028.8 (5), 1043.8 (3, M+H<sup>+</sup>), 1060.8 (100, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 1065.7 (15, M+Na<sup>+</sup>), 1142.9 (52), 1253.5 (11) ; **HRMS** calcd for C<sub>60</sub>H<sub>111</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 1043.7581, found: 1043.7587 (0.5 ppm); calcd for C<sub>60</sub>H<sub>114</sub>O<sub>8</sub>NSi<sub>3</sub> [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 1060.7847, found: 1060.7856 (0.8 ppm); calcd for C<sub>60</sub>H<sub>110</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>3</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 1065.7401, found: 1065.7409 (0.8 ppm).

**(+)-(S)-Methyl 2-((2S,5S,6S)-5-methyl-6-((2R,3R,4R,5S,6S,7R,10E,12R,13R,14E,16R)-3,5,7-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-13-hydroxy-4,6,12,14,16-pentamethylnonadeca-10,14,18-trien-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate (6.184)**



Product C19-alcohol **6.184** (4.5 mg, yield = 56%) as a colorless oil was obtained from PMB ether **6.183a,b** (9.1 mg, 8.7 μmol) according to the procedure used to prepare product **6.181**, and purification by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10).

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (hexanes/EtOAc, 90:10) ; **[α]<sub>D</sub>** +6.9 (*c* 0.45, CDCl<sub>3</sub>); **Formula** : C<sub>52</sub>H<sub>102</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>3</sub> ; **MW** : 923.62 g/mol ; **IR** (neat) *v*<sub>max</sub> 3526, 2954, 2929, 2857, 1742, 1461, 1375, 1255, 1050 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.79–5.68 (m, 1H), 5.62–5.54 (m, 1H), 5.27 (dd, *J* = 15.2, 8.5 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.03–4.92 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.91–3.84 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 17.1, 9.3 Hz, 2H), 2.56–2.45 (m, 2H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.08–1.93 (m, 5H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.44–1.17 (m, 5H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz,

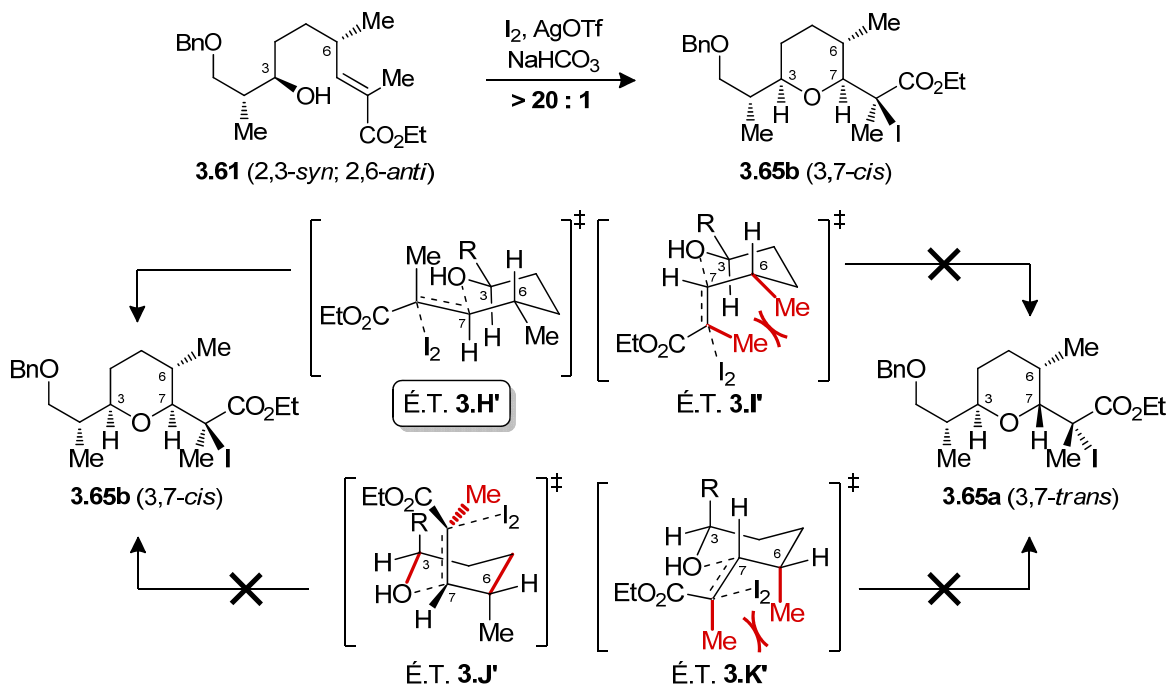
3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.11 (s,  $2 \times 3$ H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.9, 137.4, 135.2, 133.5, 132.7, 129.7, 115.8, 81.8, 79.7, 77.4, 74.2, 72.3, 71.2, 51.8, 45.7, 43.9, 41.9, 41.5 (2C), 36.7, 32.4 (2C), 29.9, 28.4, 27.9, 26.4, 26.30, 26.29, 25.3, 23.2, 23.1, 20.6, 18.7, 18.53, 18.49, 18.44, 17.5, 13.2, 11.9, 11.1, -3.0, -3.2, -3.5, -3.6, -3.8, -3.9 ppm ; **MS (ESI)**  $m/z$  193.3 (5), 509.4 (9), 641.5 (12), 773.6 (6), 923.7 (13,  $\text{M}+\text{H}^+$ ), 938.7 (4), 940.7 (100,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 945.7 (20,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 1022.8 (43), 1060.8 (8) ; **HRMS** calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{103}\text{O}_7\text{Si}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 923.7006, found: 923.7017 (1.2 ppm); calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{106}\text{O}_7\text{NSi}_3$  [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ]: 940.7272, found: 940.7292 (2.2 ppm); calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{102}\text{O}_7\text{Si}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 945.6826, found: 945.6841 (1.6 ppm).

## Références

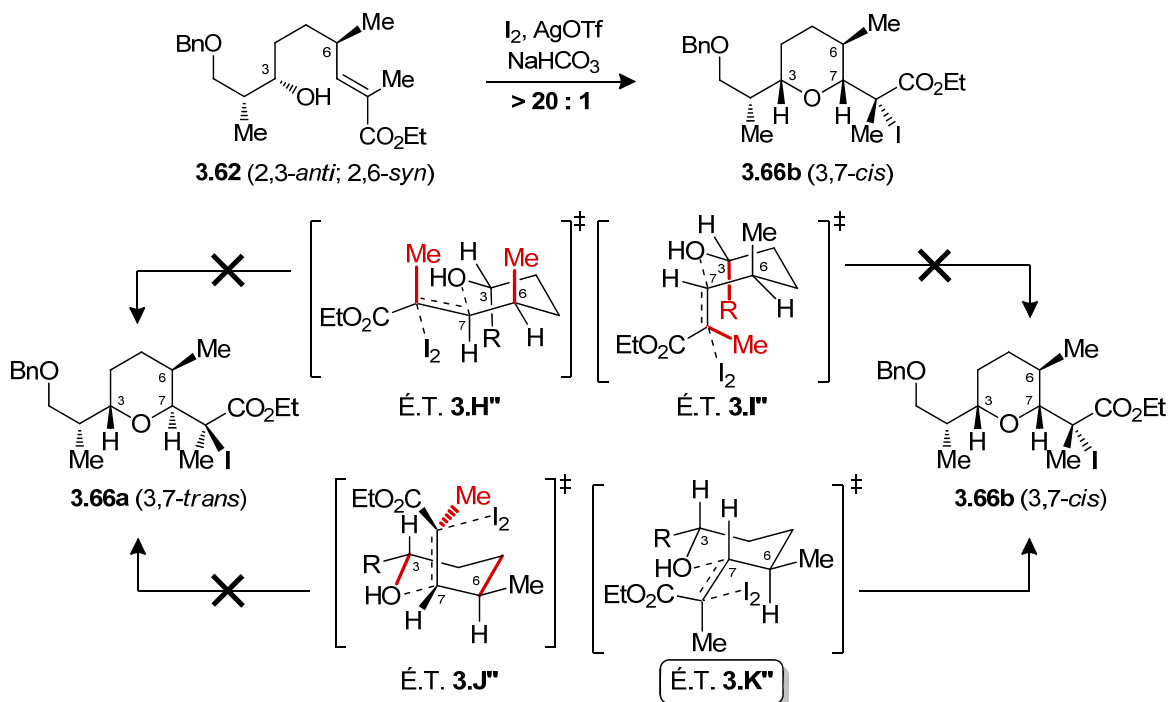
1. Godin, F. Synthèse diastéréosélective du fragment C1–C13 de la zincophorine par approche combinée utilisant une séquence d'aldolisation de Mukaiyama suivie d'une réduction radicalaire. Mémoire de M.Sc. (Université de Montréal)
2. Ramachandran, P. V.; Prabhudas, B.; Chandra, J. S.; Reddy, M. V. R., *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (19), 6294–6304.
3. Mochirian, P.; Godin, F.; Katsoulis, I.; Fontaine, I.; Brazeau, J.-F.; Guindon, Y., *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (19), 7654–7676.
4. Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (35), 8496–8501.
5. Mochirian, P. Nouvelle méthodologie de synthèse de polypropionates dérivés d'un motif *anti, anti*. Synthèses formelles de la zincophorine. Thèse de Ph.D. (Université de Montréal)
6. Brazeau, J.-F.; Mochirian, P.; Prévost, M.; Guindon, Y., *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (1), 64–74.
7. Wu, Y. K.; Ahlberg, P., *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49* (5), 364–374.
8. Cloarec, J. M.; Charette, A. B., *Org. Lett.* **2004**, *6* (25), 4731–4734.
9. Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J., *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (14), 4626–4647.
10. Hansen, D. B.; Starr, M. L.; Tolstoy, N.; Joullie, M. A., *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16* (22), 3623–3627.
11. Harrison, T. J.; Ho, S.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (19), 7308–7311.
12. Kaburagi, Y.; Kishi, Y., *Org. Lett.* **2007**, *9* (4), 723–726.

**Annexe B : Schémas supplémentaires  
du Chapitre 3**

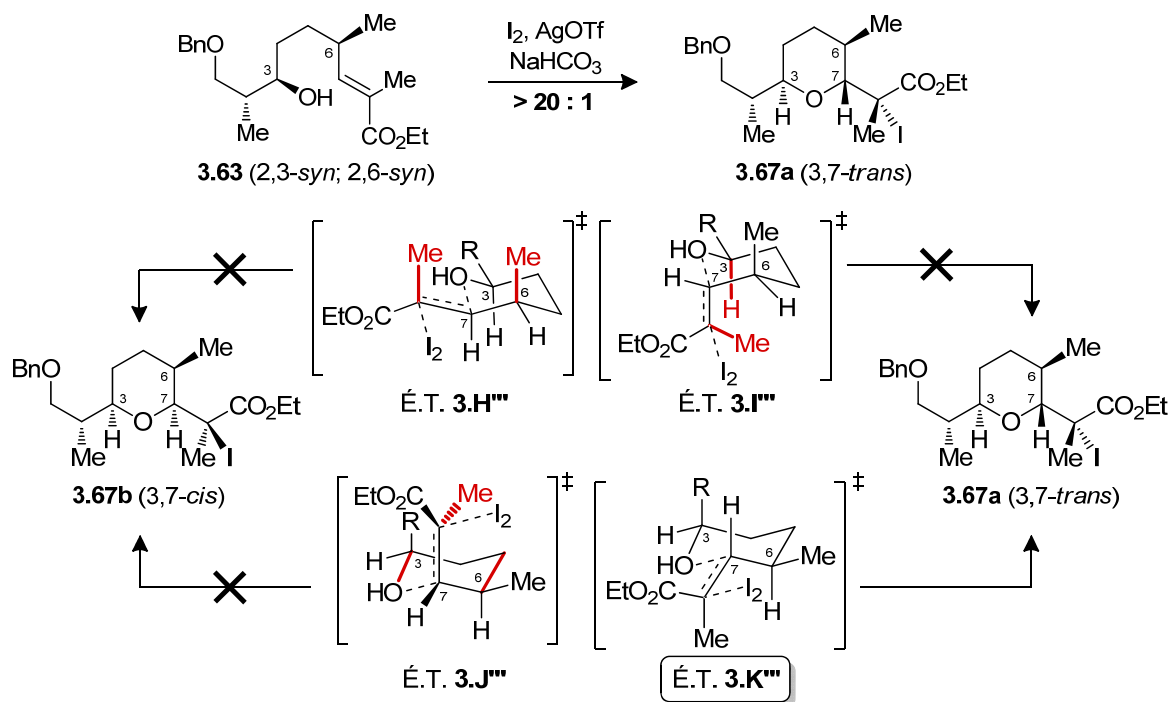
**Schéma B.1 :** États de transition proposés pour la réaction d'iodoéthérisation du substrat **3.61** (2,3-*syn*; 2,6-*anti*)

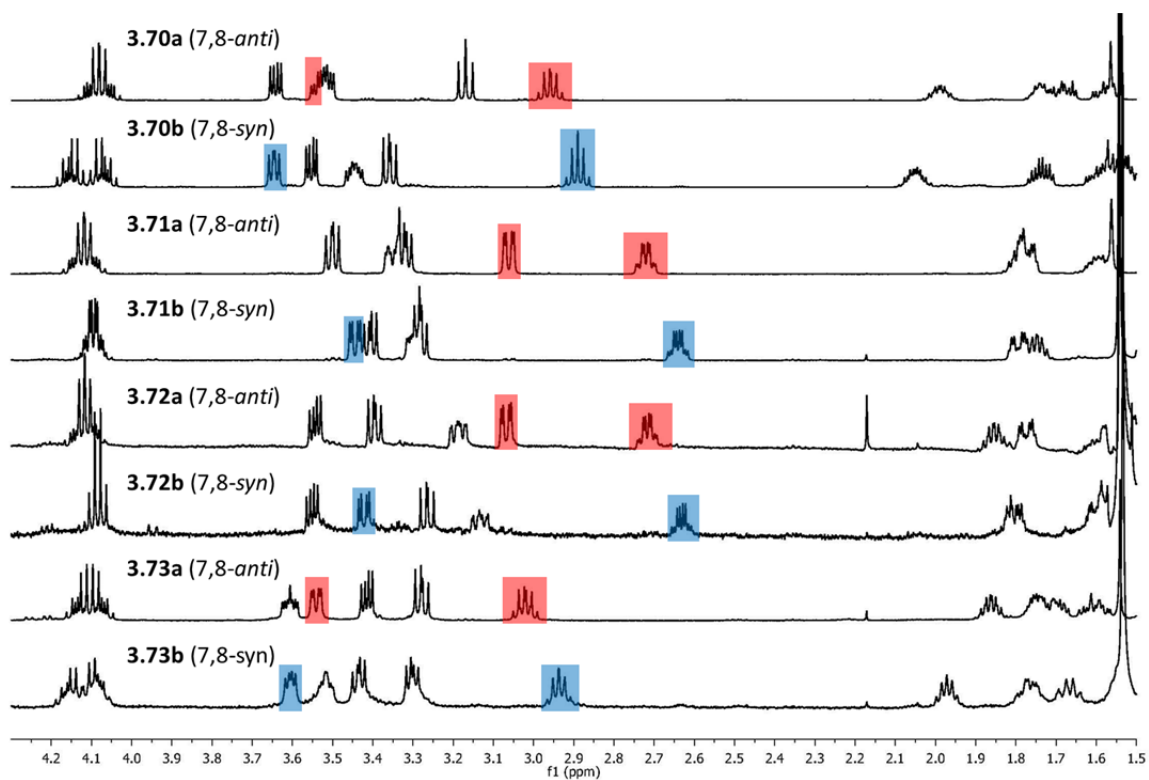
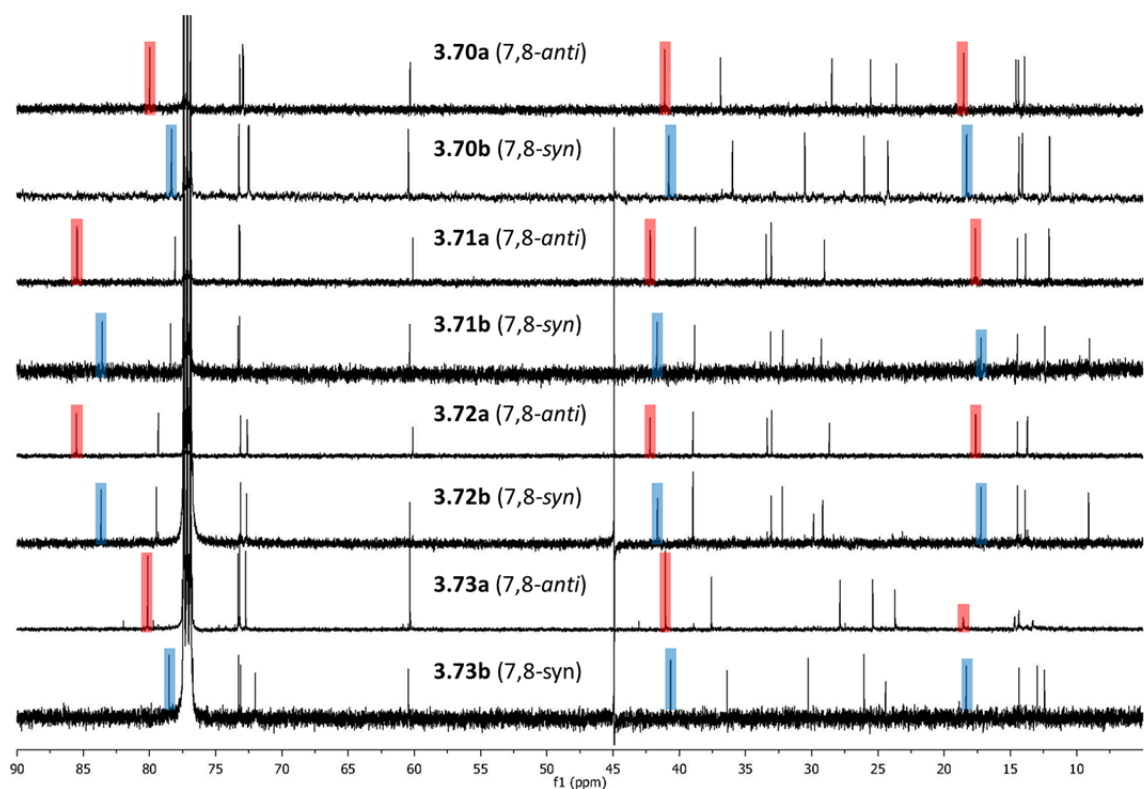


**Schéma B.2 :** États de transition proposés pour la réaction d'iodoéthérisation du substrat **3.62** (2,3-*anti*; 2,6-*syn*)



**Schéma B.3 :** États de transition proposés pour la réaction d'iodoéthérisation du substrat **3.63** (2,3-*syn*; 2,6-*syn*)



**Figure B.1** : Analyse RMN  $^1\text{H}$  des produits 7,8-*anti* (3.70–3.73a) et 7,8-*syn* (3.70–3.73b)**Figure B.2** : Analyse RMN  $^{13}\text{C}$  des produits 7,8-*anti* (3.70–3.73a) et 7,8-*syn* (3.70–3.73b)



# **Annexe C : Rapports d'analyse cristallographique**

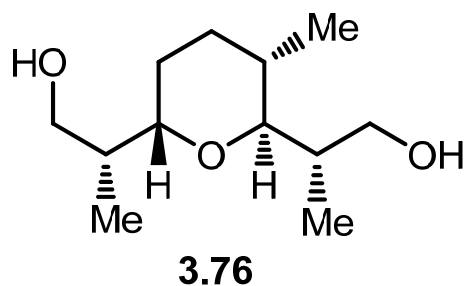
## Composé 3.76

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF  
C12 H24 O3 COMPOUND (guin73)

Equipe Guindon

Institut de recherches cliniques de Montréal

110 ouest, Avenue des Pins, Montréal, Québec, H2W 1R7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction  
Université de Montréal by Francine Bélanger.

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for C12 H24 O3.

Identification code	guin73
Empirical formula	C12 H24 O3
Formula weight	216.31
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	Cc
Unit cell dimensions	a = 9.3785(4) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 14.7508(5) Å $\beta = 90.833(3)^\circ$ c = 18.4375(8) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	2550.38(18) Å <sup>3</sup>
Z	8
Density (calculated)	1.127 g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.629 mm <sup>-1</sup>
F(000)	960
Crystal size	0.12 x 0.04 x 0.02 mm
Theta range for data collection	4.80 to 70.65°
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 9, -18 ≤ k ≤ 18, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	21019
Independent reflections	2301 [R <sub>int</sub> = 0.048]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9875 and 0.8690
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2301 / 2 / 282
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.108
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0507, wR <sub>2</sub> = 0.1283
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0580, wR <sub>2</sub> = 0.1329
Absolute structure parameter	0.2(6) (Friedel opposite merged)
Largest diff. peak and hole	0.151 and -0.232 e/Å <sup>3</sup>

**Table 2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C12 H24 O3.

$U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U_{eq}$
O(11)	2607 (3)	6375 (2)	3456 (2)	54 (1)
C(11)	2436 (4)	6241 (3)	4212 (3)	45 (1)
C(12)	2153 (4)	5269 (3)	4421 (2)	38 (1)
C(13)	1772 (5)	5226 (4)	5229 (2)	52 (1)
O(14)	4581 (2)	4940 (2)	4679 (2)	34 (1)
C(14)	3394 (3)	4647 (2)	4241 (2)	32 (1)
C(15)	3086 (4)	3644 (3)	4346 (2)	39 (1)
C(16)	4437 (4)	3096 (3)	4219 (2)	41 (1)
C(17)	5650 (4)	3451 (3)	4697 (2)	39 (1)
C(18)	5884 (3)	4453 (2)	4573 (2)	33 (1)
C(19)	6932 (4)	5709 (3)	3852 (2)	37 (1)
O(19)	7413 (3)	6030 (2)	3170 (2)	45 (1)
C(20)	6592 (3)	4708 (3)	3850 (2)	34 (1)
C(21)	7939 (4)	4158 (3)	3718 (2)	47 (1)
C(22)	1877 (5)	3325 (3)	3840 (3)	53 (1)
O(31)	5120 (3)	1092 (2)	2704 (2)	48 (1)
C(31)	4848 (4)	1039 (3)	1943 (2)	42 (1)
C(32)	4390 (4)	1947 (3)	1621 (2)	38 (1)
C(33)	3781 (4)	1816 (3)	856 (2)	49 (1)
O(34)	6673 (2)	2298 (2)	1164 (2)	34 (1)
C(34)	5617 (3)	2632 (3)	1649 (2)	33 (1)
C(35)	5215 (4)	3606 (3)	1467 (2)	36 (1)
C(36)	6561 (4)	4191 (3)	1487 (2)	38 (1)
C(37)	7673 (4)	3790 (3)	986 (2)	38 (1)
C(38)	7983 (3)	2806 (3)	1163 (2)	34 (1)
C(39)	9174 (5)	1622 (3)	1914 (2)	47 (1)
O(39)	9850 (3)	1373 (3)	2578 (2)	57 (1)
C(40)	8879 (4)	2629 (3)	1852 (2)	36 (1)
C(41)	10277 (4)	3151 (3)	1848 (2)	50 (1)
C(42)	4100 (4)	3989 (3)	1980 (2)	44 (1)

**Table 3.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C12 H24 O3.

	x	y	z	$U_{eq}$
H(11)	1841	6249	3237	81
H(11A)	1634	6621	4378	54
H(11B)	3310	6451	4469	54
H(12)	1302	5058	4134	45
H(13A)	2593	5424	5524	78
H(13B)	1524	4602	5358	78
H(13C)	958	5624	5320	78
H(14)	3640	4745	3721	38
H(15)	2786	3547	4858	47
H(16A)	4260	2450	4332	50
H(16B)	4705	3141	3703	50
H(17A)	5424	3345	5213	47
H(17B)	6536	3116	4587	47
H(18)	6555	4659	4966	40
H(19A)	6068	6050	3987	45
H(19B)	7678	5830	4225	45
H(19)	6710	6105	2889	67
H(20)	5897	4584	3446	40
H(21A)	8458	4421	3311	71
H(21B)	7679	3530	3602	71
H(21C)	8547	4168	4155	71
H(22A)	973	3584	4000	80
H(22B)	1819	2661	3852	80
H(22C)	2067	3524	3343	80
H(31)	4343	1099	2925	72
H(31A)	4089	586	1850	51
H(31B)	5721	830	1699	51
H(32)	3607	2191	1928	46
H(33A)	4537	1605	536	73
H(33B)	3402	2393	676	73
H(33C)	3015	1365	866	73
H(34)	6036	2624	2151	39
H(35)	4809	3620	963	43
H(36A)	6325	4816	1331	46
H(36B)	6949	4218	1989	46
H(37A)	7327	3837	478	46
H(37B)	8565	4146	1031	46
H(38)	8550	2565	750	41
H(39A)	8262	1288	1866	56
H(39B)	9787	1435	1508	56
H(39)	9267	1420	2917	85
H(40)	8319	2825	2282	44
H(41A)	10902	2930	2240	75
H(41B)	10086	3798	1919	75
H(41C)	10744	3062	1381	75
H(42A)	4396	3870	2483	66
H(42B)	3178	3697	1882	66
H(42C)	4010	4644	1904	66

**Table 4.** Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C12 H24 O3.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(11)	34(1)	64(2)	64(2)	24(2)	-3(1)	0(1)
C(11)	35(2)	41(2)	59(2)	0(2)	5(2)	6(2)
C(12)	30(2)	41(2)	43(2)	-2(2)	6(1)	3(1)
C(13)	45(2)	67(3)	44(2)	-4(2)	15(2)	4(2)
O(14)	31(1)	40(1)	30(1)	-3(1)	3(1)	0(1)
C(14)	28(2)	37(2)	30(2)	1(1)	0(1)	2(1)
C(15)	30(2)	41(2)	47(2)	1(2)	-4(2)	2(2)
C(16)	35(2)	31(2)	58(2)	0(2)	-6(2)	0(2)
C(17)	31(2)	40(2)	46(2)	4(2)	-3(2)	3(2)
C(18)	28(2)	38(2)	34(2)	0(1)	-3(1)	1(1)
C(19)	34(2)	43(2)	35(2)	5(2)	4(1)	0(2)
O(19)	31(1)	61(2)	42(1)	14(1)	3(1)	1(1)
C(20)	28(2)	43(2)	31(2)	0(1)	-1(1)	2(1)
C(21)	41(2)	53(3)	46(2)	2(2)	6(2)	11(2)
C(22)	36(2)	40(2)	83(3)	-11(2)	-13(2)	1(2)
O(31)	31(1)	62(2)	51(2)	12(1)	2(1)	-5(1)
C(31)	32(2)	46(2)	50(2)	1(2)	2(2)	-6(2)
C(32)	28(2)	46(2)	40(2)	-5(2)	-3(1)	-4(2)
C(33)	41(2)	57(3)	48(2)	-4(2)	-11(2)	-9(2)
O(34)	30(1)	40(1)	33(1)	-2(1)	-1(1)	-1(1)
C(34)	25(2)	41(2)	33(2)	-1(1)	-1(1)	-3(1)
C(35)	30(2)	40(2)	37(2)	-1(2)	-3(1)	1(1)
C(36)	36(2)	38(2)	42(2)	3(2)	4(1)	2(1)
C(37)	36(2)	41(2)	37(2)	6(2)	6(1)	-1(2)
C(38)	29(2)	42(2)	32(2)	0(1)	4(1)	-2(1)
C(39)	39(2)	51(2)	50(2)	8(2)	-6(2)	2(2)
O(39)	34(1)	79(2)	57(2)	24(2)	-3(1)	8(1)
C(40)	28(2)	47(2)	35(2)	0(2)	0(1)	-1(1)
C(41)	35(2)	64(3)	50(2)	5(2)	-3(2)	-10(2)
C(42)	34(2)	47(2)	52(2)	-4(2)	1(2)	-1(2)

**Table 5.** Bond lengths [Å] and angles [°] for C12 H24 O3

O(11)-C(11)	1.420(6)	O(14)-C(14)-C(15)	111.7(3)
C(11)-C(12)	1.508(6)	O(14)-C(14)-C(12)	106.6(3)
C(12)-C(14)	1.523(5)	C(15)-C(14)-C(12)	114.3(3)
C(12)-C(13)	1.538(5)	C(14)-C(15)-C(16)	109.7(3)
O(14)-C(14)	1.432(4)	C(14)-C(15)-C(22)	111.2(3)
O(14)-C(18)	1.433(4)	C(16)-C(15)-C(22)	110.7(3)
C(14)-C(15)	1.521(5)	C(17)-C(16)-C(15)	110.3(3)
C(15)-C(16)	1.523(5)	C(18)-C(17)-C(16)	110.9(3)
C(15)-C(22)	1.532(5)	O(14)-C(18)-C(17)	110.1(3)
C(16)-C(17)	1.521(5)	O(14)-C(18)-C(20)	112.0(3)
C(17)-C(18)	1.513(5)	C(17)-C(18)-C(20)	115.7(3)
C(18)-C(20)	1.543(5)	O(19)-C(19)-C(20)	113.2(3)
C(19)-O(19)	1.422(5)	C(19)-C(20)-C(21)	110.2(3)
C(19)-C(20)	1.510(5)	C(19)-C(20)-C(18)	109.2(3)
C(20)-C(21)	1.524(5)	C(21)-C(20)-C(18)	112.2(3)
O(31)-C(31)	1.423(5)	O(31)-C(31)-C(32)	112.4(3)
C(31)-C(32)	1.524(6)	C(31)-C(32)-C(33)	110.4(3)
C(32)-C(33)	1.525(5)	C(31)-C(32)-C(34)	111.0(3)
C(32)-C(34)	1.532(5)	C(33)-C(32)-C(34)	112.7(3)
O(34)-C(34)	1.431(4)	C(34)-O(34)-C(38)	114.9(3)
O(34)-C(38)	1.439(4)	O(34)-C(34)-C(35)	111.0(3)
C(34)-C(35)	1.522(5)	O(34)-C(34)-C(32)	106.2(3)
C(35)-C(42)	1.528(6)	C(35)-C(34)-C(32)	115.5(3)
C(35)-C(36)	1.529(5)	C(34)-C(35)-C(42)	112.5(3)
C(36)-C(37)	1.522(5)	C(34)-C(35)-C(36)	109.0(3)
C(37)-C(38)	1.515(5)	C(42)-C(35)-C(36)	110.4(3)
C(38)-C(40)	1.536(4)	C(37)-C(36)-C(35)	109.8(3)
C(39)-O(39)	1.418(5)	C(38)-C(37)-C(36)	111.9(3)
C(39)-C(40)	1.515(6)	O(34)-C(38)-C(37)	109.7(3)
C(40)-C(41)	1.521(5)	O(34)-C(38)-C(40)	111.5(3)
		C(37)-C(38)-C(40)	116.2(3)
O(11)-C(11)-C(12)	113.9(4)	O(39)-C(39)-C(40)	113.5(4)
C(11)-C(12)-C(14)	112.3(3)	C(39)-C(40)-C(41)	109.9(3)
C(11)-C(12)-C(13)	109.3(4)	C(39)-C(40)-C(38)	109.1(3)
C(14)-C(12)-C(13)	112.0(3)	C(41)-C(40)-C(38)	111.7(3)
C(14)-O(14)-C(18)	115.4(3)		

**Table 6.** Torsion angles [°] for C12 H24 O3.

O(11)-C(11)-C(12)-C(14)	63.2(4)	O(31)-C(31)-C(32)-C(33)	-166.8(3)
O(11)-C(11)-C(12)-C(13)	-171.9(3)	O(31)-C(31)-C(32)-C(34)	67.5(4)
C(18)-O(14)-C(14)-C(15)	56.4(4)	C(38)-O(34)-C(34)-C(35)	59.2(4)
C(18)-O(14)-C(14)-C(12)	-178.1(3)	C(38)-O(34)-C(34)-C(32)	-174.5(3)
C(11)-C(12)-C(14)-O(14)	63.9(4)	C(31)-C(32)-C(34)-O(34)	66.9(4)
C(13)-C(12)-C(14)-O(14)	-59.5(4)	C(33)-C(32)-C(34)-O(34)	-57.6(4)
C(11)-C(12)-C(14)-C(15)	-172.2(3)	C(31)-C(32)-C(34)-C(35)	-169.6(3)
C(13)-C(12)-C(14)-C(15)	64.4(4)	C(33)-C(32)-C(34)-C(35)	66.0(4)
O(14)-C(14)-C(15)-C(16)	-53.6(4)	O(34)-C(34)-C(35)-C(42)	-179.3(3)
C(12)-C(14)-C(15)-C(16)	-174.7(3)	C(32)-C(34)-C(35)-C(42)	59.7(4)
O(14)-C(14)-C(15)-C(22)	-176.4(3)	O(34)-C(34)-C(35)-C(36)	-56.6(4)
C(12)-C(14)-C(15)-C(22)	62.4(4)	C(32)-C(34)-C(35)-C(36)	-177.5(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	54.0(4)	C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	54.8(4)
C(22)-C(15)-C(16)-C(17)	177.1(4)	C(42)-C(35)-C(36)-C(37)	178.8(3)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-55.5(4)	C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	-54.6(4)
C(14)-O(14)-C(18)-C(17)	-56.4(4)	C(34)-O(34)-C(38)-C(37)	-56.6(4)
C(14)-O(14)-C(18)-C(20)	73.8(4)	C(34)-O(34)-C(38)-C(40)	73.6(4)
C(16)-C(17)-C(18)-O(14)	55.0(4)	C(36)-C(37)-C(38)-O(34)	53.6(4)
C(16)-C(17)-C(18)-C(20)	-73.2(4)	C(36)-C(37)-C(38)-C(40)	-74.0(4)
O(19)-C(19)-C(20)-C(21)	64.3(4)	O(39)-C(39)-C(40)-C(41)	64.3(5)
O(19)-C(19)-C(20)-C(18)	-172.1(3)	O(39)-C(39)-C(40)-C(38)	-172.9(3)
O(14)-C(18)-C(20)-C(19)	60.4(3)	O(34)-C(38)-C(40)-C(39)	57.3(4)
C(17)-C(18)-C(20)-C(19)	-172.4(3)	C(37)-C(38)-C(40)-C(39)	-175.9(3)
O(14)-C(18)-C(20)-C(21)	-177.2(3)	O(34)-C(38)-C(40)-C(41)	179.0(3)
C(17)-C(18)-C(20)-C(21)	-50.0(4)	C(37)-C(38)-C(40)-C(41)	-54.2(4)



**Table 7.** Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] related to the hydrogen bonding for C12 H24 O3.

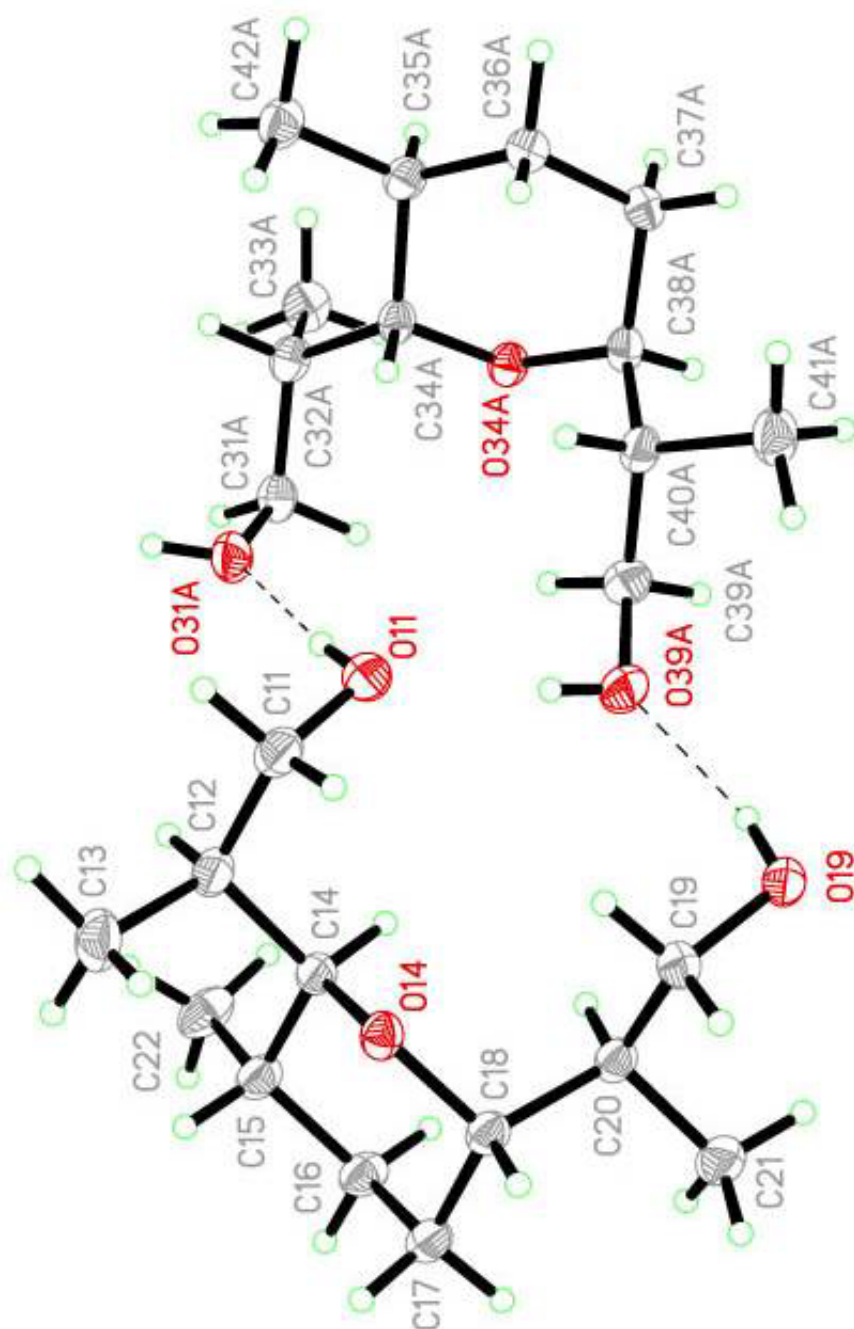
---

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(11)-H(11)	O(31)#1	0.84	1.89	2.728(4)	173.9
O(19)-H(19)	O(39)#1	0.84	1.87	2.674(4)	159.6
O(31)-H(31)	O(19)#2	0.84	1.88	2.695(4)	164.6
O(39)-H(39)	O(11)#3	0.84	1.86	2.673(4)	162.6

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $x-1/2, y+1/2, z$     #2  $x-1/2, y-1/2, z$     #3  $x+1/2, y-1/2, z$



ORTEP view of the C<sub>12</sub> H<sub>24</sub> O<sub>3</sub> compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

**REFERENCES**

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008 ). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Burla, M. C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2005). *J. Appl. Cryst.* 38, 381-388.

Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2009) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

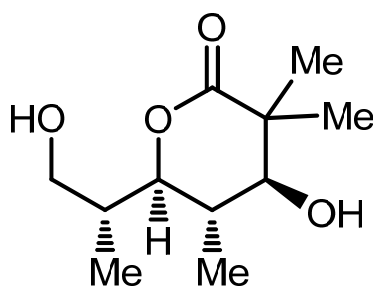
## Composé 6.133

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF  
C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (0.5 (H<sub>2</sub>O)) COMPOUND (guin74)

Equipe Guindon

Institut de recherches cliniques de Montréal

110 ouest, Avenue des Pins, Montréal, Québec, H2W 1R7 (Canada)



**6.133**

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction  
Université de Montréal by Francine Bélanger.

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for **C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (0.5(H<sub>2</sub>O))**.

Identification code	guin74
Empirical formula	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> (0.5(H <sub>2</sub> O))
Formula weight	225.28
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 7.44818(10) Å    α = 101.9620(4)° b = 8.04084(10) Å    β = 102.2493(5)° c = 10.48361(13) Å    γ = 97.9425(5)°
Volume	589.245(12) Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.270 g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.805 mm <sup>-1</sup>
F(000)	246
Crystal size	0.10 x 0.06 x 0.04 mm
Theta range for data collection	4.45 to 71.09°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 7, -9 ≤ k ≤ 9, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	15806
Independent reflections	2187 [R <sub>int</sub> = 0.024]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9683 and 0.8650
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2187 / 3 / 157
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.130
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0464, wR <sub>2</sub> = 0.1160
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0468, wR <sub>2</sub> = 0.1162
Largest diff. peak and hole	0.412 and -0.318 e/Å <sup>3</sup>

**Table 2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **C11H20O4(0.5(H2O))**.

$U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	Occ.	x	y	z	$U_{eq}$
O(1)	1	7353(2)	1770(1)	2300(1)	26(1)
O(2)	1	9904(2)	7162(1)	3927(1)	18(1)
O(3)	1	12190(2)	9168(2)	5282(1)	26(1)
O(4)	1	10851(2)	8792(2)	532(1)	22(1)
C(1)	1	8438(2)	3430(2)	2420(2)	21(1)
C(2)	1	7327(2)	4869(2)	2678(2)	16(1)
C(3)	1	6672(2)	4927(2)	3971(2)	21(1)
C(4)	1	8392(2)	6640(2)	2680(1)	15(1)
C(5)	1	9127(2)	6746(2)	1441(1)	15(1)
C(6)	1	7501(2)	6319(2)	184(2)	22(1)
C(7)	1	10227(2)	8580(2)	1690(2)	16(1)
C(9)	1	11885(2)	9024(2)	2943(2)	16(1)
C(10)	1	13441(2)	7996(2)	2711(2)	26(1)
C(11)	1	12687(2)	10964(2)	3327(2)	23(1)
C(12)	1	11305(2)	8504(2)	4135(2)	17(1)
O(21)	0.50	5671(4)	10276(5)	-352(3)	48(1)

**Table 3.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **C11H20O4(0.5(H2O))**.

	Occ.	x	y	z	$U_{eq}$
H(1)	1	7519	1543	3058	39
H(4)	1	11998	9230	762	33
H(1A)	1	8849	3431	1582	25
H(1B)	1	9570	3655	3171	25
H(2)	1	6178	4580	1917	20
H(3A)	1	7756	5064	4727	31
H(3B)	1	5807	3846	3872	31
H(3C)	1	6032	5906	4142	31
H(4A)	1	7519	7475	2756	18
H(5)	1	9981	5901	1323	18
H(6A)	1	6932	5089	-29	32
H(6B)	1	7969	6571	-575	32
H(6C)	1	6563	7024	351	32
H(7)	1	9364	9406	1851	19
H(10A)	1	14521	8396	3491	38
H(10B)	1	13821	8180	1903	38
H(10C)	1	12969	6760	2591	38
H(11A)	1	11738	11608	3578	34
H(11B)	1	13053	11304	2559	34
H(11C)	1	13787	11226	4091	34
H(21A)	0.50	4680(60)	9590(80)	-700(40)	72
H(21B)	0.50	5800(80)	10480(90)	465(8)	72

**Table 4.** Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **C11H20O4(0.5(H2O))**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	40(1)	16(1)	18(1)	4(1)	4(1)	-2(1)
O(2)	19(1)	17(1)	13(1)	4(1)	0(1)	-3(1)
O(3)	31(1)	24(1)	16(1)	6(1)	-4(1)	-8(1)
O(4)	22(1)	28(1)	16(1)	9(1)	4(1)	-1(1)
C(1)	25(1)	15(1)	21(1)	3(1)	6(1)	1(1)
C(2)	15(1)	17(1)	15(1)	3(1)	2(1)	-1(1)
C(3)	22(1)	19(1)	22(1)	4(1)	8(1)	0(1)
C(4)	14(1)	16(1)	13(1)	2(1)	0(1)	2(1)
C(5)	16(1)	15(1)	14(1)	4(1)	3(1)	3(1)
C(6)	20(1)	26(1)	15(1)	5(1)	0(1)	-1(1)
C(7)	16(1)	16(1)	15(1)	6(1)	2(1)	3(1)
C(9)	15(1)	16(1)	15(1)	4(1)	2(1)	1(1)
C(10)	17(1)	30(1)	25(1)	1(1)	0(1)	6(1)
C(11)	26(1)	19(1)	20(1)	5(1)	3(1)	-3(1)
C(12)	18(1)	14(1)	16(1)	4(1)	0(1)	2(1)
O(21)	29(2)	81(2)	19(1)	0(1)	5(1)	-18(2)



**Table 5.** Bond lengths [Å] and angles [°] for **C11H20O4 (0.5(H2O))**


---

O(1)-C(1)	1.4277(19)	C(3)-C(2)-C(4)	111.46(12)
O(2)-C(12)	1.3398(18)	O(2)-C(4)-C(5)	112.01(12)
O(2)-C(4)	1.4733(17)	O(2)-C(4)-C(2)	105.94(11)
O(3)-C(12)	1.2104(19)	C(5)-C(4)-C(2)	116.39(12)
O(4)-C(7)	1.4220(18)	C(4)-C(5)-C(7)	107.55(12)
C(1)-C(2)	1.526(2)	C(4)-C(5)-C(6)	110.31(13)
C(2)-C(3)	1.530(2)	C(7)-C(5)-C(6)	111.07(12)
C(2)-C(4)	1.531(2)	O(4)-C(7)-C(5)	110.16(12)
C(4)-C(5)	1.525(2)	O(4)-C(7)-C(9)	110.85(12)
C(5)-C(7)	1.526(2)	C(5)-C(7)-C(9)	111.77(12)
C(5)-C(6)	1.530(2)	C(12)-C(9)-C(11)	109.32(12)
C(7)-C(9)	1.540(2)	C(12)-C(9)-C(7)	111.67(12)
C(9)-C(12)	1.523(2)	C(11)-C(9)-C(7)	109.94(12)
C(9)-C(11)	1.528(2)	C(12)-C(9)-C(10)	104.21(13)
C(9)-C(10)	1.545(2)	C(11)-C(9)-C(10)	109.72(13)
		C(7)-C(9)-C(10)	111.83(12)
		O(3)-C(12)-O(2)	117.99(14)
C(12)-O(2)-C(4)	121.53(11)	O(3)-C(12)-C(9)	121.62(14)
O(1)-C(1)-C(2)	111.68(13)	O(2)-C(12)-C(9)	120.03(12)
C(1)-C(2)-C(3)	111.22(13)		
C(1)-C(2)-C(4)	112.75(13)		

---

**Table 6.** Torsion angles [°] for **C11H20O4 (0.5(H2O))**.

---

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	59.36(16)	O(4)-C(7)-C(9)-C(12)	-169.88(12)
O(1)-C(1)-C(2)-C(4)	-174.61(12)	C(5)-C(7)-C(9)-C(12)	-46.56(17)
C(12)-O(2)-C(4)-C(5)	40.13(18)	O(4)-C(7)-C(9)-C(11)	68.61(16)
C(12)-O(2)-C(4)-C(2)	168.02(13)	C(5)-C(7)-C(9)-C(11)	-168.07(13)
C(1)-C(2)-C(4)-O(2)	-71.40(15)	O(4)-C(7)-C(9)-C(10)	-53.53(16)
C(3)-C(2)-C(4)-O(2)	54.50(16)	C(5)-C(7)-C(9)-C(10)	69.79(16)
C(1)-C(2)-C(4)-C(5)	53.83(17)	C(4)-O(2)-C(12)-O(3)	159.80(14)
C(3)-C(2)-C(4)-C(5)	179.73(13)	C(4)-O(2)-C(12)-C(9)	-27.0(2)
O(2)-C(4)-C(5)-C(7)	-54.70(15)	C(11)-C(9)-C(12)-O(3)	-35.9(2)
C(2)-C(4)-C(5)-C(7)	-176.80(12)	C(7)-C(9)-C(12)-O(3)	-157.76(15)
O(2)-C(4)-C(5)-C(6)	-175.98(12)	C(10)-C(9)-C(12)-O(3)	81.35(18)
C(2)-C(4)-C(5)-C(6)	61.92(17)	C(11)-C(9)-C(12)-O(2)	151.14(14)
C(4)-C(5)-C(7)-O(4)	-176.36(12)	C(7)-C(9)-C(12)-O(2)	29.26(19)
C(6)-C(5)-C(7)-O(4)	-55.56(17)	C(10)-C(9)-C(12)-O(2)	-91.63(16)
C(4)-C(5)-C(7)-C(9)	59.93(16)		
C(6)-C(5)-C(7)-C(9)	-179.27(12)		

---

**Table 7.** Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] related to the hydrogen bonding for **C11H20O4 (0.5 (H2O))**.

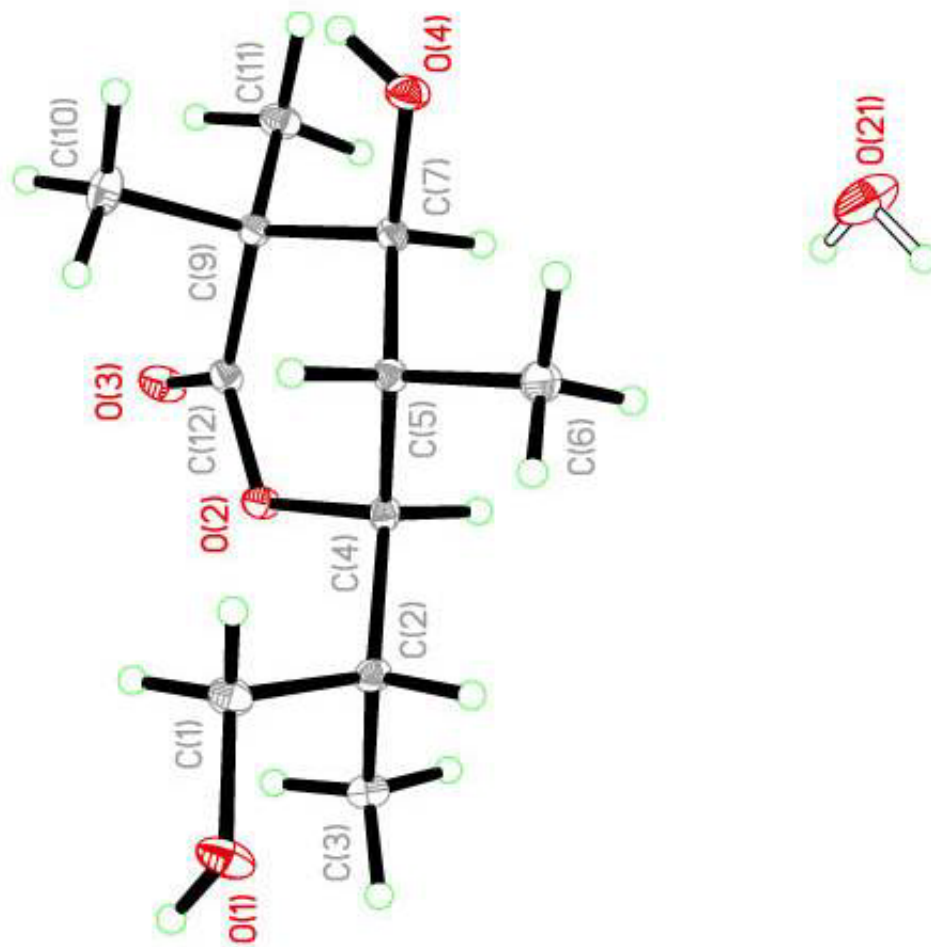
---

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(1)-H(1)	O(3)#1	0.84	1.92	2.7588(16)	175.3
O(4)-H(4)	O(21)#2	0.84	1.89	2.653(3)	151.2
O(21)-H(21A)	O(1)#3	0.820(1)	2.00(2)	2.753(3)	152(5)
O(21)-H(21B)	O(1)#4	0.820(1)	2.00(3)	2.731(3)	148(5)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+2, -y+1, -z+1$     #2  $-x+2, -y+2, -z$     #3  $-x+1, -y+1, -z$   
 #4  $x, y+1, z$



ORTEP view of the **C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>(0.5(H<sub>2</sub>O))** compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

**REFERENCES**

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008 ). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2009) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

## Composé 6.134

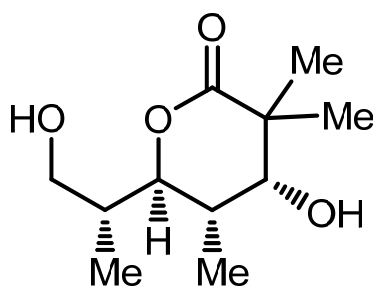
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

C<sub>11</sub> H<sub>20</sub> O<sub>4</sub> COMPOUND (guin75)

Equipe Guindon

Institut de recherches cliniques de Montréal

110 ouest, Avenue des Pins, Montréal, Québec, H2W 1R7 (Canada)



**6.134**

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction  
Université de Montréal by Francine Bélanger.

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for C<sub>11</sub> H<sub>20</sub> O<sub>4</sub>.

Identification code	guin75
Empirical formula	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>
Formula weight	216.27
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /n
Unit cell dimensions	a = 5.83095(10) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 14.7691(2) Å $\beta = 100.3114(9)^\circ$ c = 14.004(2) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1186.51(4) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.211 g/cm <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.748 mm <sup>-1</sup>
F(000)	472
Crystal size	0.06 x 0.04 x 0.02 mm
Theta range for data collection	4.39 to 71.06°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -18 ≤ k ≤ 17, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	25323
Independent reflections	2279 [R <sub>int</sub> = 0.031]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9852 and 0.8932
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2279 / 0 / 142
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.040
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0391, wR <sub>2</sub> = 0.1083
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0432, wR <sub>2</sub> = 0.1130
Largest diff. peak and hole	0.368 and -0.222 e/Å <sup>3</sup>

**Table 2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C11 H20 O4.

$U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

---

	x	y	z	$U_{eq}$
O(1)	6074(2)	-890(1)	1183(1)	24(1)
O(2)	10489(1)	1376(1)	939(1)	22(1)
O(3)	11967(2)	2133(1)	-141(1)	29(1)
O(4)	10272(2)	3118(1)	2353(1)	27(1)
C(1)	6733(2)	32(1)	1074(1)	22(1)
C(2)	8704(2)	326(1)	1881(1)	21(1)
C(3)	10846(2)	-277(1)	1923(1)	30(1)
C(4)	9326(2)	1325(1)	1790(1)	20(1)
C(5)	7346(2)	2007(1)	1703(1)	20(1)
C(6)	6139(2)	1973(1)	2586(1)	26(1)
C(7)	8400(2)	2944(1)	1582(1)	21(1)
C(8)	9326(2)	2989(1)	619(1)	22(1)
C(9)	7294(2)	3035(1)	-253(1)	32(1)
C(10)	10887(2)	3819(1)	594(1)	30(1)
C(11)	10710(2)	2145(1)	463(1)	20(1)

---



**Table 3.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C11 H20 O4.

	x	y	z	$U_{eq}$
H(1)	6779	-1225	846	37
H(4)	9793	3429	2780	40
H(1A)	5364	427	1079	26
H(1B)	7233	106	440	26
H(2)	8139	253	2510	25
H(3A)	10460	-897	2089	45
H(3B)	12115	-46	2417	45
H(3C)	11336	-276	1289	45
H(4A)	10501	1489	2376	24
H(5)	6175	1866	1108	24
H(6A)	5426	1376	2623	39
H(6B)	4930	2441	2525	39
H(6C)	7289	2080	3177	39
H(7)	7172	3417	1580	25
H(9A)	7919	3062	-857	48
H(9B)	6359	3578	-198	48
H(9C)	6314	2496	-258	48
H(10A)	12279	3762	1099	45
H(10B)	10027	4367	711	45
H(10C)	11353	3861	-43	45

**Table 4.** Anisotropic parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for C11 H20 O4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	32(1)	16(1)	28(1)	0(1)	15(1)	-2(1)
O(2)	26(1)	18(1)	24(1)	1(1)	13(1)	1(1)
O(3)	37(1)	24(1)	30(1)	0(1)	20(1)	1(1)
O(4)	27(1)	28(1)	26(1)	-9(1)	7(1)	-2(1)
C(1)	28(1)	16(1)	23(1)	2(1)	7(1)	-1(1)
C(2)	25(1)	20(1)	19(1)	3(1)	8(1)	1(1)
C(3)	28(1)	23(1)	39(1)	8(1)	7(1)	4(1)
C(4)	22(1)	21(1)	17(1)	0(1)	7(1)	0(1)
C(5)	22(1)	20(1)	19(1)	-2(1)	7(1)	0(1)
C(6)	30(1)	24(1)	27(1)	-3(1)	14(1)	-2(1)
C(7)	23(1)	18(1)	23(1)	-3(1)	8(1)	1(1)
C(8)	25(1)	18(1)	23(1)	0(1)	8(1)	0(1)
C(9)	30(1)	40(1)	25(1)	6(1)	5(1)	5(1)
C(10)	41(1)	19(1)	34(1)	0(1)	17(1)	-3(1)
C(11)	24(1)	19(1)	20(1)	-1(1)	6(1)	-2(1)

**Table 5.** Bond lengths [Å] and angles [°] for C11 H20 O4

---

O(1)-C(1)	1.4299(13)	O(2)-C(4)-C(5)	110.72(9)
O(2)-C(11)	1.3339(14)	O(2)-C(4)-C(2)	105.51(9)
O(2)-C(4)	1.4741(13)	C(5)-C(4)-C(2)	117.24(9)
O(3)-C(11)	1.2143(14)	C(4)-C(5)-C(6)	111.50(9)
O(4)-C(7)	1.4149(14)	C(4)-C(5)-C(7)	107.02(9)
C(1)-C(2)	1.5235(16)	C(6)-C(5)-C(7)	111.72(9)
C(2)-C(3)	1.5268(16)	O(4)-C(7)-C(5)	110.44(10)
C(2)-C(4)	1.5294(16)	O(4)-C(7)-C(8)	108.44(9)
C(4)-C(5)	1.5209(16)	C(5)-C(7)-C(8)	110.21(9)
C(5)-C(6)	1.5289(16)	C(11)-C(8)-C(10)	108.69(10)
C(5)-C(7)	1.5356(16)	C(11)-C(8)-C(7)	111.57(9)
C(7)-C(8)	1.5420(16)	C(10)-C(8)-C(7)	110.93(10)
C(8)-C(11)	1.5220(16)	C(11)-C(8)-C(9)	105.94(10)
C(8)-C(10)	1.5310(16)	C(10)-C(8)-C(9)	108.78(10)
C(8)-C(9)	1.5433(17)	C(7)-C(8)-C(9)	110.77(10)
		O(3)-C(11)-O(2)	117.43(10)
C(11)-O(2)-C(4)	123.21(9)	O(3)-C(11)-C(8)	120.85(10)
O(1)-C(1)-C(2)	111.98(9)	O(2)-C(11)-C(8)	121.60(10)
C(1)-C(2)-C(3)	111.43(10)		
C(1)-C(2)-C(4)	111.86(9)		
C(3)-C(2)-C(4)	111.21(10)		

---

**Table 6.** Torsion angles [°] for C11 H20 O4.

---

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	57.52(13)	O(4)-C(7)-C(8)-C(11)	75.93(11)
O(1)-C(1)-C(2)-C(4)	-177.29(9)	C(5)-C(7)-C(8)-C(11)	-45.06(13)
C(11)-O(2)-C(4)-C(5)	32.92(14)	O(4)-C(7)-C(8)-C(10)	-45.40(13)
C(11)-O(2)-C(4)-C(2)	160.70(10)	C(5)-C(7)-C(8)-C(10)	-166.40(10)
C(1)-C(2)-C(4)-O(2)	-71.18(11)	O(4)-C(7)-C(8)-C(9)	-166.30(10)
C(3)-C(2)-C(4)-O(2)	54.12(12)	C(5)-C(7)-C(8)-C(9)	72.70(12)
C(1)-C(2)-C(4)-C(5)	52.58(13)	C(4)-O(2)-C(11)-O(3)	170.25(10)
C(3)-C(2)-C(4)-C(5)	177.89(10)	C(4)-O(2)-C(11)-C(8)	-13.67(16)
O(2)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.18(9)	C(10)-C(8)-C(11)-O(3)	-42.05(15)
C(2)-C(4)-C(5)-C(6)	59.74(13)	C(7)-C(8)-C(11)-O(3)	-164.68(11)
O(2)-C(4)-C(5)-C(7)	-56.73(11)	C(9)-C(8)-C(11)-O(3)	74.69(14)
C(2)-C(4)-C(5)-C(7)	-177.81(9)	C(10)-C(8)-C(11)-O(2)	142.00(11)
C(4)-C(5)-C(7)-O(4)	-55.05(12)	C(7)-C(8)-C(11)-O(2)	19.38(15)
C(6)-C(5)-C(7)-O(4)	67.26(12)	C(9)-C(8)-C(11)-O(2)	-101.25(12)
C(4)-C(5)-C(7)-C(8)	64.75(12)		
C(6)-C(5)-C(7)-C(8)	-172.94(9)		

---

**Table 7.** Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] related to the hydrogen bonding for C11 H20 O4.

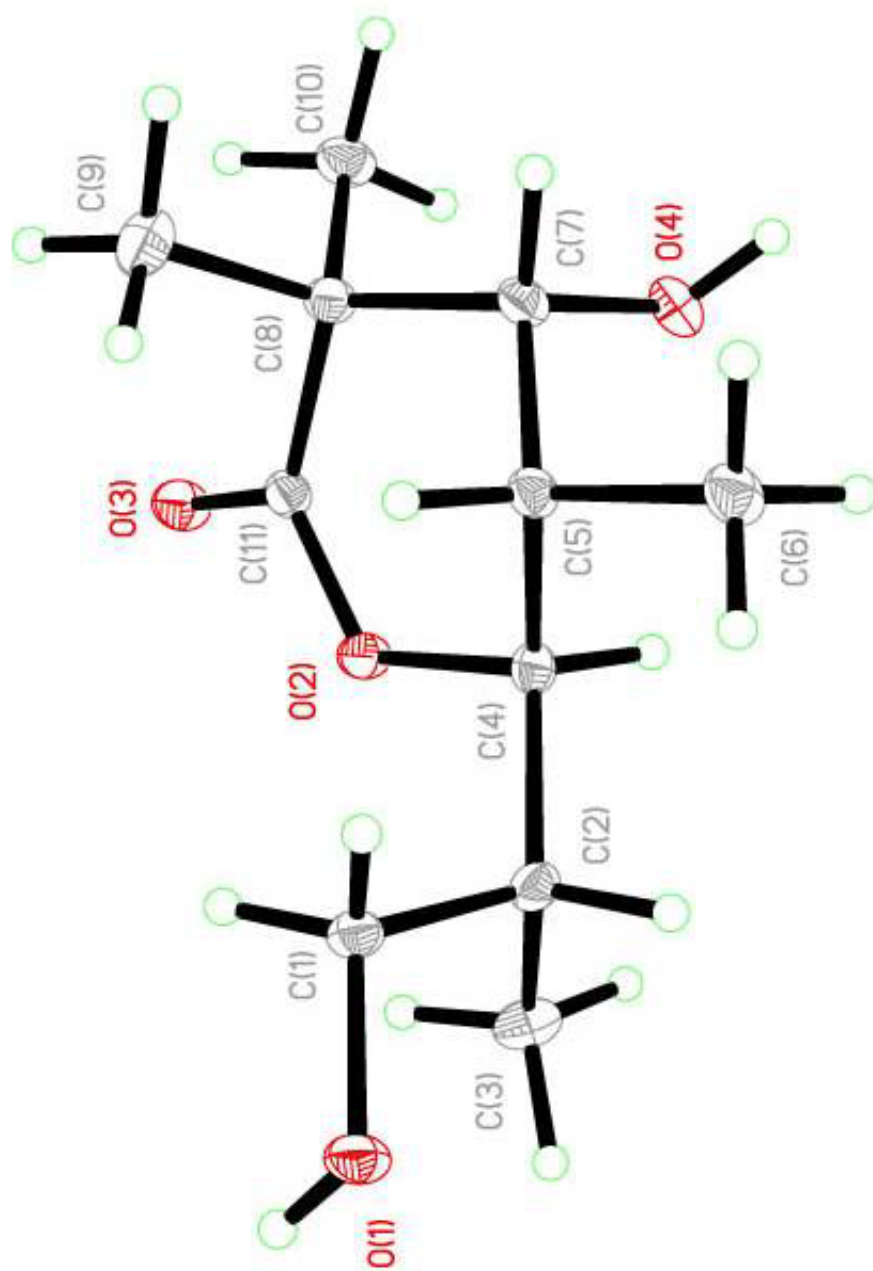
---

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(1)-H(1)	O(3)#1	0.84	1.89	2.7205(12)	170.4
O(4)-H(4)	O(1)#2	0.84	1.91	2.7456(12)	175.5

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+2, -y, -z$       #2  $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$



ORTEP view of the C<sub>11</sub> H<sub>20</sub> O<sub>4</sub> compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

**REFERENCES**

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008 ). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2009) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

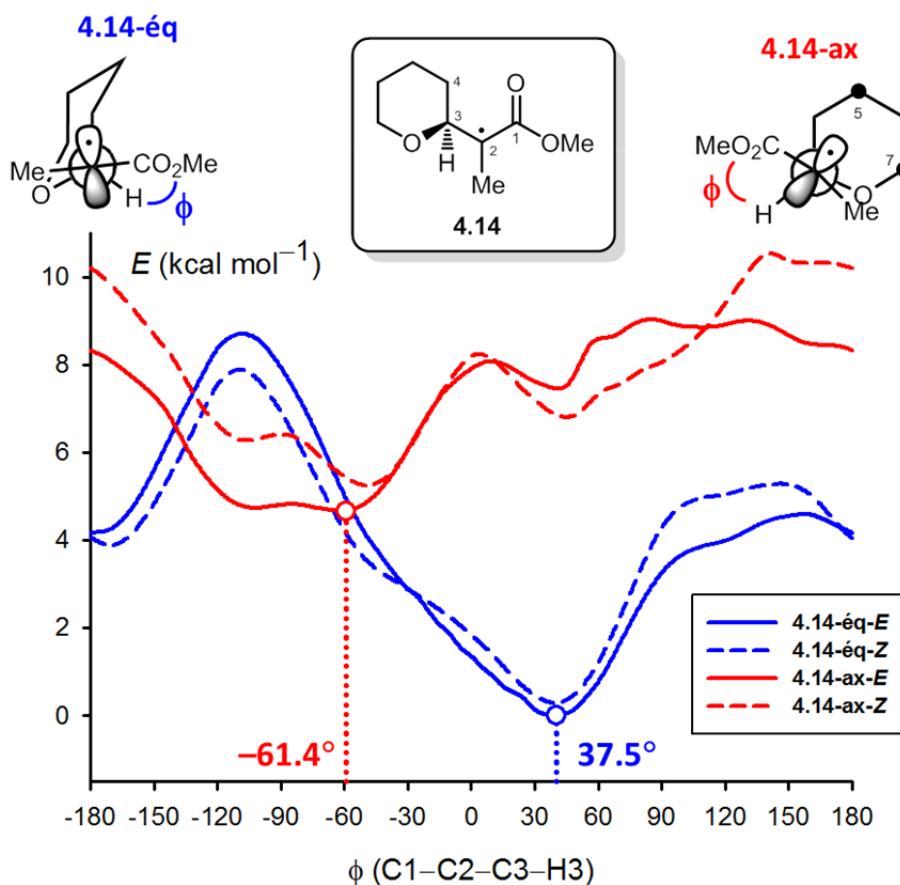
Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

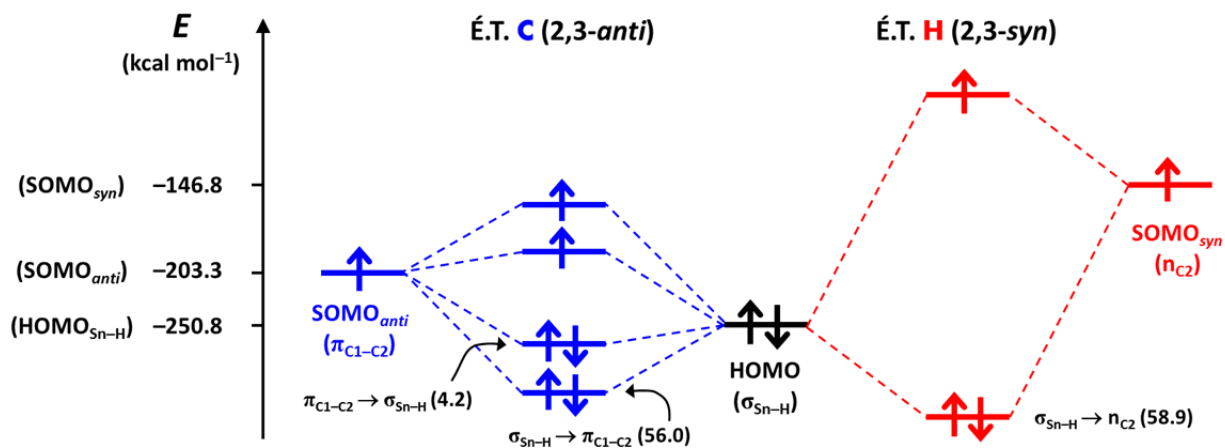
## **Annexe D : Résultats de l'étude computationnelle DFT**



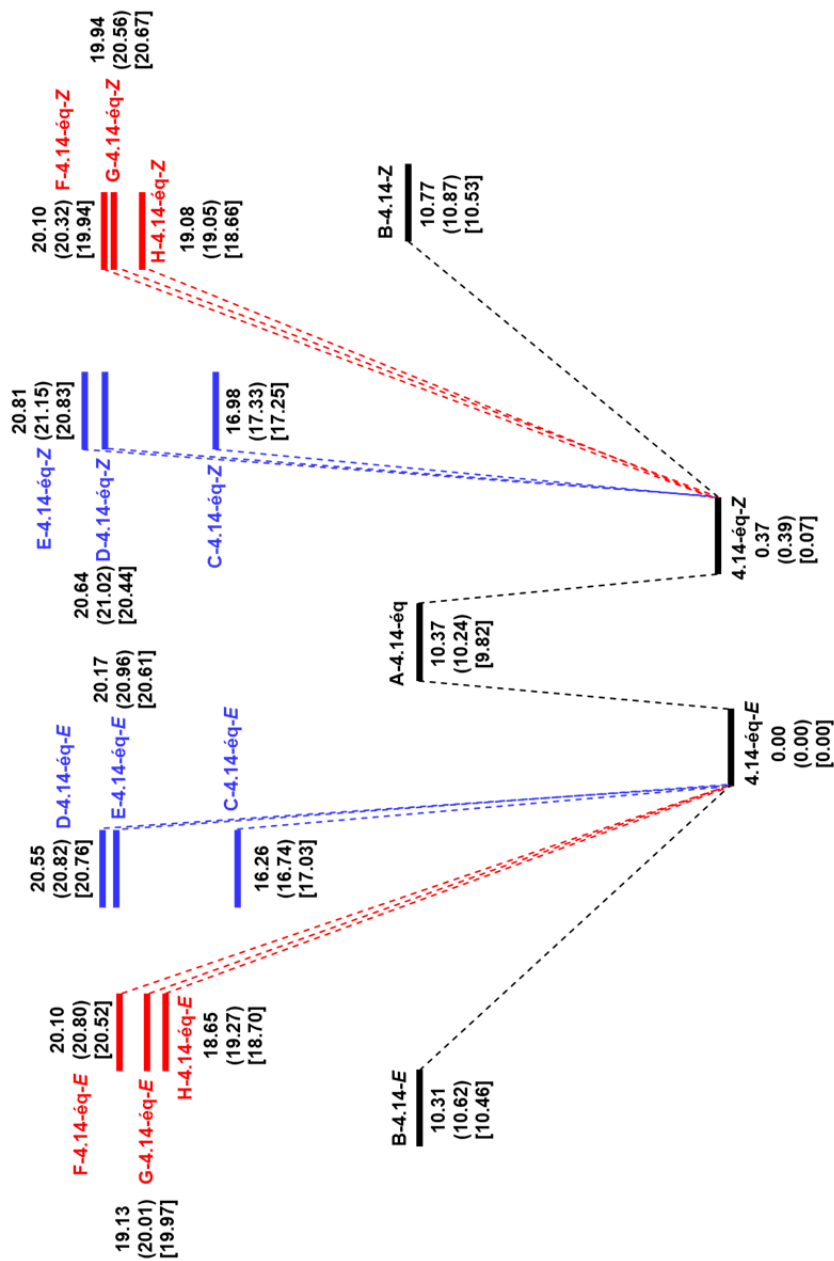
**Figure D.1** : Profil énergétique ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) issu d'une rotation de la liaison C2–C3 pour l'intermédiaire radicalaire **4.14** portant la chaîne C3 équatoriale (éq) ou axiale (ax) dans les conformations énol radical (*E*) et (*Z*)



**Figure D.2** : Principales interactions entre la HOMO de l'hydrure d'étain ( $\sigma_{\text{Sn-H}}$ ) et la SOMO au niveau de l'É.T. C (2,3-*anti*) et É.T. H (2,3-*syn*)

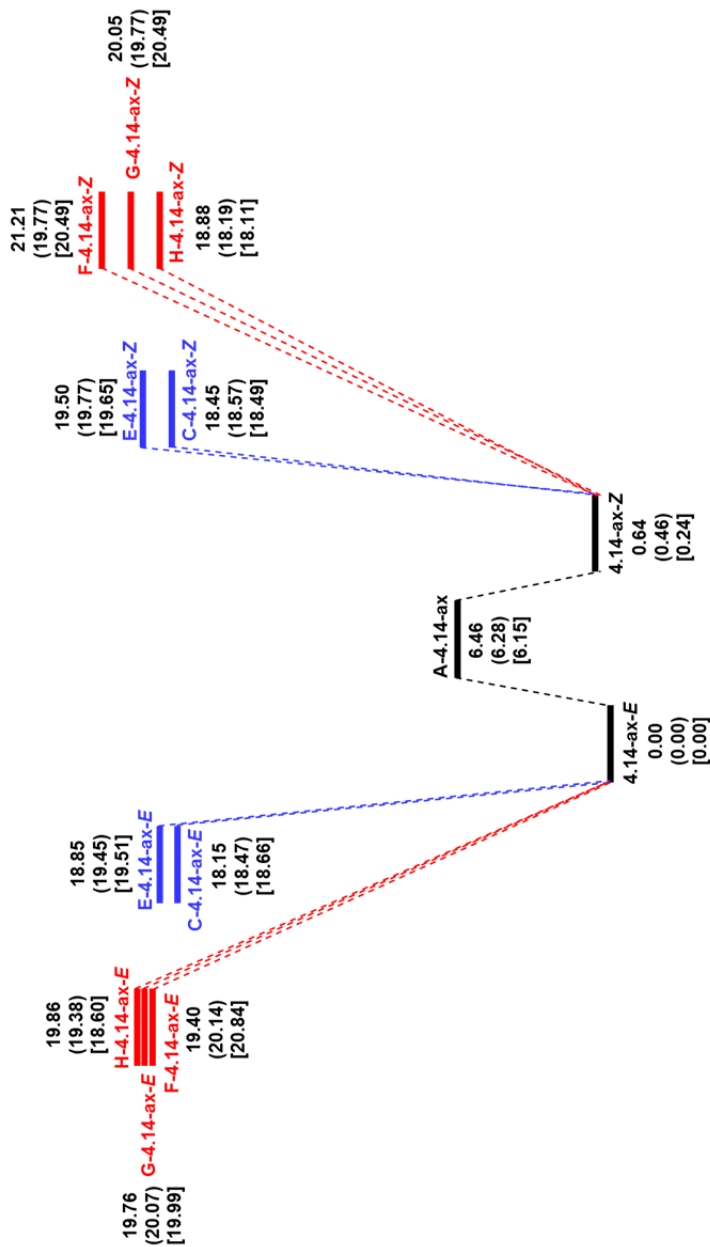


**Tableau D.1** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le THP 4.14-éq, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à 4.14-éq-E, (4.14-éq-E), [4.14-éq-E].



#	É.F.		É.T. A		É.T. B		É.T. C		É.T. D		É.T. E		É.T. F		É.T. G		É.T. H		
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	
4.14-éq	0.00 (0.00) [0.00]	0.37 (0.39) [0.07]	10.37 (10.24) [9.82]	10.31 (10.62) [10.46]	10.77 (10.87) [10.53]	10.37 (10.24) [9.82]	16.26 (16.74) [17.03]	0.00 (0.00) [0.00]	10.37 (10.24) [9.82]	20.55 (20.82) [20.76]	20.64 (21.02) [20.44]	20.17 (20.96) [20.61]	20.10 (20.80) [20.52]	20.10 (20.32) [19.94]	19.13 (20.01) [19.97]	19.94 (20.56) [20.67]	18.65 (19.27) [18.70]	19.08 (19.05) [18.66]	19.94 (20.56) [20.67]

**Tableau D.2** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le THP **4.14-ax**, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **4.14-ax-E**, (**4.14-ax-E**), [**4.14-ax-E**].



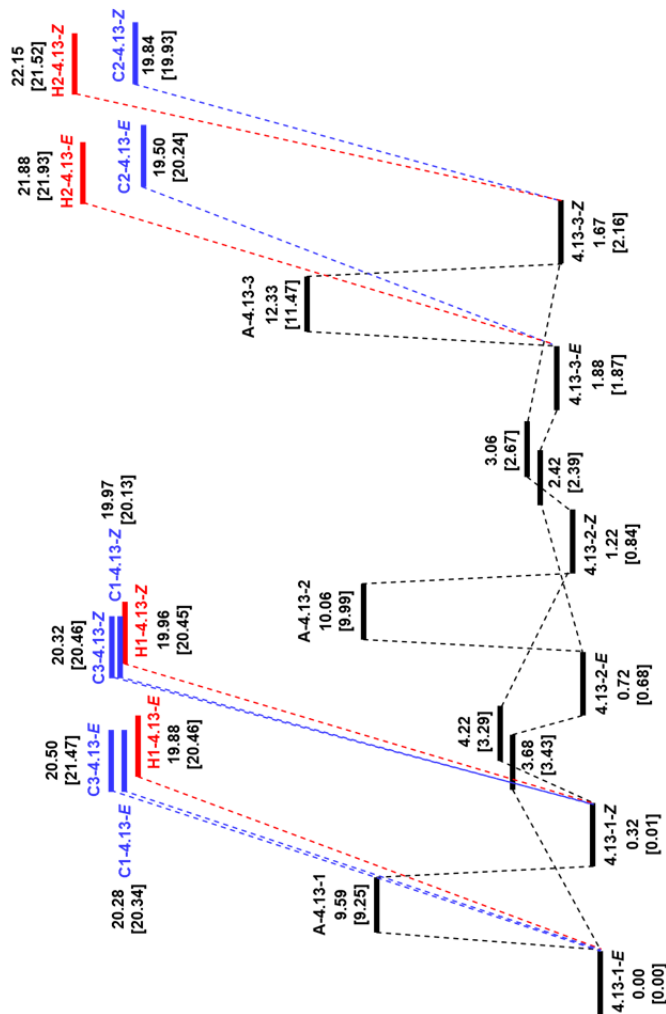
#	É.F.		É.T. A		É.T. C		É.T. D		É.T. E		É.T. F		É.T. G		É.T. H	
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
<b>4.14-ax</b>	0.00	0.64	6.46	18.15	18.45	*	18.85	19.50	0.64	19.40	21.21	19.76	20.05	19.86	18.88	18.88
	(0.00)	(0.46)	(6.28)	(18.47)	(18.57)	*	(19.45)	(19.77)	(0.46)	(20.14)	(19.77)	(20.07)	(19.77)	(19.38)	(18.19)	(18.19)
	[0.00]	[0.24]	[6.15]	[18.66]	[18.49]		[19.51]	[19.65]	[0.24]	[20.84]	[20.49]	[19.99]	[20.49]	[18.60]	[18.11]	[18.11]

\* Aucun état de transition **D** (E ou Z) n'a pu être identifié pour **4.14-ax**

**Tableau D.3** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour les systèmes bicycliques **4.17** (C3-équatorial) et **4.18** (C3-axial) calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) de **4.17** sont relatives à **4.17-E**, (**4.17-E**), [**4.17-Z**] et celles de **4.18** sont relatives à **4.18-E**, (**4.18-E**), [**4.18-E**].

#	É.F.		É.T. A	É.T. C		É.T. G		É.T. H	
	E	Z		E	Z	E	Z	E	Z
<b>4.17</b> (C3-équ)	0.00	0.34	10.32	16.61	17.11	19.26	20.16	18.66	18.60
	(0.00)	(0.06)	(9.91)	(17.14)	(17.23)	(19.59)	(20.67)	(18.78)	(18.72)
	[0.10]	[0.00]	[9.64]	[17.33]	[17.39]	[20.01]	[20.68]	[18.70]	[18.55]
<b>4.18</b> (C3-ax)	0.00	0.63	6.30	18.16	18.51	19.83	19.88	19.67	18.90
	(0.00)	(0.42)	(6.22)	(18.51)	(18.41)	(20.15)	(20.83)	(19.11)	(18.72)
	[0.00]	[0.32]	[6.20]	[18.92]	[18.82]	[20.12]	[20.83]	[18.88]	[18.50]

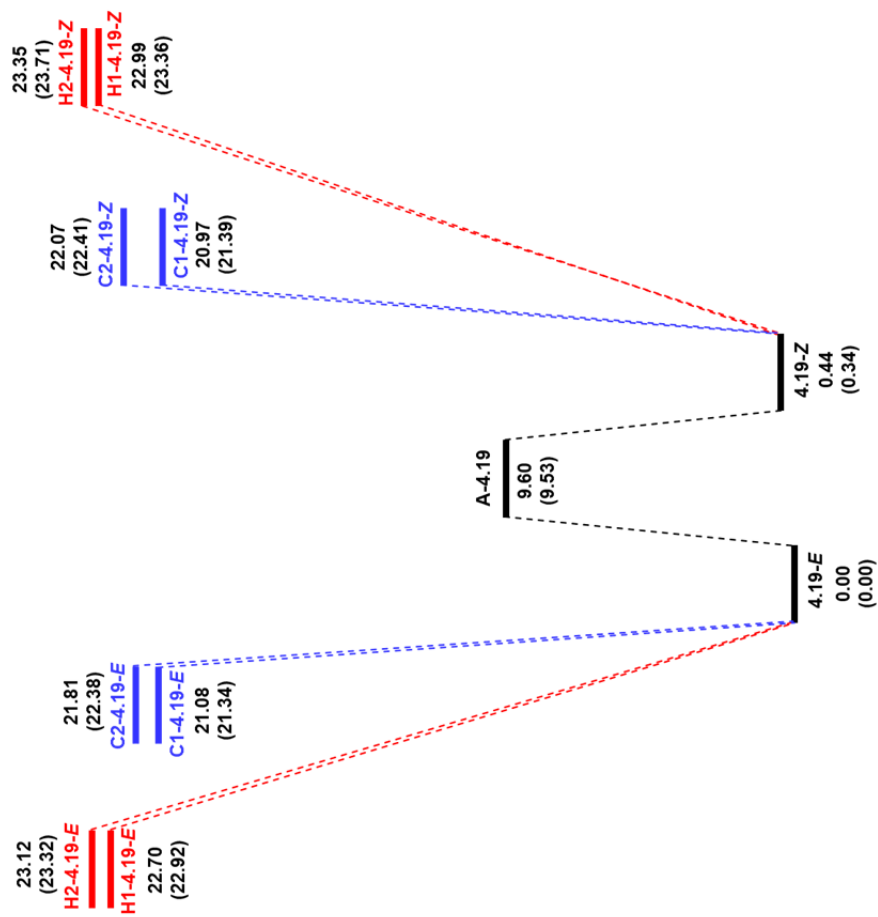
**Tableau D.4** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le substrat **4.13**, calculés au niveau BHandLYP/TZVP dans le vide, [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **4.13-1-E**, [**4.13-1-E**].



#	É.F.		É.T. A		É.T.		É.T. C1 (4.13-1) É.T. C2 (4.13-3)		É.T. C3		É.T. H1 (4.13-1) É.T. H2 (4.13-3)	
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
<b>4.13-1</b>	0.00 [0.00]	0.32 [0.01]	9.59 [9.25]	3.68 [3.43]	4.22 [3.29]	20.28 [20.34]	19.97 [20.13]	20.50 [21.47]	20.32 [20.46]	19.88 [20.46]	19.96 [20.45]	
<b>4.13-2</b>	0.72 [0.68]	1.22 [0.84]	10.06 [9.99]	2.42 [2.39]	3.06 [2.67]	*	*	*	*	*	*	*
<b>4.13-3</b>	1.88 [1.87]	1.67 [2.16]	12.33 [11.47]	1.88 [1.87]	19.50 [20.24]	19.50 [20.24]	19.84 [19.93]	21.88 [21.93]	21.88 [21.93]	22.15 [21.52]	22.15 [21.52]	

\* É.T. C de **4.13-2** correspond à la conformation de **4.13-1**, alors que É.T. H de **4.13-2** correspond à la conformation de **4.13-3**.

**Tableau D.5** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le substrat **4.19**, calculés au niveau BHandLYP/TZVP dans le vide, (toluène). Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **4.19-E**, (**4.19-E**).



**Tableau D.6** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le THP 6,7-*trans* 4.22, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à 4.22-*éq-E*, (4.22-*éq-E*), [4.22-*éq-Z*].

#	É.F. <i>éq</i>		É.T. A- <i>éq</i>		É.T. B- <i>éq</i>		É.T. C- <i>éq</i>		É.T. C2- <i>éq</i>		É.T. H- <i>éq</i>	
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
4.22- <i>éq</i>	0.00 (0.00) [0.07]	0.59 (0.24) [0.00]	10.71 (10.12) [9.73]		10.44 (10.00) [9.83]	10.94 (10.60) [10.35]	17.92 (18.29) [18.53]	18.49 (18.52) [18.62]	21.01 (21.50) [21.75]	21.79 (21.54) [21.71]	19.02 (19.03) [18.76]	19.74 (19.58) [19.31]

#	É.T. ax		É.T. A-ax		É.T. B-ax		É.T. C-ax		É.T. H-ax	
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
4.22-ax	1.82 (1.78) [1.75]	2.37 (2.05) [1.88]	8.30 (7.98) [7.85]		12.36 (12.57) [12.84]	14.64 (14.61) [14.46]	20.52 (20.94) [21.16]	20.64 (20.48) [20.84]	21.33 (20.99) [20.37]	20.54 (20.15) [20.06]

**Tableau D.7** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le THP 6,7-*cis* **4.23**, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **4.23-éq-E**, (**4.23-éq-E**), [**4.23-éq-E**].

#	É.F. éq		É.T. A-éq	É.T. B-éq		É.T. C-éq		É.T. H-éq	
	E	Z		E	Z	E	Z	E	Z
<b>4.23-éq</b>	0.00 (0.00) [0.00]	0.44 (0.26) [0.17]	10.43 (10.16) [9.81]	9.10 (9.16) [9.08]	9.57 (9.35) [9.08]	18.08 (18.37) [18.75]	18.53 (18.80) [18.83]	18.76 (19.33) [19.26]	19.36 (19.50) [19.15]

#	É.T. ax		É.T. A-ax	É.T. B-ax	É.T. C-ax		É.T. H-ax	
	E	Z			E	Z	E	Z
<b>4.23-ax</b>	0.61 (0.74) [0.69]	1.00 (0.98) [0.91]	6.72 (6.62) [6.69]	10.37*	19.31 (19.29) [20.20]	19.47 (19.78) [19.99]	20.31 (19.53) [19.24]	20.40 (19.02) [18.57]

\* Maximum d'énergie déterminé par une évaluation sans contrainte des angles dièdres du cycle.



**Tableau D.8** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le THP 3,7-*cis* **4.24**, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène). Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **4.24-éq-E**, (**4.24-éq-E**)

#	É.F.		É.T. A		É.T. C		É.T. H		ΔΔG <sup>‡</sup> <sub>calc</sub>		ΔΔG <sup>‡</sup> <sub>exp</sub> *	
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
<b>4.24-éq</b>	0.00 (0.00)	0.28 (0.18)	10.37 (10.04)	17.41 (17.61)	18.01 (18.19)	18.69 (18.66)	18.45 (18.97)	1.04 (1.06)	14.6 : 1	15.4 : 1	-	>20 : 1

**Tableau D.9** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le THP 6,7-*trans* **4.25**, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), THF. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **4.25-éq-E**, (**4.25-éq-E**), **4.25-éq-E**.

#	É.F. éq		É.T. A-éq		É.T. B-éq		É.T. C-éq		É.T. C2-éq		É.T. H-éq		ΔΔG <sup>‡</sup> <sub>calc</sub>	
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
<b>4.25-éq</b>	0.00 (0.00)	0.64 (0.62)	10.15 (10.02)	7.34 (7.53)	7.78 (7.76)	19.02 (19.80)	19.09 (19.68)	21.74 (22.46)	21.78 (22.46)	21.11 (21.60)	21.05 (21.61)	2.02 (1.92)	>180 : 1	>140 : 1
	0.00	0.55	9.72	7.38	7.62	19.95	19.80	22.72	22.61	21.76	21.37	1.58	>50 : 1	

#	É.F. ax		É.T. A-ax		É.T. B-ax		É.T. C-ax		É.T. C2-ax		É.T. H-ax		ΔΔG <sup>‡</sup> <sub>exp</sub> **	
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
<b>4.25-ax</b>	3.27 (3.29)	3.68 (3.72)	9.41 (9.48)	7.88 (8.11)	8.36 (8.20)	22.05 (22.51)	22.20 (22.57)	21.92 (22.36)	22.02 (22.41)	22.69 (22.72)	21.67 (22.28)	-	>20 : 1	-
	3.42	3.68	9.43	8.25	8.22	22.71	22.69	22.98	22.86	22.63	22.15	>1.16	>20 : 1	>1.16

\* Le ratio expérimental correspond à la sélectivité obtenue pour le précurseur **3.105** (Tableau 3.10, entrée 5).

\*\* Le ratio expérimental correspond à la sélectivité obtenue pour le précurseur **3.64a** (Tableau 3.5, entrées 1-2).

**Tableau D.10** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le borinate (BEt<sub>2</sub>-Et) **5.25**, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **5.25-E**, [**5.25-E**].

#	É.F.		É.T. A		É.T. C		É.T. C2		É.T. H		
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	
<b>5.25</b>	0.00 [0.00]	0.34 [0.26]	10.19 [9.65]	18.77 [19.04]	19.04 [19.51]	19.48 [19.84]	19.35 [19.64]	19.01 [19.26]	19.34 [19.42]		

**Tableau D.11** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le borinate (BMe<sub>2</sub>-OMe) **5.26**, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **É.T. H2-5.26-E**, [**É.T. C2-5.26-Z**]

#	É.T. C1		É.T. C2		É.T. C3		É.T. H1		É.T. H2		É.T. H3	
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z
<b>5.26</b>	1.56 [1.16]	1.90 [1.45]	0.66 [0.37]	0.22 [0.00]	2.10 [2.36]	2.40 [2.25]	2.19 [1.64]	1.81 [1.93]	0.00 [0.18]	0.75 [0.61]	3.24 [2.61]	3.25 [2.80]

**Tableau D.12** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour le borinate (BEt<sub>2</sub>-iPr) **5.27**, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **5.27-E**, [**5.27-E**].

#	É.F.		É.T. A		É.T. C		É.T. H1		É.T. H2		
	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	
<b>5.27</b>	0.00 [0.00]	0.53 [0.63]	10.23 [10.05]	20.09 [20.67]	19.80 [20.75]	21.43 [22.34]	22.31 [22.84]	21.67 [22.75]	22.37 [22.76]		

**Tableau D.13** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour l'aluminat (AlMe<sub>2</sub>-iPr) **5.30**, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **5.30-2-E**, [**5.30-2-E**].

#	É.F. 1 (E)	E.F. 2		E.F. 3 (E)	É.T. D (E)	É.T. D2 (E)	É.T. F (E)	É.T. F2 (E)
		E	Z					
<b>5.30</b>	15.76 [17.15]	0.00 [0.00]	10.03 [10.85]	1.76 [1.42]	18.84 [19.53]	20.09 [21.54]	17.43 [17.99]	21.28 [21.34]

**Tableau D.14** : Énergies relatives de Gibbs à l'état fondamental (É.F.) et de transition (É.T.) pour l'aluminat (AlMe<sub>2</sub>-OMe) **5.31**, calculés au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, [DCM]. Les valeurs d'énergies (kcal mol<sup>-1</sup>) sont relatives à **5.31-2-E**, [**5.31-2-E**].

#	É.F. 1 (E)	É.F. 2 (E)	É.T. D1 (E)	É.T. D2 (E)	É.T. F (E)
<b>5.31</b>	3.42 [3.14]	0.00 [0.00]	16.45 [19.47]	20.06 [20.57]	15.57 [16.68]

**Tableau D.15** : Énergies relatives de Gibbs déterminées par *décomposition de l'énergie d'activation* au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), [DCM].

substrat et É.T.		$\Delta E_d^\ddagger$		$\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$	$\Delta E^\ddagger$
		[radical]	[hydrure]		
4.14-éq	É.T. <b>C-E</b>	3.30 (3.18) [3.09]	2.70 (2.60) [2.50]	3.45 (4.00) [4.46]	9.45 (9.77) [10.06]
	É.T. <b>C-Z</b>	3.78 (3.52) [3.30]	2.71 (2.63) [2.53]	3.48 (3.94) [4.35]	9.97 (10.09) [10.19]
	É.T. <b>H-E</b>	5.38 (5.13) [4.87]	3.09 (2.98) [2.90]	4.13 (4.21) [4.10]	12.60 (12.32) [11.87]
	É.T. <b>H-Z</b>	5.35 (5.11) [4.85]	3.11 (3.01) [2.87]	4.04 (4.06) [3.98]	12.50 (12.18) [11.71]
4.14-ax	É.T. <b>C-E</b>	4.96 (4.75) [4.56]	3.15 (2.97) [2.85]	3.16 (3.95) [4.56]	11.27 (11.67) [11.97]
	É.T. <b>C-Z</b>	4.95 (4.65) [4.45]	3.18 (3.04) [2.93]	3.31 (4.01) [4.55]	11.44 (11.70) [11.93]
	É.T. <b>H-E</b>	5.91 (5.11) [4.43]	3.38 (3.37) [3.35]	4.10 (4.50) [4.46]	13.39 (12.98) [12.24]
	É.T. <b>H-Z</b>	4.92 (4.47) [4.11]	3.37 (3.32) [3.25]	4.33 (4.40) [4.36]	12.61 (12.20) [11.71]
4.17	É.T. <b>C-E</b>	3.20 (3.13) [3.08]	2.74 (2.65) [2.57]	3.67 (4.12) [4.52]	9.61 (9.90) [10.17]
	É.T. <b>C-Z</b>	3.72 (3.52) [3.34]	2.73 (2.64) [2.56]	3.68 (4.08) [4.42]	10.14 (10.24) [10.32]
	É.T. <b>H-E</b>	5.27 (5.09) [4.86]	3.11 (2.98) [2.88]	4.20 (4.26) [4.17]	12.57 (12.34) [11.91]
	É.T. <b>H-Z</b>	5.28 (5.07) [4.85]	3.11 (3.00) [2.90]	4.09 (4.12) [4.00]	12.48 (12.19) [11.75]
4.18	É.T. <b>C-E</b>	4.79 (4.63) [4.48]	3.21 (3.09) [3.03]	3.50 (4.14) [4.62]	11.50 (11.86) [12.13]
	É.T. <b>C-Z</b>	4.86 (4.59) [4.42]	3.20 (3.08) [3.01]	3.59 (4.18) [4.60]	11.65 (11.85) [12.02]
	É.T. <b>H-E</b>	5.80 (5.05) [4.35]	3.38 (3.37) [3.38]	4.11 (4.56) [4.52]	13.29 (12.97) [12.25]
	É.T. <b>H-Z</b>	4.79 (4.39) [4.05]	3.42 (3.36) [3.28]	4.35 (4.39) [4.34]	12.56 (12.14) [11.68]

**Tableau D.16** : Énergies relatives de Gibbs déterminées par *décomposition de l'énergie d'activation* au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), [DCM].

substrat et É.T.		$\Delta E_d^\ddagger$		$\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$	$\Delta E^\ddagger$
		[radical]	[hydrure]		
4.13	É.T. <b>C1-E</b>	5.53 [5.68]	3.33 [3.23]	4.20 [4.37]	13.05 [13.27]
	É.T. <b>C1-Z</b>	5.90 [5.93]	3.45 [3.24]	4.11 [4.29]	13.45 [13.46]
	É.T. <b>C2-E</b>	5.78 [5.56]	2.56 [2.38]	3.86 [4.89]	12.20 [12.83]
	É.T. <b>C2-Z</b>	6.30 [5.79]	2.53 [2.37]	3.81 [4.75]	12.63 [12.91]
	É.T. <b>C3-E</b>	4.69 [4.91]	3.88 [3.73]	4.95 [5.09]	13.52 [13.73]
	É.T. <b>C3-Z</b>	4.86 [4.96]	3.97 [3.61]	4.86 [5.12]	13.70 [13.69]
	É.T. <b>H1-E</b>	5.30 [5.46]	3.37 [3.17]	4.66 [4.77]	13.32 [13.41]
	É.T. <b>H1-Z</b>	5.67 [5.82]	3.40 [3.17]	4.50 [4.51]	13.57 [13.50]
4.19	É.T. <b>C1-E</b>	5.80 (5.87)	3.48 (3.51)	4.72 (4.72)	14.00 (14.10)
	É.T. <b>C1-Z</b>	6.14 (6.14)	3.41 (3.31)	4.82 (4.90)	14.37 (14.35)
	É.T. <b>C2-E</b>	6.78 (6.70)	2.88 (2.78)	4.35 (4.89)	14.01 (14.37)
	É.T. <b>C2-Z</b>	7.37 (7.13)	2.86 (2.78)	4.27 (4.71)	14.50 (14.62)
	É.T. <b>H1-E</b>	6.88 (6.98)	3.59 (3.53)	4.74 (4.79)	15.22 (15.30)
	É.T. <b>H1-Z</b>	7.26 (7.30)	3.62 (3.52)	4.81 (4.89)	15.69 (15.71)
	É.T. <b>H2-E</b>	7.09 (7.29)	3.51 (3.41)	4.90 (5.12)	15.50 (15.82)
	É.T. <b>H2-Z</b>	7.82 (7.82)	3.58 (3.44)	4.94 (5.06)	16.34 (16.32)

**Tableau D.17** : Énergies relatives de Gibbs déterminées par *décomposition de l'énergie d'activation* au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), [DCM].

substrat et É.T.		$\Delta E_d^\ddagger$		$\Delta E_{int}^\ddagger$	$\Delta E^\ddagger$
		[radical]	[hydrure]		
4.22-éq	É.T. <b>C-E</b>	3.71 (3.67) [3.65]	3.18 (3.10) [3.03]	4.30 (4.60) [4.80]	11.19 (11.37) [11.48]
	É.T. <b>C-Z</b>	4.08 (3.99) [3.87]	3.18 (3.13) [3.07]	4.35 (4.53) [4.66]	11.61 (11.65) [11.60]
	É.T. <b>H-E</b>	5.11 (5.14) [5.12]	3.09 (3.02) [2.91]	4.19 (4.31) [4.31]	12.39 (12.47) [12.34]
	É.T. <b>H-Z</b>	5.35 (5.27) [5.16]	3.19 (3.09) [2.96]	4.12 (4.15) [4.10]	12.66 (12.51) [12.22]
4.22-ax	É.T. <b>C-E</b>	5.88 (5.90) [5.85]	3.42 (3.31) [3.22]	4.13 (4.53) [4.87]	13.43 (13.74) [13.94]
	É.T. <b>C-Z</b>	5.99 (5.89) [5.79]	3.34 (3.25) [3.18]	4.20 (4.53) [4.81]	13.54 (13.68) [13.78]
	É.T. <b>H-E</b>	6.71 (6.22) [5.67]	3.42 (3.39) [3.35]	4.14 (4.52) [4.54]	14.28 (14.13) [13.56]
	É.T. <b>H-Z</b>	5.90 (5.61) [5.34]	3.39 (3.34) [3.25]	4.35 (4.41) [4.37]	13.64 (13.37) [12.96]
4.23-éq	É.T. <b>C-E</b>	3.79 (3.75) [3.71]	3.18 (3.12) [3.05]	4.29 (4.59) [4.82]	11.26 (11.46) [11.58]
	É.T. <b>C-Z</b>	4.24 (4.07) [3.92]	3.15 (3.10) [3.13]	4.32 (4.58) [4.65]	11.70 (11.75) [11.69]
	É.T. <b>H-E</b>	5.15 (5.05) [5.05]	3.16 (3.10) [2.99]	4.35 (4.54) [4.50]	12.65 (12.69) [12.54]
	É.T. <b>H-Z</b>	5.56 (5.53) [5.43]	3.24 (3.12) [2.96]	4.32 (4.35) [4.30]	13.13 (12.99) [12.70]
4.23-ax	É.T. <b>C-E</b>	4.60 (4.61) [4.52]	3.41 (3.33) [3.22]	4.12 (4.49) [4.86]	12.13 (12.44) [12.60]
	É.T. <b>C-Z</b>	4.71 (4.61) [4.49]	3.35 (3.28) [3.20]	4.19 (4.50) [4.77]	12.25 (12.39) [12.46]
	É.T. <b>H-E</b>	5.18 (4.73) [4.17]	3.44 (3.39) [3.34]	4.28 (4.48) [4.51]	12.90 (12.59) [12.02]
	É.T. <b>H-Z</b>	4.42 (4.16) [3.88]	3.43 (3.33) [3.22]	5.34 (4.45) [4.44]	13.19 (11.94) [11.54]

**Tableau D.18** : Énergies relatives de Gibbs déterminées par *décomposition de l'énergie d'activation* au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), THF.

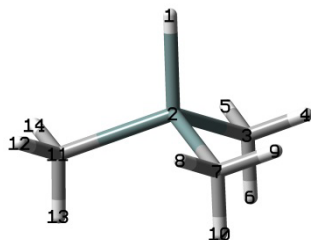
substrat et É.T.		$\Delta E_d^\ddagger$		$\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$	$\Delta E^\ddagger$
		[radical]	[hydrure]		
4.24-éq	É.T. C-E	3.30 (3.35)	3.21 (3.13)	4.08 (4.34)	10.59 (10.81)
	É.T. C-Z	3.75 (3.65)	3.14 (3.09)	4.16 (4.32)	11.05 (11.06)
	É.T. H-E	5.22 (5.08)	3.10 (3.00)	4.16 (4.25)	12.48 (12.33)
	É.T. H-Z	5.24 (5.08)	3.11 (2.99)	4.06 (4.09)	12.40 (12.16)
4.25-éq	É.T. C-E	4.02 (4.04) 4.04	3.07 (2.97) 2.90	4.55 (5.01) 5.36	11.63 (12.02) 12.29
	É.T. C-Z	4.40 (4.30) 4.25	2.98 (2.97) 2.94	4.55 (4.87) 5.11	11.92 (12.14) 12.30
	É.T. H-E	6.04 (6.09) 6.13	3.19 (3.17) 3.11	4.68 (5.04) 5.18	13.91 (14.30) 14.42
	É.T. H-Z	6.06 (6.09) 6.07	3.35 (3.24) 3.07	4.90 (5.00) 5.08	14.31 (14.33) 14.22
4.25-ax	É.T. C-E	7.10 (7.30) 7.40	3.43 (3.35) 3.26	4.14 (4.51) 4.83	14.67 (15.16) 15.49
	É.T. C-Z	7.18 (7.21) 7.25	3.39 (3.31) 3.23	4.27 (4.58) 4.83	14.83 (15.11) 15.31
	É.T. H-E	7.99 (7.60) 7.25	3.49 (3.45) 3.42	4.20 (5.24) 4.55	15.68 (16.29) 15.22
	É.T. H-Z	7.23 (7.06) 6.91	3.41 (3.32) 3.23	4.35 (4.46) 4.46	14.99 (14.84) 14.61

**Tableau D.19** : Énergies relatives de Gibbs déterminées par *décomposition de l'énergie d'activation* au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide, (toluène), [DCM].

substrat et É.T.		$\Delta E_d^\ddagger$		$\Delta E_{\text{int}}^\ddagger$	$\Delta E^\ddagger$
		[radical]	[hydrure]		
5.25	É.T. <b>C-E</b>	3.75 [3.96]	3.39 [3.27]	4.15 [4.27]	11.29 [11.50]
	É.T. <b>C-Z</b>	4.10 [4.12]	3.42 [3.23]	4.03 [4.21]	11.55 [11.56]
	É.T. <b>H-E</b>	4.49 [4.95]	3.20 [2.95]	4.01 [4.10]	11.70 [12.00]
	É.T. <b>H-Z</b>	5.08 [5.08]	3.29 [3.00]	3.94 [3.97]	12.31 [12.04]
5.27	É.T. <b>C-E</b>	4.34 [4.55]	3.55 [3.42]	4.56 [4.69]	12.46 [12.66]
	É.T. <b>C-Z</b>	4.68 [4.72]	3.61 [3.41]	4.33 [4.55]	12.63 [12.68]
	É.T. <b>H1-E</b>	6.10 [6.49]	3.40 [3.23]	4.65 [4.92]	14.15 [14.63]
	É.T. <b>H1-Z</b>	6.72 [6.77]	3.51 [3.15]	4.59 [4.76]	14.81 [14.68]
	É.T. <b>H2-E</b>	7.35 [7.79]	3.35 [3.07]	4.01 [4.16]	14.71 [15.01]
	É.T. <b>H2-Z</b>	8.02 [7.97]	3.35 [3.08]	4.04 [4.02]	15.41 [15.07]
5.30	É.T. <b>D-E</b>	5.85 [5.82]	3.49 [3.24]	1.60 [2.92]	10.95 [11.98]
	É.T. <b>F-E</b>	4.70 [4.45]	3.69 [3.33]	1.50 [2.54]	9.88 [10.31]
5.31	É.T. <b>D1-E</b>	[5.74]	[2.56]	[3.09]	[11.40]
	É.T. <b>D2-E</b>	[3.52]	[2.46]	[4.47]	[10.45]
	É.T. <b>F-E</b>	[3.47]	[2.98]	[3.11]	[9.56]



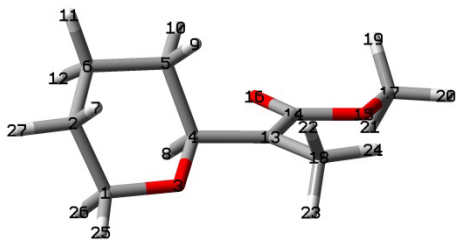
**Tableau D.20** : Analyse de perturbation NBO du second ordre pour Me<sub>3</sub>SnH au niveau BHandHLYP/TZVP–LANL2DZd dans le vide.



**Me<sub>3</sub>SnH**

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
type	lien	énergie (Ha)	type	lien	énergie (Ha)	
$\sigma$	Sn(2) – C(3)	-0.46241	$\sigma^*$	H(1) – Sn(2)	0.29587	2.49
$\sigma$	Sn(2) – C(3)	-0.46241	$\sigma^*$	Sn(2) – C(7)	0.24315	3.18
$\sigma$	Sn(2) – C(3)	-0.46241	$\sigma^*$	Sn(2) – C(11)	0.24315	3.18
$\sigma$	Sn(2) – C(7)	-0.46241	$\sigma^*$	H(1) – Sn(2)	0.29587	2.49
$\sigma$	Sn(2) – C(7)	-0.46241	$\sigma^*$	Sn(2) – C(3)	0.24315	3.18
$\sigma$	Sn(2) – C(7)	-0.46241	$\sigma^*$	Sn(2) – C(11)	0.24315	3.18
$\sigma$	Sn(2) – C(11)	-0.46241	$\sigma^*$	H(1) – Sn(2)	0.29587	2.49
$\sigma$	Sn(2) – C(11)	-0.46241	$\sigma^*$	Sn(2) – C(3)	0.24315	3.18
$\sigma$	Sn(2) – C(11)	-0.46241	$\sigma^*$	Sn(2) – C(7)	0.24315	3.18
$\sigma$	C(3) – H(4)	-0.57972	$\sigma^*$	Sn(2) – C(11)	0.24315	1.19
$\sigma$	C(3) – H(5)	-0.57972	$\sigma^*$	Sn(2) – C(7)	0.24315	1.19
$\sigma$	C(3) – H(6)	-0.57992	$\sigma^*$	H(1) – Sn(2)	0.29587	1.06
$\sigma$	C(7) – H(8)	-0.57972	$\sigma^*$	Sn(2) – C(3)	0.24315	1.19
$\sigma$	C(7) – H(9)	-0.57972	$\sigma^*$	Sn(2) – C(11)	0.24315	1.19
$\sigma$	C(7) – H(10)	-0.57992	$\sigma^*$	H(1) – Sn(2)	0.29587	1.06
$\sigma$	C(11) – H(12)	-0.57972	$\sigma^*$	Sn(2) – C(3)	0.24315	1.19
$\sigma$	C(11) – H(13)	-0.57992	$\sigma^*$	H(1) – Sn(2)	0.29587	1.06
$\sigma$	C(11) – H(14)	-0.57972	$\sigma^*$	Sn(2) – C(7)	0.24315	1.19

**Tableau D.21** : Analyse de perturbation NBO du second ordre pour **4.14-éq-E** au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide



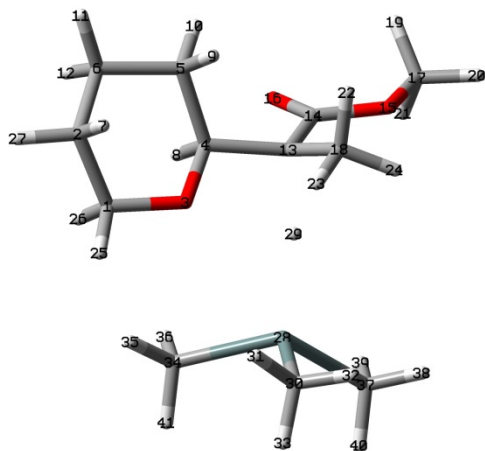
**4.14-éq-E** (orbitales de spin  $\alpha$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	
<i>n</i>	O(3)	-0.36904	$\sigma^*$	C(4) – C(5)	0.41040	3.72
<i>n</i>	C(13)	-0.23378	<i>n</i> *	C(14)	-0.10420	105.10
<i>n</i>	C(13)	-0.23378	$\sigma^*$	C(4) – C(5)	0.41040	4.66
<i>n</i>	C(13)	-0.23378	$\sigma^*$	C(18) – H(22)	0.44810	3.64
<i>n</i>	C(13)	-0.23378	$\sigma^*$	C(18) – H(23)	0.45387	4.24
<i>n</i>	O(15)	-0.67047	$\sigma^*$	C(14) – O(16)	0.70383	4.84
<i>n</i>	O(15)	-0.39843	<i>n</i> *	C(14)	-0.10420	34.92
<i>n</i>	O(15)	-0.39843	$\sigma^*$	C(17) – H(19)	0.43773	3.12
<i>n</i>	O(15)	-0.39843	$\sigma^*$	C(17) – H(21)	0.43818	3.14
<i>n</i>	O(16)	-0.33771	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.50547	10.86
<i>n</i>	O(16)	-0.33771	$\sigma^*$	C(14) – O(15)	0.45954	18.32
<i>n</i>	O(16)	-0.32501	<i>n</i> *	C(14)	-0.10420	107.87

**4.14-éq-E** (orbitales de spin  $\beta$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	
$\sigma$	C(1) – H(25)	-0.58384	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.39527	2.16
$\sigma$	C(2) – H(27)	-0.57293	$\sigma^*$	C(1) – O(3)	0.40160	2.18
$\sigma$	C(2) – C(5)	-0.67382	<i>n</i> *	C(13)	0.03974	4.20
$\sigma$	C(5) – C(10)	-0.56973	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.39527	2.19
$\sigma$	C(13) – C(14)	-0.77539	$\sigma^*$	O(15) – C(17)	0.36079	2.18
$\pi$	C(14) – O(16)	-0.42972	<i>n</i> *	C(13)	0.03974	7.71
$\sigma$	C(18) – H(22)	-0.56947	<i>n</i> *	C(13)	0.03974	4.94
$\sigma$	C(18) – H(23)	-0.56433	<i>n</i> *	C(13)	0.03974	5.86
<i>n</i>	O(3)	-0.36907	$\sigma^*$	C(1) – C(2)	0.43260	3.34
<i>n</i>	O(3)	-0.36907	$\sigma^*$	C(1) – H(26)	0.42223	4.15
<i>n</i>	O(15)	-0.38796	$\pi^*$	C(14) – O(16)	0.08015	26.52
<i>n</i>	O(16)	-0.33119	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.52678	10.09
<i>n</i>	O(16)	-0.33119	$\sigma^*$	C(14) – O(15)	0.45840	18.95

**Tableau D.22** : Analyse de perturbation NBO du second ordre pour l'É.T. **C-4.14-éq-E** au niveau BHandHLYP/TZVP-LANL2DZd dans le vide.



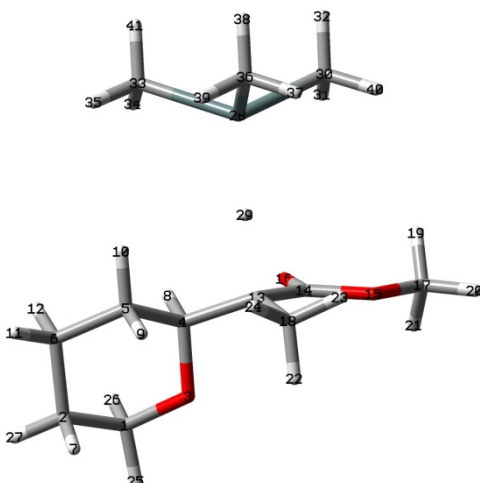
É.T. **C-4.14-éq-E** (orbitales de spin  $\alpha$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	
$\sigma$	C(1) – H(25)	-0.58583	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38451	2.22
$\sigma$	C(2) – H(27)	-0.57339	$\sigma^*$	C(1) – O(3)	0.39855	2.24
$\sigma$	C(4) – H(8)	-0.56913	$\sigma^*$	C(13) – C(18)	0.45640	2.77
$\sigma$	C(5) – H(10)	-0.56795	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38451	2.46
$\sigma$	C(13) – C(14)	-0.77684	$\sigma^*$	O(15) – C(17)	0.36151	2.04
$\pi$	C(13) – C(14)	-0.32400	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38451	1.47
$\pi$	C(13) – C(14)	-0.32400	$\sigma^*$	C(4) – C(5)	0.41854	3.05
$\pi$	C(13) – C(14)	-0.32400	$\sigma^*$	C(18) – H(22)	0.45154	2.93
$\sigma$	C(18) – H(23)	-0.56827	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.48455	2.85
$\sigma$	C(18) – H(24)	-0.56896	$\sigma^*$	C(4) – C(13)	0.45110	2.77
$n$	O(3)	-0.37344	$\sigma^*$	C(1) – C(2)	0.43212	3.56
$n$	O(3)	-0.37344	$\sigma^*$	C(1) – H(26)	0.42217	3.94
$n$	O(3)	-0.37344	$\sigma^*$	C(4) – C(5)	0.41854	3.73
$n$	O(3)	-0.37344	$\sigma^*$	C(4) – H(8)	0.43546	3.67
$n$	O(15)	-0.66623	$\sigma^*$	C(14) – O(16)	0.71064	4.79
$n$	O(15)	-0.39296	$\pi^*$	C(13) – C(14)	0.00248	26.92
$n$	O(15)	-0.39296	$\sigma^*$	C(17) – H(19)	0.44013	3.16
$n$	O(15)	-0.39296	$\sigma^*$	C(17) – H(21)	0.44022	3.08
$n$	O(16)	-0.82045	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.48455	2.38
$n$	O(16)	-0.33081	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.48455	10.59
$n$	O(16)	-0.33081	$\sigma^*$	C(14) – O(15)	0.46280	18.80
$n$	O(16)	-0.30393	$\pi^*$	C(13) – C(14)	0.00248	85.22
$\pi$	C(13) – C(14)	-0.32400	$\sigma^*$	Sn(28) – H(29)	0.24638	27.23
$\sigma$	Sn(28) – H(29)	-0.37014	$\pi^*$	C(13) – C(14)	0.00248	4.15

É.T. C-4.14-éq-*E* (orbitales de spin  $\beta$ )

Donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	
$\sigma$	C(1) – H(25)	-0.58577	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38502	2.26
$\sigma$	C(2) – H(27)	-0.57337	$\sigma^*$	C(1) – O(3)	0.39871	2.23
$\sigma$	C(4) – C(5)	-0.67729	$\sigma^*$	C(13) – H(29)	0.16574	3.00
$\sigma$	C(4) – H(8)	-0.56837	$\sigma^*$	C(13) – C(18)	0.47034	2.84
$\sigma$	C(13) – C(14)	-0.75956	$\sigma^*$	O(15) – C(17)	0.36177	2.12
$\sigma$	C(13) – H(29)	-0.34438	$\sigma^*$	C(4) – C(5)	0.41989	2.08
$\sigma$	C(13) – H(29)	-0.34438	$\sigma^*$	C(13) – H(29)	0.16574	3.61
$\sigma$	C(13) – H(29)	-0.34438	$\pi^*$	C(14) – O(16)	0.09065	5.58
$\sigma$	C(13) – H(29)	-0.34438	$\sigma^*$	C(18) – H(22)	0.45807	1.73
$\pi$	C(14) – O(16)	-0.43758	$\sigma^*$	C(13) – H(29)	0.16574	2.90
$\sigma$	C(18) – H(22)	-0.56489	$\sigma^*$	C(13) – H(29)	0.16574	4.79
$\sigma$	C(18) – H(23)	-0.56758	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.50050	2.89
$\sigma$	C(18) – H(24)	-0.56774	$\sigma^*$	C(4) – C(13)	0.46561	2.89
$n$	O(3)	-0.37408	$\sigma^*$	C(1) – C(2)	0.43206	3.67
$n$	O(3)	-0.37408	$\sigma^*$	C(1) – H(26)	0.42213	3.84
$n$	O(3)	-0.37408	$\sigma^*$	C(4) – C(5)	0.41989	3.73
$n$	O(3)	-0.37408	$\sigma^*$	C(4) – H(8)	0.43614	3.49
$n$	O(15)	-0.66533	$\sigma^*$	C(14) – O(16)	0.70907	4.76
$n$	O(15)	-0.38728	$\pi^*$	C(14) – O(16)	0.09065	26.91
$n$	O(15)	-0.38728	$\sigma^*$	C(17) – H(19)	0.44012	3.07
$n$	O(15)	-0.38728	$\sigma^*$	C(17) – H(21)	0.44002	3.14
$n$	O(16)	-0.81001	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.50050	2.35
$n$	O(16)	-0.32683	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.50050	10.02
$n$	O(16)	-0.32683	$\sigma^*$	C(14) – O(15)	0.46271	19.19
$\sigma$	C(13) – H(29)	-0.34438	$n^*$	Sn(28)	0.12702	56.01

**Tableau D.23** : Analyse de perturbation NBO du second ordre pour l'É.T. **H-4.14-éq-E** au niveau BHandHLYP/TZVP-LANL2DZd dans le vide.



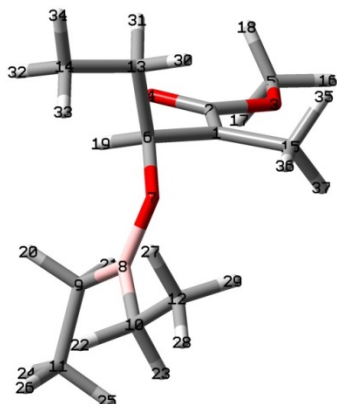
**É.T. H-4.14-éq-E** (orbitales de spin  $\alpha$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	(kcal mol <sup>-1</sup> )
$\sigma$	C(1) – H(25)	-0.57762	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38243	2.11
$\sigma$	C(4) – H(8)	-0.56511	$\sigma^*$	C(13) – C(18)	0.45897	2.81
$\sigma$	C(5) – H(10)	-0.57225	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38243	2.29
$\sigma$	C(13) – C(14)	-0.76663	$\sigma^*$	O(15) – C(17)	0.36139	2.09
$\sigma$	O(15) – C(17)	-0.93505	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.47332	2.05
$\sigma$	C(18) – H(23)	-0.56957	$\sigma^*$	C(4) – C(13)	0.44974	2.87
$\sigma$	C(18) – H(24)	-0.57255	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.47332	2.64
$n$	C(13)	-0.23394	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38243	6.28
$n$	C(13)	-0.23394	$\pi^*$	C(14) – O(16)	0.08004	31.67
$n$	C(13)	-0.23394	$\sigma^*$	C(18) – H(22)	0.45593	3.81
$n$	O(15)	-0.66579	$\sigma^*$	C(14) – O(16)	0.70400	4.76
$n$	O(15)	-0.39217	$\pi^*$	C(14) – O(16)	0.08004	25.44
$n$	O(15)	-0.39217	$\sigma^*$	C(17) – H(19)	0.44076	3.06
$n$	O(15)	-0.39217	$\sigma^*$	C(17) – H(21)	0.44247	3.11
$n$	O(16)	-0.81525	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.47332	2.38
$n$	O(16)	-0.32818	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.47332	10.84
$n$	C(13)	-0.23394	$\sigma^*$	Sn(28) – H(29)	0.23607	34.90

É.T. H-4.14-éq-*E* (orbitales de spin  $\beta$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	
$\sigma$	C(1) – H(25)	-0.57745	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38705	2.22
$\sigma$	C(2) – H(27)	-0.56966	$\sigma^*$	C(1) – O(3)	0.41020	2.11
$\sigma$	O(3) – C(4)	-0.88713	$\sigma^*$	C(13) – H(29)	0.16272	2.30
$\sigma$	C(4) – H(8)	-0.56475	$\sigma^*$	C(13) – H(18)	0.47379	2.85
$\sigma$	C(5) – H(10)	-0.57219	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38705	2.27
$\sigma$	C(13) – C(14)	-0.74830	$\sigma^*$	O(15) – C(17)	0.36163	2.18
$\sigma$	C(13) – H(29)	-0.34425	$\sigma^*$	O(3) – C(4)	0.38705	2.08
$\sigma$	C(13) – H(29)	-0.34425	$\sigma^*$	C(13) – H(29)	0.16272	3.68
$\sigma$	C(13) – H(29)	-0.34425	$\pi^*$	C(14) – O(16)	0.09131	5.10
$\pi$	C(14) – O(16)	-0.43569	$\sigma^*$	C(13) – H(29)	0.16272	2.46
$\sigma$	O(15) – C(17)	-0.93445	$\sigma^*$	C(14) – C(14)	0.48918	1.96
$\sigma$	C(18) – H(22)	-0.55932	$\sigma^*$	C(13) – H(29)	0.16272	5.55
$\sigma$	C(18) – H(23)	-0.56885	$\sigma^*$	C(4) – C(13)	0.46665	2.96
$\sigma$	C(18) – H(24)	-0.57092	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.48918	2.71
$n$	O(3)	-0.35945	$\sigma^*$	C(1) – C(2)	0.43719	3.58
$n$	O(3)	-0.35945	$\sigma^*$	C(1) – H(26)	0.43038	3.92
$n$	O(3)	-0.35945	$\sigma^*$	C(4) – C(5)	0.43000	3.71
$n$	O(3)	-0.35945	$\sigma^*$	C(4) – H(8)	0.43491	3.41
$n$	O(15)	-0.66478	$\sigma^*$	C(14) – O(16)	0.71557	4.78
$n$	O(15)	-0.38706	$\pi^*$	C(14) – O(16)	0.09131	27.35
$n$	O(15)	-0.38706	$\sigma^*$	C(17) – H(19)	0.44067	3.16
$n$	O(15)	-0.38706	$\sigma^*$	C(17) – H(21)	0.44244	2.99
$n$	O(16)	-0.80699	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.48918	2.34
$n$	O(16)	-0.32541	$\sigma^*$	C(13) – C(14)	0.48918	10.19
$n$	O(16)	-0.32541	$\sigma^*$	C(14) – O(15)	0.46564	19.31

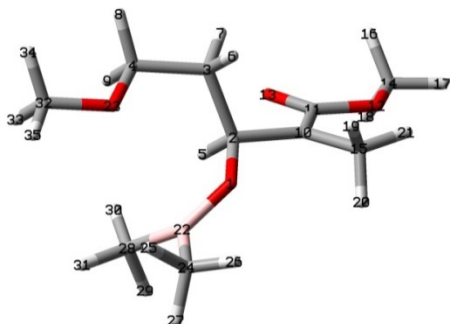
**Tableau D.24** : Analyse de perturbation NBO du second ordre pour **5.25-E** au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide.



**5.25-E** (orbitales de spin  $\alpha$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	
$\sigma$	C(1) – C(2)	-0.80212	$\sigma^*$	O(3) – C(5)	0.35456	2.07
$\sigma$	C(2) – O(4)	-0.63266	$\sigma^*$	C(2) – O(4)	0.18697	2.28
$\sigma$	C(2) – O(4)	-0.63266	$\pi^*$	C(2) – O(4)	0.54985	1.74
$\pi$	C(2) – O(4)	-1.05138	$\sigma^*$	C(2) – O(4)	0.18697	2.12
$\sigma$	C(6) – H(19)	-0.58607	$\sigma^*$	C(1) – C(15)	0.46561	2.48
$\sigma$	B(8) – C(10)	-0.58824	$\sigma^*$	C(6) – O(7)	0.37513	2.45
$\sigma$	C(9) – H(20)	-0.54794	$n^*$	B(8)	0.07870	3.81
$\sigma$	C(9) – H(21)	-0.55152	$n^*$	B(8)	0.07870	2.01
$\sigma$	C(10) – H(22)	-0.54284	$n^*$	B(8)	0.07870	3.05
$\sigma$	C(10) – H(23)	-0.54329	$n^*$	B(8)	0.07870	2.95
$\sigma$	C(13) – H(31)	-0.57023	$\sigma^*$	C(6) – O(7)	0.37513	2.37
$\sigma$	C(15) – H(36)	-0.58613	$\sigma^*$	C(1) – C(2)	0.49622	2.69
$n$	C(1)	-0.24230	$\sigma^*$	C(2) – O(4)	0.18697	26.12
$n$	C(1)	-0.24230	$\pi^*$	C(2) – O(4)	0.54985	3.43
$n$	C(1)	-0.24230	$\sigma^*$	C(6) – O(7)	0.37513	3.48
$n$	C(1)	-0.24230	$\sigma^*$	C(6) – C(13)	0.41538	4.41
$n$	O(3)	-0.67467	$\sigma^*$	C(2) – O(4)	0.18697	1.56
$n$	O(3)	-0.67467	$\pi^*$	C(2) – O(4)	0.54985	4.25
$n$	O(3)	-0.40180	$\sigma^*$	C(2) – O(4)	0.18697	15.40
$n$	O(3)	-0.40180	$\pi^*$	C(2) – O(4)	0.54985	2.78
$n$	O(3)	-0.40180	$\sigma^*$	C(5) – H(17)	0.43414	3.09
$n$	O(3)	-0.40180	$\sigma^*$	C(5) – H(18)	0.43409	3.10
$n$	O(4)	-0.34316	$\sigma^*$	C(1) – C(2)	0.49622	10.88
$n$	O(4)	-0.34316	$\sigma^*$	C(2) – O(3)	0.45530	18.44
$n$	O(7)	-0.55109	$\sigma^*$	C(6) – H(19)	0.43437	2.83
$n$	O(7)	-0.55109	$\sigma^*$	B(8) – C(9)	0.50837	3.19
$n$	O(7)	-0.37278	$n^*$	B(8)	0.07870	32.82
$n$	O(7)	-0.37278	$\sigma^*$	C(1) – C(6)	0.44869	3.99

**Tableau D.25** : Analyse de perturbation NBO du second ordre pour **5.26-E** au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide.

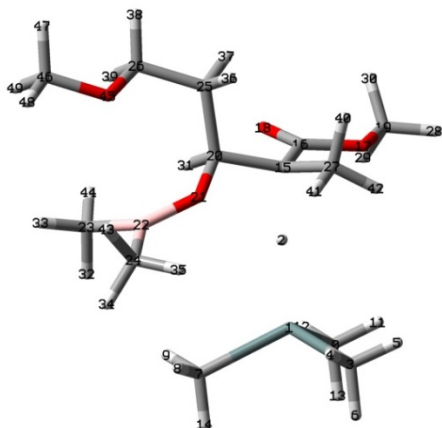


**5.26-E** (orbitales de spin  $\alpha$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	(kcal mol <sup>-1</sup> )
$\sigma$	C(2) – H(5)	-0.58675	$\sigma^*$	C(10) – C(15)	0.47292	1.93
$\sigma$	C(3) – H(7)	-0.57509	$\sigma^*$	O(1) – C(2)	0.39400	2.20
$\sigma$	C(3) – H(7)	-0.57509	$\sigma^*$	C(4) – O(23)	0.39503	2.36
$\sigma$	C(10) – C(11)	-0.80165	$\sigma^*$	O(12) – C(14)	0.35708	2.08
$\sigma$	C(11) – O(13)	-1.01061	$\pi^*$	C(11) – O(13)	0.21832	2.22
$\pi$	C(11) – O(13)	-0.66565	$\sigma^*$	C(11) – O(13)	0.51710	1.96
$\pi$	C(11) – O(13)	-0.66565	$\pi^*$	C(11) – O(13)	0.21832	2.22
$\sigma$	C(15) – H(21)	-0.58190	$\sigma^*$	C(2) – C(10)	0.45096	2.72
$\sigma$	B(22) – C(24)	-0.59105	$\sigma^*$	O(1) – C(2)	0.39400	2.57
$\sigma$	C(24) – H(25)	-0.54460	$n^*$	B(22)	0.09630	4.10
$\sigma$	C(28) – H(29)	-0.55333	$n^*$	B(22)	0.09630	4.39
$\sigma$	C(28) – H(31)	-0.55695	$\sigma^*$	O(1) – B(22)	0.56688	2.04
$\sigma$	C(32) – H(35)	-0.59690	$\sigma^*$	C(4) – O(23)	0.39503	2.06
$n$	O(1)	-0.53724	$\sigma^*$	C(2) – H(5)	0.42878	3.43
$n$	O(1)	-0.53724	$\sigma^*$	B(22) – C(28)	0.51360	3.53
$n$	O(1)	-0.36399	$n^*$	B(22)	0.09630	32.08
$n$	O(1)	-0.36399	$\sigma^*$	C(2) – C(3)	0.40601	4.05
$n$	C(10)	-0.23765	$\sigma^*$	C(2) – C(3)	0.40601	4.54
$n$	C(10)	-0.23765	$\sigma^*$	C(11) – O(13)	0.51710	4.72
$n$	C(10)	-0.23765	$\pi^*$	C(11) – O(13)	0.21832	22.44
$n$	C(10)	-0.23765	$\sigma^*$	C(15) – H(19)	0.45257	2.90
$n$	C(10)	-0.23765	$\sigma^*$	C(15) – H(20)	0.44614	4.79
$n$	O(12)	-0.67301	$\sigma^*$	C(11) – O(13)	0.51710	3.98
$n$	O(12)	-0.40127	$\sigma^*$	C(11) – O(13)	0.51710	3.46
$n$	O(12)	-0.40127	$\pi^*$	C(11) – O(13)	0.21832	13.59
$n$	O(12)	-0.40127	$\sigma^*$	C(14) – H(16)	0.43528	3.10
$n$	O(12)	-0.40127	$\sigma^*$	C(14) – H(18)	0.43585	3.13
$n$	O(13)	-0.34130	$\sigma^*$	C(10) – C(11)	0.50180	10.79
$n$	O(13)	-0.34130	$\sigma^*$	C(11) – O(12)	0.45767	18.26
$n$	O(23)	-0.66647	$n^*$	B(22)	0.09630	1.10
$n$	O(23)	-0.37509	$n^*$	B(22)	0.09630	0.73
$n$	O(23)	-0.37509	$\sigma^*$	C(4) – H(8)	0.42031	4.37
$n$	O(23)	-0.37509	$\sigma^*$	C(4) – H(9)	0.41989	3.88
$n$	O(23)	-0.37509	$\sigma^*$	C(32) – H(33)	0.42836	3.79
$n$	O(23)	-0.37509	$\sigma^*$	C(32) – H(34)	0.42725	4.32



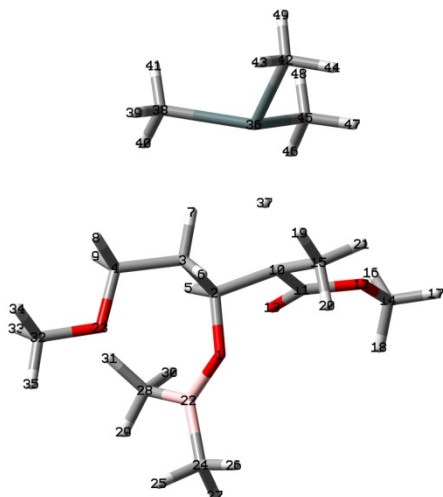
**Tableau D.26** : Analyse de perturbation NBO du second ordre pour l'É.T. **C1-5.26-E** au niveau BHandHLYP/TZVP-LANL2DZd dans le vide.



**É.T. C1-5.26-E** (orbitales de spin  $\alpha$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	(kcal mol <sup>-1</sup> )
<i>n</i>	C(15)	-0.23496	$\sigma^*$	Sn(1) – H(2)	0.23899	34.99
$\sigma$	C(15) – C(16)	-0.77877	$\sigma^*$	O(17) – C(19)	0.35732	2.06
$\sigma$	O(17) – C(19)	-0.93900	$\sigma^*$	C(15) – C(16)	0.47995	2.02
$\sigma$	C(20) – H(31)	-0.57630	$\sigma^*$	C(15) – C(27)	0.45401	2.65
$\sigma$	B(22) – C(24)	-0.59110	$\sigma^*$	C(20) – O(21)	0.39006	2.64
$\sigma$	C(23) – H(32)	-0.55185	<i>n</i> *	B(22)	0.09812	4.20
$\sigma$	C(23) – H(33)	-0.55396	$\sigma^*$	O(21) – B(22)	0.56594	1.97
$\sigma$	C(24) – H(43)	-0.54303	<i>n</i> *	B(22)	0.09812	4.36
$\sigma$	C(25) – H(37)	-0.57083	$\sigma^*$	C(20) – O(21)	0.39006	2.39
$\sigma$	C(25) – H(37)	-0.57083	$\sigma^*$	C(26) – O(45)	0.39498	2.32
$\sigma$	C(26) – H(38)	-0.58508	$\sigma^*$	C(20) – C(25)	0.41292	1.94
$\sigma$	C(27) – H(41)	-0.56825	$\sigma^*$	C(15) – C(16)	0.47995	2.89
$\sigma$	C(27) – H(42)	-0.57063	$\sigma^*$	C(15) – C(20)	0.44096	2.75
$\sigma$	C(26) – H(48)	-0.59627	$\sigma^*$	C(26) – O(45)	0.39498	2.07
<i>n</i>	C(15)	-0.23496	$\pi^*$	C(16) – O(18)	0.10930	26.71
<i>n</i>	C(15)	-0.23496	$\sigma^*$	C(27) – H(40)	0.45008	3.74
<i>n</i>	O(17)	-0.66946	$\sigma^*$	C(16) – O(18)	0.65268	4.57
<i>n</i>	O(17)	-0.39639	$\pi^*$	C(16) – O(18)	0.10930	21.60
<i>n</i>	O(17)	-0.39639	$\sigma^*$	C(19) – H(29)	0.43743	3.08
<i>n</i>	O(17)	-0.39639	$\sigma^*$	C(19) – H(30)	0.43714	3.12
<i>n</i>	O(18)	-0.82352	$\sigma^*$	C(15) – C(16)	0.47995	2.40
<i>n</i>	O(18)	-0.33506	$\sigma^*$	C(15) – C(16)	0.47995	10.50
<i>n</i>	O(18)	-0.33506	$\sigma^*$	C(15) – C(27)	0.45401	0.32
<i>n</i>	O(18)	-0.33506	$\sigma^*$	C(16) – O(17)	0.45942	18.81
<i>n</i>	O(21)	-0.53154	$\sigma^*$	C(20) – H(31)	0.44111	3.22
<i>n</i>	O(21)	-0.53154	$\sigma^*$	B(22) – C(23)	0.51174	3.55
<i>n</i>	O(21)	-0.36193	<i>n</i> *	B(22)	0.09812	31.80
<i>n</i>	O(21)	-0.36193	$\sigma^*$	C(20) – C(25)	0.41292	4.13
<i>n</i>	O(45)	-0.66379	<i>n</i> *	B(22)	0.09812	1.46
<i>n</i>	O(45)	-0.37615	$\sigma^*$	C(26) – O(38)	0.42244	4.33
<i>n</i>	O(45)	-0.37615	$\sigma^*$	C(26) – O(39)	0.42292	3.75
<i>n</i>	O(45)	-0.37615	$\sigma^*$	C(46) – O(47)	0.42837	4.35
<i>n</i>	O(45)	-0.37615	$\sigma^*$	C(46) – O(49)	0.42947	3.68

**Tableau D.27** : Analyse de perturbation NBO du second ordre pour l'É.T. **H1-5.26-E** au niveau BHandHLYP/TZVP-LANL2DZd dans le vide.

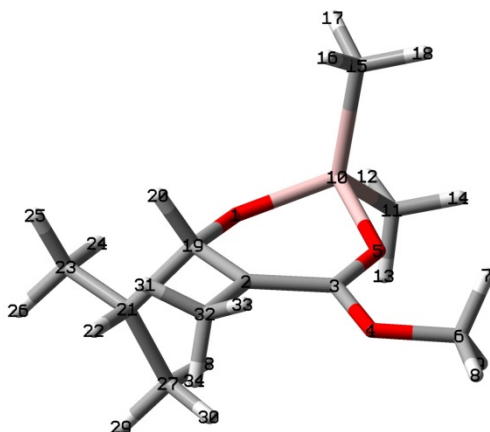


É.T. **H1-5.26-E** (orbitales de spin  $\alpha$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	
$\sigma$	C(2) – H(5)	-0.57552	$\sigma^*$	C(10) – C(15)	0.45409	2.67
$\sigma$	C(3) – H(7)	-0.57639	$\sigma^*$	O(1) – C(2)	0.38092	2.21
$\sigma$	C(3) – H(7)	-0.57639	$\sigma^*$	C(4) – O(23)	0.39916	2.31
$\sigma$	C(4) – H(8)	-0.58639	$\sigma^*$	C(2) – C(3)	0.42547	1.99
$\sigma$	C(10) – C(11)	-0.77303	$\sigma^*$	O(12) – C(14)	0.35706	2.09
$\sigma$	O(12) – C(14)	-0.93867	$\sigma^*$	C(10) – C(11)	0.47167	2.07
$\sigma$	C(15) – H(19)	-0.57536	$\sigma^*$	C(10) – C(11)	0.47167	2.63
$\sigma$	C(15) – H(21)	-0.57278	$\sigma^*$	C(2) – C(10)	0.43781	2.91
$\sigma$	B(22) – C(24)	-0.58381	$\sigma^*$	O(1) – C(2)	0.38092	2.60
$\sigma$	C(24) – H(25)	-0.54057	$n^*$	B(22)	0.10544	3.07
$\sigma$	C(24) – H(27)	-0.54197	$n^*$	B(22)	0.10544	2.52
$\sigma$	C(28) – H(29)	-0.54711	$\sigma^*$	O(1) – B(22)	0.57504	2.32
$\sigma$	C(28) – H(30)	-0.54234	$n^*$	B(22)	0.10544	3.14
$\sigma$	C(28) – H(31)	-0.54923	$n^*$	B(22)	0.10544	2.22
$\sigma$	C(32) – H(35)	-0.59444	$\sigma^*$	C(4) – O(23)	0.39916	2.06
$n$	O(1)	-0.53732	$\sigma^*$	C(2) – H(5)	0.44039	3.40
$n$	O(1)	-0.53732	$\sigma^*$	B(22) – C(28)	0.52565	3.27
$n$	O(1)	-0.35528	$n^*$	B(22)	0.10544	32.18
$n$	O(1)	-0.35528	$\sigma^*$	C(2) – C(3)	0.42547	3.36
$n$	O(1)	-0.35528	$\sigma^*$	C(2) – C(10)	0.43781	2.19
$n$	O(10)	-0.23750	$\sigma^*$	O(1) – C(2)	0.38092	6.32
$n$	O(10)	-0.23750	$\pi^*$	C(11) – O(13)	0.08632	29.92
$n$	O(10)	-0.23750	$\sigma^*$	C(15) – H(20)	0.45298	3.69
$n$	O(10)	-0.23750	$\sigma^*$	C(15) – H(21)	0.47061	0.53
$n$	O(12)	-0.39642	$\pi^*$	C(11) – O(13)	0.08632	24.30
$n$	O(12)	-0.39642	$\sigma^*$	C(14) – H(16)	0.43745	3.05
$n$	O(12)	-0.39642	$\sigma^*$	C(14) – H(18)	0.43893	3.09
$n$	O(13)	-0.82135	$\sigma^*$	C(10) – C(11)	0.47167	2.40
$n$	O(13)	-0.33420	$\sigma^*$	C(10) – C(11)	0.47167	10.69
$n$	O(13)	-0.33420	$\sigma^*$	C(10) – H(15)	0.45409	0.34
$n$	O(13)	-0.33420	$\sigma^*$	C(11) – O(12)	0.46189	18.85

<i>n</i>	O(23)	-0.66425	<i>n</i> *	B(22)	0.10544	0.52
<i>n</i>	O(23)	-0.36969	<i>n</i> *	B(22)	0.10544	0.28
<i>n</i>	O(23)	-0.36969	$\sigma^*$	C(4) – H(8)	0.41912	4.36
<i>n</i>	O(23)	-0.36969	$\sigma^*$	C(4) – H(9)	0.41771	4.19
<i>n</i>	O(23)	-0.36969	$\sigma^*$	C(32) – H(33)	0.42917	4.09
<i>n</i>	O(23)	-0.36969	$\sigma^*$	C(32) – H(34)	0.42852	4.22
<i>n</i>	C(10)	-0.23750	$\sigma^*$	Sn(36) – H(37)	0.23070	35.77

**Tableau D.28** : Analyse de perturbation NBO du second ordre pour **5.30-E-2** au niveau BHandHLYP/TZVP dans le vide.



**5.30-E-2** (orbitales de spin  $\alpha$ )

donneur			accepteur			$\Delta E^{(2)}$
type	(lien)	énergie (Ha)	type	(lien)	énergie (Ha)	(kcal mol <sup>-1</sup> )
$\sigma$	C(2) – C(3)	-0.84914	$\sigma^*$	O(4) – C(6)	0.31324	2.14
$\pi$	C(2) – C(3)	-0.38110	$\pi^*$	C(2) – C(3)	-0.01953	2.86
$\pi$	C(2) – C(3)	-0.38110	$\sigma^*$	C(19) – H(20)	0.39956	2.81
$\pi$	C(2) – C(3)	-0.38110	$\sigma^*$	C(19) – C(21)	0.39763	2.03
$\pi$	C(2) – C(3)	-0.38110	$\sigma^*$	C(32) – H(34)	0.41645	3.67
$\sigma$	O(4) – C(6)	-0.97190	$\sigma^*$	C(2) – C(3)	0.48421	1.99
$\sigma$	C(19) – H(20)	-0.56790	$\sigma^*$	C(21) – C(27)	0.43129	1.98
$\sigma$	H(31) – C(32)	-0.60757	$\sigma^*$	C(2) – C(3)	0.48421	2.28
<i>n</i>	O(1)	-0.49312	$\sigma^*$	C(2) – C(19)	0.43277	4.88
<i>n</i>	O(1)	-0.33412	$\sigma^*$	C(19) – H(20)	0.39956	7.89
<i>n</i>	O(4)	-0.70318	$\sigma^*$	C(3) – O(5)	0.59912	5.15
<i>n</i>	O(4)	-0.44196	$\pi^*$	C(2) – C(3)	-0.01953	27.57
<i>n</i>	O(4)	-0.44196	$\sigma^*$	C(6) – C(7)	0.41208	2.72
<i>n</i>	O(4)	-0.44196	$\sigma^*$	C(6) – C(9)	0.41270	2.87
<i>n</i>	O(5)	-0.68557	$\sigma^*$	C(2) – C(3)	0.48421	7.13
<i>n</i>	O(5)	-0.68557	$\sigma^*$	C(3) – O(4)	0.45161	2.19
<i>n</i>	O(5)	-0.62433	$\sigma^*$	C(3) – O(4)	0.45161	9.06
<i>n</i>	O(5)	-0.40731	$\pi^*$	C(2) – C(3)	-0.01953	48.23
$\sigma$	O(1) – C(19)	-0.96750	<i>n</i> *	Al(10)	0.27452	5.39
$\sigma$	C(3) – O(5)	-1.22502	<i>n</i> *	Al(10)	0.27452	1.94
$\sigma$	C(3) – O(5)	-1.22502	<i>n</i> *	Al(10)	0.22285	3.53
<i>n</i>	O(1)	-0.49312	<i>n</i> *	Al(10)	0.27452	2.66
<i>n</i>	O(1)	-0.49312	<i>n</i> *	Al(10)	0.22285	5.60

$n$	O(1)	-0.33412	$\sigma^*$	Al(10) – C(15)	0.34500	1.99
$n$	O(1)	-0.69182	$n^*$	Al(10)	0.27452	62.78
$n$	O(1)	-0.69182	$n^*$	Al(10)	0.22285	11.82
$n$	O(1)	-0.69182	$\sigma^*$	Al(10) – C(11)	0.34960	1.97
$n$	O(1)	-0.69182	$\sigma^*$	Al(10) – C(15)	0.34500	2.39
$n$	O(5)	-0.68557	$n^*$	Al(10)	0.27452	1.87
$n$	O(5)	-0.68557	$n^*$	Al(10)	0.22285	8.72
$n$	O(5)	-0.62433	$n^*$	Al(10)	0.27452	22.21
$n$	O(5)	-0.62433	$n^*$	Al(10)	0.22285	21.88
$n$	O(5)	-0.62433	$\sigma^*$	Al(10) – C(11)	0.34960	1.83
$n$	O(5)	-0.62433	$\sigma^*$	Al(10) – C(15)	0.34500	2.75

---