

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Additions nucléophiles sur des  $\beta$ -alkoxyaldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués  
formés par une réaction radicalaire de transfert de vinyle  
intramoléculaire**

par

Marie-Eve Waltz

Département de Chimie  
Faculté des Arts et des Sciences

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

Août 2008

© Marie-Eve Waltz, 2008



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Additions nucléophiles sur des  $\beta$ -alkoxyaldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués formés par  
une réaction radicalaire de transfert de vinyle intramoléculaire**

présenté par :

Marie-Eve Waltz

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. Stephen Hanessian, président-rapporteur

Pr. Yvan Guindon, directeur de recherche

Pr. Richard Giasson, membre du jury

Mémoire accepté le : .....

## Résumé

Ce mémoire décrit de nouvelles approches pour la création de centres stéréogéniques sur des molécules acycliques. Dans la première partie, une nouvelle méthodologie pour la synthèse diastéréosélective de centres quaternaires stéréogéniques est décrite. La préparation de centres quaternaires stéréogènes demeure un défi de taille pour les chimistes organiciens. Au fil des ans, plusieurs méthodologies ont été proposées pour leurs préparations mais plusieurs limitations ont été observées. Notre stratégie repose sur un contrôle diastéréosélectif provenant entièrement du substrat acyclique. Plus particulièrement, nous avons fait usage de la chimie radicalaire pour développer une réaction intramoléculaire de transfert de vinyle afin de générer les centres quaternaires. La synthèse des centres quaternaires a été réalisée en installant préalablement le vinyle sur le substrat via un pont silicium. Par la suite, une cyclisation radicalaire par transfert d'atome suivit d'une élimination  $\beta$  ont permis l'accès au produit 2,3-*syn* avec une excellente diastéréosélectivité et un excellent rendement.

Dans la seconde partie, une étude d'additions nucléophiles est décrite. À la suite de la formation de centres quaternaires stéréogènes, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation supplémentaire de ces fragments et à leurs intérêts synthétiques. Particulièrement, nous avons évalué l'impact de ce centre quaternaire stéréogène en  $\alpha$  d'un aldéhyde dérivé de l'ester correspondant lors d'additions nucléophiles. L'utilisation du TMSCN comme nucléophile ainsi qu'un choix judicieux de l'acide de Lewis nous ont permis d'accéder aux deux diastéréoisomères possibles sélectivement. L'emploi de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  nous a permis de former le produit 2,4-*syn* tandis que l'utilisation de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  a mené au produit 2,4-*anti* dans de bonnes diastéréosélectivités et de bons rendements. Enfin, une description détaillée des preuves de structure est fournie pour les cyanhydrines obtenues lors de la réaction de cyanation.

**Mots-clés :** molécule acyclique, centre quaternaire stéréogénique, diastéréosélectivité, pont silicium, cyclisation radicalaire, additions nucléophiles, acide de Lewis, TMSCN, cyanhydrines, cyanation.

## Abstract

This work describes novel methodologies for the creation of stereogenic centers on acyclic molecules. In the first part, a new approach for the synthesis of stereogenic all-carbon quaternary centers is described. The stereoselective formation of all-carbon quaternary center still poses a significant challenge in organic synthesis. Through out the years, several methodologies were developed but many of them suffer from limitations. Our group has a long-standing interest in inducing chirality on acyclic molecules using radical reactions. As a part of our research program, we have developed a highly diastereoselective methodology allowing for formation of quaternary centers via intramolecular vinyl transfer. The synthesis of these centers was realized by installing the vinyl group on the substrate using a silicon tether. Afterward, a radical cyclization by means of an atom transfer followed by a  $\beta$ -elimination were performed to yield the 2,3-*syn* product with excellent yield and diastereoselectivity.

In the second part, a nucleophilic additions study is described. Consequently to the formation of those quaternary carbon stereocenters, we are interested in further functionalization of these fragments and their synthetic applications. Thus, we have been investigating nucleophilic additions to aldehydes derived from corresponding esters bearing asymmetric quaternary center  $\alpha$  to the carbonyl as there are very few reports on this topic existing in literature. Employing TMSCN as a nucleophile, we have demonstrated that the use of the Lewis acid is essential for the successful addition. Depending on the choice of Lewis acid, we were able to access both 2,4-*anti* and 2,4-*syn* diastereoisomers with good selectivities and excellent yields. Finally, a detailed description of structure proofs of the cyanohydrins arising from the cyanation reaction is included.

**Keywords :** acyclic molecules, all-carbon quaternary stereocenter, diastereoselectivity, silicon tether, radical cyclization, nucleophilic additions, Lewis acid, TMSCN, cyanohydrins, cyanation.

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>iv</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>v</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>viii</b>
<b>Liste des schémas.....</b>	<b>ix</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>xii</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>xiv</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>xvii</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>

### Chapitre 1

#### **Formation diastéréosélective de centres quaternaires stéréogéniques utilisant une réaction radicalaire intramoléculaire de transfert de vinyle**

1.1. Méthodes pour la synthèse de centres quaternaires.....	7
1.1.1. Réaction d'alkylation .....	7
1.1.2. Réaction d'aldolisation.....	8
1.1.3. Réarrangement sigmatropique.....	9
1.1.4. Réaction d'allylation .....	11
1.1.5. Réaction d'allylation radicalaire .....	12
1.2. Stratégie avec les ponts silicium .....	15
1.2.1. Historique des ponts silicium .....	15
1.2.2. Cyclisation par transfert d'atome .....	18

1.2.3. Notre stratégie avec les ponts silicium et la cyclisation par transfert d'atome.....	20
1.3. Synthèse des précurseurs comportant un pont silicium.....	21
1.3.1. Synthèse des $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters .....	21
1.3.2. Installation du pont silicium .....	23
1.4. Transfert de vinyle intramoléculaire – Optimisation des conditions de réaction .....	24
1.4.1. Optimisation de la concentration.....	24
1.4.2. Optimisation de l'atmosphère réactionnelle.....	26
1.4.3. Optimisation de la quantité d'initiateur utilisé .....	26
1.4.4. Optimisation de la température .....	28
1.4.5. Optimisation de la réaction d'élimination .....	29
1.5. Aspects mécanistiques de la vinylation.....	29
1.5.1. Régiosélectivité – 5- <i>exo</i> -trig vs 6- <i>endo</i> -trig.....	30
1.5.2. Diastéréosélectivité – 2,3- <i>syn</i> .....	31

## Chapitre 2

### Additions nucléophiles sur des aldéhydes comportant un centre quaternaire stéréogène en $\alpha$

2.1. Introduction .....	33
2.2. Revue de la littérature.....	34
2.2.1. Activation du TMSCN .....	34
2.2.2. Contrôle par le réactif.....	37
2.2.3. Contrôle par le substrat.....	38
2.2.3.1. Induction asymétrique-1,2 .....	39
2.2.3.2. Induction asymétrique-1,3.....	40
2.2.3.3. Induction asymétrique-1,2 et -1,3 combinée .....	42
2.2.4. Utilisation d'enzymes et chimie verte .....	44

2.3. Résultats et discussion.....	44
2.3.1. Activation du TMSiCN – Utilisation d'un acide de Lewis .....	45
2.3.2. Utilisation d'un acide de Lewis de bore ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ).....	45
2.3.3. Utilisation d'un acide de Lewis de magnésium ( $\text{MgBr}_2\text{OEt}_2$ ).....	46
2.3.4. Utilisation d'acides de Lewis de titane.....	56
2.3.5. Utilisation des bases de Lewis pour l'activation du TMSiCN .....	69

### Chapitre 3

#### Preuves de structure et conclusions

3.1. Preuves de structure.....	70
3.2. Conclusions .....	73

#### **Partie expérimentale .....75**

1. Généralités.....	75
2. Protocoles.....	76

#### **Références.....125**

#### **Annexe.....135**

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Synthone comportant des centres tertiaire et quaternaire stéréogènes adjacents .....	3
<b>Figure 2.</b> Cyanhydrine $\beta$ -alkoxy $\alpha,\alpha$ -disubstituée .....	6
<b>Figure 3.</b> Spectres RMN $^{13}\text{C}$ des expériences effectuées avec le $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ à basse température .....	61

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.</b>	Produits naturels comportant un centre quaternaire stéréogène .....	2
<b>Schéma 2.</b>	Stratégie pour la formation de centres stéréogéniques utilisant la chimie radicalaire .....	4
<b>Schéma 3.</b>	Objectif de recherche : transfert de vinyle intramoléculaire .....	5
<b>Schéma 4.</b>	Objectif de recherche : additions nucléophiles.....	6
<b>Schéma 5.</b>	Alkylation diastéréosélective de Fräter .....	7
<b>Schéma 6.</b>	Accès aux énolates $\alpha,\alpha$ -disubstitués de géométrie définie .....	8
<b>Schéma 7.</b>	Addition nucléophile de cétoimines silylées de Denmark .....	9
<b>Schéma 8.</b>	Alkylation et aldolisation pour générer des centres quaternaires.....	9
<b>Schéma 9.</b>	Transfert d'un silylène sur un ester $\alpha,\beta$ -insaturé suivi d'un réarrangement de type Ireland-Claisen.....	10
<b>Schéma 10.</b>	Isomérisation d'une oléfine suivie d'un réarrangement de Claisen ....	10
<b>Schéma 11.</b>	Addition stéréosélective d'allyltrichlorosilane.....	11
<b>Schéma 12.</b>	Addition stéréosélective d'allyles zinciques .....	11
<b>Schéma 13.</b>	Addition diastéréosélective d'allylboronates tétrasubstitués .....	12
<b>Schéma 14.</b>	Réduction radicalaire : effet endocyclique et acyclique.....	13
<b>Schéma 15.</b>	Allylation radicalaire : effet endocyclique et acyclique.....	14
<b>Schéma 16.</b>	Allylation radicalaire impliquant un transfert d'atome .....	14
<b>Schéma 17.</b>	Application des ponts silicium pour la formation de centres quaternaires .....	15
<b>Schéma 18.</b>	Utilisation d'un pont silicium lors d'une cyclisation radicalaire .....	16
<b>Schéma 19.</b>	Formation de cyclopentènes substitués par une cyclisation radicalaire .. ..	16
<b>Schéma 20.</b>	Transfert d'un groupe aryle par l'utilisation d'un pont silicium.....	17
<b>Schéma 21.</b>	Transfert d'un vinyle sur une hydrazone via un pont silicium.....	17
<b>Schéma 22.</b>	Utilisation d'un pont silicium lors de la cyclisation radicalaire d'un précurseur acyclique.....	18
<b>Schéma 23.</b>	Formation de centres quaternaires par un transfert d'atome activé par un acide de Lewis .....	19
<b>Schéma 24.</b>	Transfert de la fonction éthyne par un transfert d'atome .....	19

<b>Schéma 25.</b> Transfert de vinyle intramoléculaire par cyclisation radicalaire puis transfert d'atome.....	21
<b>Schéma 26.</b> Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation des précurseurs bromés.....	23
<b>Schéma 27.</b> Silylation des $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters.....	23
<b>Schéma 28.</b> Mécanisme proposé du transfert de vinyle intramoléculaire.....	25
<b>Schéma 29.</b> Conditions réactionnelles pour le transfert de vinyle intramoléculaire... .....	29
<b>Schéma 30.</b> Régiosélectivité : 5- <i>exo</i> -trig versus 6- <i>endo</i> -trig.....	31
<b>Schéma 31.</b> États de transition pour la cyclisation lors du transfert de vinyle intramoléculaire.....	32
<b>Schéma 32.</b> Couplage pinacolique impliquant des aldéhydes $\alpha,\alpha$ -disubstitués.....	34
<b>Schéma 33.</b> Mécanismes d'activation du TMS-CN (autocatalytique et catalytique)... .....	35
<b>Schéma 34.</b> Équilibre rapide du TMS-CN.....	35
<b>Schéma 35.</b> Mécanisme d'activation des cyanures de silicium par un acide de Lewis .....	36
<b>Schéma 36.</b> Cyanosilylation d'aldéhydes et de cétones en présence de LiCl.....	37
<b>Schéma 37.</b> Cyanosilylation énantiosélective de Corey.....	38
<b>Schéma 38.</b> Catalyseur multifonctionnel de Shibasaki.....	38
<b>Schéma 39.</b> Origines d'induction asymétrique dans notre système.....	39
<b>Schéma 40.</b> État de transition lors d'induction-1,2 avec chélation par un acide de Lewis bidentate.....	39
<b>Schéma 41.</b> État de transition lors d'induction-1,2 avec activation monodentate par un acide de Lewis.....	40
<b>Schéma 42.</b> Modèle d'induction asymétrique-1,3 avec chélation par un acide de Lewis bidentate.....	41
<b>Schéma 43.</b> Modèle d'induction asymétrique-1,3 d'Evans avec activation monodentate.....	41
<b>Schéma 44.</b> Impact de la stéréochimie relative des centres $\alpha$ et $\beta$ d'un aldéhyde ainsi que du mode d'activation sur l'issue stéréochimique d'une réaction.....	42

<b>Schéma 45.</b>	Formation diastéréosélective des cyanhydrines .....	43
<b>Schéma 46.</b>	Préparation des $\beta$ -alkoxyaldéhydes $\alpha,\alpha$ -disubstitués.....	44
<b>Schéma 47.</b>	États de transitions lors d'induction asymétrique-1,2 dans les réactions de cyanation .....	46
<b>Schéma 48.</b>	Synthèse de l'aldéhyde comportant un <i>gem</i> -diméthyle en C2 ( <b>37</b> et <b>38</b> ) .....	48
<b>Schéma 49.</b>	États de transition impliquant un chélate à 6 chaînons .....	49
<b>Schéma 50.</b>	États de transition possibles avec $MgBr_2 \cdot OEt_2$ .....	50
<b>Schéma 51.</b>	Induction-1,3 et chélate à 7 chaînons lors d'une addition radicalaire ..	51
<b>Schéma 52.</b>	Synthèse de l'aldéhyde comportant un OTBDPS en C4 ( <b>43</b> ) .....	51
<b>Schéma 53.</b>	Synthèse des aldéhydes <b>52</b> et <b>53</b> déoxygenés en C4 .....	52
<b>Schéma 54.</b>	Cyanation sur l'aldéhyde $\beta$ -hydroxy libre <b>56</b> .....	54
<b>Schéma 55.</b>	Espèces proposées avec l'utilisation de 1.1 équivalent de $TiCl_3(OiPr)$ ..	65
<b>Schéma 56.</b>	Espèces proposées avec l'utilisation de 1.1 équivalent de $TiCl_3(OiPr)$ à partir de l'intermédiaire <b>D</b> .....	67
<b>Schéma 57.</b>	Espèces proposées avec l'utilisation de 2.5 équivalents de $TiCl_3(OiPr)$ à partir de l'intermédiaire <b>C</b> .....	67
<b>Schéma 58.</b>	Chélate impliquant un dimère entre deux atomes de titane.....	69
<b>Schéma 59.</b>	Détermination de la stéréochimie relative des composés <b>27a</b> , <b>27b</b> et <b>29a</b> , <b>29b</b> .....	71
<b>Schéma 60.</b>	Détermination de la stéréochimie relative des composés <b>39a</b> , <b>39b</b> et <b>40a</b> , <b>40b</b> .....	71
<b>Schéma 61.</b>	Détermination de la stéréochimie relative des composés <b>55a</b> et <b>55b</b> ..	71
<b>Schéma 62.</b>	Détermination de la stéréochimie relative des composés <b>44a</b> et <b>44b</b> ..	73
<b>Schéma 63.</b>	Réaction radicalaire de transfert d'un vinyle intramoléculaire .....	74
<b>Schéma 64.</b>	Cyanation de $\beta$ -alkoxyaldéhydes $\alpha,\alpha$ -disubstitués .....	74

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b>	Formation de centres quaternaires par une approche radicalaire intramoléculaire.....	20
<b>Tableau 2.</b>	Aldolisation de Mukaiyama avec différents acides de Lewis .....	22
<b>Tableau 3.</b>	Effet de la concentration lors de la réaction de transfert de vinyle .....	25
<b>Tableau 4.</b>	Effet de l'atmosphère réactionnel sur la cyclisation .....	26
<b>Tableau 5.</b>	Effet de la quantité d'initiateur utilisé.....	27
<b>Tableau 6.</b>	Effet de la température sur la réaction de transfert de vinyle.....	28
<b>Tableau 7.</b>	Addition diastéréosélective du TMSCN avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sur des $\beta$ -alkoxyaldéhydes $\alpha, \alpha$ -disubstitués.....	45
<b>Tableau 8.</b>	Addition diastéréosélective du TMSCN avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ sur des $\beta$ -alkoxyaldéhydes $\alpha, \alpha$ -disubstitués.....	47
<b>Tableau 9.</b>	Induction-1,3 lors de la réaction de cyanation .....	48
<b>Tableau 10.</b>	Effet d'un groupement protecteur silylé sur l'oxygène en C4 sur la diastéréosélectivité de la cyanation avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ .....	52
<b>Tableau 11.</b>	Implication de l'oxygène en C4 dans le complexe formé en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ .....	53
<b>Tableau 12.</b>	Influence du temps de précomplexation avec $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ sur la diastéréosélectivité .....	54
<b>Tableau 13.</b>	Effet du solvant sur la sélectivité lors de l'addition nucléophile du TMSCN avec le magnésium.....	55
<b>Tableau 14.</b>	Utilisation d'une nouvelle source de cyanure .....	56
<b>Tableau 15.</b>	Addition diastéréosélective du TMSCN avec $\text{TiCl}_4$ sur des $\beta$ -alkoxyaldéhydes $\alpha, \alpha$ -disubstitués.....	57
<b>Tableau 16.</b>	Optimisation du nombre d'équivalents de $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ lors d'une aldolisation de Mukaiyama .....	58
<b>Tableau 17.</b>	Addition nucléophile du TMSCN avec $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ sur des $\beta$ -alkoxyaldéhydes $\alpha, \alpha$ -disubstitués.....	59
<b>Tableau 18.</b>	Effet du nombre d'équivalents de $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ utilisé sur la diastéréosélectivité lors des cyanations.....	59

<b>Tableau 19.</b> Induction-1,3 lors de la réaction de cyanation. Impact de la taille du centre quaternaire .....	60
<b>Tableau 20.</b> Attribution des signaux des spectres RMN $^{13}\text{C}$ de l'aldéhyde <b>56 (A)</b> et du complexe métallique avec 2.5 équivalents de $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ ( <b>C</b> ).....	64

## Liste des abréviations

Ac :	acétate
A.L. :	acide de Lewis
Bu :	butyle
Bn :	benzyle
°C :	degré Celsius
CCM :	chromatographie sur couche mince
CSA :	acide camphoresulfonique
$\delta$ :	déplacement chimique
d :	doublet
dd :	doublet de doublet
ddd :	doublet de doublet de doublet
dr :	rapport diastéréomérique
DIBAL-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DMSO :	diméthylsulfoxyde
<i>E</i> :	entgegen
<i>ee</i> :	excès énantiomérique
équiv :	équivalent
Et :	éthyle
g :	gramme
GP :	groupement protecteur
h :	heure
Hex :	hexanes
Hz :	Hertz
IR :	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
L :	litre
$\mu$ L :	microlitre
LDA :	diisopropylamidure de lithium
LiDBB :	lithium di- <i>tert</i> -butyldiphenylide
m :	multiplet
M :	molaire (mol/L)

Me :	méthyle
mg :	milligramme
MHz :	mégahertz
min :	minute
ml :	millilitre
mmol :	millimole
MM :	masse molaire
N :	normale
nOe :	«nuclear Overhauser effect»
Nuc :	nucléophile
P <sub>f</sub> :	point de fusion
PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
Ph :	phényle
<i>i</i> -Pr :	<i>iso</i> -propyle
PPTS :	acide de pyridinium- <i>para</i> -toluènesulfonate
q :	quadruplet
Rdt :	rendement
R <sub>f</sub> :	mobilité relative sur CCM
RMN <sup>1</sup> H :	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN <sup>13</sup> C :	résonance magnétique nucléaire du carbone
s :	singulet
SM :	spectrométrie de masse
SMHR :	spectrométrie de masse à haute résolution
SOMO :	«singly occupied molecular orbital»
t :	triplet
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBDMS ou TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TES :	triéthylsilyle
Tf :	trifluorométhanesulfonyle
THF :	tétrahydrofurane
TMS :	triméthylsilyle
Z :	zusammen

*La science consiste à passer d'un étonnement à un autre*

Aristote

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier mon superviseur, le Dr. Yvan Guindon pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche. La confiance, les encouragements et les conseils qu'il m'a donnés m'ont permis d'acquérir beaucoup d'assurance et de vivre deux années très enrichissantes tant au niveau personnel que professionnel. Merci également de m'avoir donné la chance de travailler sur un projet très stimulant.

Je remercie les membres du comité, Pr. Stephen Hanessian et Pr. Richard Giasson pour avoir lu et corrigé ce mémoire.

Aussi, merci à Mohammed pour son aide et ses conseils, particulièrement avec les expériences RMN. Évidemment, je voudrais remercier tous les membres du laboratoire. Plus particulièrement, Jean-François, Philippe, Michel et Benoit pour m'avoir aidé et conseillé à propos de mon projet de recherche. Je remercie aussi François, Mickaël, Irina, Marc, Olivier, Fred et Daniel pour leur soutien et leur présence au laboratoire qui ont rendu l'atmosphère de travail très agréable et enrichissant.

Aussi, je voudrais remercier toute ma famille (Ethier-Waltz) et plus spécialement mes parents, Mariette et André ainsi que mon frère Marc-André pour leur soutien et leurs encouragements. Finalement, je voudrais souligner de façon particulière mon copain Danny qui a su me soutenir dans les moments plus difficiles. Son positivisme et sa passion pour la vie m'ont encouragé à toujours persévérer.

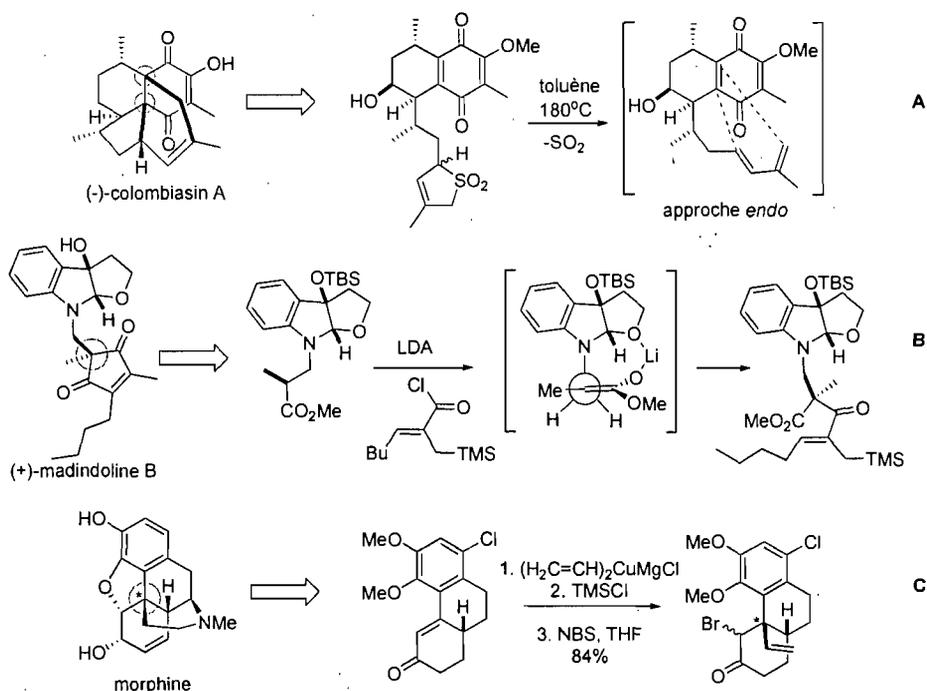
## Introduction

La synthèse diastéréosélective de molécules acycliques comportant des centres stéréogéniques contigus demeure toujours un défi d'actualité en chimie organique. Malgré l'immense travail accompli à cet effet, la difficulté inhérente de synthétiser des centres stéréogéniques en série acyclique demeure un sujet intarissable pour les chimistes organiciens. En effet, considérant la grande liberté conformationnelle présente dans les molécules acycliques, la population d'une variété d'états de transition d'énergies similaires lors de réactions mène souvent à un mauvais contrôle stéréogénique. Cette problématique est particulièrement vraie lors de la formation de centres tertiaires stéréogènes en série acyclique. Une difficulté supplémentaire s'ajoute lors de la création de centres quaternaires. Contrairement aux centres stéréogéniques tertiaires bénéficiant de plusieurs alternatives pour leurs préparations (auxiliaires chiraux, réactifs et catalyseurs), le développement de stratégies pour la construction des centres quaternaires est plus limité en partie dû à l'encombrement stérique élevé généré lors de leurs formations.

La difficulté d'obtenir un bon contrôle stéréosélectif en série acyclique est d'autant plus grande lorsque les centres à préparer sont stéréogéniques ainsi que quaternaires. Malgré le développement de plusieurs méthodologies de synthèse lors des dernières années,<sup>1</sup> la synthèse stéréosélective de centres quaternaires demeure une facette de la chimie organique en constant développement puisque l'on retrouve plusieurs molécules d'intérêts biologiques comportant de tels centres.<sup>2</sup> Le Schéma 1 démontre les étapes clés pour la formation de centres quaternaires lors de synthèses de molécules naturelles. Par exemple, Nicolaou et coll. ont fait usage d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire afin de former simultanément deux centres quaternaires contigus lors de la synthèse totale de la colombiasin A (équation A, Schéma 1).<sup>3</sup> Aussi, le groupe de Omura a bénéficié des centres stéréogéniques préalablement installés sur la molécule pour effectuer une acylation diastéréosélective et ainsi former le centre quaternaire lors de la synthèse totale de la (+)-madindoline B (équation B, Schéma 1).<sup>4</sup> Finalement, la synthèse de la morphine par Mulzer et

Ogasawara a aussi été effectuée en exploitant l'environnement chimique adjacent afin de générer leur centre quaternaire par une addition stéréocontrôlée d'un vinyle cuprate sur une énone  $\alpha,\beta$ -insaturée (équation C, Schéma 1).<sup>5</sup>

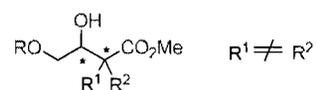
**Schéma 1.** Produits naturels comportant un centre quaternaire stéréogène



Afin de synthétiser de telles molécules naturelles complexes possédant plusieurs centres stéréogéniques (tertiaires ou quaternaires), différentes stratégies peuvent être envisagées lors d'une analyse rétrosynthétique. D'une part, une stratégie couramment employée pour générer le tout premier centre stéréogénique sur une molécule achirale est la synthèse asymétrique énantiosélective,<sup>6</sup> par laquelle un réactif ou un catalyseur chiral est utilisé pour contrôler l'issue stéréochimique d'une réaction. Cette approche peut aussi être employée de manière tout aussi efficace avec un substrat chiral acyclique ne possédant aucun centre stéréogène voisinant la fonctionnalité devant être transformée. D'autre part, les réactions diastéréosélectives d'induction asymétrique double impliquant un contrôle provenant d'un réactif chiral de même que du substrat chiral s'avère une seconde stratégie intéressante. En effet, l'information stéréochimique présente sur le substrat et le réactif peuvent s'avérer très

utiles pour générer des centres stéréogéniques. Cependant, la chiralité du réactif ainsi que celle du substrat peuvent s'agencer favorablement (*match*) ou défavorablement (*mismatch*) en termes de diastéréosélectivité. Plus la complexité du substrat est élevée par la présence de plusieurs centres stéréogènes voisins, plus les risques de *mismatch* augmentent rendant difficile l'obtention d'un bon contrôle diastéréosélectif. Ainsi, afin d'éviter les risques de *mismatch*, la construction de centres stéréogènes peut aussi être réalisée sous un contrôle provenant entièrement de la chiralité de la molécule en employant un réactif achiral. Cette dernière stratégie a spécialement intéressé notre groupe de recherche et depuis quelques années, nos travaux ont tenté de démontrer le grand potentiel de cette approche synthétique. En plus d'arborer les vastes possibilités d'un contrôle provenant de la chiralité du substrat, nous nous sommes intéressés à la préparation de synthons hautement fonctionnalisés pouvant conduire à des structures très complexes. Récemment, nous nous sommes penchés sur le développement d'un synthon possédant deux centres stéréogéniques contigus l'un deux étant un centre quaternaire (Figure 1). En plus de disposer d'un centre quaternaire stéréogène, ce synthon possède un grand potentiel synthétique puisqu'il permet aussi des fonctionnalisations additionnelles à plusieurs endroits sur la molécule (au niveau de l'ester, de l'alcool secondaire ou primaire).

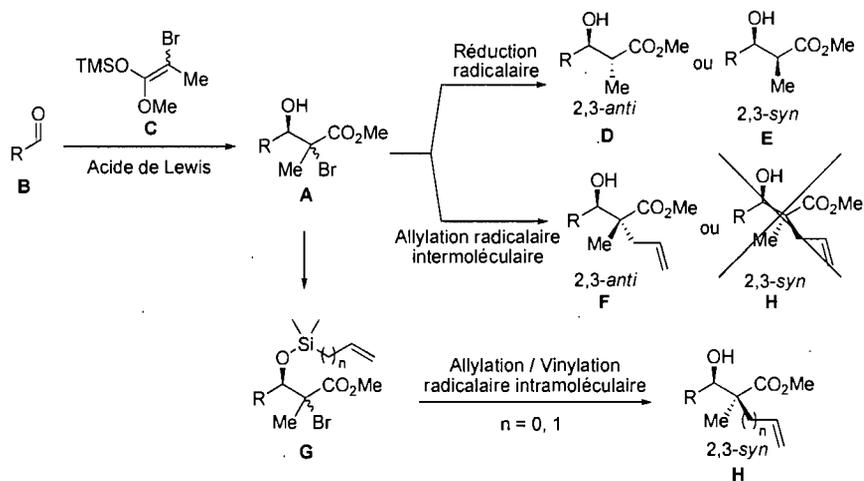
**Figure 1.** Synthon comportant des centres tertiaire et quaternaire stéréogènes adjacents



Afin d'accéder à des synthons hautement fonctionnalisés via un contrôle par le substrat, notre groupe de recherche a décidé de faire usage de la chimie des radicaux libres. Les réactions radicalaires bénéficient d'une réactivité très élevée et ont permis la création de centres tertiaires ou quaternaires stéréogènes de façon hautement diastéréosélective.<sup>7, 8, 9</sup> En effet, notre groupe a su profiter de cette réactivité intéressante afin d'induire la stéréochimie sur des molécules acycliques en capitalisant sur la présence d'acides de Lewis.

Tout d'abord, une méthodologie permettant la formation de centres tertiaires a été développée au laboratoire à partir de précurseurs relativement simples. Les précurseurs bromés (**A**) utilisés étaient flanqués d'une part d'un ester et de l'autre d'un groupement électronégatif, par exemple, d'un alkoxy. Ces derniers ont été préparés grâce à une aldolisation de Mukaiyama<sup>10</sup> entre un aldéhyde (**B**) et un énoxysilane tétrasubstitué portant un halogénure (**C**). Ensuite, il a été possible d'utiliser l'hydrure d'étain afin d'effectuer une réduction radicalaire en présence d'acides de Lewis pour mener à la formation d'un nouveau centre stéréogénique tertiaire. Un choix judicieux de l'acide de Lewis s'est avéré primordial pour obtenir le motif 2,3-*anti* (**D**) ou 2,3-*syn* (**E**) avec d'excellentes diastéréosélectivités. L'utilisation d'un acide de Lewis de magnésium ou d'aluminium mène au produit 2,3-*syn* sous un contrôle dit «endocyclique» alors qu'un acide de Lewis dérivé du bore mène au produit 2,3-*anti* via un contrôle acyclique ou «exocyclique». Ces notions seront discutées un peu plus en détails au chapitre 1. Cette séquence a pu être itérée pour mener aux motifs polypropionates de type stéréopentade.<sup>8</sup>

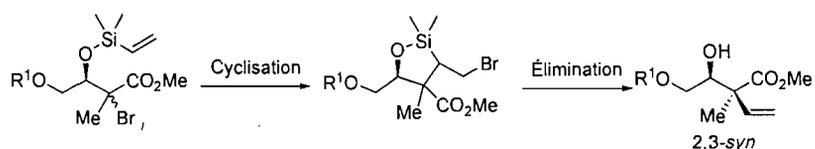
**Schéma 2.** Stratégie pour la formation de centres stéréogéniques utilisant la chimie radicalaire



Plus récemment, nous nous sommes aussi intéressés au développement de réactions conduisant à la formation de liaisons carbone-carbone en utilisant l'allyle stannane comme accepteur radicalaire permettant ainsi la création de centres

quaternaires stéréogènes. En utilisant une stratégie similaire à celle employée lors de la formation de centres tertiaires nous avons été en mesure d'effectuer une réaction d'allylation sous un contrôle «acyclique». La présence d'acide de Lewis a été essentielle à la réactivité et à la stéréosélectivité de cette réaction qui conduit préférentiellement au produit 2,3-*anti* (**F**, Schéma 2).<sup>9</sup> Certaines difficultés dont de faibles réactivité et diastéréosélectivité lors d'un contrôle endocyclique nous ont conduit vers le développement d'une stratégie complémentaire permettant de générer le produit 2,3-*syn* (**H**). La méthodologie envisagée implique une réaction intramoléculaire afin d'augmenter la réactivité ainsi que la diastéréosélectivité. Celle-ci consiste à installer préalablement l'allyle sur l'oxygène en  $\beta$  de l'ester via un pont silicium (**G**) pour ensuite permettre de procéder à une réaction radicalaire de transfert intramoléculaire d'allyle où la stéréochimie du centre quaternaire chiral créé est dictée par celle du centre en  $\beta$  de l'ester. En plus de réaliser un transfert d'allyle intramoléculaire, la versatilité de l'approche a pu être démontrée en effectuant un transfert d'un groupe vinyle de manière similaire. Cependant, des problèmes de reproductibilité et de faibles rendements ont été observés. Ainsi, le premier chapitre de ce mémoire sera consacré à discuter des résultats d'optimisation obtenus lors de la réaction radicalaire de transfert d'un vinyle intramoléculaire impliquant un pont silicium qui mène au produit ayant un centre quaternaire 2,3-*syn* (Schéma 3).

**Schéma 3.** Objectif de recherche : transfert de vinyle intramoléculaire



Par la suite, nous avons souhaité prendre avantage de la stéréochimie relative des deux centres stéréogéniques contigus présents sur la molécule pour créer un troisième centre stéréogène adjacent. Pour ce faire, nous avons voulu évaluer le potentiel d'une addition d'un nucléophile sur un aldéhyde possédant un centre quaternaire stéréogène en  $\alpha$  étant donné le peu d'exemples présents dans la littérature à ce sujet. En fait, un défi considérable à relever serait d'accéder à de bonnes



## Chapitre 1.

### Formation diastéréosélective de centres quaternaires stéréogéniques utilisant une réaction radicalaire intramoléculaire de transfert de vinyle

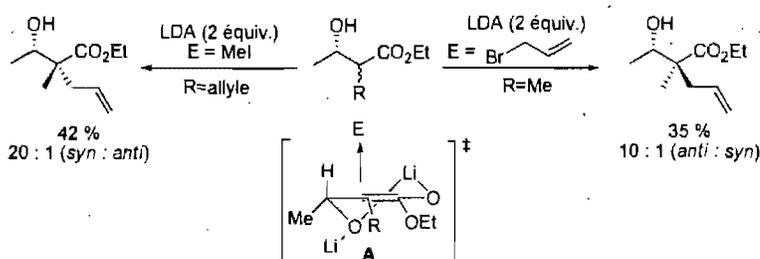
#### 1.1. Méthodes pour la synthèse de centres quaternaires

La synthèse stéréosélective de centres quaternaires à partir de molécules acycliques est une facette très importante et ardue de la chimie organique.<sup>1</sup> De façon générale, il est difficile de former des centres stéréogéniques quaternaire ne contenant aucun hétéroatome (*all carbon quaternary centers*) dû à la grande répulsion stérique générée lors de leurs formations. Le coût énergétique très élevé nécessaire à la formation de centres quaternaires force l'utilisation de conditions réactionnelles «parfois très coriaces» menant à de faibles rendements et de mauvaises sélectivités. Les méthodologies menant à la formation de centres quaternaires stéréogènes sur des substrats acycliques sont peu nombreuses et seront rapportées ci-dessous.

##### 1.1.1. Réaction d'alkylation

Tout d'abord, un des pionniers de la synthèse asymétrique de centres quaternaires, Fräter, a développé une alkylation diastéréosélective d'un énolate de lithium menant à des molécules acycliques de type  $\beta$ -hydroxyesters- $\alpha,\alpha$ -disubstitués (Schéma 5).<sup>12</sup>

Schéma 5. Alkylation diastéréosélective de Fräter

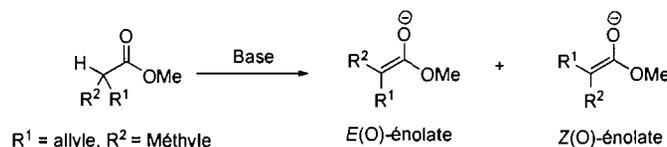


Cette réaction implique d'abord la formation d'un chélate par le lithium entre l'énolate et l'oxygène en  $\beta$  (voir intermédiaire A, Schéma 5). Par la suite, l'attaque sur un électrophile approprié s'effectue pour donner accès aux deux diastéréoisomères possibles (Schéma 5). Le produit *anti* est toutefois favorisé. Il faut néanmoins noter que l'utilisation d'une base forte mène à de faibles rendements et rend cette approche moins intéressante.

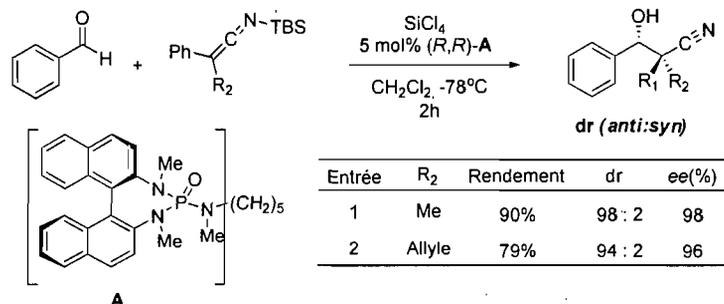
### 1.1.2. Réaction d'aldolisation

Une autre approche possible pour la formation de centres quaternaires consiste à une réaction d'aldolisation en utilisant des énolates  $\alpha,\alpha$ -disubstitués.<sup>1e</sup> Ce type d'approche est limité par la difficulté à obtenir les énolates  $\alpha,\alpha$ -disubstitués avec une géométrie bien définie (Schéma 6). Ces derniers sont difficilement accessibles puisqu'il y a souvent une faible discrimination stérique entre les deux groupements alkyles en alpha de l'ester lors de la déprotonation.

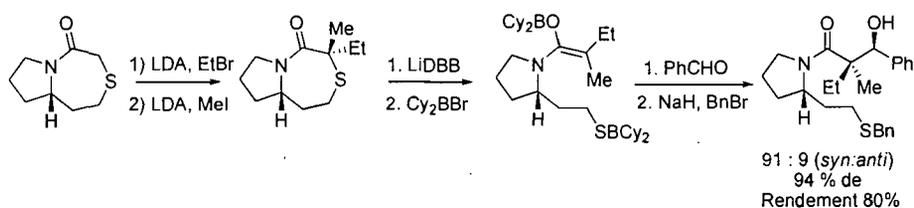
**Schéma 6.** Accès aux énolates  $\alpha,\alpha$ -disubstitués de géométrie définie



Il était donc nécessaire de développer de nouvelles classes de nucléophiles pour effectuer ce type de réactions. De plus, l'optimisation de catalyseurs chiraux engendrant une grande sélectivité faciale dans le contexte de réactions d'aldolisation énantiosélective fut entreprise. Récemment, Denmark et coll. ont contribué largement à résoudre ce problème en développant une réaction d'aldolisation où une cétoimine silylée agit comme nucléophile et s'additionne sur un aldéhyde (Schéma 7).<sup>13</sup> Dans cette réaction, l'acide de Lewis ( $\text{SiCl}_4$ ) est activé par une base de Lewis chirale (bisphosphoramide) pour générer le produit *anti* avec d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités ainsi que de très bons rendements. Toutefois, seul le produit *anti* est accessible par cette méthodologie et seulement des aldéhydes aromatiques ont été utilisés jusqu'à présent.

**Schéma 7.** Addition nucléophile de cétoimines silylées de Denmark

Également, Gleason et coll. ont développé une aldolisation stéréocontrôlée impliquant des amides thioglycolates (Schéma 8).<sup>14</sup> Celle-ci implique une double alkylation diastéréosélective pour produire le thioglycolate qui est par la suite réduit en présence de lithium. Ensuite, une transmétallation utilisant le bore est effectuée pour générer l'énolate de géométrie *Z*. Une réaction d'aldolisation entre l'énolate de bore et un aldéhyde forme finalement un amide  $\beta$ -hydroxy- $\alpha,\alpha$ -disubstitué de stéréochimie *syn*. Un état de transition de type Zimmerman-Traxler<sup>15</sup> a été invoqué pour expliquer la diastéréosélectivité obtenue. La préparation du réactif de départ et le clivage subséquent de l'auxiliaire chiral sont des facteurs appauvrissant cette méthodologie.

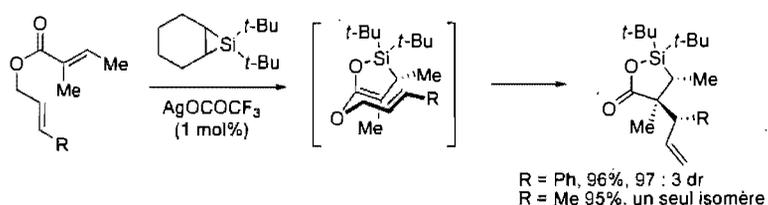
**Schéma 8.** Alkylation et aldolisation pour générer des centres quaternaires

### 1.1.3. Réarrangement sigmatropique

Les réarrangements sigmatropiques peuvent aussi s'avérer très efficaces pour la préparation de centres quaternaires stéréogéniques. Par exemple, Woerpel et coll. ont pris avantage d'un réarrangement de type Ireland-Claisen afin de générer des

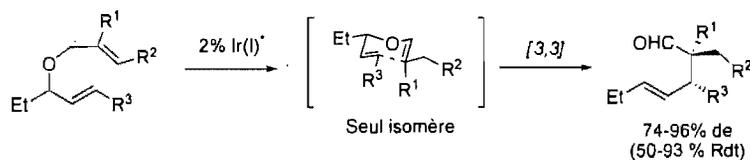
molécules comportant un centre quaternaire (Schéma 9).<sup>16</sup> La première étape de leur stratégie est la formation d'un oxasilacyclopentène à partir de l'addition d'un silylène sur un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé. Ensuite, un réarrangement de type Ireland-Claisen permet la formation d'une silalactone portant trois centres stéréogéniques contigus (l'un d'eux étant un centre quaternaire) avec un excellent rendement et une excellente sélectivité.

**Schéma 9.** Transfert d'un silylène sur un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé suivi d'un réarrangement de type Ireland-Claisen



De façon similaire, Nelson et son groupe ont employé une séquence d'isomérisation d'une oléfine suivie d'un réarrangement de type Claisen pour générer des centres quaternaires stéréogènes (Schéma 10).<sup>17</sup> Tout d'abord, l'utilisation du catalyseur  $\text{Ir}(\text{PCy}_3)_3\text{BPh}_4$  permet l'isomérisation d'une oléfine trisubstituée d'un éther allylique mixte 1,1-disubstitué et trisubstitué. Suite à l'isomérisation, un réarrangement de type Claisen permet l'accès aux substrats portant un centre quaternaire stéréogène en plus d'une stéréochimie relative définie entre le centre quaternaire vicinal et le centre tertiaire dans de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités.

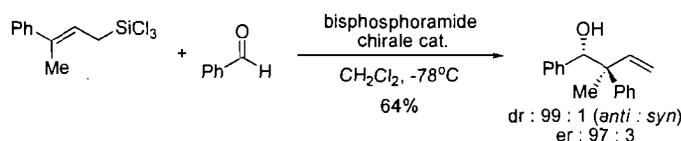
**Schéma 10.** Isomérisation d'une oléfine suivie d'un réarrangement de Claisen



### 1.1.4. Réaction d'allylation

La préparation de centres quaternaires peut aussi être effectuée en procédant à des additions d'allyles métaux disubstitués sur des aldéhydes. La géométrie du réactif d'allylation utilisé est cruciale puisque celle-ci engendrera la stéréochimie du centre quaternaire ainsi que son contrôle stéréogénique. Par exemple, Denmark et son groupe ont formé un réactif d'allyltrichlorosilane de manière sélective qu'ils ont pu par la suite additionner sur le benzaldéhyde pour former des alcools homoallyliques avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités (Schéma 11).<sup>18</sup> L'utilisation d'un bisphosphoramide chirale a été nécessaire pour catalyser l'addition ainsi que contrôler l'issue stéréochimique de la réaction. Cependant, la généralité de cette approche n'a pas été vérifiée puisque seulement quelques exemples impliquant le benzaldéhyde ont été rapportés.

**Schéma 11.** Addition stéréosélective d'allyltrichlorosilane



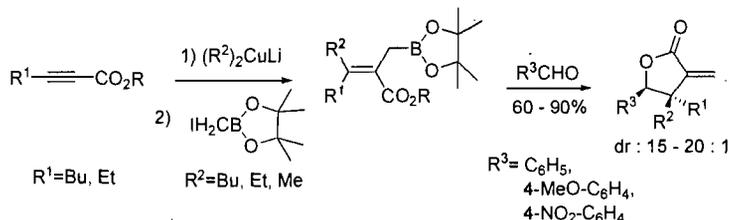
Marek et coll. ont aussi contribué en contrôlant la stéréochimie lors de la formation du centre quaternaire par la présence d'un auxiliaire chirale installé sur le réactif d'allylation (Schéma 12).<sup>19</sup> En effet, ils utilisent un acétylène de départ comportant un sulfoxyde chirale. Ils procèdent à une carbométallation suivie d'une homologation avec un réactif de zinc. L'allyle zincique réagit ensuite avec des aldéhydes de façon hautement diastéréosélective menant aux alcools homoallyliques avec de bons rendements.

**Schéma 12.** Addition stéréosélective d'allyles zinciques



Finalement, le groupe de Hall utilise une approche similaire impliquant un allylboronate (Schéma 13).<sup>20</sup> Cet allylboronate s'additionne sur des aldéhydes pour générer des intermédiaires boronates qui cyclisent rapidement pour former des lactones avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités.

**Schéma 13.** Addition diastéréosélective d'allylboronates tétrasubstitués



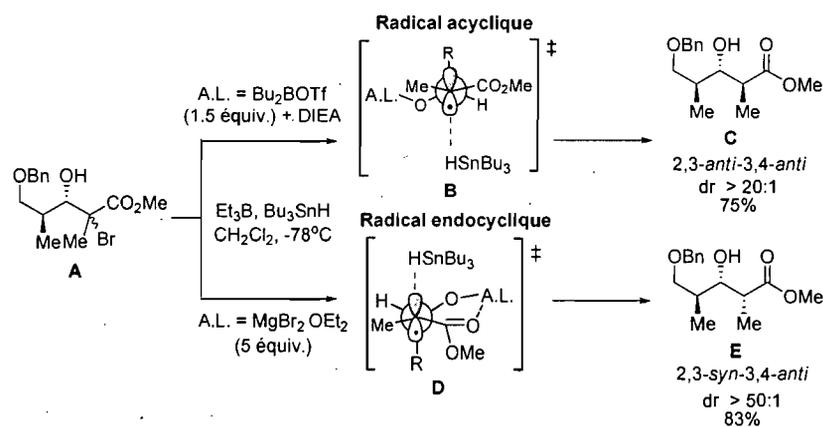
### 1.1.5. Réaction d'allylation radicalaire

La formation diastéréosélective de centres tertiaires en série acyclique a été largement étudiée dans le passé. Par exemple, Hanessian et son groupe ont démontré que l'implication d'un pont hydrogène intramoléculaire pouvaient agir de façon significative dans l'issue diastéréosélective d'une réaction radicalaire d'allylation afin de générer des centres tertiaires sur des dérivés acycliques de type amino acides.<sup>21</sup> Toutefois, les méthodes décrites précédemment pour la formation stéréosélective d'esters  $\beta$ -hydroxy- $\alpha,\alpha$ -disubstitués (centres quaternaires) en série acyclique souffrent de lacunes importantes. En effet, la plupart de ces méthodes ne donnent pas accès aux deux diastéréoisomères possibles de manière sélective. Nous nous sommes donc penchés sur cet aspect et tentés de développer une approche qui produirait sélectivement les deux centres quaternaires possibles.

Depuis plusieurs années, notre groupe de recherche s'intéresse entre autres aux réactions radicalaires effectuées sous le contrôle d'acides de Lewis.<sup>22</sup> Nous avons démontré qu'un transfert d'hydrure peut être réalisé sur un radical provenant d'un clivage homolytique d'un lien carbone halogénure avec les précurseurs bromés (A, Schéma 14) pour générer un centre stéréogénique tertiaire en  $\alpha$  d'un ester. Dans un premier temps, l'utilisation d'un acide de Lewis de bore permet de complexer l'oxygène en  $\beta$  et d'accéder au produit 2,3-*anti* (C) avec un excellent rendement et

une excellente diastéréosélectivité par «l'effet acyclique». La diastéréosélectivité élevée obtenue pour le produit 2,3-*anti* lors de cette réaction a été rationalisée par l'état de transition **B** (Schéma 14). Les origines du contrôle diastéréosélectif obtenu par cet état de transition proviendrait d'une minimisation de l'effet allylique-1,3,<sup>23</sup> de la répulsion dipôle-dipôle ainsi que de la présence d'un effet stabilisant par hyperconjugaison du lien C-R placé de façon orthogonale au radical.<sup>24</sup> L'emploi d'un acide de Lewis bidentate comme le magnésium ou l'aluminium permet d'inverser la sélectivité faciale en augmentant la préférence pour l'état de transition **D** qui mène au produit 2,3-*syn* (**E**, Schéma 14). Le terme «effet endocyclique» est employé pour décrire la diastéréosélectivité élevée obtenue lorsque le radical est situé à l'intérieur du cycle temporairement formé par l'acide de Lewis.

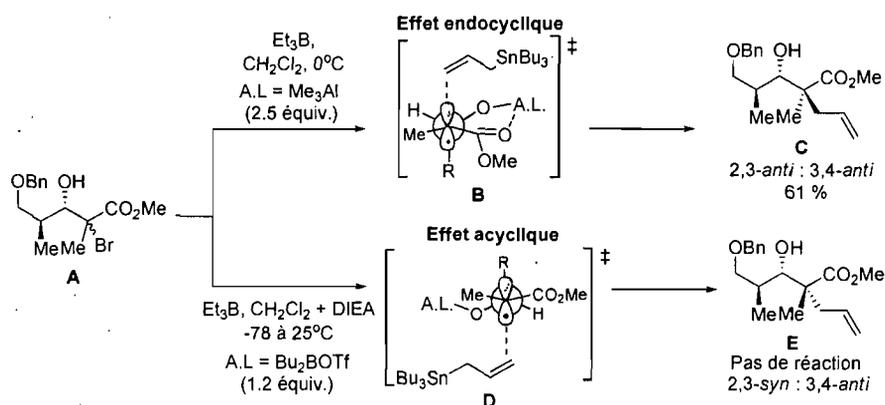
**Schéma 14.** Réduction radicalaire : effet endocyclique et acyclique



La formation de centres quaternaires par une réaction d'allylation radicalaire a été développée au laboratoire en utilisant l'allyltributylétain comme accepteur radicalaire (Schéma 15).<sup>9</sup> L'accès aux deux diastéréoisomères possibles soit 2,3-*syn* (**E**) et 2,3-*anti* (**C**) a aussi été envisagé en utilisant une stratégie similaire à celle employée lors des réductions radicalaires effectuées précédemment. Tout d'abord, à partir d'un mélange des précurseurs radicalaires bromés 3,4-*anti* (**A**), l'effet endocyclique a été exploité via un chélate à six chaînons entre l'ester et l'oxygène en β formé par l'utilisation du MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> ou du Me<sub>3</sub>Al. Le produit d'allylation 2,3-*anti* a été obtenu avec d'excellentes sélectivités et de bons rendements. Cependant, la

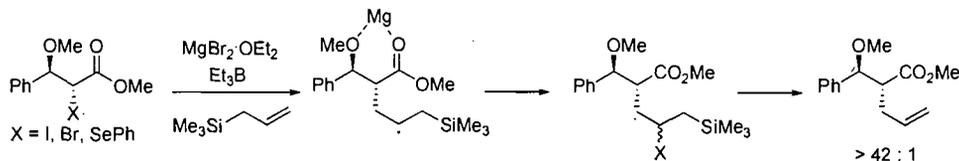
chélation du carbonyle semble être nécessaire pour obtenir de la réactivité puisque lorsque l'on tente d'obtenir le diastéréoisomère 2,3-*syn* en utilisant l'effet acyclique avec un acide de Lewis de bore ( $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ) aucune réaction ne se produit. Il a été suggéré que l'acide de Lewis de bore forme le borinate sans venir activer le carbonyle. L'addition d'un deuxième acide de Lewis d'aluminium encombré ( $i\text{Bu}_3\text{Al}$ ) dans le but d'activer le carbonyle a été étudiée et les meilleurs résultats obtenus ont été de 6 : 1 favorisant le produit 2,3-*syn*.<sup>25</sup>

**Schéma 15.** Allylation radicalaire : effet endocyclique et acyclique



Des réactions d'allylations sur des  $\beta$ -alkoxyesters ont aussi été effectuées précédemment au laboratoire afin de générer des centres stéréogéniques tertiaires (Schéma 16).<sup>7c</sup> L'utilisation de l'allyltriméthylsilane comme accepteur radicalaire s'est avéré très efficace afin de générer les produits allylés 2,3-*anti* majoritairement. Cependant, l'activation par un acide de Lewis (le  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  dans ce cas-ci) a été nécessaire afin d'augmenter la réactivité favorisant le processus de transfert d'atome.

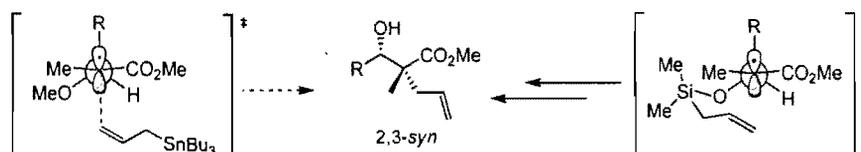
**Schéma 16.** Alkylation radicalaire impliquant un transfert d'atome



## 1.2. Stratégie avec les ponts silicium

Suite aux faibles réactivités et diastéréosélectivités obtenues lors des dernières tentatives pour accéder au produit 2,3-*syn* en utilisant la réaction d'allylation, il était de mise de se mettre à la recherche d'une autre solution. En étudiant et comparant les états de transition menant aux deux diastéréoisomères possibles lors de la réaction d'allylation, il a été noté que le groupement alkoxy en  $\beta$  pointait en direction de la face inférieure de l'orbitale  $p$  du radical conduisant au produit 2,3-*syn*. Nous avons donc souhaité tirer avantage d'une réaction intramoléculaire pour forcer un biais conformationnel dans l'état de transition. De plus, en passant par une réaction intramoléculaire, il serait possible d'augmenter la réactivité grâce à une diminution de l'entropie d'activation. Nous avons donc décidé d'étudier la technologie des ponts silicium avec notre système (Schéma 17). En fait, l'atome de silicium portant un groupe allyle ou vinyle serait installé sur l'atome d'oxygène en  $\beta$ . Par la suite, une cyclisation radicalaire (impliquant un mécanisme de transfert d'atome) suivie d'une réaction d'élimination mènerait au diastéréoisomère 2,3-*syn*.

Schéma 17. Application des ponts silicium pour la formation de centres quaternaires



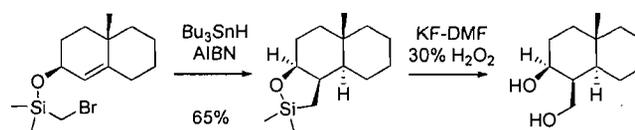
### 1.2.1. Historique des ponts silicium

L'utilisation des ponts silicium (*silicon tethers*) est depuis longtemps un outil important pour la synthèse en chimie organique.<sup>26</sup> En fait, les ponts silicium sont souvent utilisés pour la préparation de produits cycliques mais peuvent aussi s'avérer très utiles à l'élaboration de composés acycliques. Ceux-ci servent de liaison temporaire afin d'augmenter la réactivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité d'une réaction.

Plusieurs propriétés intéressantes rendent l'utilisation du pont silicium efficace. Premièrement, il est facile à installer et à enlever. Généralement, il est inerte aux conditions de réactions, particulièrement aux conditions utilisées lors des réactions radicalaires. Finalement, les ponts silicium peuvent être clivés pour générer divers groupements fonctionnels (oxydation de Tamao).<sup>27</sup>

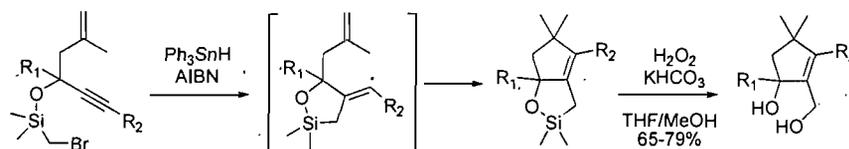
Par ailleurs, les ponts silicium ont été largement utilisés lors des cyclisations radicalaires sur des substrats cycliques. Tout d'abord, Stork<sup>28</sup> et Nishiyama<sup>29</sup> ont utilisé des éthers (bromométhyl)diméthylsilyles dans lesquels le précurseur radicalaire est préalablement présent sur le pont silicium. Plus particulièrement, le groupe de Stork a effectué des cyclisations radicalaires diastéréosélectives en faisant usage d'un pont silicium pour mener à la préparation de stéroïdes (Schéma 18).

**Schéma 18.** Utilisation d'un pont silicium lors d'une cyclisation radicalaire



Le groupe de recherche de Malacria a aussi exploité la stratégie des ponts silicium pour accéder à des cyclopentènes substitués (Schéma 19).<sup>30</sup> Tout d'abord, une cyclisation radicalaire 5-*exo*-dig sur l'alcool propargylique silylé génère un radical vinyle qui est ensuite capté par l'oléfine terminale pour générer les cyclopentènes dans de bons rendements et de bonnes sélectivités.

**Schéma 19.** Formation de cyclopentènes substitués par une cyclisation radicalaire

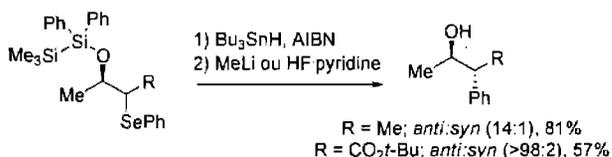


Une autre possibilité est d'installer l'accepteur radicalaire sur le pont silicium. Par exemple, des ponts allylsilanes<sup>31</sup>, vinylsilanes<sup>32</sup> et éthylnylsilanes<sup>33</sup> ont été utilisés lors de cyclisations radicalaires au début des années 1990. Ces approches illustrées

ultérieurement ont pu être appliquées à la synthèse d'analogues de nucléosides et de C-glycosides sur des substrats cycliques et d'excellentes diastéréosélectivités ont été obtenues.

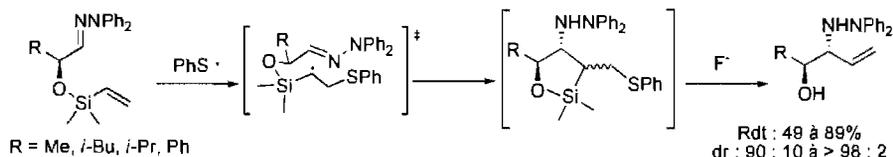
Toutefois, les substrats acycliques ont été beaucoup moins exploités par cette méthodologie. Il y a tout d'abord Studer qui a décrit un exemple plutôt particulier dans lequel un groupement aryle agit comme accepteur lors d'une cyclisation radicalaire (Schéma 20).<sup>34</sup> Par la suite, le groupement aryle est transféré pour reformer la chaîne acyclique avec d'excellentes sélectivités.

**Schéma 20.** Transfert d'un groupe aryle par l'utilisation d'un pont silicium



Récemment, le groupe de Friestad a utilisé un pont silicium afin d'effectuer un transfert de vinyle sur une hydrazone (Schéma 21).<sup>35</sup> Ils ont employé le phénylthiyle qui agit en tant qu'initiateur radicalaire en venant s'additionner sur le vinyle présent sur l'atome de silicium. Ensuite, le radical formé s'additionne sur l'hydrazone selon un état de transition de type Beckwith-Houk<sup>36</sup>. Finalement, l'ajout d'une source de fluorure permet un clivage du lien C-O puis une réaction d'élimination pour générer un aminoalcool allylique ayant une stéréochimie relative *anti* avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité.

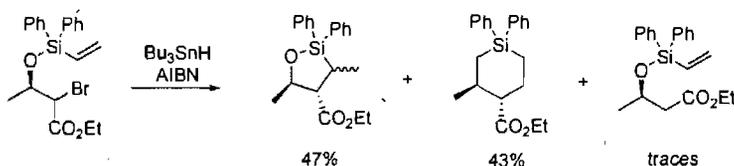
**Schéma 21.** Transfert d'un vinyle sur une hydrazone via un pont silicium



Aussi, le groupe de Curran a rapporté un exemple semblable au nôtre dans lequel un bromure secondaire forme un radical qui s'additionne sur un vinylsilane

installé sur un oxygène en  $\beta$  d'un ester (Schéma 22).<sup>37</sup> D'excellentes sélectivités favorisant le produit 2,3-*anti* ont été obtenues. Par contre, des problèmes de régiosélectivité ont été observés (5-*exo*-trig versus 6-*endo*-trig).

**Schéma 22.** Utilisation d'un pont silicium lors de la cyclisation radicalaire d'un précurseur acyclique

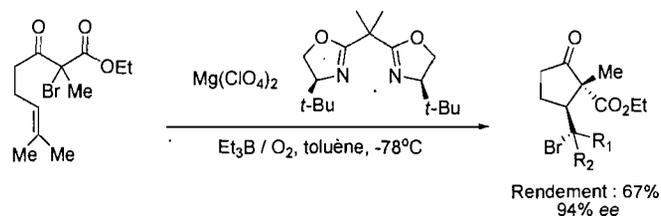


### 1.2.2. Cyclisation par transfert d'atome

En plus d'avoir démontré la grande utilité des ponts silicium en série acyclique, le groupe de Curran a aussi contribué grandement à la compréhension de la propagation radicalaire en redécouvrant la réaction de transfert d'atome.<sup>38</sup> Initialement, la plupart des travaux dans ce domaine avaient été effectués par Kharasch lors d'additions d'halogénures sur des oléfines en présence de peroxydes.<sup>39</sup>

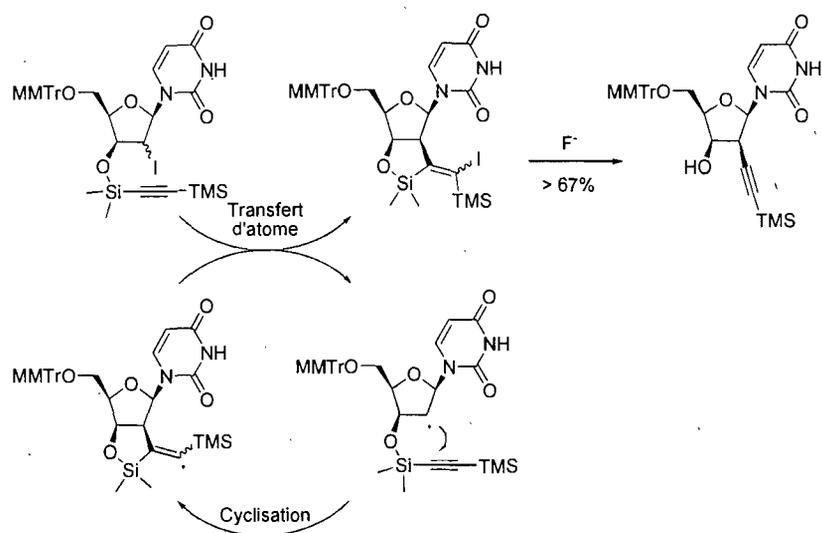
La réaction de transfert d'atome est extrêmement efficace particulièrement à cause de la grande réactivité du radical. Celui-ci peut s'additionner sur des oléfines ou des alcynes pour générer de nouveaux liens carbone-carbone. Une application impressionnante qui démontre la robustesse de ce type de réaction est celle de Yang (Schéma 23).<sup>40</sup> Il utilise une cyclisation radicalaire par transfert d'atome pour générer des lactones comportant un centre quaternaire. L'utilisation d'un acide de Lewis chiral est nécessaire afin d'activer la réaction ainsi qu'à l'obtention de bonnes énantiosélectivités.

**Schéma 23.** Formation de centres quaternaires par un transfert d'atome activé par un acide de Lewis



Comme mentionné précédemment, les ponts silicium ont été utilisés comme accepteurs lors de cyclisations radicalaires. Notamment, plusieurs méthodologies impliquant les ponts silicium exploitent une réaction de transfert d'atome suivit d'une élimination pour réaliser le transfert d'un vinyle<sup>41</sup> ou d'un éthyne<sup>42</sup>. Particulièrement, le groupe de Shuto et Matsuda a pris avantage de la cyclisation radicalaire par transfert d'atome sur des substrats cycliques pour l'obtention d'analogues de nucléosides.<sup>42</sup> Dans l'exemple ci-dessous, ils procèdent au transfert d'un groupe éthyne en effectuant une réaction d'élimination sur le produit de transfert d'atome. L'utilisation d'une source de fluore pour effectuer une réaction d'élimination permet le clivage du lien C-Si pour donner le produit final (Schéma 24).

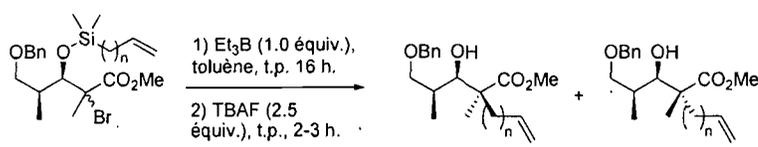
**Schéma 24.** Transfert de la fonction éthyne par un transfert d'atome



### 1.2.3. Notre stratégie avec les ponts silicium et la cyclisation par transfert d'atome

Ce dernier exemple nous a particulièrement inspiré pour le développement de notre méthodologie puisque celui-ci démontrait beaucoup de potentiel face aux hypothèses que nous avons formulées dans le contexte de centres quaternaires flanqués par un hydroxyle et un ester (présence d'une cyclisation radicalaire par transfert d'atome dans notre système suivit d'une réaction d'élimination). Par contre, il y a peu d'exemples de contrôles diastéréosélectifs dans la littérature avec l'utilisation des ponts silicium sur des substrats acycliques. Il y avait donc considérablement d'études à faire à ce niveau. La plupart des travaux pour le développement de cette méthodologie ont été effectués par Martin Duplessis<sup>43</sup> et Benoit Cardinal-David.<sup>25</sup> Les résultats obtenus lors de leurs études ont été très concluants puisqu'ils ont démontré qu'il était possible de générer des centres quaternaires de façon diastéréosélective. Comme prévu, le diastéréoisomère 2,3-*syn* a été accessible par cette voie de synthèse que ce soit par un transfert de vinyle ou d'allyle avec d'excellentes sélectivités (Tableau 1). Cette réaction comporte deux étapes clés soit une cyclisation radicalaire suivie d'une réaction d'élimination.

**Tableau 1.** Formation de centres quaternaires par une approche radicalaire intramoléculaire

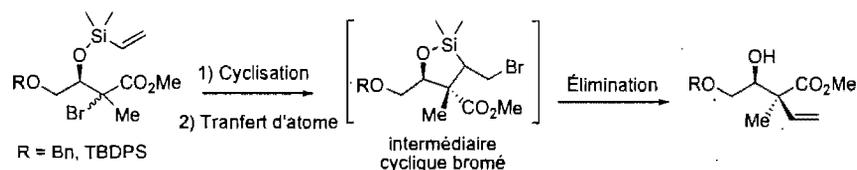


Entrée	n	Rendement %	Rapport (2,3- <i>syn</i> : 2,3- <i>anti</i> )
1	0 (vinyle)	51	> 20 : 1
2	1 (allyle)	60	> 20 : 1

Cependant, des problèmes de reproductibilité et de faibles rendements ont été rencontrés avec l'utilisation des précurseurs bromés. Il nous était donc nécessaire de résoudre ces problèmes en débutant. Nous nous sommes particulièrement penchés sur la réaction de transfert de vinyle puisque peu de ces réactions avaient été

exécutées au laboratoire (Schéma 25). Je vais d'abord discuter de l'optimisation qui a été faite sur cette réaction puis par la suite, les aspects mécanistiques seront analysés.

**Schéma 25.** Transfert de vinyle intramoléculaire par cyclisation radicalaire puis transfert d'atome



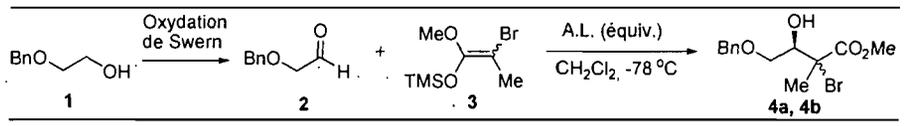
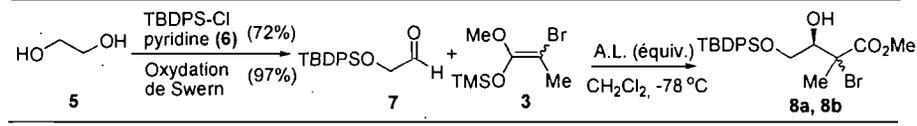
### 1.3. Synthèse des précurseurs comportant un pont silicium

Au sein de notre laboratoire, nous avons su développer une expertise en matière de réactions de Mukaiyama afin de générer nos différents précurseurs radicalaires. Il en fut de même dans ce projet. Ceux-ci ont été formés à partir d'une réaction de Mukaiyama sur un aldéhyde dérivé de l'éthylène glycol.

#### 1.3.1. Synthèse des α-bromo-β-hydroxyesters

Les précurseurs radicalaires utilisés pour l'optimisation de la réaction de transfert de vinyle ont été préparés à partir d'aldéhydes achiraux, le 2-(benzyloxy)acétaldéhyde (**2**) et le 2-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)acétaldéhyde (**7**). Une aldolisation de Mukaiyama a ensuite été effectuée sur les aldéhydes pour générer les α-bromo-β-hydroxyesters.<sup>8d</sup> L'addition de l'énosilane tétrasubstitué (**3**) développé au laboratoire a conduit à un mélange racémique d'esters α-bromés. La diastéréosélectivité obtenue du centre en C2 lors de cette réaction n'a aucune importance puisque la chiralité du centre en α de l'ester sera détruite lors de la réaction radicalaire pour conduire à un même intermédiaire. Différents acides de Lewis ont été utilisés lors de l'optimisation de cette réaction et le tétrachlorure de titane a semblé être celui qui apportait les plus hauts rendements à partir de l'aldéhyde **2** (entrée 5, Tableau 2).

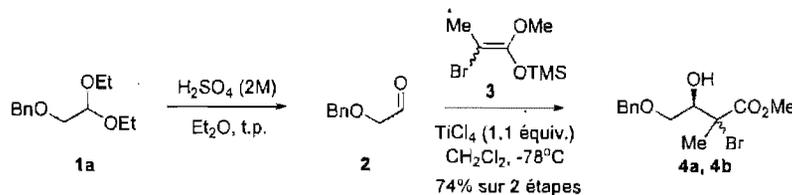
**Tableau 2.** Aldolisation de Mukaiyama avec différents acides de Lewis

Entrée	A.L. (équiv.)	Rendement (%)	Rapport <sup>a</sup>
			
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	33	1 : 3
2	Me <sub>2</sub> AlCl (2.5)	28	1 : 2
3	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5.0) <sup>b</sup>	39	1 : 3
4	Et <sub>2</sub> BOTf (1.5)	21	1 : 2
5	TiCl <sub>4</sub> (1.15)	54	4 : 1
			
6	TiCl <sub>4</sub> (1.15)	81	1 : 2
7	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5.0) <sup>b</sup>	56	1 : 6
8	Et <sub>2</sub> BOTf (1.5)	36	1 : 6
9	Me <sub>2</sub> AlCl (2.5)	62	1 : 4
10	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	85	7 : 1

a Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut. b Réaction effectuée à 0°C.

Probablement, l'instabilité du 2-(benzyloxy)acétaldéhyde obtenu par une oxydation de Swern est à la source des faibles rendements obtenus lors de la réaction de Mukaiyama en présence d'acides de Lewis (entrées 1 à 5, Tableau 2). Des rendements supérieurs ont été obtenus pour la synthèse de **8a**, **8b** lors de la réaction de Mukaiyama employant l'aldéhyde **7** en présence d'un acide de Lewis de titane (TiCl<sub>4</sub>) ou de bore (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) à cause de la stabilité accrue d'un éther silylé (entrées 6 à 10, Tableau 2). Afin d'améliorer les rendements obtenus lors de la synthèse de **4a**, **4b**, une réaction différente a été effectuée afin de préparer l'aldéhyde **2**. L'hydrolyse du centre acétal du ((2,2-diéthoxyéthoxy)méthyl) benzène (**1a**) a été accomplie avec de l'acide sulfurique concentré dans un mélange d'eau et d'éther à température ambiante. L'utilisation de cet aldéhyde fraîchement préparé a mené à de meilleurs rendements avec l'usage du TiCl<sub>4</sub> comme acide de Lewis (74%) lors de la réaction de Mukaiyama subséquente. Ce résultat indique que les faibles rendements obtenus préalablement découlent aussi en grande mesure, de l'instabilité de l'aldéhyde dans des conditions d'oxydation de Swern.

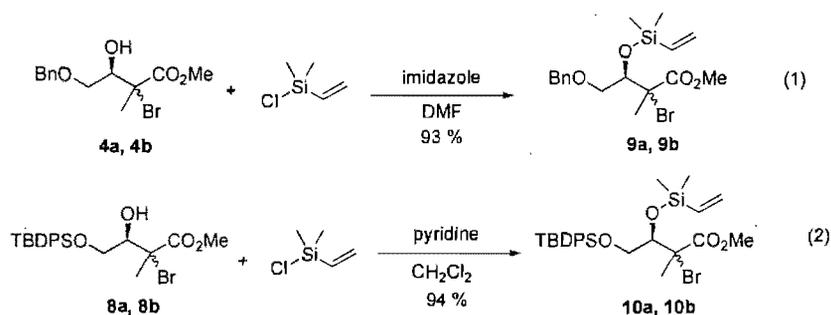
**Schéma 26.** Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation des précurseurs bromés



### 1.3.2. Installation du pont silicium

Une réaction de silylation a été réalisée sur les produits de la réaction de Mukaiyama afin d'obtenir les précurseurs bromés nécessaires à l'optimisation des conditions de réaction lors du transfert intramoléculaire d'un groupe vinyle. Des conditions de réactions classiques pour effectuer une silylation ont été employées. Tout d'abord, pour la série benzylée, le *N,N*-diméthylformamide, l'imidazole et le chlorodiméthylvinylsilane ont été employés (équation 1, Schéma 27). Dans le cas de la série TBDPS, le dichlorométhane ainsi que la pyridine ont plutôt été utilisés pour des raisons pratiques puisque seule une évaporation des solvants suivit d'une purification sur gel de silice ont été réalisées (évite une extraction de la phase aqueuse, voir partie expérimentale) (équation 2, Schéma 27). Les deux réactions ont été effectuées dans d'excellents rendements.

**Schéma 27.** Silylation des  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyesters

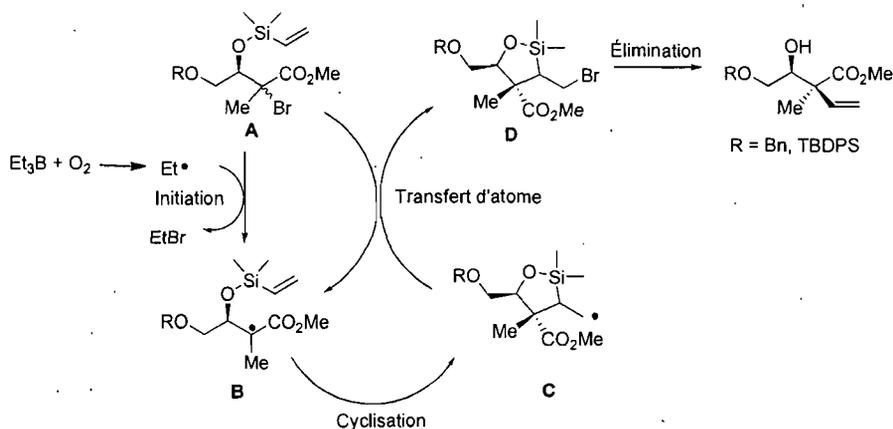


#### 1.4. Transfert de vinyle intramoléculaire – Optimisation des conditions de réaction

Comme mentionné précédemment, la première partie de ce projet de recherche consistait à optimiser les conditions réactionnelles de la réaction intramoléculaire de transfert de vinyle. L'objectif premier était d'augmenter les rendements pour cette réaction et de régler les problèmes de reproductibilité. En effet, une des grandes difficultés rencontrées lors de cette réaction était de se rendre à la formation de l'intermédiaire cyclique bromé avant de procéder à l'étape d'élimination. Très souvent, la réaction arrêtait en cours de route et l'addition supplémentaire de triéthylborane, l'initiateur de la chaîne radicalaire, n'était plus efficace pour redémarrer la réaction. Nous avons abordé ce problème en tentant d'isoler chaque paramètre impliqué lors de cette réaction et d'en évaluer l'effet sur celle-ci.

##### 1.4.1. Optimisation de la concentration

Premièrement, en s'attardant au mécanisme suggéré de cette réaction, nous avons décidé d'étudier l'impact de la concentration du substrat. En effet, toutes les étapes du cycle catalytique de cette réaction se font de manière intramoléculaire sauf lors du transfert d'atome. L'étape de l'initiation est exécutée par le triéthylborane (Schéma 28). Celui-ci, en présence d'air, forme un radical éthyle qui, par la suite, abstrait le bromure d'une molécule de départ (**A**) pour former un radical en  $\alpha$  de l'ester (**B**). Ensuite, ce radical effectue une cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig pour former un radical cyclique primaire (**C**). C'est à cette étape que le transfert d'atome intermoléculaire s'effectue pour former l'intermédiaire cyclique bromé (**D**) ainsi qu'un radical (**B**). Ce cycle se poursuit jusqu'à ce qu'il n'y plus de molécules de produit de départ.

**Schéma 28.** Mécanisme proposé du transfert de vinyle intramoléculaire

L'efficacité de la réaction à différentes concentrations a été évaluée en effectuant trois réactions en parallèle dans le toluène à température ambiante. Une observation intéressante fut réalisée lors de cette expérience : après 24h, la réaction faite à 0.5 M est complète alors que les deux autres faites à plus basse et plus haute concentration n'atteignaient pas 50 % de conversion (Tableau 3). En augmentant la concentration de la réaction de 0.1M à 0.5 M on favorise la réaction intermoléculaire qui mène à l'intermédiaire cyclique bromé (**9c**). Cependant, en faisant la réaction dans un milieu trop concentré (par exemple à 1 M, entrée 3, Tableau 3), on accroît aussi les possibilités de produire d'autres réactions intermoléculaires impliquant différentes espèces radicalaire présentes en solution. Cela pourrait mener à une terminaison prématurée de la chaîne radicalaire. Des observations comparables ont été obtenues lorsque les précurseurs bromés silylés **10a** et **10b** ont été employés.

**Tableau 3.** Effet de la concentration lors de la réaction de transfert de vinyle

Entrée	Concentration (M)	% Conversion après 24h
1	0.1	30
2	0.5	100
3	1	30

### 1.4.2. Optimisation de l'atmosphère réactionnelle

L'étape d'initiation a également été explorée de plus près. En effet, les réactions effectuées précédemment étaient toutes faites sous argon. Cependant, l'initiateur utilisé pour démarrer la réaction, le triéthylborane, nécessite la présence d'air pour former un radical éthyle. L'hypothèse de départ était que l'utilisation d'argon lors de la réaction pouvait être problématique pour l'étape d'initiation et l'activation du triéthylborane puisque l'argon est un gaz plus lourd que l'air. Ainsi, pour vérifier cette hypothèse, trois expériences ont été faites en parallèle. Chacune de ces expériences a été réalisée sous différentes atmosphères soit l'argon, l'azote et à l'air libre dans le toluène. (Note : de petites quantités d'air ont été ajoutées au mélange réactionnel lorsque les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon et d'azote.) Deux heures après l'addition d'un équivalent de triéthylborane, les trois réactions ont été stoppées par l'addition de *para*-dinitrobenzène (inhibiteur de chaînes radicalaires) et évaluées par RMN  $^1\text{H}$ . La réaction exécutée sous air était presque complète (> 80% conversion) alors que les deux autres n'avaient pas atteint 50% de conversion par CCM et RMN  $^1\text{H}$  (Tableau 4).

**Tableau 4.** Effet de l'atmosphère réactionnel sur la cyclisation

Reaction scheme: A starting material with a TBDPSO group, a methyl group, a bromine atom, and a methyl ester group on a carbon chain, and a vinyl group on a silicon atom, reacts with  $\text{Et}_3\text{B}$  (1 equiv.) in toluene (0.5 M) at room temperature to form a cyclic product where the vinyl group has cyclized onto the carbon chain, displacing the bromine atom.

Entrée	Conditions	Observations après 2h
1	sous argon	pas complet (< 40% conversion)
2	sous azote	pas complet
3	sous air	presque complet (> 80% conversion)

### 1.4.3. Optimisation de la quantité d'initiateur utilisé

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la première étape est celle de l'initiation. Par la suite, la cyclisation suivit du cycle de transfert d'atome devrait mener à la formation de l'intermédiaire cyclique bromé (**D**, Schéma 28). Dans un système parfait, seule une petite quantité d'initiateur devrait être nécessaire en début

de réaction. Nous nous sommes donc demandés s'il était essentiel d'ajouter un équivalent de triéthylborane au début de la réaction. Une trop grande quantité d'espèces radicalaires dans le milieu réactionnel pourrait engendrer son lot de problèmes soit en générant des réactions de terminaison ou en formant des sous-produits qui pourraient être eux-mêmes des inhibiteurs. Cela expliquerait les faibles rendements et les problèmes de reproductibilité. Comme mentionné un peu plus haut, une des difficultés de cette réaction était d'arriver à la formation de l'intermédiaire cyclique bromé, la réaction s'arrêtant en cours de route. Donc, l'hypothèse de la formation progressive d'un inhibiteur radicalaire dans le milieu réactionnel semblait très plausible puisque l'addition supplémentaire de triéthylborane n'est pas efficace pour redémarrer la réaction. Nous nous sommes donc demandés si de petites et régulières additions de triéthylborane au cours de la réaction pourraient se révéler efficace. Pour vérifier cette hypothèse, une réaction dans le benzène deutéré a été effectuée sous air à température ambiante et a été suivie par RMN  $^1\text{H}$ . Le benzène, un solvant non polaire similaire au toluène, s'est avéré tout aussi efficace lors des réactions de transfert de vinyle. Des aliquots ont été prélevés après 30 minutes et avec seulement une addition de 0.2 équivalent de triéthylborane, la réaction était à 40% de conversion (entrée 1, Tableau 5). Après 2 heures 45 minutes et quatre additions de triéthylborane (0.8 équivalent) la réaction était pratiquement complète (entrée 3, Tableau 5).

**Tableau 5.** Effet de la quantité d'initiateur utilisé

Entrée	Temps aliquot	Conversion	Nombre d'additions de $\text{Et}_3\text{B}$ (0.2 equiv.)
1	après 30 min.	40%	1
2	après 1h45	78%	3
3	après 2h45	90%	4

En plus d'être plus «propre» par RMN  $^1\text{H}$  et d'être complète, la réaction a semblé être de plus courte durée lorsque de petites additions de triéthylborane ont été

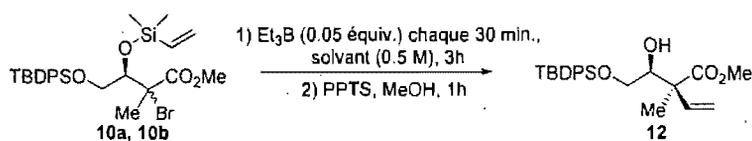
faites durant toute la durée de la réaction. À la suite d'optimisations additionnelles, une quantité de 0.05 équivalent de triéthylborane additionnée à chaque 15-30 min. s'est avérée adéquate pour compléter la réaction.

L'utilisation du benzène, malgré sa toxicité, lors des réactions de transfert de vinyle a été une précaution supplémentaire prise dans l'éventualité qu'une réaction de compétition impliquant le toluène (bromination de la position benzylique) soit un facteur influençant le cours de la réaction. De plus, son utilisation est plus pratique puisque le benzène est plus volatile que le toluène.

#### 1.4.4. Optimisation de la température

La température fut également évaluée puisque par RMN  $^1\text{H}$  les réactions effectuées à température ambiante ne semblaient pas très «propres». En effet, la diminution de la température devrait diminuer la présence de réactions secondaires compétitives dont celles menant à la formation d'inhibiteurs potentiels. De façon similaire aux expériences exécutées précédemment, deux expériences ont été effectuées en parallèle à deux températures différentes soit température ambiante et  $0^\circ\text{C}$  dans les conditions optimales déterminées précédemment. (Note: Les réactions effectuées à  $0^\circ\text{C}$  dans le benzène contiennent 2% de toluène afin de prévenir la congélation du benzène.) La réaction à  $0^\circ\text{C}$  a été complétée aussi rapidement que celle à température de la pièce (entrée 1 et 2, Tableau 6). Celle-ci était plus propre et un meilleur rendement a été obtenu dans ce cas.

**Tableau 6.** Effet de la température sur la réaction de transfert de vinyle



Entrée	Solvant	Temp. ( $^\circ\text{C}$ )	Résultats
1	benzène-d6	r.t.	77% rendement > 20 : 1 (2,3-syn : 2,3-anti) <sup>a</sup>
2	benzène-d6	0	87% rendement > 20 : 1 (2,3-syn : 2,3-anti) <sup>a</sup>

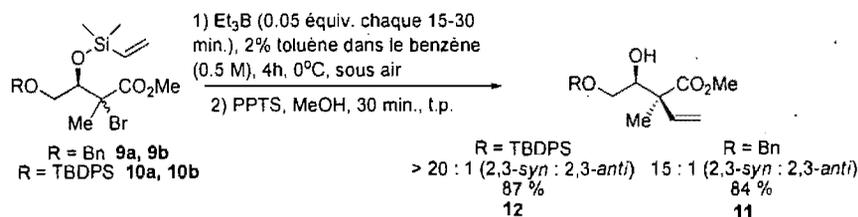
<sup>a</sup> Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut.

### 1.4.5. Optimisation de la réaction d'élimination

Il y avait aussi place à l'amélioration lors de la réaction d'élimination qui génère le produit 2,3-*syn* final. En effet, une limitation apparaissait lors de cette réaction. Étant donné l'utilisation du TBAF comme agent désilylant, les substrats utilisés ne pouvaient pas posséder un autre groupement contenant un atome de silicium comme dans le cas du substrat **10a**, **10b**. Précédemment, la silice avait été employée pour effectuer la réaction d'élimination mais de plus faibles rendements avaient été obtenus et le clivage d'un TBDPS terminal avait été observé malgré tout.<sup>43</sup> Vu la facilité avec laquelle l'intermédiaire cyclique bromé se brise pour générer le produit final, des conditions acides douces ont été employées pour effectuer l'élimination. Une quantité catalytique de PPTS dans le méthanol à température ambiante a été utilisée avec succès pour faire l'élimination.

En résumé, l'optimisation accomplie sur la cyclisation radicalaire et l'élimination a conduit à des conditions finales idéales et reproductibles pour former le produit désiré avec de bonnes sélectivités et de bons rendements (Schéma 29).

**Schéma 29.** Conditions réactionnelles pour le transfert de vinyle intramoléculaire



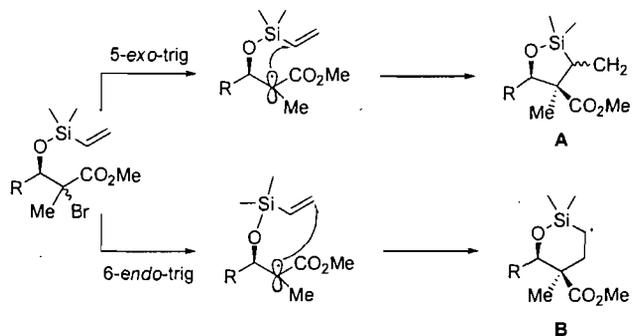
### 1.5. Aspects mécanistiques de la vinylation

L'optimisation effectuée sur le transfert de vinyle intramoléculaire a permis d'accéder à des composés ayant un centre quaternaire chiral en  $\alpha$  d'un ester. Les rendements obtenus étant supérieurs aux réactions d'allylation intermoléculaire démontrent la puissance de l'approche intramoléculaire. En effet, la nature intramoléculaire de la réaction semble extrêmement profitable à la réactivité lors de l'addition du radical sur l'oléfine. À titre de comparaison, lors des réactions

d'allylation intermoléculaire utilisant l'allyltriméthylsilane pour l'obtention du produit 2,3-*syn*, l'activation de l'ester par un acide de Lewis était nécessaire ce qui n'était pas le cas dans le contexte intramoléculaire.<sup>7c</sup> De plus, seuls les précurseurs iodés ont pu être utilisés pour obtenir une bonne réactivité lors de réactions bimoléculaires.

### 1.5.1. Régiosélectivité – 5-*exo*-trig vs 6-*endo*-trig

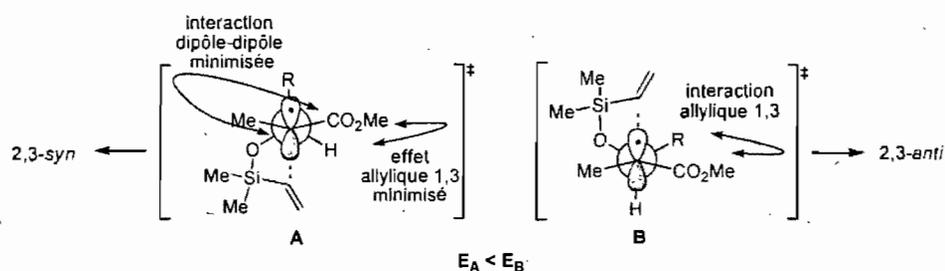
En plus d'obtenir de meilleurs rendements lors de la réaction intramoléculaire, la réaction de transfert de vinyle s'avère aussi extrêmement régiosélective. Selon les règles de Baldwin<sup>44</sup>, deux chemins réactionnels peuvent se produire lors de l'addition du radical sur l'oléfine (5-*exo*-trig et 6-*endo*-trig). D'un point de vue cinétique, la cyclisation de type 5-*exo*-trig devrait être favorisée. Effectivement, dans notre cas, seul le produit provenant de la cyclisation 5-*exo*-trig est observé. Un effet électronique important, l'effet  $\beta$  du silicium, pourrait expliquer la grande régiosélectivité 5-*exo*-trig obtenue. En effet, la présence d'un atome de silicium agit en stabilisant les charges en  $\beta$ .<sup>45</sup> Lors de l'addition d'un radical sur une oléfine portant un silicium, une charge partielle positive se développe dans l'état de transition et est stabilisée par l'atome de silicium. Cette stabilisation proviendrait d'une hyperconjugaison de l'orbitale liante sigma du lien C-Si dans l'orbitale du radical ou d'une homoconjugaison des orbitales atomiques *d* du silicium dans l'orbitale du radical (stabilisation de 2.5 à 5 kcal/mole)<sup>46</sup>. L'état de transition dans lequel le radical sera positionné en  $\beta$  du silicium sera donc favorisé (intermédiaire A, Schéma 30).<sup>47</sup>

Schéma 30. Régiosélectivité : 5-*exo*-trig versus 6-*endo*-trig

### 1.5.2. Diastéréosélectivité – 2,3-*syn*

En plus d'obtenir un excellent contrôle de la régiosélectivité lors de la réaction intramoléculaire, d'excellentes diastéréosélectivités ont été obtenues. Postulant que la réaction radicalaire est sous contrôle cinétique, ces excellentes diastéréosélectivités peuvent être expliquées par une comparaison détaillée des deux états de transition menant aux produits *syn* et *anti* (Schéma 31). Idéalement, dans l'état de transition menant au produit désiré, l'angle dièdre entre le pont silicium et le radical doit tourner autour de  $60^\circ$  limitant le nombre d'orientations possibles du réactif vinylic. Premièrement, dans l'état de transition **A** menant au produit *syn*, l'effet allylique 1,3 est minimisé en plaçant l'hydrogène dans le même plan que l'ester. Deuxièmement, l'interaction dipôle-dipôle est minimisée en plaçant le pont silicium antipériplanaire à l'ester à environ  $60^\circ$  de l'orbitale *p* respectant ainsi les contraintes géométriques (addition 5-*exo*-trig, règles de Baldwin). Subséquemment, l'attaque du radical sur l'oléfine se fait facilement par la face inférieure de la SOMO du radical pour générer le produit *syn*. Comparativement, lorsque l'on regarde l'état de transition **B** menant au produit *anti*, on peut constater rapidement que celui-ci souffre d'une interaction allylique 1,3 entre l'ester et la chaîne R ce qui augmente considérablement l'énergie de cet état de transition. En plus de souffrir d'un effet allylique-1,3, l'attaque du radical sur l'oléfine peut être gênée par l'encombrement de la chaîne R à proximité. Tous ces facteurs font en sorte que la différence d'énergie entre ces deux états de transition doit être conséquente ce qui expliquerait la formation préférentielle du produit *syn*.

**Schéma 31.** États de transition pour la cyclisation lors du transfert de vinyle intramoléculaire



Une étude cristallographique par diffraction des rayons X d'un composé obtenu ultérieurement (**68a**, chapitre 3) a permis de confirmer la stéréochimie relative 2,3-*syn* générée par le transfert radicalaire de vinyle intramoléculaire.

En conclusion de cette première partie, nous avons réalisé notre objectif initial d'optimiser la réaction de vinylation. Il est important de noter la richesse synthétique potentielle du synthon généré par la réaction de vinylation. Celui-ci dispose d'un centre stéréogène quaternaire possédant en plus quatre autres fonctionnalités pouvant être transformées : un hydroxy secondaire, un hydroxy primaire, un ester et une double liaison.

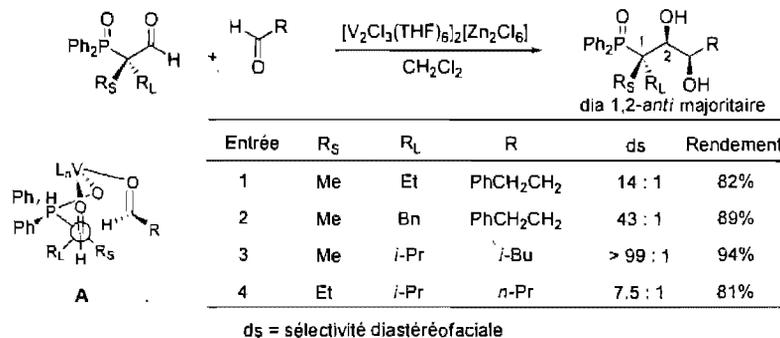
## Chapitre 2.

### Additions nucléophiles sur des aldéhydes comportant un centre quaternaire stéréogène en $\alpha$

#### 2.1. Introduction

Suite à la formation de molécules ayant un centre quaternaire stéréogène, tel que décrit au chapitre 1, nous nous sommes intéressés à l'impact de ce centre quaternaire stéréogène en  $\alpha$  d'un aldéhyde lors d'additions nucléophiles. Nous voulions aussi et surtout continuer d'introduire d'autres éléments stéréogéniques sur cette molécule, desquels nous prendrions avantage dans des synthèses ultérieures.

Quelques exemples existent dans la littérature où l'addition sélective d'un nucléophile est effectuée sur un aldéhyde ayant un centre quaternaire stéréogène en  $\alpha$ . Un exemple intéressant est celui de Pedersen et coll. dans lequel un couplage pinacolique intermoléculaire est effectué entre un aldéhyde possédant un centre quaternaire stéréogénique en  $\alpha$  et un aldéhyde saturé.<sup>48</sup> Un complexe dans lequel le vanadium forme un chélate avec l'aldéhyde (A, Schéma 32) a été invoqué pour rationaliser les bonnes diastéréosélectivités obtenues en faveur du produit 1,2-*anti* lors de cette réaction. L'aldéhyde réagit et se lie sur la face la moins encombrée de l'aldéhyde chélaté. Étonnamment, de bonnes diastéréosélectivités sont obtenus avec l'aldéhyde n'ayant qu'un méthyle et un éthyle en  $\alpha$  agissant pour discriminer la face d'attaque (entrée 1, Schéma 32).

Schéma 32. Couplage pinacolique impliquant des aldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués

Le nucléophile choisi et utilisé pour notre étude est le cyanure de triméthylsilyle (TMSCN). Ce dernier est relativement peu encombré, très réactif et permet l'homologation d'un carbone. La fonction nitrile peut aisément être transformée et mener à un éventail de groupements fonctionnels permettant l'accès à plusieurs synthons de départ pour la préparation de molécules beaucoup plus complexes.<sup>49</sup> Révisons d'abord les caractéristiques et des exemples d'utilisation du TMSCN lors d'addition nucléophiles sur des aldéhydes.

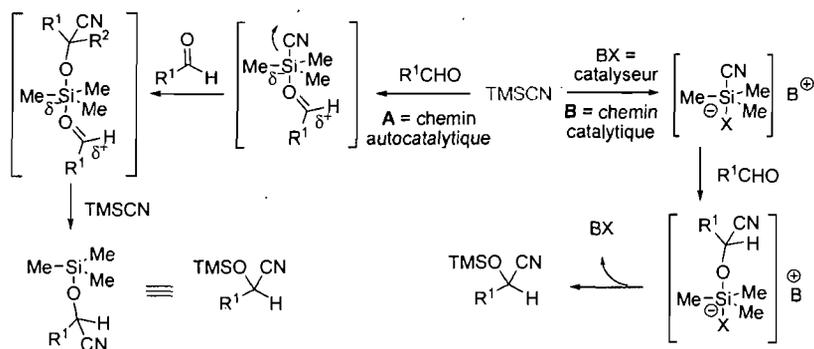
## 2.2. Revue de la littérature

### 2.2.1. Activation du TMSCN

Le mécanisme d'addition du TMSCN sur un électrophile demeure un sujet d'actualité dans la communauté scientifique. Généralement, deux chemins réactionnels sont considérés lors d'une réaction de cyanosilylation sur un aldéhyde, soit un chemin réactionnel autocatalytique ou un chemin catalytique.<sup>50</sup> Premièrement, le chemin autocatalytique (A, Schéma 33) se produit lorsque le substrat lui-même ou un initiateur externe vient activer le TMSCN en se complexant au silicium afin de débiter le cycle catalytique. Cette complexation au silicium a pour effet de rendre la liaison Si-CN plus polarisée et plus faible permettant l'attaque sur une nouvelle molécule d'aldéhyde. L'ion alkoxide, généré par l'attaque du cyanure, peut ensuite activer une nouvelle molécule de TMSCN et permet le prolongement du cycle catalytique. Deuxièmement, lors du chemin catalytique (B, Schéma 33), un catalyseur externe vient attaquer le silicium pour former un

intermédiaire pentavalent (hypervalence du silicium<sup>51</sup>) rendant ainsi le cyanure plus nucléophile. À la suite de l'attaque du cyanure sur l'aldéhyde, le catalyseur est régénéré et peut activer une nouvelle molécule de TMSCN.

**Schéma 33.** Mécanismes d'activation du TMSCN (autocatalytique et catalytique)



L'activation du silicium peut être effectuée de façon efficace en utilisant une base ou un acide de Lewis. Récemment, Denmark a fait usage des bases de Lewis pour effectuer des additions nucléophiles employant TMSCN sur divers aldéhydes afin de poursuivre une étude mécanistique impliquant l'influence du solvant et du catalyseur.<sup>52</sup> Les carbonates<sup>50</sup>, les amines<sup>53</sup>, les phosphines<sup>54</sup> et les carbènes<sup>55</sup> se sont aussi avérés très utiles pour l'activation du silicium lors d'additions sur des carbonyles.

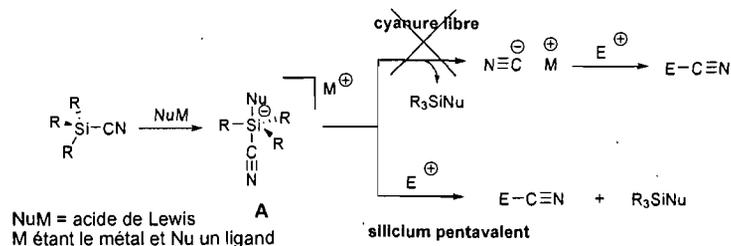
Il est aussi important de noter que le TMSCN peut exister sous deux formes qui sont en équilibre rapide entre elles (Schéma 34). Cet équilibre peut prendre place due à la participation du solvant ou à des impuretés présentes.<sup>56</sup> Il y a l'isomère **A** dans lequel le carbone est lié à l'atome de silicium et il y a celui où l'azote est lié à l'atome de silicium **B** (isocyanure).

**Schéma 34.** Équilibre rapide du TMSCN



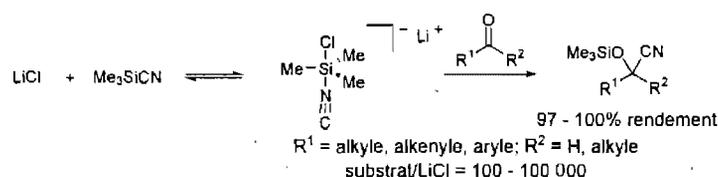
On pourrait croire que l'isocyanure de silicium est l'espèce réactive dans plusieurs cas étant donné la nucléophilicité plus élevée du carbone de l'intermédiaire **B** qui porte une charge négative. Cependant, l'équilibre penche fortement vers l'isomère où le carbone est attaché au silicium. Ainsi, étant donné la faible présence de cette espèce en solution, il serait surprenant que celle-ci soit l'espèce réactive même si son implication ne peut être négligée si l'on considère le principe de Curtin-Hammett.<sup>57</sup> Des expériences effectuées par le groupe de Woerpel ont indiqué qu'effectivement, l'isocyanure n'agissait pas comme nucléophile dans leur système réactionnel.<sup>58</sup> Les études de Woerpel et coll. ont été effectuées dans le but d'élucider le mécanisme d'addition du TMS-CN sur des ions oxocarbeniums en présence d'un acide de Lewis ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ). À partir d'observations expérimentales, ils ont proposé deux mécanismes dans lesquels il y a la formation d'une espèce nucléophile chargée lors de l'activation du TMS-CN par un ligand de l'acide de Lewis (**A**, Schéma 35). Dans un premier cas, l'espèce pentavalente (**A**) pourrait libérer un ion cyanure qui agirait comme nucléophile et dans le deuxième, l'espèce pentavalente entière pourrait agir comme nucléophile. Afin d'analyser l'implication d'un ion cyanure libre agissant comme nucléophile, ils ont fait usage de réactions impliquant des supports solides. Ils ont fixé le nucléophile et l'électrophile sur deux supports solides différents et les ont soumis aux conditions réactionnelles. Ils ont constaté que lorsque les deux espèces sont fixées aux supports solides, aucune réaction ne se produit. Dès que l'une des deux espèces est libérée, la réaction se produit infirmant l'implication d'un ion cyanure libre comme nucléophile et confirmant la présence d'un intermédiaire pentavalent qui agit comme nucléophile a part entière.

**Schéma 35.** Mécanisme d'activation des cyanures de silicium par un acide de Lewis



Finalement, un autre exemple impliquant une espèce pentavalente qui agit comme nucléophile lors de l'addition du TMS-CN sur un aldéhyde a été rapporté par le groupe d'Ohkuma (Schéma 36).<sup>59</sup> Ils utilisent LiCl comme agent activant dans des conditions réactionnelles sans solvant. Le sel de lithium agit comme un catalyseur nucléophile qui vient activer le TMS-CN pour générer l'espèce pentavalente. Des évidences provenant d'expériences spectroscopiques par résonance magnétique <sup>13</sup>C appuient cette hypothèse. Le cyanure est par la suite «transféré» sur un aldéhyde ou une cétone de manière très efficace.

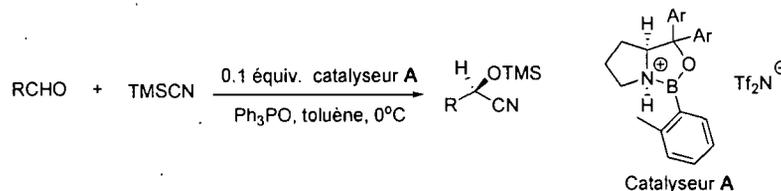
**Schéma 36.** Cyanosilylation d'aldéhydes et de cétones en présence de LiCl



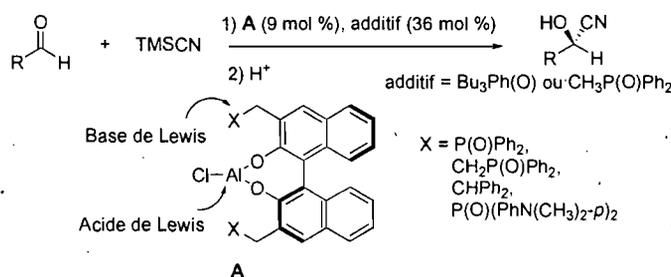
### 2.2.2. Contrôle par le réactif

En plus d'agir comme agent activant, les acides et bases de Lewis chirales peuvent dicter l'issue stéréogénique d'une réaction d'addition du cyanure de triméthylsilane sur un aldéhyde achiral. En effet, l'utilisation de ces derniers a permis à plusieurs groupes de recherche d'effectuer des réactions d'additions avec d'excellents rendements et énantiosélectivités.<sup>60</sup> Deux exemples ci-dessous démontrent la puissance de la catalyse asymétrique lors de cyanosilylations sur des aldéhydes achiraux.

Tout d'abord, Corey a développé un système catalytique énantiosélectif faisant usage de l'ion oxazaborolidine chiral A.<sup>61</sup> En plus du catalyseur, un agent promoteur (un oxyde de phosphine) est additionné dans le mélange réactionnel afin de mener aux cyanhydrines. Des aldéhydes achiraux aliphatiques ou aromatiques ont été employés et d'excellents rendements et des énantiosélectivités supérieures à 90% *ee* ont été obtenues (Schéma 37). De plus, le précurseur chiral du catalyseur peut être récupéré à la fin de la réaction.

**Schéma 37.** Cyanosilylation énantiosélective de Corey

Un autre exemple très intéressant de catalyse asymétrique est celui de Shibasaki (Schéma 38).<sup>62</sup> Il a mis au point un catalyseur qui active à la fois l'électrophile et le nucléophile en deux positions bien précises dans l'espace. En fait, il utilise un catalyseur comportant un site acide de Lewis et un site basique. L'aluminium agit comme acide de Lewis pour activer l'aldéhyde alors que l'oxygène de l'oxyde de phosphine agit pour activer le TMSCN. L'utilisation de ce catalyseur multifonctionnel permet d'accéder aux cyanhydrines à partir de divers aldéhydes (aliphatiques ou aromatiques) avec d'excellents rendements (86–100%) et d'excellentes énantiosélectivités (83-99% *ee*).

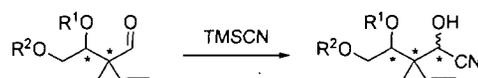
**Schéma 38.** Catalyseur multifonctionnel de Shibasaki

### 2.2.3. Contrôle par le substrat

Lorsque le substrat de départ contient déjà des centres stéréogéniques il devient plus délicat d'utiliser la catalyse asymétrique dû au risque d'induction non agencée (*mismatch*). Une alternative est d'utiliser la chiralité du substrat de départ pour créer les centres stéréogéniques suivant avec l'utilisation de réactifs achiraux ce qui s'avère le sujet du présent chapitre. En effet, dans notre système, les diastéréosélectivités obtenues lors d'additions nucléophiles avec le cyanure de

triméthylsilane pourraient provenir du centre quaternaire en  $\alpha$  de même que du centre tertiaire en  $\beta$  (Schéma 39). Une discussion des modèles d'induction asymétrique 1,2, 1,3 et combiné (1,2 et 1,3) s'avère donc nécessaire. Afin de comprendre les sélectivités obtenues lors d'additions nucléophiles sur des aldéhydes chiraux, divers modèles ont été proposés au fil des ans et seront décrits ci-dessous.<sup>63</sup>

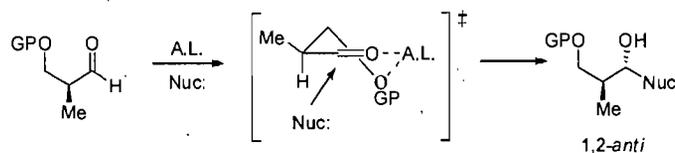
**Schéma 39.** Origines d'induction asymétrique dans notre système



### 2.2.3.1. Induction asymétrique-1,2

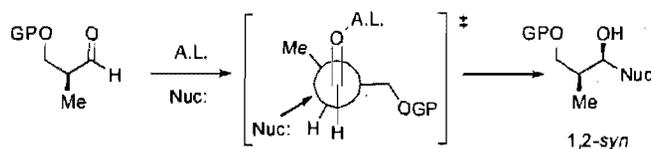
Tout d'abord, lors d'induction-1,2, le modèle Cram-chélate<sup>64</sup> avec l'utilisation d'acides de Lewis bidentates est souvent évoqué pour expliquer les sélectivités (Schéma 40). L'acide de Lewis employé doit comporter au moins deux sites de coordination libres pour former un intermédiaire rigide en chélatant le carbonyle et l'hétéroatome en  $\beta$  (chélate à 6 chaînons).<sup>65</sup> Des expériences RMN <sup>1</sup>H effectuées par Keck entre le substrat et l'acide de Lewis ont démontrées que la conformation favorisée du chélate est celle dans laquelle le substituant en alpha est en position pseudoéquatoriale dans une conformation chaise.<sup>66</sup> L'attaque d'un nucléophile sur la face opposée au substituant en alpha génère le produit 1,2-*anti* majoritairement (produit Cram-chélate)<sup>67</sup>. Ces expériences ont aussi démontré l'importance d'avoir un groupement protecteur en  $\beta$  permettant la complexation de l'hétéroatome par l'acide de Lewis.<sup>66</sup> Par exemple, les groupements protecteurs silylés encombrés ne permettent pas une complexation de l'oxygène par un acide de Lewis.<sup>68</sup>

**Schéma 40.** État de transition lors d'induction-1,2 avec chélation par un acide de Lewis bidentate



Les diastéréosélectivités provenant d'une induction asymétrique-1,2, lors d'une activation par un acide de Lewis monodentate ( $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ), sont habituellement expliquées par le modèle de Felkin-Anh.<sup>69</sup> L'état de transition proposé par Felkin-Anh tient compte d'effets stériques et stéréoélectroniques (Schéma 41). Premièrement, le plus gros substituant (ou le plus électroattracteur) est aligné *anti* avec le lien en formation pour minimiser les interactions stériques avec le nucléophile. Aussi, le méthyle (second plus gros substituant) se place du même côté que le carbonyle. L'attaque du nucléophile s'effectue du côté le moins encombré (du côté de l'hydrogène) selon la trajectoire de Burgi-Dunitz<sup>70</sup> soit environ  $103^\circ$  par rapport au carbonyle pour former le diastéréoisomère 1,2-*syn* majoritairement.

**Schéma 41.** État de transition lors d'induction-1,2 avec activation monodentate par un acide de Lewis



Des calculs *Ab initio* effectués par Houk ont confirmé que lorsque la taille du centre chiral en alpha augmentait, les facteurs stériques l'emportaient favorisant l'attaque selon l'état de transition proposé par Felkin.<sup>71</sup>

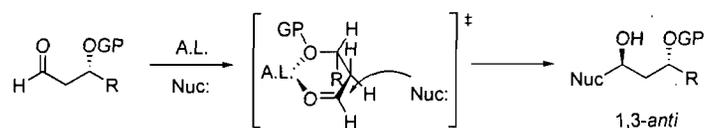
Il y a aussi le cas où il y a la présence d'un groupement électroattracteur (C-X) en alpha. Dans ce cas, le groupement électroattracteur se positionne *anti* au lien en formation afin d'aligner l'orbitale  $\sigma^*_{\text{C-X}}$  parallèlement aux orbitales  $\pi$  et  $\pi^*$  du carbonyle pour permettre une délocalisation de la densité électronique par hyperconjugaison.<sup>63c</sup>

### 2.2.3.2. Induction asymétrique-1,3

En plus de l'induction-1,2, l'induction-1,3 peut aussi permettre la réalisation de réactions diastéréosélectives. L'approche la plus commune au contrôle diastéréosélectif lors d'une addition sur un aldéhyde comportant un hétéroatome en  $\beta$  est l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate pour mener au produit 1,3-*anti*

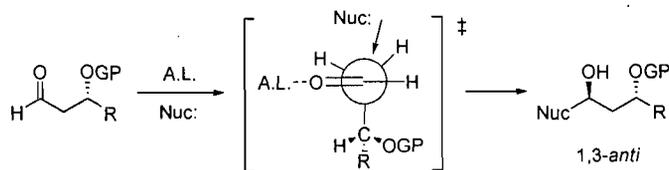
préférentiellement.<sup>72</sup> L'acide de Lewis utilisé doit avoir deux sites de coordination libres pour pouvoir chélater à la fois le carbonyle et l'hétéroatome en  $\beta$  afin de générer un intermédiaire avec une conformation fixe discriminant alors l'attaque d'un nucléophile sur la face la moins encombrée (Schéma 42).

**Schéma 42.** Modèle d'induction asymétrique-1,3 avec chélation par un acide de Lewis bidentate



Un modèle d'induction asymétrique-1,3 impliquant un acide de Lewis monodentate a aussi été révisé par Evans à partir des hypothèses suggérées par le modèle de Felkin-Anh lors d'induction asymétrique-1,2.<sup>73</sup> Dans ce modèle, les interactions stériques sont minimisées en plaçant la chaîne R *anti* au lien  $\text{C}_\alpha\text{-C=O}$ . De plus, il y a la minimisation du dipôle entre l'aldéhyde et l'hétéroatome en  $\beta$ . Finalement, cette conformation peut aussi bénéficier d'une stabilisation électrostatique entre l'hétéroatome en  $\beta$  et le carbone polarisé du carbonyle. La minimisation des effets stériques et électroniques conduit à cet état de transition où l'attaque d'un nucléophile mène au produit 1,3-*anti* (Schéma 43). Les diastéréosélectivités obtenues par Evans lors d'une activation monodentate varient entre 80 :20 à 93:7 (1,3-*anti*:1,3-*syn*) dépendamment du nucléophile employé.

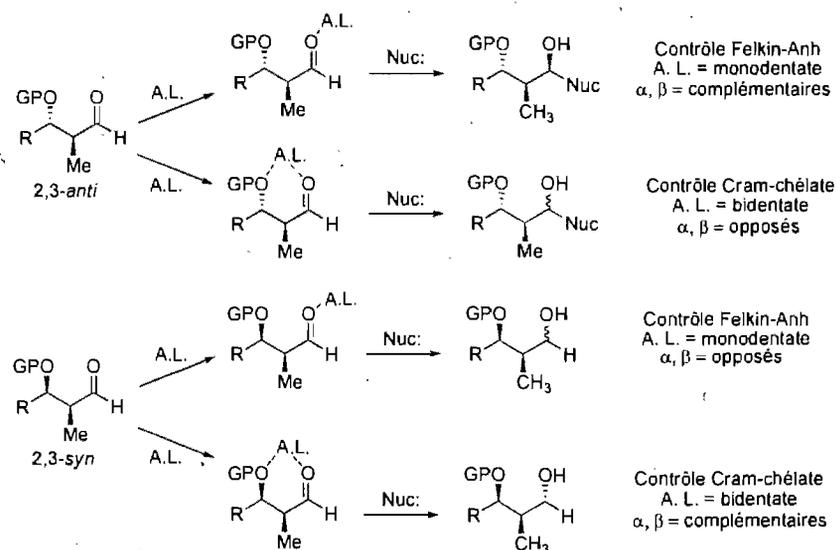
**Schéma 43.** Modèle d'induction asymétrique-1,3 d'Evans avec activation monodentate



### 2.2.3.3. Induction asymétrique-1,2 et -1,3 combinée

En résumé, la présence d'un centre stéréogène en  $\alpha$  permet de mener au produit 1,2-*syn* préférentiellement sous un contrôle Felkin-Anh alors que le produit 1,2-*anti* est favorisé lors d'un contrôle Cram-chélate. De plus, l'induction-1,3 provenant du centre en  $\beta$  favorise le produit 1,3-*anti* que ce soit en contrôle Felkin-Anh ou Cram-chélate. Dans des systèmes plus complexes, la présence de centres stéréogènes en  $\alpha$  et  $\beta$  peut mener à une compétition ou une complémentarité entre l'induction provenant de ces centres. Evans et son groupe ont particulièrement contribué à la compréhension de ses effets combinatoires en étudiant l'influence des substituants situés en  $\alpha$  et  $\beta$  ou disubstitués ( $\alpha$  et  $\beta$ ) lors de réactions d'aldolisation de Mukaiyama.<sup>73</sup> Le Schéma 44 résume bien les effets de la stéréochimie relative (2,3-*anti* et 2,3-*syn*) ainsi que du mode d'activation (monodentate et bidentate) sur l'issue stéréochimique d'une addition nucléophile.

**Schéma 44.** Impact de la stéréochimie relative des centres  $\alpha$  et  $\beta$  d'un aldéhyde ainsi que du mode d'activation sur l'issue stéréochimique d'une réaction

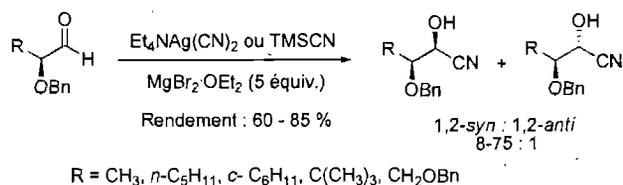


Tout d'abord, dans le cas de l'aldéhyde 2,3-*anti*, sous un contrôle Felkin-Anh avec l'utilisation d'un acide de Lewis monodentate, les centres stéréogènes en  $\alpha$  et  $\beta$  sont complémentaires signifiant que ceux-ci poussent l'issue stéréochimique dans la

même direction. Cependant, ce même aldéhyde sous un contrôle Cram-chélate avec l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate subit l'opposition des centres stéréogènes en  $\alpha$  et  $\beta$ . Cette opposition découle du fait que l'induction-1,3 en mode Cram-chélate favorise le produit 1,2-*syn* tandis que l'induction-1,2 favorise le produit 1,2-*anti*. Finalement, les mêmes interprétations décrites pour l'aldéhyde 2,3-*anti* peuvent être appliquées à l'aldéhyde 2,3-*syn*.

L'issue stéréochimique lors d'additions nucléophiles sur des aldéhydes chiraux dépend aussi du nucléophile employé. Particulièrement, de faibles rapports diastéréosélectifs ont souvent été observés lors d'additions du TMS-CN sur des aldéhydes chiraux que ce soit en présence d'induction-1,2 ou 1,3.<sup>74</sup> Par contre, un exemple intéressant a démontré dans certains cas, la possibilité d'accéder aux cyanhydrines avec d'excellentes diastéréosélectivités. Ward et son groupe ont su tirer profit de la chiralité du substrat de départ lors d'additions nucléophiles de cyanures sur des  $\alpha$ -alkoxy aldéhydes.<sup>75</sup> Ils ont fait usage d'un acide de Lewis bidentate en exploitant l'induction-1,2 pour générer les cyanhydrines avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 45). Plus particulièrement, ils ont effectué leurs réactions dans le dichlorométhane à 0°C avec TMS-CN pendant environ une heure avec  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  comme acide de Lewis. Ils ont noté qu'un excès d'acide de Lewis (au moins 5 équivalents) était nécessaire à l'obtention de bonnes diastéréosélectivités favorisant le produit 1,2-*syn*. De plus, ils ont développé une nouvelle source de cyanure, le  $Et_4NAg(CN)_2$ , qui permet d'effectuer les réactions à plus basse température (-78°C) et ainsi d'augmenter les diastéréosélectivités.

**Schéma 45.** Formation diastéréosélective des cyanhydrines



Dans le cas des aldéhydes de Ward (Schéma 45), l'hétéroatome pouvant être chélaté par l'acide de Lewis bidentate est positionné en  $\alpha$  et non en  $\beta$ . Donc, la

formation d'un chélate à 5 membres pourrait expliquer la formation du produit 1,2-*syn* préférentiellement.

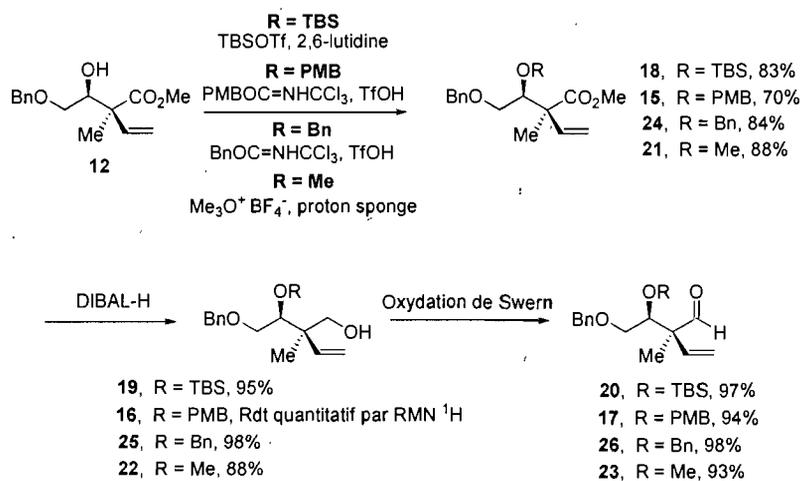
#### 2.2.4. Utilisation d'enzymes et chimie verte

Plusieurs travaux ont aussi été effectués dans le cadre d'une chimie plus verte. Plusieurs exemples de catalyseurs qui peuvent être recyclés à la suite de réactions de cyanosylations ont été rapportés dans la littérature.<sup>76</sup> Il y a aussi la catalyse par les enzymes qui peut s'avérer très intéressante et efficace à la formation des cyanhydrines.<sup>77, 49d</sup>

### 2.3. Résultats et discussion

Tout d'abord, la première étape lors de cette étude d'additions nucléophiles consistait à transformer le produit de la réaction de transfert de vinyle en des aldéhydes comportant différents groupements protecteurs (Schéma 46). Pour ce faire, le  $\beta$ -hydroxyester  $\alpha,\alpha$ -disubstitué a été protégé puis l'ester a été réduit à l'alcool à l'aide du DIBAL-H. Ensuite, une oxydation de Swern a été réalisée pour obtenir les aldéhydes correspondants.

**Schéma 46.** Préparation des  $\beta$ -alkoxyaldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués



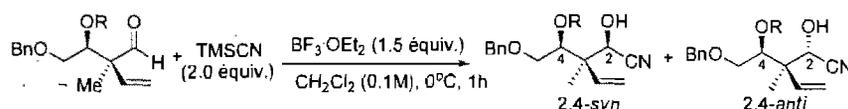
### 2.3.1. Activation du TMSCN – Utilisation d'un acide de Lewis

La première expérience effectuée lors de cette étude a été l'addition du TMSCN sur l'aldéhyde **17** sans base ou acide de Lewis dans le dichlorométhane à température de la pièce. Comme pressenti, l'aldéhyde de départ a été récupéré intact après une longue période confirmant la nécessité d'activer le TMSCN pour obtenir de la réactivité. Nous nous sommes donc tournés vers les acides de Lewis puisque ceux-ci pourraient permettre la formation de complexes favorisant l'addition du TMSCN de manière sélective en plus d'activer celui-ci. Plusieurs acides de Lewis ont été testés tels que des acides de Lewis monodentate et bidentate dans le but précis d'accéder aux deux motifs possibles soit les produits 2,4-*syn* et 2,4-*anti*.

### 2.3.2. Utilisation d'un acide de Lewis de bore (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>)

Le tout premier acide de Lewis utilisé a été le BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, un acide de Lewis monodentate. Les réactions réalisées avec cet acide de Lewis ont été effectuées dans le dichlorométhane à 0°C dues à une faible réactivité à plus basse température (-40°C). Les aldéhydes de départ ont été précomplexés par le BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> pendant cinq minutes avant d'ajouter le TMSCN. Les réactions d'additions n'ont donné aucune diastéréosélectivité significative (1.5 : 1 favorisant le produit 2,4-*syn*) comme le démontrent les entrées 2 et 3 (Tableau 7). Dans le cas de l'aldéhyde protégé par un PMB, la dégradation du substrat a été majoritairement observée (entrée 1, Tableau 7).

**Tableau 7.** Addition diastéréosélective du TMSCN avec BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> sur des β-alkoxyaldéhydes α,α-disubstitués



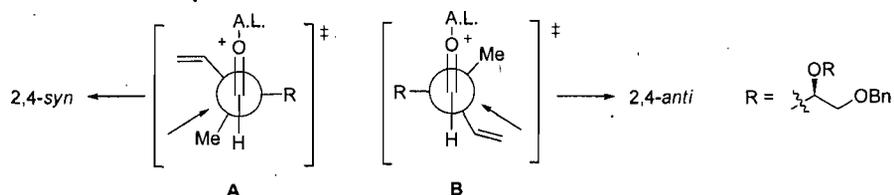
Entrée	R	Ratio <sup>a</sup> (2,4- <i>syn</i> : 2,4- <i>anti</i> )	Rendement
1	PMB ( <b>17</b> )	-	Dégradation
2	TBS ( <b>20</b> )	1.5 : 1 ( <b>27a</b> : <b>27b</b> )	63%
3	Me ( <b>23</b> )	1.5 : 1 <sup>b</sup> ( <b>28a</b> , <b>28b</b> )	59%

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

<sup>b</sup> Stéréochimie relative non déterminée dans ce cas.

Si l'on considère que l'induction-1,2 l'emporte sur l'induction-1,3 dans notre système, il ne semble pas surprenant d'obtenir de faibles diastéréosélectivités. En effet, avec nos aldéhydes, les éléments de discrimination stérique lors d'induction-1,2 sont le méthyle, le vinyle, la chaîne R (Schéma 47). Or, il n'y a pas une grande différence de taille entre le méthyle et le vinyle. Les «*A-values*» peuvent nous donner une bonne indication de l'encombrement stérique de certains substituants. Par exemple, dans notre cas, le méthyle a un «*A-value*» de 1.74 alors que le vinyle a un «*A-value*» plus faible de 1.49 à 1.68.<sup>78</sup> Ainsi, la faible différence de taille entre ces deux substituants peut conduire à une différence d'énergie entre les états de transition **A** et **B** assez mince (Schéma 47) expliquant le faible rapport diastéréosélectif obtenu.

**Schéma 47.** États de transitions lors d'induction asymétrique-1,2 dans les réactions de cyanation



En plus de l'induction-1,2, l'induction-1,3 véhiculée par le substituant en  $\beta$  pourrait aussi venir jouer un rôle sur la diastéréosélectivité obtenue lors de cette réaction. Cependant, d'après le modèle d'Evans (Schéma 43), l'induction apportée par le substituant en  $\beta$  lors d'une activation monodentate de l'aldéhyde devrait mener au produit 2,4-*anti* majoritairement. Or, nous observons l'induction opposée. La preuve de structure des différents isomères sera décrite au chapitre 3 de ce mémoire.

### 2.3.3. Utilisation d'un acide de Lewis de magnésium ( $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ )

Étant donné le faible ratio obtenu à partir d'un acide de Lewis monodentate, nous nous sommes tournés vers un acide de Lewis bidentate, le bromure de magnésium étherate. Un résultat très intéressant a découlé de la première expérience réalisée avec le magnésium (Tableau 8). Une diastéréosélectivité de 8 : 1 favorisant le produit 2,4-*syn* a été obtenue avec le PMB comme groupement protecteur de

l'atome d'oxygène en  $\beta$  (entrée 1). Par la suite, la même réaction a été effectuée sur des aldéhydes comportant différents groupements protecteurs en  $\beta$ . Les groupements protecteurs benzyle (**26**), TBS (**20**) et méthyle (**23**) ont été utilisés et dans chaque cas, de bonnes sélectivités et de bons rendements ont été obtenus en faveur du produit 2,4-*syn* (entrées 2 à 4). Les preuves de structures des différents isomères seront décrites au prochain chapitre.

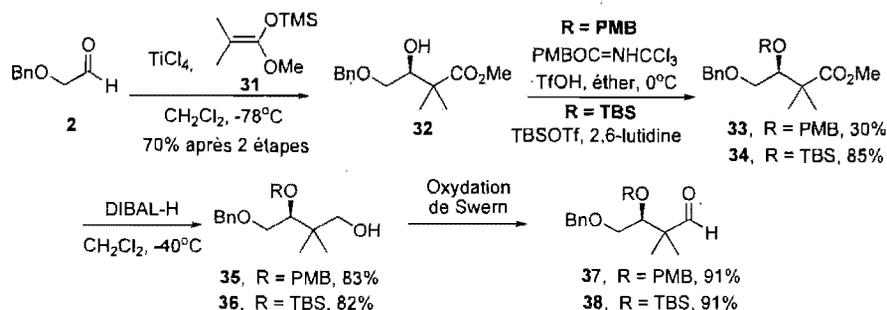
**Tableau 8.** Addition diastéréosélective du TMS-CN avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  sur des  $\beta$ -alkoxyaldéhydes  $\alpha, \alpha$ -disubstitués

Entrée	R	Ratio <sup>a</sup> (2,4- <i>syn</i> : 2,4- <i>anti</i> )	Rendement
1	PMB ( <b>17</b> )	8 : 1 ( <b>29a</b> : <b>29b</b> )	93%
2	Bn ( <b>26</b> )	8 : 1 <sup>b</sup> ( <b>30a</b> , <b>30b</b> )	81%
3	TBS ( <b>20</b> )	6 : 1 ( <b>27a</b> : <b>27b</b> )	79%
4	Me ( <b>23</b> )	7 : 1 <sup>b</sup> ( <b>28a</b> , <b>28b</b> )	74%

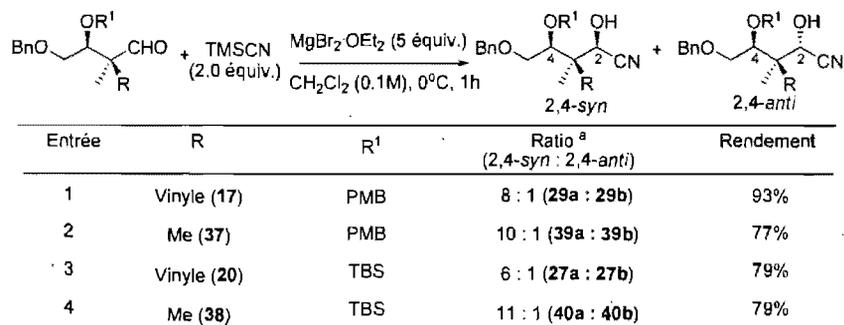
<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

<sup>b</sup> Stéréochimie relative non déterminée dans ce cas.

Nous avons d'abord voulu déterminer quelle était l'origine des bonnes diastéréosélectivités pour le produit 2,4-*syn* avec le magnésium. En premier lieu, nous souhaitions évaluer si les diastéréosélectivités obtenues provenaient de l'induction du centre stéréogène en C2 ou en C3. Pour ce faire, un substrat ne possédant aucune chiralité en position C2 a été préparé pour isoler l'effet du substituant en C3. De plus, la présence d'un centre quaternaire en alpha du carbonyle a été maintenue en insérant un groupe *gem*-diméthyle en position C2. Ce substrat a été préparé en effectuant une aldolisation de Mukaiyama à partir d'un énolate silylé comportant deux méthyles (**31**) (Schéma 48). Le produit de Mukaiyama (**32**) a été par la suite protégé soit par un groupe silylé encombré (TBS) soit par un groupe chélatable (PMB). Chacun de ces substrats a été transformé en aldéhyde par une réduction de l'ester suivie d'une oxydation de Swern.

**Schéma 48.** Synthèse de l'aldéhyde comportant un *gem*-diméthyle en C2 (**37** et **38**)

La réaction d'addition sur l'aldéhyde **37** a été effectuée dans les mêmes conditions qu'avec l'aldéhyde **17** (Tableau 9). Une légère augmentation de diastéréosélectivité (8 : 1 à 10 : 1 favorisant le produit 2,4-*syn*) a été observée. Cette tendance a également été observée lors de la réaction de cyanation à partir des aldéhydes **20** et **38** (entrées 3 et 4). Nos résultats démontrent donc que l'induction notée ne dépend pas du centre stéréogène en C2 mais bien d'une induction-1,3.

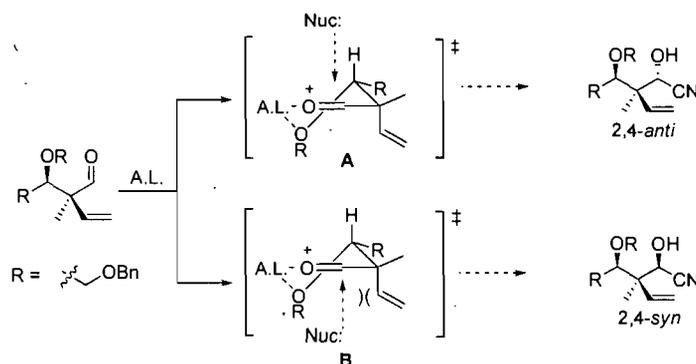
**Tableau 9.** Induction-1,3 lors de la réaction de cyanation

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

Il était plutôt surprenant d'observer de l'induction-1,3 dans notre système avec MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>. Étant donnée la nature bidentate du magnésium et l'induction-1,3, nous nous serions attendus à obtenir une diastéréosélectivité favorisant le produit 2,4-*anti* provenant d'un chélate à six chaînons. En effet, selon les études d'Evans,<sup>73</sup> la formation d'un chélate à 6 chaînons en présence d'induction-1,3 mène au produit 2,4-*anti* préférentiellement. Cependant, l'inverse est observé dans notre cas et la diastéréosélectivité obtenue favorise le produit 2,4-*syn*. En observant attentivement

les deux états de transition lors de la formation d'un chélate à 6 chaînons, il est possible de constater que l'état de transition menant au produit 2,4-*anti* (**A**, Schéma 49) devrait être plus bas en énergie que celui menant au produit 2,4-*syn* (**B**, Schéma 49) si l'on considère que la conformation la plus stable est celle où la chaîne R est en position équatoriale. En effet, dans l'état de transition **B**, on note que l'attaque d'un nucléophile ferait passer l'intermédiaire réactif par une conformation bateau croisé (qui est plus haute en énergie que la conformation chaise) en plus d'avoir une interaction 1,3-diaxiale défavorable entre le vinyle et le nucléophile entrant. De plus, un autre résultat expérimental démontre que la formation d'un chélate à 6 chaînons entre l'aldéhyde et l'oxygène en  $\beta$  n'est pas nécessaire à l'obtention d'une forte diastéréosélectivité en faveur du produit 2,4-*syn*. En effet, lorsque la réaction de cyanation est effectuée sur l'aldéhyde comportant un groupement protecteur silylé (TBS, aldéhyde **20**, entrée 3, Tableau 8) la diastéréosélectivité est maintenue.

**Schéma 49.** États de transition impliquant un chélate à 6 chaînons

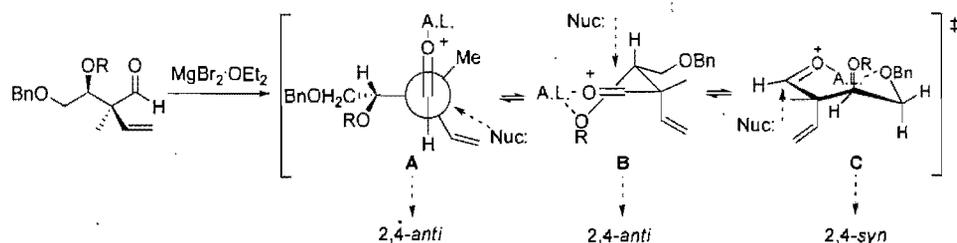


Deux hypothèses pourraient expliquer la formation préférentielle du produit 2,4-*syn*. Premièrement, l'activation monodentate de l'aldéhyde par l'acide de Lewis de magnésium pourrait être une possibilité à envisager (intermédiaire **A**, Schéma 50). Par contre, si l'on compare avec l'entrée 2 du Tableau 7, il est évident qu'une activation monodentate par le magnésium ne devrait pas mener à de bonnes sélectivités.

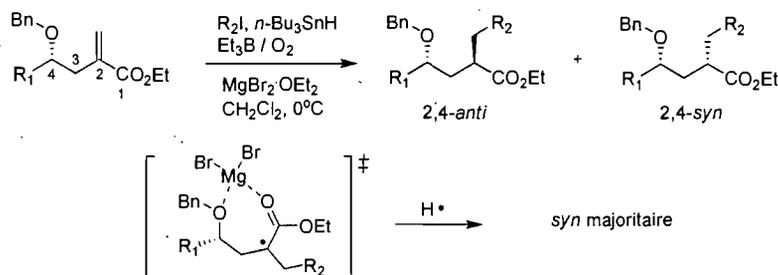
Finalement, une dernière éventualité pourrait expliquer la sélectivité en faveur du produit 2,4-*syn* par l'induction-1,3. Celle-ci serait la formation d'un chélate à 7

chaînon entre l'aldéhyde et l'oxygène en position C4 (intermédiaire **C**, Schéma 50). Dans ce cas, l'induction-1,3 découlant de l'encombrement stérique généré par le substituant en C3 forcerait l'attaque du nucléophile sur la face la moins encombrée menant au produit 2,4-*syn* majoritairement. Évidemment, la formation d'un chélate à 7 chaînon par rapport à un chélate à 6 chaînon est moins favorisée. Cependant, l'encombrement stérique (interaction gauche) généré par la présence du centre quaternaire en  $\alpha$  du carbonyle pourrait être un facteur qui augmente la population de l'intermédiaire **C**, par rapport à l'intermédiaire **B**. En effet, comme le démontrent les entrées 1 et 2 du Tableau 9, lorsque la taille du centre quaternaire augmente légèrement on observe aussi une augmentation de la diastéréosélectivité (de 8 : 1 à 10 : 1). Cette tendance est également notée dans la série protégée par un TBS (entrées 3 et 4, Tableau 9) où la possibilité d'un chélate à 6 chaînon n'existe plus. L'encombrement stérique légèrement supérieur lorsqu'un *gem*-diméthyle ( $C_{sp^3}$  versus  $C_{sp^2}$ ) est présent en  $\alpha$  du carbonyle est un facteur favorable qui pourrait pousser encore plus l'équilibre vers la formation du chélate à 7 chaînon augmentant ainsi les sélectivités en faveur du produit 2,4-*syn*.

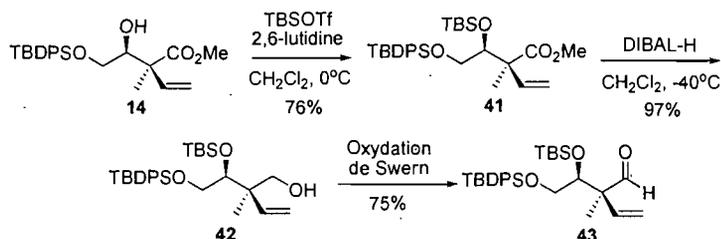
**Schéma 50.** États de transition possibles avec  $MgBr_2 \cdot OEt_2$



Nagano et son groupe de recherche ont déjà observé la formation d'un chélate à 7 chaînon avec le même acide de Lewis de magnésium.<sup>79</sup> Ils ont effectué une réaction d'addition radicalaire d'un halogénure d'alkyle sur une oléfine en  $\alpha$  d'un ester avec l'aide du  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  et ont obtenu de bonnes diastéréosélectivités et de bons rendements en faveur du produit *syn* (Schéma 51).

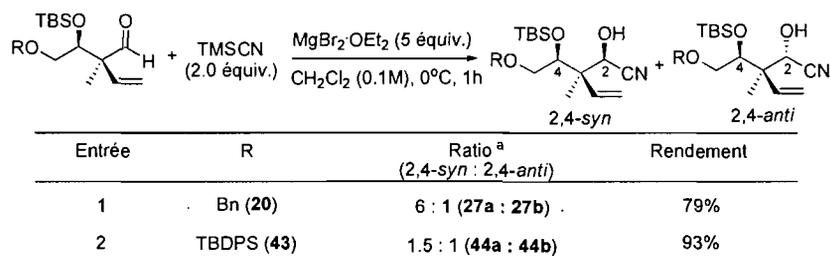
**Schéma 51.** Induction-1,3 et chélate à 7 chaînons lors d'une addition radicalaire

Pour démontrer l'implication de l'oxygène en C4 dans le complexe formé avec  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ , nous avons préparé un substrat possédant un groupement protecteur TBDPS sur l'oxygène en position C4 (Schéma 52). La présence d'un groupement protecteur silylé à cette position empêche la chélation par l'acide de Lewis. L'aldéhyde **43** a été préparé à partir du produit de la réaction de transfert de vinyle intramoléculaire **14**.

**Schéma 52.** Synthèse de l'aldéhyde comportant un OTBDPS en C4 (**43**)

Des conditions réactionnelles identiques à la cyanation effectuée précédemment sur l'aldéhyde O-benzylé (**20**) ont été utilisées. Le résultat de cette expérience s'est avéré très intéressant puisque la présence d'un groupe OTBDPS en C4 a nui à l'issue diastéréosélective de la réaction (Tableau 10). En effet, une diastéréosélectivité de 1.5 : 1 (entrée 2) en faveur du produit 2,4-*syn* comparativement à une sélectivité de 6 : 1 avec l'aldéhyde **20** (entrée 1) a été notée suggérant l'implication de l'oxygène en C4 dans la formation d'un chélate avec l'acide de Lewis.

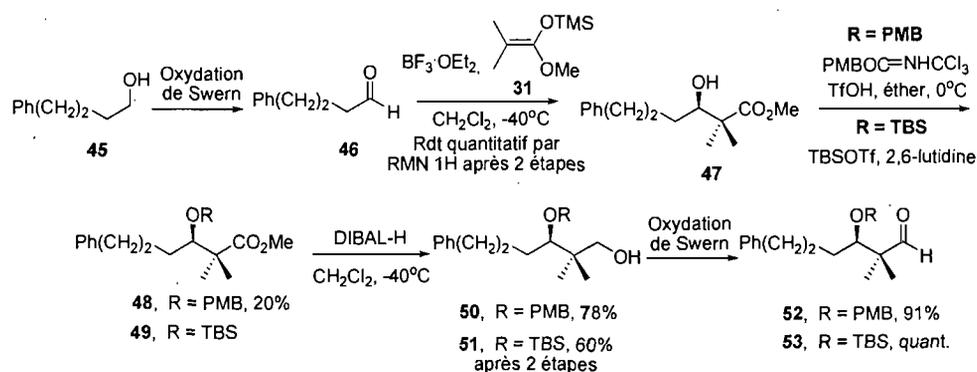
**Tableau 10.** Effet d'un groupement protecteur silylé sur l'oxygène en C4 sur la diastéréosélectivité de la cyanation avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$



<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

Cette dernière expérience s'est avérée très intéressante mais pour avoir plus de précision et une indication supplémentaire sur la formation d'un chélate à 7 chaînons la préparation d'un nouveau substrat a été réalisée. Dans celui-ci, la taille du groupement protecteur en C4 a été conservée mais l'oxygène potentiellement impliqué dans le chélate a été supprimé. La préparation des aldéhydes **52** et **53** a été effectuée en utilisant une réaction d'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde aliphatique **46** suivie d'une réaction de protection, de réduction de l'ester et finalement, d'une oxydation de Swern (Schéma 53).

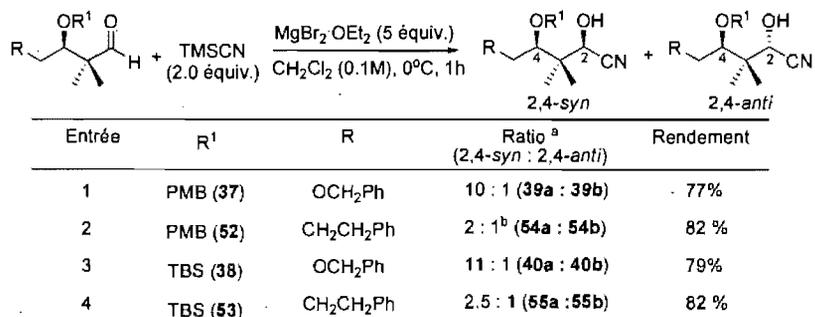
**Schéma 53.** Synthèse des aldéhydes **52** et **53** déoxygénés en C4



Encore une fois, les mêmes conditions réactionnelles ont été employées avec les aldéhydes **52** et **53** pour les réactions de cyanation (Tableau 11). La réaction de cyanation a d'abord été faite sur l'aldéhyde **52** et une chute de la diastéréosélectivité a été observée. En effet, un ratio de 2 : 1 (entrée 2) a été obtenu alors que le substrat

comportant un groupe OBn en C4 générant un ratio de 10 : 1 en faveur du produit 2,4-*syn* (entrée 1). Un résultat similaire a été obtenu avec l'aldéhyde **53** comportant un TBS comme groupe protecteur en C3. Un ratio de 2.5 : 1 favorisant le produit 2,4-*syn* (entrée 4) a été obtenu comparativement à un ratio de 11 : 1 avec l'aldéhyde **38** (entrée 3).

**Tableau 11.** Implication de l'oxygène en C4 dans le complexe formé en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$



<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

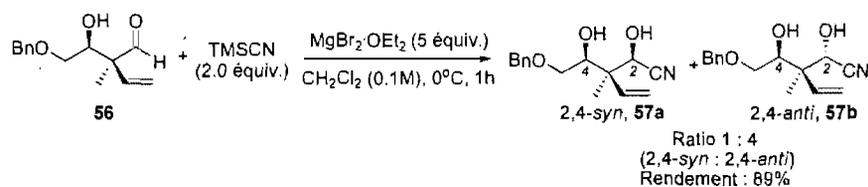
<sup>b</sup> Stéréochimie relative non déterminée dans ce cas.

Ceci démontre bien l'importance d'avoir un oxygène en position C4 pour permettre à l'acide de Lewis de magnésium de former un chélate à 7 chaînons et mener à de bonnes diastéréosélectivités. Des expériences RMN <sup>13</sup>C à basse température ont également été effectuées avec les aldéhydes **17** et **20** (Schéma 46) précomplexés par  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  dans le but d'obtenir des informations supplémentaires sur la présence d'un chélate à 7 chaînons. Cependant, aucune information concluante n'a pu être isolée de ces expériences tant qu'à la formation d'un complexe bidentate à l'exception de la chélation du carbonyle de l'aldéhyde **17** par le magnésium. Un déblindage du déplacement chimique du carbonyle d'environ 9.3 ppm par rapport à l'aldéhyde non chélaté a été observé (voir partie expérimentale).

Une réaction d'addition a aussi été effectuée sur un aldéhyde possédant un groupe hydroxyle libre en C3. L'aldéhyde **56** a été préparé à partir de l'aldéhyde **20** par un clivage du TBS par l'utilisation de HF/pyridine (rendement : 58%). L'aldéhyde **56** a été soumis aux mêmes conditions réactionnelles utilisées

précédemment avec le magnésium. Une diastéréosélectivité de 4 : 1 favorisant le produit 2,4-*anti* a été obtenue avec un excellent rendement (Schéma 54). Cette inversion de diastéréosélectivité en faveur du produit 2,4-*anti* (comparativement aux résultats obtenus auparavant; Tableau 8 entrée 1 à 4) pourrait s'expliquer en considérant que le groupement hydroxyle est un bien meilleur ligand que l'éther benzylique pour l'acide de Lewis, permettant la formation compétitive d'un chélate à 6 chaînons malgré l'encombrement stérique véhiculée par le centre quaternaire en  $\alpha$ .

**Schéma 54.** Cyanation sur l'aldéhyde  $\beta$ -hydroxy libre **56**



Dans toutes les expériences accomplies précédemment, l'aldéhyde était précomplexé par l'acide de Lewis de magnésium pendant 5 minutes avant l'addition du TMSCN. Nous avons aussi voulu vérifier l'effet du temps de précomplexation sur les sélectivités obtenues (Tableau 12). Pour ce faire, l'aldéhyde **17** a été soumis à différents temps de précomplexation, soit 5 minutes, 30 minutes, 60 minutes et finalement en addition inverse où l'acide de Lewis est ajouté à une solution qui contient déjà l'aldéhyde et le nucléophile (TMSCN).

**Tableau 12.** Influence du temps de précomplexation avec  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  sur la diastéréosélectivité

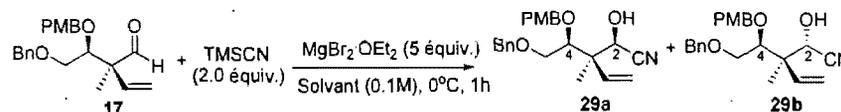
Entrée	Temps de précomplexation (minutes)	Ratio <sup>a</sup> (2,4- <i>syn</i> : 2,4- <i>anti</i> )
1	addition Inverse	3.5 : 1
2	5	8 : 1
3	30	5 : 1
4	60	5 : 1

<sup>a</sup> Déterminé par RMN  $^1H$  du résidu brut.

Une diminution de la diastéréosélectivité a été observée lorsque le temps de précomplexation du  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  était plus grand (entrée 3 et 4). Ceci peut être expliqué par la présence d'une compétition avec la formation du chélate à 6 chaînons (Intermédiaire **B**, Schéma 50). En laissant plus de temps à l'acide de Lewis pour précomplexer l'aldéhyde, on augmente aussi la possibilité de former d'autres espèces réactives qui prendrait normalement plus de temps à s'établir. De plus, lorsque le TMSCN est additionné dans le mélange avant l'acide de Lewis (addition inverse), on observe une réduction de la diastéréosélectivité (entrée 1). Dès son activation, le TMSCN peut s'additionner sur l'aldéhyde avant même que le complexe menant à de bonnes diastéréosélectivités soit formé expliquant l'obtention d'une plus faible sélectivité.

L'effet du solvant a aussi été étudié lors de la réaction de cyanation (Tableau 13). Un solvant plus polaire, l'acétonitrile et un solvant moins polaire, le toluène ont été employés dans le but de comparer avec le dichlorométhane. Les meilleures diastéréosélectivités ont été obtenues dans le dichlorométhane qui s'avère être le solvant idéal lors de l'utilisation de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  puisque ce solvant est non chélatant (entrée 2). Dans le cas de l'acétonitrile, un solvant plus polaire et beaucoup plus chélatant, de faibles diastéréosélectivités ont été obtenues (entrée 3). Lors de l'utilisation du toluène, de faibles rendements en plus d'une absence de diastéréosélectivité ont été observés (entrée 1). Cela peut s'expliquer par la faible solubilité de l'acide de Lewis dans le milieu.

**Tableau 13.** Effet du solvant sur la sélectivité lors de l'addition nucléophile du TMSCN avec le magnésium



Entrée	Solvant	Ratio <sup>a</sup> (2,4- <i>syn</i> : 2,4- <i>anti</i> )	Rendement
1	Toluène	1 : 1	36%
2	DCM	8 : 1	93%
3	Acétonitrile	2.4 : 1	70%

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

Finalement, dans le but d'augmenter les diastéréosélectivités lors des cyanations avec le magnésium, nous nous sommes inspirés du travail de Ward.<sup>75</sup> Nous avons tenté d'utiliser une nouvelle source de cyanure, le  $\text{Et}_4\text{NAg}(\text{CN})_2$ , avec laquelle Ward a pu effectuer des réactions à plus basses températures augmentant ainsi les sélectivités. Dans notre cas, l'usage du sel d'argent, ne nous a pas permis d'atteindre une réactivité supérieure afin de produire les cyanhydrines à plus basse température (Tableau 14).

**Tableau 14.** Utilisation d'une nouvelle source de cyanure

Entrée	Température (°C)	Ratio <sup>a</sup> (2,4- <i>syn</i> : 2,4- <i>anti</i> )	Rendement
1	-40	-	aldéhyde <b>17</b> intact
2	0	7 : 1	60%

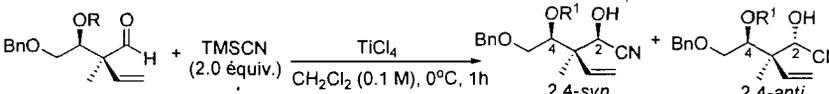
<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

#### 2.3.4. Utilisation d'acides de Lewis de titane

À la suite de l'obtention du produit 2,4-*syn* avec l'utilisation du  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  nous avons voulu trouver un acide de Lewis qui nous permettrait d'avoir accès au produit 2,4-*anti* avec de bonnes diastéréosélectivités. Étant donné que le magnésium n'a pas été en mesure de former le chélate à 6 chaînons lorsque l'oxygène en C3 était muni d'un groupe protecteur chélatable, nous nous sommes tournés vers un acide de Lewis bidentate plus puissant, soit le  $\text{TiCl}_4$ . Comme avec le magnésium et le bore, les réactions d'addition du TMS-CN sur les  $\beta$ -alkoxyaldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués ont été effectuées dans le dichlorométhane à 0°C due à une réactivité très faible à plus basse température (-40°C). Le titane a été additionné à l'aldéhyde 5 minutes avant l'addition du TMS-CN pour permettre la formation d'un chélate (Tableau 15). Les cyanhydrines ont été formés avec de bons rendements mais en l'absence de toute diastéréosélectivité (entrées 1 à 4) à partir des aldéhydes **17**, **23** et **26**. Lorsque l'aldéhyde **17** a été utilisé, le clivage du PMB a été observé et a conduit aux diols

**57a; 57b** (entrée 1). Un excès de  $\text{TiCl}_4$  lors de la réaction n'a pas mené à de meilleures sélectivités (entrée 2, Tableau 15).

**Tableau 15.** Addition diastéréosélective du  $\text{TMSCN}$  avec  $\text{TiCl}_4$  sur des  $\beta$ -alkoxyaldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués



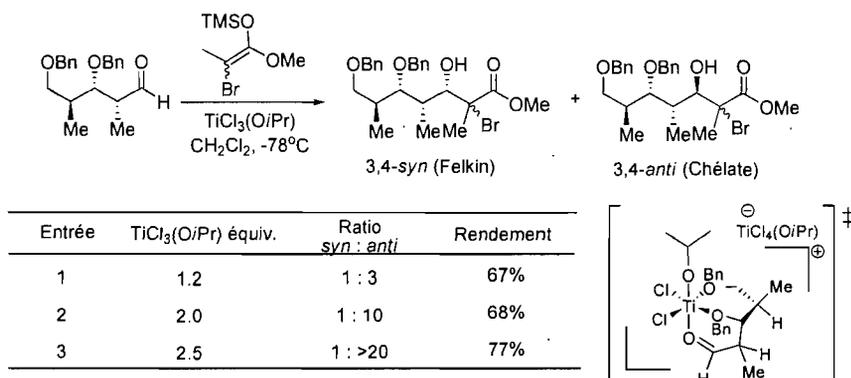
Entrée	R	$\text{TiCl}_4$ (équiv.)	Ratio <sup>a</sup> (2,4- <i>syn</i> : 2,4- <i>anti</i> )	R <sup>1</sup>	Rendement
1	PMB ( <b>17</b> )	1.1	1 : 1.2 ( <b>57a</b> : <b>57b</b> )	H	>80%
2	PMB ( <b>17</b> )	2.5	1 : 1.5 ( <b>57a</b> : <b>57b</b> )	H	-
3	Bn ( <b>26</b> )	1.1	1 : 1.5 <sup>b</sup> ( <b>30a</b> , <b>30b</b> )	Bn	70%
4	Me ( <b>23</b> )	1.1	1 : 1.3 <sup>b</sup> ( <b>28a</b> , <b>28b</b> )	Me	68%

<sup>a</sup> Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut.

<sup>b</sup> Stéréosélectivité non déterminée dans ce cas.

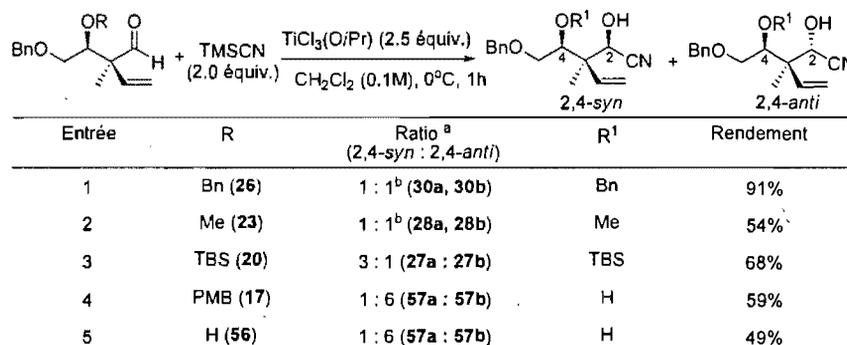
À la suite des mauvaises diastéréosélectivités obtenues avec  $\text{TiCl}_4$ , nous avons tenté d'utiliser un acide de Lewis de titane différent, le  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ , qui possède une acidité de Lewis plus faible étant donné le ligand plus basique (isopropoxyde) présent sur le métal. Précédemment au laboratoire, nous avons obtenus de très bons rapports diastéréosélectifs lors de son utilisation. En particulier, Jean-François Brazeau a utilisé cet acide de Lewis afin d'effectuer une aldolisation de Mukaiyama pour accéder aux produits Cram-chélate (3,4-*anti*) avec une excellente diastéréosélectivité (Tableau 16).<sup>80</sup> Il a observé qu'un minimum de 2 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  était nécessaire pour permettre la formation d'un chélate tridentate entre les deux éthers benzylés et l'aldéhyde (entrées 2 et 3). La composition de ce complexe implique aussi la formation d'une espèce «ate» démontrant l'importance d'un deuxième équivalent d'acide de Lewis dans cette situation.

**Tableau 16.** Optimisation du nombre d'équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  lors d'une aldolisation de Mukaiyama



Étant donné les résultats obtenus préalablement par Jean-François Brazeau, nous avons tenté d'effectuer les réactions d'addition du  $\text{TMSCN}$  sur les aldéhydes **26**, **23**, **20**, **17** et **56** en présence de 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  (Tableau 17). Le  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  a été préparé en mélangeant un équivalent de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  pour trois équivalents de  $\text{TiCl}_4$  dans le dichlorométhane.<sup>81</sup> Les réactions de cyanation ont été accomplies dans le dichlorométhane à  $0^\circ\text{C}$  et l'aldéhyde a été précomplexé par l'acide de Lewis pendant 5 minutes avant d'ajouter le nucléophile (Tableau 17). Premièrement, l'utilisation des aldéhydes **26** et **23** avec des groupes protecteurs benzyle et méthyle en C3 respectivement a mené à de mauvaises diastéréosélectivités (1 : 1, entrées 1 et 2) comme auparavant avec l'utilisation de  $\text{TiCl}_4$ . Par la suite, l'utilisation de l'aldéhyde **20** comportant un groupe TBS en C3 a conduit à une diastéréosélectivité de 3 : 1 en faveur du produit 2,4-*syn* (entrée 3). Ce résultat n'est pas surprenant puisque la présence d'un groupe protecteur en C3 qui empêche la chélation par l'acide de Lewis peut favoriser la formation d'un chélate à 7 chaînons ou l'activation monodentate du carbonyle. Étant donné la nature bidentate du titane, il est possible d'envisager la présence d'une compétition entre ces deux complexes, au sein desquels le chélate à 7 chaînons devrait mener à de bonnes diastéréosélectivités pour le produit 2,4-*syn*. Finalement, l'utilisation des aldéhydes **17** et **56** a mené à de bonnes sélectivités de 6 : 1 pour le produit 2,4-*anti* (entrées 4 et 5). Plus particulièrement, le clivage du PMB a été observé lors de l'utilisation de l'aldéhyde **17**.

**Tableau 17.** Addition nucléophile du TMSCN avec  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  sur des  $\beta$ -alkoxyaldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués

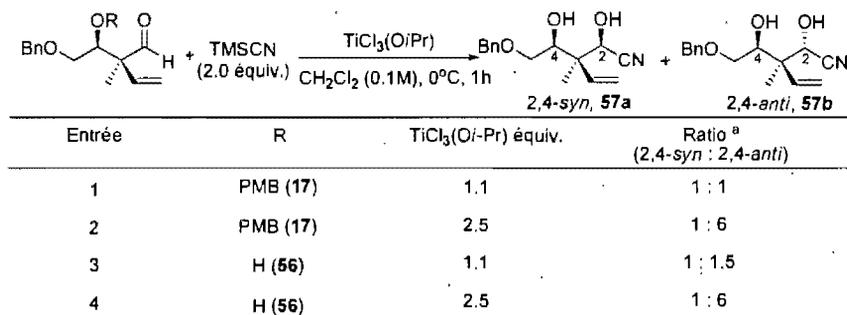


<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

<sup>b</sup> Stéréochimie relative non déterminée dans ce cas.

À la suite de ces résultats, nous avons voulu évaluer s'il était nécessaire d'employer un minimum de 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  pour obtenir de bonnes diastéréosélectivités. Pour ce faire, les aldéhydes **17** et **56** ont été soumis aux conditions réactionnelles avec 1.1 et 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  en parallèle (Tableau 18). Lors de ces expériences, nous avons noté qu'il était nécessaire d'employer au moins 2.5 équivalents d'acide de Lewis pour maintenir la diastéréosélectivité (entrées 2 et 4). En effet, lorsque 1.1 équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  a été utilisé lors des réactions d'addition sur les aldéhydes **17** et **56**, une perte de la diastéréosélectivité a été observée (entrée 1 et 3).

**Tableau 18.** Effet du nombre d'équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  utilisé sur la diastéréosélectivité lors des cyanations



<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

En plus de vouloir évaluer le rôle de l'induction-1,3 dans notre système avec le titane, nous avons aussi voulu évaluer l'impact d'un centre quaternaire de taille légèrement supérieure en  $\alpha$  du carbonyle en insérant un *gem*-diméthyle comme accompli antérieurement avec le magnésium (Tableau 19). Lors des réactions de cyanation sur les aldéhydes **17** et **37** avec  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ , nous avons pu observer la présence d'induction 1,3 à la faveur d'un ratio de 4 : 1 pour le produit 2,4-*anti* (entrée 2, Tableau 19). En plus, nous avons noté une diminution de diastéréosélectivité comparativement à l'aldéhyde possédant un centre quaternaire stéréogène en  $\alpha$  du carbonyle (ratio de 6 : 1 versus 4 : 1, entrées 1 et 2, Tableau 19). Cette diminution de diastéréosélectivité pourrait être attribuée au fait que la présence d'un *gem*-diméthyle (taille légèrement supérieure,  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ ) augmente légèrement l'encombrement stérique et favorise plutôt la formation du chélate à 7 chaînons ou l'activation monodentate du carbonyle. Une compétition entre ces espèces menant à des produits de configuration différente expliquerait une diminution des ratios. Lorsqu'il y a la présence d'un groupe protecteur silylé en C3 (aldéhydes **20** et **38**), une diastéréosélectivité de 3 : 1 en faveur du produit 2,4-*syn* est obtenue (entrées 3 et 4, Tableau 19), et ce, peu importe la taille du centre en  $\alpha$  du carbonyle puisqu'il n'y a pas de compétition possible avec la formation d'un chélate impliquant l'oxygène en C3 qui mènerait vers le produit 2,4-*anti*.

**Tableau 19.** Induction-1,3 lors de la réaction de cyanation. Impact de la taille du centre quaternaire

Entrée	R	R <sup>1</sup>	Ratio <sup>a</sup> (2,4- <i>syn</i> : 2,4- <i>anti</i> )	Rendement
1	PMB	Vinyle ( <b>17</b> )	1 : 6 ( <b>57a</b> : <b>57b</b> )	59% <sup>b</sup>
2	PMB	Me ( <b>37</b> )	1 : 4 ( <b>60a</b> : <b>60b</b> )	75% <sup>b</sup>
3	TBS	Vinyle ( <b>20</b> )	3 : 1 ( <b>27a</b> : <b>27b</b> )	68%
4	TBS	Me ( <b>38</b> )	3 : 1 ( <b>40a</b> : <b>40b</b> )	77%

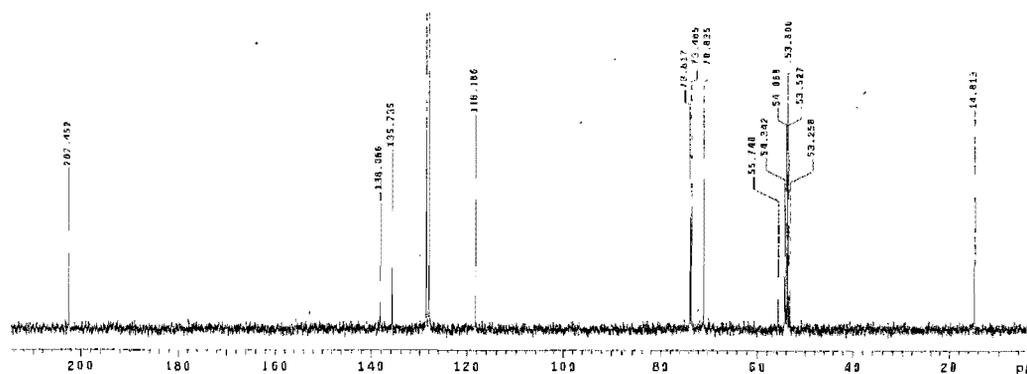
<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

<sup>b</sup> PMB a été clivé.

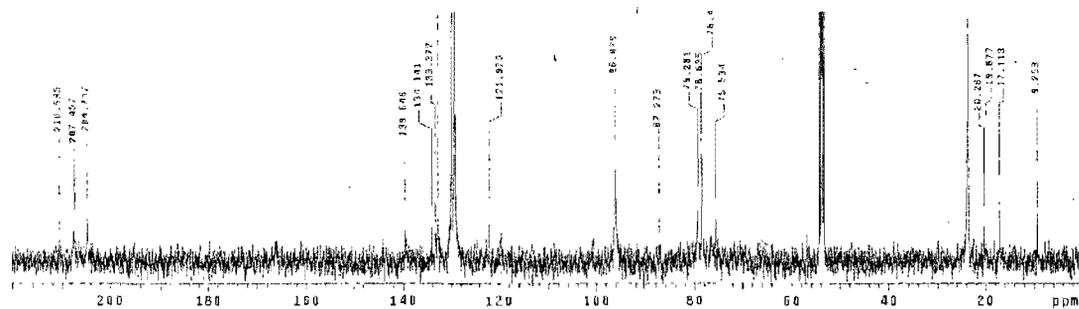
À partir de ces résultats, nous avons voulu obtenir plus d'information sur la nature du complexe formé entre le titane et l'aldéhyde, qui mène à de bonnes sélectivités pour le produit 2,4-*anti*. Pour ce faire, des expériences RMN  $^{13}\text{C}$  à basse température ont été effectuées dans le but d'obtenir des évidences spectrales et expérimentales supplémentaires. Les expériences RMN  $^{13}\text{C}$  décrites plus bas ont été effectuées dans  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  à  $0^\circ\text{C}$  à la même concentration que les réactions étudiées (Figure 3).

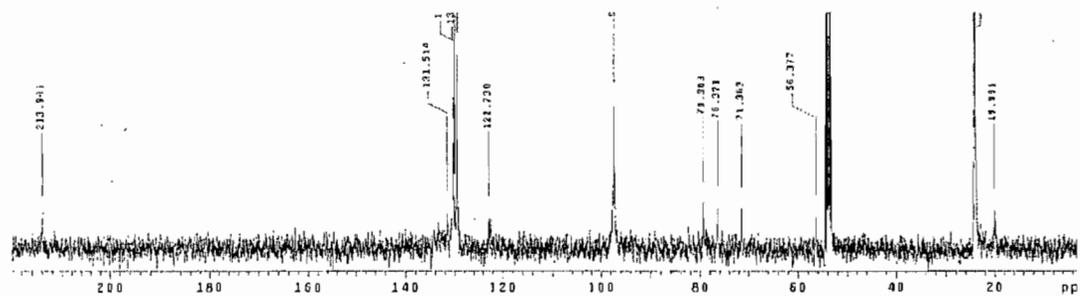
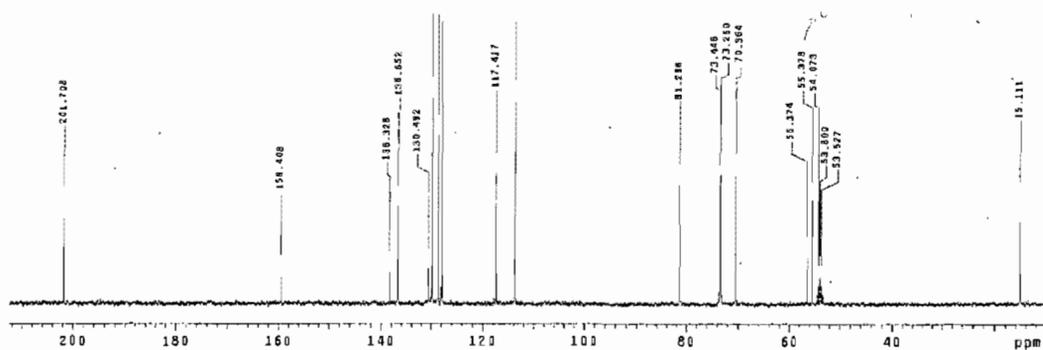
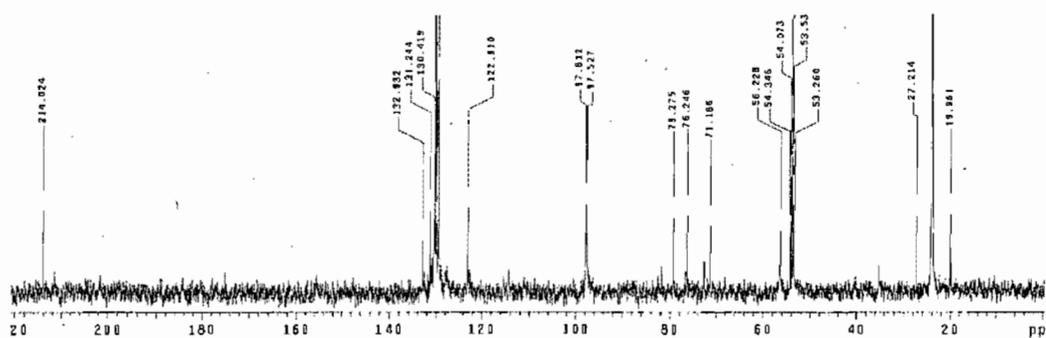
**Figure 3.** Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  des expériences effectuées avec le  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  à basse température

(A) Aldéhyde **56** à  $0^\circ\text{C}$



(B) Aldéhyde **56** avec 1.1 équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  à  $0^\circ\text{C}$



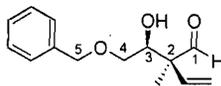
(C) Aldéhyde **56** avec 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  à  $0^\circ\text{C}$ (D) Aldéhyde **17** à  $0^\circ\text{C}$ (E) Aldéhyde **17** avec 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  à  $0^\circ\text{C}$ 

Tout d'abord, le spectre **A** (Figure 3) est celui de l'aldéhyde **56** sans acide de Lewis. Dans le spectre **B** on peut observer l'aldéhyde **56** en présence de 1.1 équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ . Ce spectre est assez complexe et lorsque l'on observe la région où se situe le carbonyle, il est possible d'observer trois signaux avec des déplacements chimiques différents pouvant signifier la présence de différentes espèces en solutions. Il est possible que ces espèces soient des intermédiaires réactionnels et la compétition entre eux peut expliquer l'origine des mauvaises diastéréosélectivités obtenues avec seulement 1.1 équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ .

Par la suite, nous avons comparé avec le spectre obtenu lors de l'addition de 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  avec l'aldéhyde **56** (**C**). Le spectre semble beaucoup plus propre et on peut clairement observer la présence d'une espèce prédominante différente (un seul signal au niveau du carbonyle) de celles présentes avec 1.1 équivalent d'acide de Lewis (**B**).

Le Tableau 20 résume les déplacements chimiques des carbones pertinents à notre étude. Une expérience DEPT a été réalisée afin de différencier le carbone tertiaire en C3 des deux carbones secondaires (carbones 4 et 5). Premièrement, le carbone du carbonyle (carbone 1) est fortement déblindé de 11.4 ppm indiquant sa complexation par le titane. Deuxièmement, le carbone tertiaire (carbone 3) est déblindé de 2.5 ppm ce qui peut indiquer que l'oxygène en C3 est aussi complexé par le titane. Finalement, nous n'avons pas été en mesure de différencier les carbones secondaires (carbones 4 et 5) et d'attribuer les déplacements chimiques correspondants. Cependant, en analysant les deux alternatives possibles dans ce cas, nous pouvons fortement soupçonner que l'oxygène en C4 est aussi complexé par le titane puisque les deux carbones (C4 et C5) sont déblindés. Dans les deux possibilités l'un des carbones est beaucoup plus déblindé que l'autre (+5.9 et +0.6 ppm ou +8.6 et -2.1 ppm). Ceci peut être expliqué par le fait que le carbone en position 4 doit compenser pour la diminution de la densité électronique du carbone en position 3 et être ainsi moins déblindé.

**Tableau 20.** Attribution des signaux des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de l'aldéhyde **56** (A) et du complexe métallique avec 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  (C)



Signaux Carbone	Déplacement chimique (ppm)		
	Aldéhyde <b>56</b>	Aldéhyde <b>56</b> + $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ 2.5 équiv.	$\Delta\delta$
1	202.5	213.9	+ 11.4
2	55.7	56.4	+ 0.7
3	73.8	76.3	+ 2.5
4 / 5	73.5, 70.8	79.4, 71.4	+ 5.9 / + 0.6 + 8.6 / - 2.1

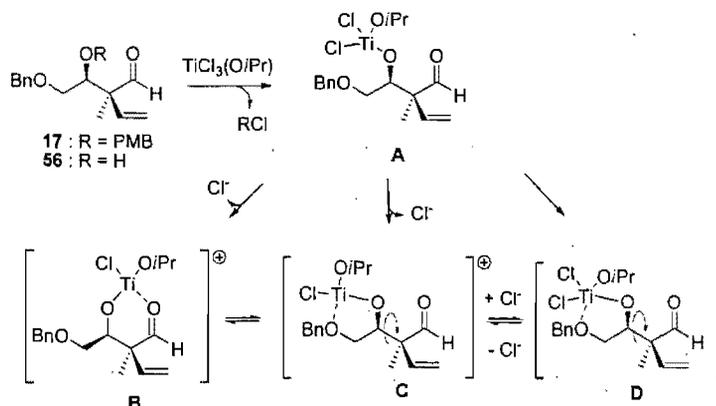
Une expérience RMN  $^{13}\text{C}$  a aussi été effectuée avec l'aldéhyde **17** (OPMB en C3) qui mène également à de bonnes sélectivités avec 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ . Le spectre **D** correspond à celui de l'aldéhyde **17** à  $0^\circ\text{C}$  sans acide de Lewis. Lorsque le  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  (2.5 équiv.) est ajouté à l'aldéhyde **17**, il est possible d'observer la formation d'une espèce prédominante en solution (spectre **E**, Figure 3). Lorsque l'on compare de plus près les spectres **C** et **E** provenant des aldéhydes **56** et **17** respectivement, il est possible de constater que ceux-ci sont très similaires suggérant fortement le clivage du groupe PMB avant l'addition du nucléophile. Nous pouvons donc supposer que l'un des ligands du  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ , probablement  $\text{Cl}^-$ , est impliqué dans le clivage et qu'un lien covalent entre le métal et l'oxygène en C3 est créé à ce moment. Cependant, nous n'avons pas été en mesure de détecter la présence de chlorure de *para*-méthoxybenzyle (PMBCl) par RMN  $^{13}\text{C}$ .

Il y a quelques années, Gau et coll. ont étudié les structures à l'état solide de différentes espèces formées entre  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  et une variété de molécules comportant diverses fonctionnalités.<sup>82</sup> Le  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  va habituellement réagir rapidement avec plusieurs ligands pour former des complexes hexacoordinés. En fait, ils ont démontré que les ligands participant dans les complexes impliquant un atome de titane, ont un impact crucial sur la géométrie et la réactivité de ceux-ci. Plus particulièrement, deux règles importantes ont été tirées de ces expériences. Tout d'abord, Gau a pu établir un ordre qui classe les ligands selon leur affinité (force de

liaison) avec le titane qui est:  $iPrO^- > Cl^- > THF > Et_2O > PhCHO > \mu-Cl^- > RC(O)OMe$ . Finalement, il a noté que le ligand le moins basique se place toujours *trans* au ligand le plus basique.

À l'aide des conclusions de Gau et de nos résultats expérimentaux, nous avons postulé différentes espèces pouvant être présentes en solution avec l'utilisation de  $TiCl_3(OiPr)$ . Le Schéma 55 présente différents intermédiaires qui pourraient se retrouver en solution avec 1 équivalent de  $TiCl_3(OiPr)$ . Tout d'abord, nous avons observé à partir des expériences RMN  $^{13}C$  à basse température, que la première étape lors de l'addition de  $TiCl_3(OiPr)$  est le clivage du groupe protecteur PMB pour former un lien covalent entre l'oxygène en C3 et le métal menant ainsi à l'intermédiaire **A**. Des observations similaires pour le substrat **56** possédant un hydroxyle en C3 ont été obtenues. À cette étape, nous croyons que le titane perd un de ses ligands pour former le chlorure de *para*-méthoxybenzyle (PMBCl) ou le chlorure d'hydrogène (HCl) dans le cas de l'hydroxyle libre.

**Schéma 55.** Espèces proposées avec l'utilisation de 1.1 équivalent de  $TiCl_3(OiPr)$



À partir de cette observation, trois complexes pourraient être envisagés pour décrire le comportement d'un premier équivalent de  $TiCl_3(OiPr)$  avec nos substrats. Dans un premier cas, le titane pourrait venir complexer le carbonyle pour former un chélate à 6 chaînons (**B**). Cependant, selon les études de Gau, le carbonyle est un moins bon ligand pour le titane comparativement au groupe OBn en position C4.<sup>82</sup> Il est donc plus probable d'envisager la complexation de la fonction éther benzylique

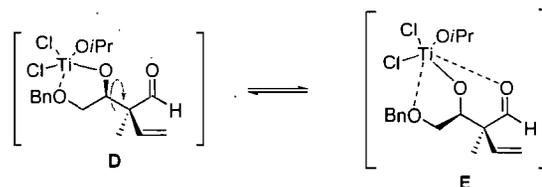
par le métal. De plus, l'espèce **B** ne concorde pas avec les observations effectuées lors des études RMN  $^{13}\text{C}$  à basse température suggérant la chélation de l'oxygène en C4 par l'acide de Lewis. Les espèces **C** et **D**, quant à elles suggèrent une complexation de l'oxygène en C4 de la fonction éther benzylique primaire. La différence entre les espèces **C** et **D** provient du fait que dans l'espèce **C**, le titane perdrait un deuxième ligand pour retourner vers un complexe tétravalent où il posséderait 3 ligands et 1 coordination. Dans le cas de l'espèce **D**, le métal (pentavalent) posséderait 4 ligands et 1 coordination et ce type de complexe est rarement évoqué.

Un des points importants dans le cas des complexes **C** et **D** est l'absence d'activation de la fonction carbonyle. Contrairement aux réactions d'aldolisation, l'addition de TMSCN ne nécessite pas une activation du carbonyle par un acide de Lewis (*vide infra*, Section 2.3.5). Seule l'activation du TMSCN pourrait suffir à effectuer l'addition de ce nucléophile sur le carbonyle. Cette activation pourrait provenir d'un ligand de l'acide de Lewis,  $\text{Cl}^-$  par exemple. Postulant que les intermédiaires **C** et **D** peuvent s'avérer des espèces réactives, il serait possible de présager un faible rapport diastéréosélectif provenant de l'addition de TMSCN sur ces complexes. Étant donné que ces espèces n'impliquent pas la formation d'un complexe rigide avec le carbonyle, une rotation est permise autour du lien C3-C4 ne générant aucune face d'attaque préférentielle pour le nucléophile entrant. Une faible diastéréosélectivité a effectivement été observée lors de l'utilisation d'un seul équivalent d'acide de Lewis (entrées 1 et 3, Tableau 18).

Cependant, les évidences spectrales obtenues antérieurement nous indiquent que le carbonyle est également chélaté par le métal (Tableau 20). L'intermédiaire **E** suggéré dans le Schéma 56 satisfèrait les observations spectrales obtenues par RMN  $^{13}\text{C}$  à basse température avec la chélation simultanée du carbonyle et des oxygènes en C3 et C4. Le complexe **E** impliquerait la formation d'un chélate à trois points permettant à l'atome de titane de posséder 4 ligands et 2 coordinations (titane hexacoordiné) avec l'utilisation d'un seul équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$ . Toutefois, les évidences expérimentales obtenues préalablement nous indiquent que les bons

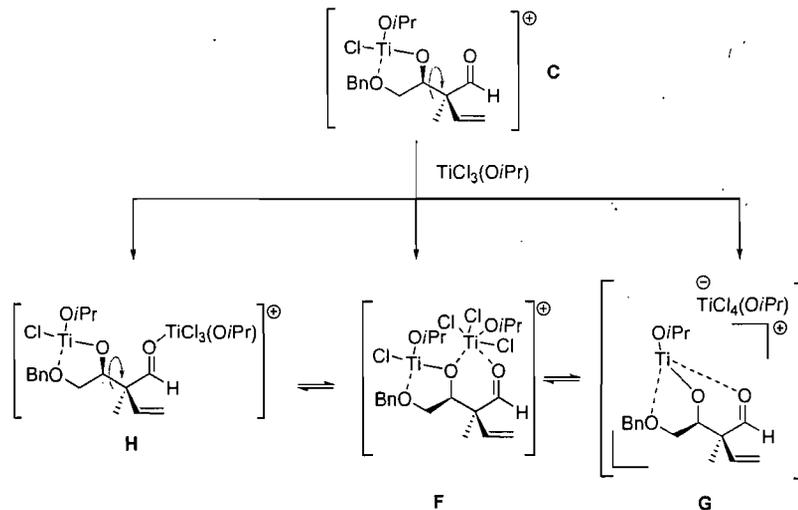
rapports diastéréosélectifs sont obtenus avec l'emploi de 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  (entrées 2 et 4, Tableau 18).

**Schéma 56.** Espèces proposées avec l'utilisation de 1.1 équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  à partir de l'intermédiaire **D**



Lorsque 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  sont employés, plusieurs autres espèces pourraient être présentes en solution (**F**, **G** et **H**, Schéma 57). Ces trois espèces découlent de l'espèce **C** du Schéma 55.

**Schéma 57.** Espèces proposées avec l'utilisation de 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  à partir de l'intermédiaire **C**



Tout d'abord, dans l'intermédiaire **H**, le second équivalent de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  viendrait activer le carbonyle répondant ainsi aux observations par RMN  $^{13}\text{C}$ . Cependant, comme mentionné précédemment, si l'on considère cet intermédiaire comme une espèce réactive, celle-ci ne devrait pas générer un bon rapport diastéréosélectif. Or, dans notre cas, avec l'utilisation de 2.5 équivalents de

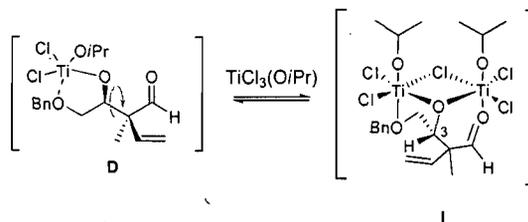
TiCl<sub>3</sub>(O*i*Pr) une bonne diastéréosélectivité de 6 : 1 favorisant le produit 2,4-*anti* est obtenue.

Dans le complexe **G**, un chélate à 3 points serait généré impliquant la formation d'une espèce «*ate*» comme postulé par Evans avec l'utilisation de Me<sub>2</sub>AlCl.<sup>73c</sup> En effet, le second équivalent de titane viendrait activer un des chlores présents sur le métal pour libérer un site de coordination qui servirait à activer le carbonyle. Toutefois, cette espèce pourrait souffrir de tensions stériques considérables étant donné le bicyclic formé (cycle à 6 membres et cycle à 5 membres adjacents) via un seul atome de titane.

Une autre hypothèse pourrait être que le deuxième équivalent de TiCl<sub>3</sub>(O*i*Pr) complexe l'oxygène en C3 puis ensuite le carbonyle pour former un complexe bimétallique (**F**). Étant donnée la formation d'un lien covalent entre l'oxygène en C3 et le titane, un doublet d'électrons demeure libre pour la chélation par un autre acide de Lewis. L'utilisation de TiCl<sub>3</sub>(O*i*Pr), un acide de Lewis plus doux comparativement au TiCl<sub>4</sub> pourrait permettre au doublet d'électron sur l'oxygène en C3 de demeurer plus disponible. Ceci peut être une explication justifiant que l'utilisation de 2.5 équivalents de TiCl<sub>4</sub> (acide de Lewis plus fort que TiCl<sub>3</sub>(O*i*Pr) rend le doublet d'électron de l'oxygène en C3 moins disponible pour le deuxième équivalent) n'a pas conduit à de bonnes sélectivités (voir Tableau 15). Cependant, cette espèce contient un atome de titane possédant 3 ligands et 1 coordination (métal tétracoordiné). Or, la plupart des complexes formés avec le titane rapportés dans la littérature impliquent un métal hexacoordiné.<sup>83</sup>

Finalement, la formation d'une espèce impliquant deux atomes de titane liés par un atome de chlore et d'oxygène (espèce **I**, Schéma 58) pourrait permettre à ceux-ci d'être dans une forme hexacoordinée. Étant donné que le titane est souvent impliqué dans des complexes hexacoordinés, il serait possible d'envisager la formation d'un dimère entre deux atomes de titane.

**Schéma 58.** Chélate impliquant un dimère entre deux atomes de titane



Ce dernier complexe (**I**) répond aux observations spectrales obtenues lors des expériences RMN  $^{13}\text{C}$ , indiquant la chélation simultanée du carbonyle et des oxygènes en C3 et C4. En plus, ce complexe implique la présence de 2.5 équivalents de  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$ .

Dans l'état de transition correspondant à l'espèce **I**, l'attaque du nucléophile s'effectuerait par la face *Si* du carbonyle pour générer le produit 2,4-*anti*, puisque le côté opposé est encombré par la présence de la chaîne en C3 due à la chélation de l'oxygène en C4.

Toutefois, il est important de noter que les espèces proposées demeurent hypothétiques et que des investigations supplémentaires devront être effectuées afin de clarifier l'espèce réactive présente en solution. La formation d'un complexe solide entre l'aldéhyde et  $\text{TiCl}_3(\text{OiPr})$  afin de réaliser une étude cristallographique par diffraction des rayons X pourrait être une expérience intéressante à réaliser afin d'acquérir plus d'information sur l'espèce formée avec le titane.

### 2.3.5. Utilisation des bases de Lewis pour l'activation du TMSCN

Finalement, les bases de Lewis ont été utilisées comme agent activant. La triéthylamine et la diisopropylamine ont été employées avec succès pour générer les cyanhydrines protégées par un groupe TMS dans de bons rendements. Cependant, de faibles sélectivités ont été obtenues. Ces expériences viennent démontrer qu'il n'est pas nécessaire d'activer le carbonyle de l'aldéhyde pour obtenir le produit d'addition. Seule l'activation du TMSCN est essentielle à l'addition de celui-ci sur l'aldéhyde.

## Chapitre 3.

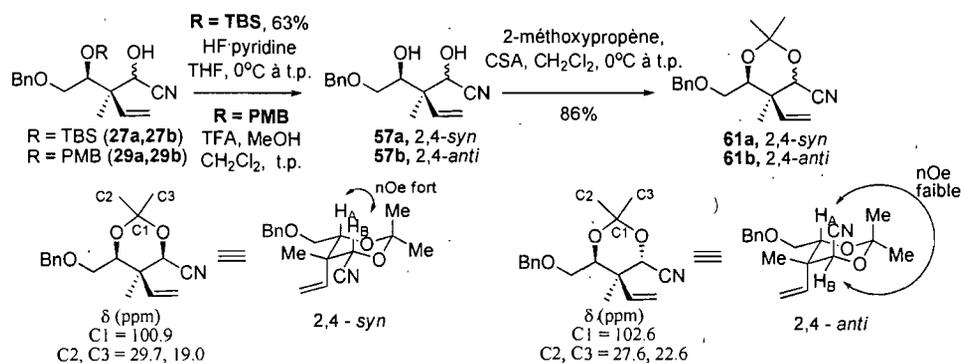
### Preuves de structure et conclusions

#### 3.1. Preuves de structure

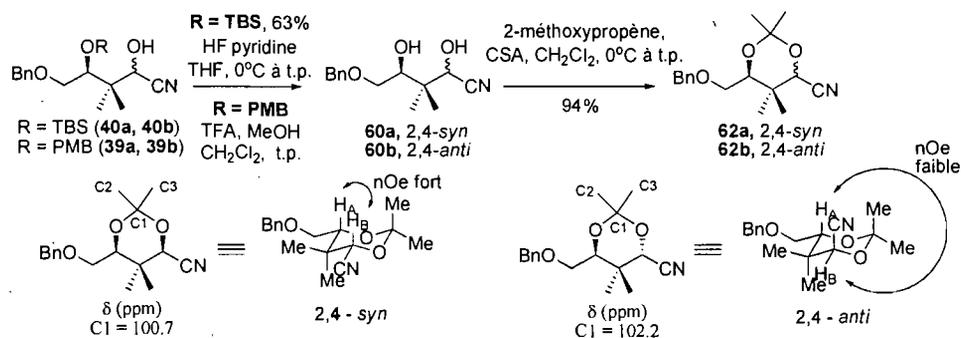
Afin de déterminer la stéréochimie relative des cyanhydrines obtenues précédemment, des études de RMN  $^{13}\text{C}$  et des expériences nOe par RMN  $^1\text{H}$  ont été accomplies. Pour ce faire, les deux diastéréoisomères des produits de cyanation ont été séparés, déprotégés aux diols correspondants et protégés par un acétonide. (Note : les cyanhydrines, les diols et les acétonides sont stables et ont pu être transformés ou isolés sans qu'il n'y ait d'épimérisation au niveau du centre tertiaire en C2.)

Les stéréochimies relatives des acétonides correspondants aux cyanhydrines d'intérêt ont été déterminées d'une part, par une corrélation des déplacements chimiques des carbones du centre cétal, et d'autre part grâce au *gem*-diméthyle de l'acétonide. Rychnovsky et coll. ont effectué une étude afin de différencier par RMN  $^{13}\text{C}$  les déplacements chimiques des carbones correspondant aux acétonides 1,3-*syn* et 1,3-*anti*.<sup>84</sup> Selon leurs études, la majorité des acétonides de configuration 1,3-*syn* ont des déplacements chimiques de 19 et 30 ppm au niveau des méthyles du cétal et un de 98.6 ppm pour le carbone du cétal. De l'autre côté, les acétonides 1,3-*anti* démontrent des déplacements de 25 ppm et 100.5 ppm pour les deux méthyles de l'acétonide et le carbone cétal respectivement. Cependant, certaines inconstances ont été observées lorsqu'une fonction nitrile ( $\text{C}_{\text{sp}}$ ) est présente en C4 ou C6. Dans notre cas, les déplacements chimiques des carbones du centre cétal et des deux méthyles correspondent aux observations effectuées par Rychnovsky et ce pour les acétonides **61a** et **61b** (Schéma 59), **62a** et **62b** (Schéma 60), **63a** et **63b** (Schéma 61).

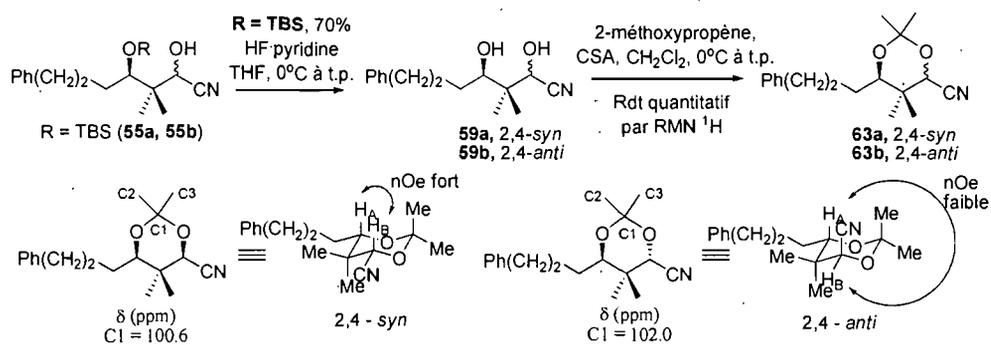
**Schéma 59.** Détermination de la stéréochimie relative des composés **27a**, **27b** et **29a**, **29b**



**Schéma 60.** Détermination de la stéréochimie relative des composés **39a**, **39b** et **40a**, **40b**



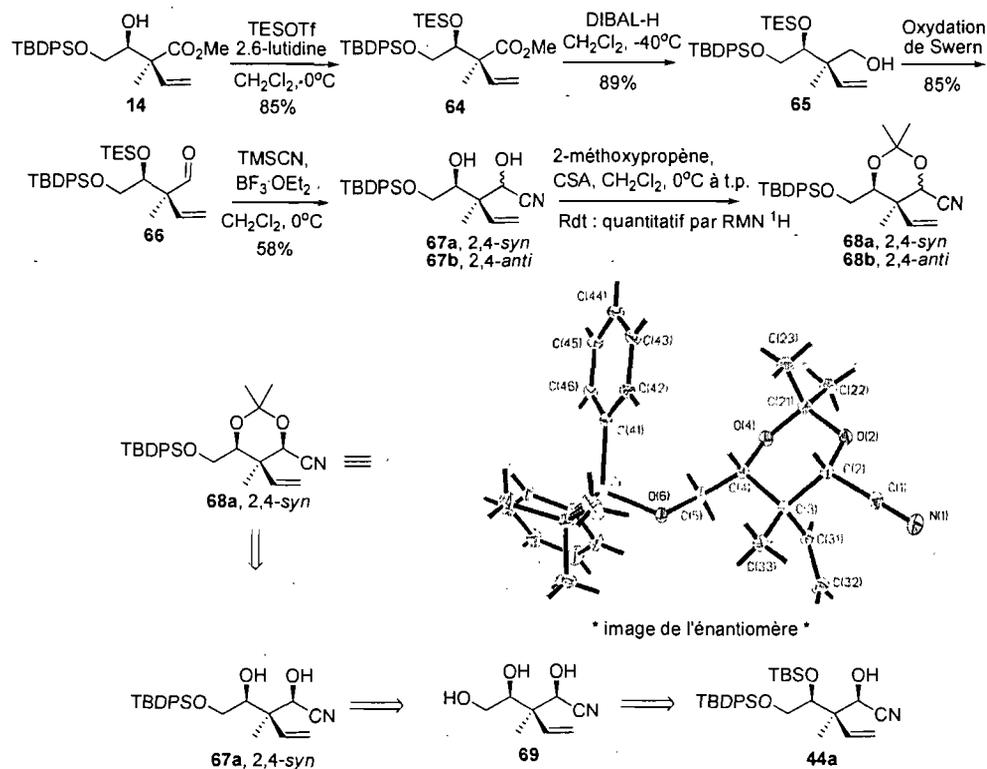
**Schéma 61.** Détermination de la stéréochimie relative des composés **55a** et **55b**



Afin de confirmer les stéréochimies relatives observées lors des expériences effectuées par RMN  $^{13}\text{C}$ , des expériences nOe en RMN  $^1\text{H}$  ont été réalisées. Les acétonides 2,4-*syn* ont systématiquement démontré une corrélation plus forte entre les protons  $\text{H}_\text{A}$  et  $\text{H}_\text{B}$  que pour les acétonides 2,4-*anti* et ce pour les acétonides **61a** et **61b** (Schéma 59), **62a** et **62b** (Schéma 60), **63a** et **63b** (Schéma 61).

Finalement, la stéréochimie relative des composés **44a** et **44b** a été obtenue par l'étude cristallographique par diffraction des rayons X de l'acétonide **68a** de stéréochimie 2,4-*syn* (Schéma 62). Tout d'abord, les acétonides **68a** et **68b** ont pu être obtenus à partir des diols correspondants **67a** et **67b** provenant d'une réaction de cyanation sur l'aldéhyde **66**. Par la suite, la relation entre l'acétonide **68a** et le diastéréoisomère **44a** a pu être établie. Tout d'abord, le clivage des groupements protecteurs silylés sur le substrat **44a** a permis d'obtenir le triol **69** correspondant. Ensuite, une protection sélective de l'alcool primaire a mené au composé **67a** qui correspond par analogie au diol de stéréochimie relative 2,4-*syn*. De plus, l'étude cristallographique par diffraction des rayons X de l'acétonide **68a** a permis de confirmer la stéréochimie relative des centres en C3 et C4 (3,4-*syn*) créés lors du transfert de vinyle intramoléculaire (Chapitre 1).

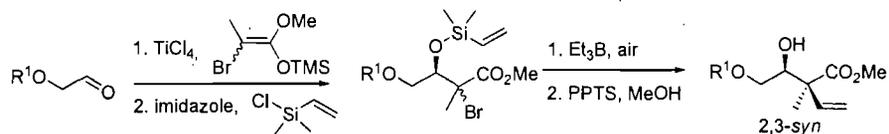
**Schéma 62.** Détermination de la stéréochimie relative des composés **44a** et **44b**



### 3.2. Conclusions

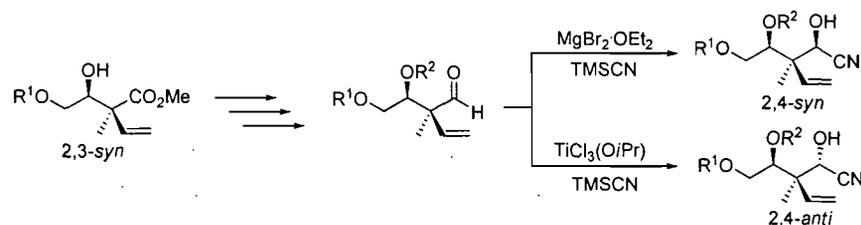
Dans la première partie de cet ouvrage nous avons été en mesure de démontrer la versatilité d'une approche diastéréosélective menant à la formation de centres quaternaires stéréocontrôlés. Ainsi, une réaction radicalaire impliquant un pont silicium a permis un transfert de vinylo intramoléculaire afin de générer ces derniers (Schéma 63). Par ailleurs, une optimisation des conditions réactionnelles a résolu les problèmes de reproductibilité et permis d'augmenter les rendements de cette réaction.

**Schéma 63.** Réaction radicalaire de transfert d'un vinyle intramoléculaire



Dans la seconde partie, nous avons pu démontrer que ces substrats pouvaient conduire à la formation de diols de type 2,4-*syn* et 2,4-*anti* avec une bonne sélectivité lors d'une addition nucléophile sur l'aldéhyde correspondant (Schéma 64).

**Schéma 64.** Cyanation de β-alkoxyaldéhydes α,α-disubstitués



Une étude sur l'utilisation des acides de Lewis et du TMSCN ont permis l'accès aux cyanhydrines 2,4-*syn* et 2,4-*anti* sélectivement. Cette méthodologie est entièrement sous le contrôle du substrat. Ainsi, le choix de l'acide de Lewis employé et du groupement protecteur se sont avérés primordiaux pour dicter l'issue stéréochimique de la réaction. L'utilisation de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  a permis d'accéder au produit 2,4-*syn* majoritairement possiblement par la formation d'un chélate à 7 chaînons tandis que  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  a permis de mener à l'adduit 2,4-*anti* sous contrôle d'un chélate à 6 chaînons. Ces résultats sont très encourageants puisque les cyanhydrines formées pourront ensuite être utilisées comme synthons pour la préparation de molécules plus complexes.

## Partie expérimentale

### 1. Généralités

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été conduites sous une atmosphère positive d'azote ou d'argon dans de la verrerie préalablement séchée, à l'étuve ou flambée avec une torche, en utilisant les techniques de seringue conventionnelles. Le tétrahydrofurane (THF) et le diéthyléther (Et<sub>2</sub>O) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous atmosphère d'azote immédiatement avant leur utilisation. Le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), l'acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN), le toluène et la triéthylamine (Et<sub>3</sub>N) ont été fraîchement distillés sur CaH<sub>2</sub> sous atmosphère d'azote. Le méthanol, le benzène, le diméthylformamide (DMF), le CSA, le 2-méthoxypropène, l'acide triflique, le chlorure d'oxalyle, le diméthylsulfoxyde (DMSO), la pyridine, la 2,6-lutidine, le DIBAL-H, le chlorure de diphényl-*tert*-butylsilane, le triflate de triéthylsilane (TESOTf), le chlorodiméthylsilane, le HF/pyridine, l'imidazole, le cyanure de triméthylsilane (TMSCN), le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle, la Proton Sponge®, le sel de Merweein (Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>), le PPTS, la triéthylborane (solution 1M/hexane), le bromure de magnésium étherate (MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>), le tétrachlorure de titane (TiCl<sub>4</sub>) et le trifluoroborane étherate (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) ont été achetés chez Aldrich et utilisés sans purification supplémentaire. Le tétraisopropoxyde de titane (Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub>) a aussi été distillé avant son utilisation. Le 2,2,2-trichloroacétimide de para-méthoxybenzyle a également été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>85</sup> Le triflate de *tert*-butyldiméthylsilane (TBSOTf) a été préparé tel que décrit par Corey et coll.<sup>86</sup> Finalement, le sel d'argent, Et<sub>4</sub>NAg(CN)<sub>2</sub>, a été préparé tel que décrit par Ward et coll.<sup>75</sup>

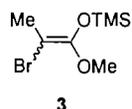
Les chromatographies éclair ont été effectuées avec de la silice Merck 60 (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air comprimé. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques F-254 (gel de silice Merck 0.25 mm). Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium ou solution aqueuse de

permanganate de potassium. Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil électrothermique Mettler Toledo et n'ont pas été corrigés.

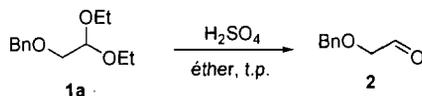
Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés avec l'utilisation d'un spectromètre 400 MHz ou 500 MHz. Les déplacements chimiques rapportés sont exprimés en ppm par rapport à la référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré ( $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm). Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés à une fréquence de 100.6 MHz ou de 125 MHz en utilisant comme référence interne les pics résiduels du  $\text{CDCl}_3$  (77.36 ppm). Les spectres infrarouges ont été enregistrés avec un spectrophotomètre à transformées de Fourier (FTIR) et les bandes d'absorption importantes ont été exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres de masse à basse et haute résolution ont été enregistrés avec ou sans ionisation (par la technique d'impact électronique (EI) ou de «Fast Atom Bombardment» (FAB)). La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée au Laboratoire de diffraction des rayons-X de l'Université de Montréal.

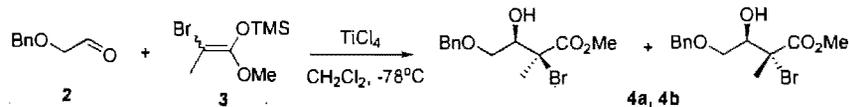
## 2. Protocoles



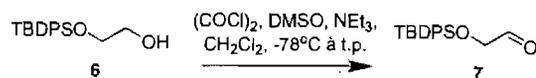
La préparation et la caractérisation de l'éther d'énol silylé **3** ont été rapportées dans la littérature.<sup>87</sup>



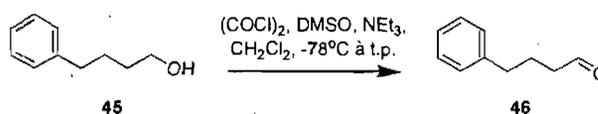
La préparation et les caractéristiques physiques de l'aldéhyde **2** sont déjà connues dans la littérature.<sup>88</sup>



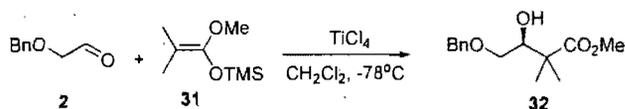
La préparation et la caractérisation des composés **4a** et **4b** ont été effectuées au laboratoire.<sup>89</sup>



La préparation et les caractéristiques physiques de l'aldéhyde **7** et de l'alcool **6** sont déjà connues dans la littérature.<sup>90</sup>



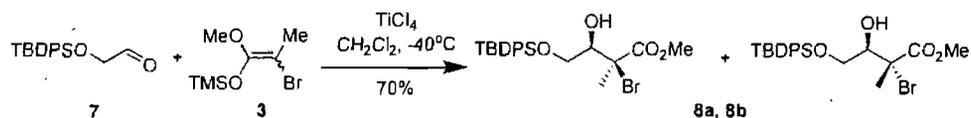
L'aldéhyde **46** a été préparé à partir de l'alcool **45** par une oxidation de Swern (voir procédure pour le composé **20** dessous). Les caractéristiques physiques de l'aldéhyde **46** sont déjà connues dans la littérature.<sup>91</sup>



Le composé **32** a été préparé à partir de l'aldéhyde **2** par une réaction d'aldolisation avec l'énolate **31** (voir procédure pour les composés **8a,8b** dessous). Les caractéristiques physiques du composé **32** sont déjà connues dans la littérature.<sup>92</sup>

## Chapitre 1

(±)-(2*S*, 3*R*)-Méthyl 2-bromo-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2-méthylbutanoate et (±)-(2*R*, 3*R*)-Méthyl 2-bromo-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2-méthylbutanoate (**8a**, **8b**)



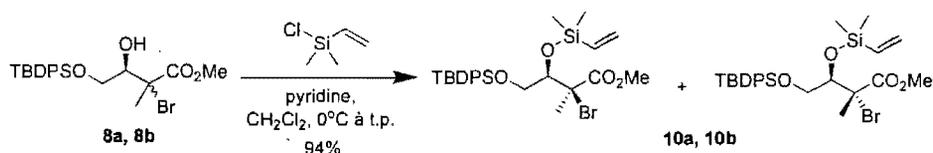
À une solution de l'aldéhyde **7** (4.13 g, 13.84 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (140 mL, 0.1 M) est ajouté le TiCl<sub>4</sub> (16 mL, 15.90 mmol) suivi de l'énolate **3** (7.7

mL, 41.50 mmol) sous atmosphère d'argon à  $-40^{\circ}\text{C}$ . Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'aldéhyde (2h à  $-40^{\circ}\text{C}$ ) tel que déterminé par CCM. Par la suite, une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  est ajoutée au mélange réactionnel. La température réactionnelle est alors augmentée jusqu'à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut permet de déterminer le ratio de **8a:8b** de 2:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (4.49 g, 70 % Rdt).

**Diastéréoisomère majoritaire** :  $R_f$  0.26 (15:85 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrO}_4\text{Si}$ ; **MM** : 465.45; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3529, 2953, 1740  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63-7.66 (m, 4H), 7.38-7.46 (m, 6H), 4.25 (ddd,  $J = 4.3, 5.3, 6.4$  Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J = 6.4, 10.7$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 5.3, 10.7$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.93 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.06 (s, 9H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 135.9, 135.8, 133.0, 132.9, 130.32, 130.26, 128.20, 128.16, 75.8, 64.8, 64.7, 53.6, 27.1, 24.0, 19.5 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4^{79}\text{Br}_1^{28}\text{Si}_1$  465.1097, trouvé 465.1083 (-1.8 ppm).

**Diastéréoisomère minoritaire** :  $R_f$  0.26 (15:85 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrO}_4\text{Si}$ ; **MM** : 465.45; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3524, 2952, 1742  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66-7.68 (m, 4H), 7.39-7.46 (m, 6H), 4.28 (ddd,  $J = 3.6, 5.9, 6.0$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 3.6, 10.7$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 6.0, 10.7$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.07 (s, 9H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.3, 135.91, 135.89, 133.0, 132.8, 130.3, 128.2, 75.5, 64.1, 60.5, 53.7, 27.2, 23.3, 19.6 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4^{79}\text{Br}_1^{28}\text{Si}_1$  465.1097, trouvé 465.1083 (-1.8 ppm).

(±)-(2*S*, 3*R*)-Methyl 2-bromo-4-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-(dimethyl(vinyl)silyloxy)-2-methylbutanoate et (±)-(2*R*, 3*R*)-Methyl 2-bromo-4-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-(dimethyl(vinyl)silyloxy)-2-methylbutanoate (**10a**, **10b**)



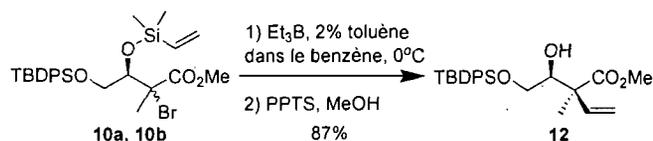
À une solution des alcools **8a** et **8b** (4.49 g, 9.68 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (50 mL, 0.2 M) est ajouté la pyridine (1.9 mL, 24.19 mmol) suivit du chlorodiméthylvinylsilane (1.47 mL, 10.64 mmol) sous atmosphère d'azote à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'alcool (2h à température ambiante) tel que déterminé par CCM. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 5:95 EtOAc:Hexanes afin de séparer les diastéréoisomères **10a** et **10b** sous forme d'une huile incolore (5.02 g, 94 % Rdt).

$R_f$  0.60 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrO}_4\text{Si}_2$ ; **MM** : 549.64; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  2954, 1742, 1429  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62-7.66 (m, 4H), 7.38-7.45 (m, 6H), 6.14 (dd,  $J = 14.9, 20.4$  Hz, 1H), 5.96 (dd,  $J = 3.8, 14.8$  Hz, 1H), 5.74 (dd,  $J = 3.8, 20.4$  Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (dd,  $J = 5.6, 10.7$  Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.22 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.1, 137.9, 135.94, 135.87, 133.6, 133.2, 133.1, 130.2, 130.1, 128.1, 128.0, 77.4, 66.1, 65.1, 53.3, 27.1, 23.0, 19.5, -0.9, -1.0 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4$   $^{79}\text{Br}_1$   $^{28}\text{Si}_2$  549.1492, trouvé 549.1479 (-1.4 ppm).

$R_f$  0.58 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrO}_4\text{Si}_2$ ; **MM** : 549.64; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  2952, 1745, 1429  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.72 (m, 4H), 7.38-7.46 (m, 6H), 6.14 (dd,  $J = 14.9, 20.4$  Hz, 1H), 5.96 (dd,  $J = 3.8, 14.9$  Hz, 1H), 5.72 (dd,  $J = 3.8, 20.4$  Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J = 2.2, 6.9$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 2.2, 10.7$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (dd,  $J = 6.9, 10.7$  Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.23

(s, 6H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2, 138.2, 136.2, 136.0, 133.6, 133.2, 133.1, 130.1, 130.0, 128.1, 78.4, 66.3, 60.7, 53.3, 27.2, 22.4, 19.5, -0.6, -1.2 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4$   $^{79}\text{Br}_1$   $^{28}\text{Si}_2$  549.1492, trouvé 549.1479 (-1.5 ppm).

**(±)-(S)-Methyl 2-((S)-2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-1-hydroxyethyl)-2-methylbut-3-enoate (12)**

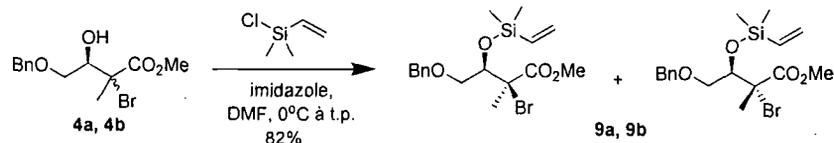


À une solution des précurseurs silylés **10a** et **10b** (0.62 g, 1.13 mmol) dans le benzène anhydre (2.25 mL, 0.5M, Note : 2% toluène dans le benzène) est ajouté le triéthylborane sous atmosphère d'air à 0°C. Le triéthyleborane (28  $\mu\text{L}$ , 0.056 mmol) est ajouté par de petites additions chaque 15 minutes jusqu'à disparition complète du bromure (5h à 0°C) tel que déterminé par CCM. Les solvants sont alors concentrés sous pression réduite et l'huile incolore obtenue est ensuite diluée dans le MeOH (2.25 mL, 0.5M). À cette solution est ajouté le PPTS (28.4 mg, 0.11 mmol) puis le mélange réactionnel est agité sous air à température ambiante durant 30 min. Par la suite, de l'eau est ajoutée au mélange réactionnel. Après l'extraction de la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut. La molécule **12** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 15:85 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.404 g, 87% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.33 (25:75 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ ; **MM** : 412.59; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3521, 2934, 1731, 1429  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65-7.67 (m, 4H), 7.38-7.45 (m, 6H), 6.14 (dd,  $J = 10.9, 17.6$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.90 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.06 (s, 9H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.3, 138.3, 135.9, 133.3, 130.2, 128.1, 115.9, 76.4, 64.9, 52.5, 52.0, 27.1,

19.5, 17.1 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{24}H_{32}O_4^{23}Na_1^{28}Si_1$  435.1968, trouvé 435.1956 (-1.3 ppm).

**(±)-(2*S*, 3*R*)-Methyl 4-(benzyloxy)-2-bromo-3-(dimethyl(vinyl)silyloxy)-2-methylbutanoate et (±)-(2*R*, 3*R*)-Methyl 4-(benzyloxy)-2-bromo-3-(dimethyl(vinyl)silyloxy)-2-methylbutanoate (9a, 9b)**

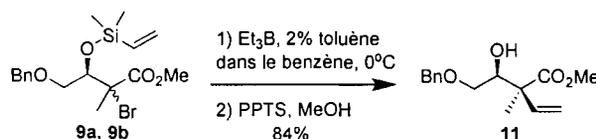


À une solution des alcools **4a** et **4b** (4.66 g, 14.68 mmol) dans le DMF anhydre (73 mL, 0.2 M) est ajouté l'imidazole (2.00 g, 29.37 mmol) puis le chlorodiméthylvinylesilane (2.43 mL, 17.62 mmol) sous atmosphère d'azote à 0°C. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'alcool (3h à température ambiante) tel que déterminé par CCM. Par la suite, une solution 1 : 1 H<sub>2</sub>O : Hexanes est ajoutée au mélange réactionnel. La phase organique est successivement lavée avec de l'eau et de la saumure. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 5 :95 EtOAc : Hexanes a permis de séparer les diastéréoisomères **9a** et **9b** sous forme d'une huile incolore (4.7 g, 82% Rdt).

**R<sub>f</sub>** : 0.25 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>4</sub>Si; **MM** : 401.37; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  2952, 1745, 1450, 1253, 1128 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27-7.17 (m, 5H), 6.01 (dd, *J* = 14.9, 20.3 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 4.0, 14.9 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 4.0, 20.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (dd, *J* = 2.2, 7.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 2.2, 9.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.0, 138.2, 138.1, 133.0, 128.6, 127.8, 76.1, 73.5, 72.1, 60.6, 53.2, 22.5, -0.9, -1.4 ppm. **SMHR** calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub>: 401.0784, trouvé 401.0775 (-0.8 ppm).

**R<sub>f</sub>** : 0.18 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>4</sub>Si; **MM** : 401.37; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2952, 1741, 1450, 1267, 1112 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28-7.35 (m, 5H), 6.19 (dd, *J* = 14.9, 20.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 3.8, 14.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 3.8, 20.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 6.1, 5.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (dd, *J* = 1.4, 6.0 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.25 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.1, 138.00, 137.96, 133.6, 128.7, 128.15, 128.07, 75.8, 73.8, 72.1, 64.4, 53.2, 22.8, -0.9, -1.0 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub><sup>23</sup>Na<sub>1</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub>: 423.0603, trouvé 423.0599 (0.3 ppm).

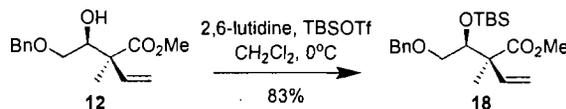
**(±)-(S)-Methyl 2-((S)-2-(benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2-methylbut-3-enoate (11)**



Voir protocole pour la synthèse de **12**. Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN <sup>1</sup>H du résidu brut. La molécule **11** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (4.29 g, 84 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** : 0.39 (25:75 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>; **MM** : 264.32; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3485, 2950, 1730, 1454, 1255, 1120 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27-7.36 (m, 5H), 6.16 (dd, *J* = 10.8, 17.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 3.5, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (dd, *J* = 3.5, 9.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 7.2, 9.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H); 1.33 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.4, 138.4, 138.2, 128.8, 128.10, 128.08, 116.2, 75.2, 73.8, 71.4, 52.6, 52.2, 17.2 ppm. **SMHR** calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: 265.1440, trouvé 265.1440 (2.2 ppm).

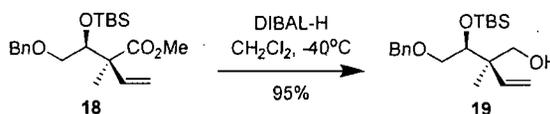
## Chapitre 2

**(±)-(S)-Ethyl 2-((S)-2-(benzyloxy)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2-methylbut-3-enoate (18)**

À une solution de l'alcool **12** (4.29 g, 16.23 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (160 mL, 0.1 M) est ajoutée la 2,6-lutidine (3.8 mL, 32.47 mmol) suivit du TBSOTf (5.22 mL, 22.73 mmol) sous atmosphère d'azote à 0°C. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'alcool (1h30 à 0°C) tel que déterminé par CCM. Par la suite, une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée au mélange réactionnel puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec Et<sub>2</sub>O (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La molécule **18** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 5:95 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (5.09 g, 83% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.3 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si; **MM** : 378.58; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2953, 1737, 1458, 1252, 1105 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27-7.35 (m, 5H), 6.10 (dd, *J* = 10.8, 17.6 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 0.7, 10.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 0.7, 17.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 4.8, 6.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 6.2, 10.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.1, 139.7, 138.4, 128.6, 128.0, 127.9, 115.2, 75.9, 73.6, 73.0, 53.7, 52.2, 26.2, 18.5, 16.0, -3.7, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub> 379.2305, trouvé 379.2301 (0.6 ppm).

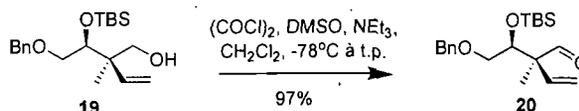
(±)-(*R*)-2-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (**19**)



À une solution de l'ester **18** (5.09 g, 13.46 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (67 mL, 0.2 M) est ajouté le DIBAL-H (40 mL, 40.37 mmol) sous atmosphère d'azote à -40°C. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'ester (1h30 à -40°C) tel que déterminé par CCM. La réaction est d'abord arrêtée avec l'ajout de MeOH. Par la suite, une solution de Sel de Rochelle saturée est ajoutée au mélange puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec Et<sub>2</sub>O (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La molécule **19** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (4.49 g, 95% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.23 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si; **MM** : 350.57; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3443, 2954, 1468, 1252, 1098 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27-7.36 (m, 5H), 5.91 (dd, *J* = 11.0, 17.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 1.1, 11.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 1.0, 17.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.77-3.78 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 6.0, 10.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.5, 10.1 Hz, 1H), 2.63-2.62 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.6, 138.2, 128.7, 128.04, 127.98, 115.0, 77.8, 73.7, 73.2, 68.3, 45.9, 26.3, 19.2, 18.6, -3.7, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub> 351.2355, trouvé 351.2350 (-0.1 ppm).

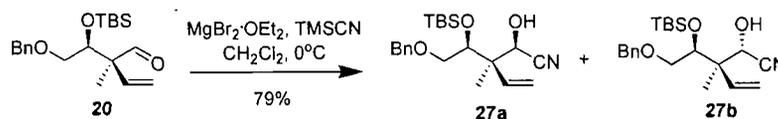
(±)-(*S*)-2-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2-methylbut-3-enal (**20**)



À une solution de chlorure d'oxalyle (1.5 mL, 16.66 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (100 mL, 0.1 M) est ajouté goutte à goutte le DMSO (2.1 mL, 29.47 mmol) sous atmosphère d'azote à -78°C. Le mélange réactionnel est agité durant 20 minutes. Ensuite, une solution contenant l'alcool **19** (4.49 g, 12.81 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (30 mL) est canulée dans le mélange réactionnel à -78°C puis le mélange est agité durant 45 minutes. L'addition de triéthylamine (9.0 mL, 64.06 mmol) est ensuite effectuée puis la température du mélange réactionnel est augmentée à la température ambiante durant l'heure suivante. Une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée au mélange réactionnel. Après l'extraction de la phase aqueuse avec Et<sub>2</sub>O (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La molécule **20** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (4.34 g, 97% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.4 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si; **MM** : 348.55; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2954, 1727, 1460, 1253, 1105 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 6.06 (dd, *J* = 10.9, 17.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 0.6, 10.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 0.7, 17.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 5.2, 9.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.2, 9.9 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.085 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.1, 138.0, 137.2, 128.6, 128.0, 127.9, 117.4, 75.7, 73.6, 72.3, 57.0, 26.1, 18.4, 14.8, -3.8, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub> 349.2199, trouvé 349.2194 (0.1 ppm).

(±)-(2*R*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile (**27a**) et (±)-(2*S*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile (**27b**)



À une solution de l'aldéhyde **20** (81.4 mg, 0.23 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (2.3 mL, 0.1 M) est ajouté le MgBr<sub>2</sub>·EtO<sub>2</sub> (0.3 g, 1.17 mmol) sous

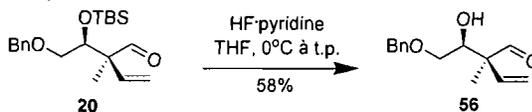
atmosphère d'azote à 0°C. Le mélange est agité durant 5 minutes puis le TMSCN (62  $\mu$ L, 0.47 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'aldéhyde (1h à 0°C) tel que déterminé par CCM. Par la suite, une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> est ajoutée au mélange puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec Et<sub>2</sub>O (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du résidu brut permet de déterminer le ratio de **27a:27b** de 6:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (69.1 mg, 79% Rdt).

**Diastéréoisomère majoritaire (27a) :** *R<sub>f</sub>* 0.15 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute :** C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si; **MM :** 375.58; **IR (film)**  $\nu_{\max}$  3447, 2953, 2362, 1468, 1253, 1103 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31-7.38 (m, 5H), 6.02 (dd, *J* = 11.0, 17.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 17. Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 4.0, 5.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 5.1, 10.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 4.0, 10.5 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.9, 137.0, 128.9, 128.5, 128.3, 119.0, 118.4, 76.3, 74.0, 71.6, 66.9, 49.3, 26.2, 18.5, 17.2, -3.9, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub> 376.2308, trouvé 376.2302 (0.04 ppm).

**Diastéréoisomère minoritaire (27b) :** *R<sub>f</sub>* 0.19 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute :** C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si; **MM :** 375.58; **IR (film)**  $\nu_{\max}$  3424, 2953, 2247, 1468, 1253, 1103 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29-7.37 (m, 5H), 5.89 (dd, *J* = 11.0, 17.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.7 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (dd, *J* = 3.9, 5.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 3.9, 10.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 5.0, 10.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.8, 137.3, 128.8, 128.2,

128.1, 119.0, 118.4, 77.6; 73.7, 72.5, 68.2, 47.8, 26.2, 18.5, 16.8, -3.9, -4.7 ppm;  
**SMHR** calculé pour  $C_{21}H_{34}O_3N_1^{28}Si_1$  376.2308, trouvé 376.2302 (-0.2 ppm).

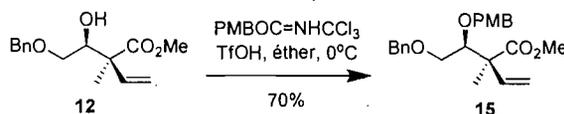
**(±)-(S)-2-((S)-2-(Benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2-methylbut-3-enal (56)**



À une solution de l'aldéhyde **20** (0.14 g, 0.42 mmol) dans le THF anhydre (4.1  $\mu\text{L}$ , 0.1 M) est ajouté le HF/pyridine (836  $\mu\text{L}$ , 0.84 mmol) sous atmosphère d'azote à  $0^\circ\text{C}$ . La température du mélange réactionnel est ensuite augmentée à la température ambiante puis la réaction est agitée au cours de la nuit. Une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  est par la suite ajoutée au mélange réactionnel. Après l'extraction de la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La molécule **56** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30:70  $\text{EtOAc}$ :Hexanes pour donner une huile incolore (56.6 mg, 58% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.23 (30:70  $\text{EtOAc}$ :Hexanes); **Formule brute** :  $C_{14}H_{18}O_3$ ; **MM** : 234.29; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3460, 2969, 1725, 1454  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.53 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 6.07 (dd,  $J = 10.9, 17.8$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08 (dd,  $J = 3.7, 7.4$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 3.7, 9.8$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 7.4, 9.8$  Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 1.21 (s, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.5, 137.8, 135.7, 128.7, 128.1, 128.0, 118.6, 74.0, 73.7, 70.9, 55.8, 15.2; **SMHR** calculé pour  $C_{14}H_{18}O_3^{23}Na_1$  257.1154, trouvé 257.1146 (-0.9 ppm).

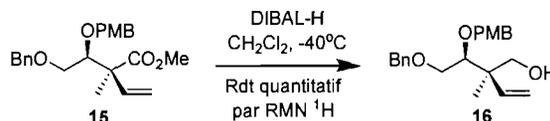
**(±)-(S)-Methyl 2-((S)-2-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-2-methylbut-3-enoate (15)**



À une solution de l'alcool **12** (2.03 g, 7.70 mmol) dans l'Et<sub>2</sub>O anhydre (77 mL, 0.1 M) est ajouté le 4-méthoxybenzyl-2,2,2-trichloroacétimidate (6.52 g, 23.08 mmol) suivi de l'acide triflique (3.4 μL, 0.039 mmol) sous atmosphère d'argon à 0°C. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'alcool (1h30 à 0°C) tel que déterminé par CCM. Par la suite, la triéthylamine (11 μL, 0.077 mmol) suivit d'une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutées au mélange puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec Et<sub>2</sub>O (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La molécule **15** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (2.09 g, 70% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.25 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>; **MM** : 384.47; **IR** (film) ν<sub>max</sub> 2995, 1734, 1456, 1249, 1117 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28-7.37 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.17 (dd, *J* = 10.8, 17.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 4.9, 5.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.56-3.57 (m, 2H), 1.32 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.1, 159.4, 138.9, 138.5, 131.2, 129.5, 128.7, 127.9, 115.4, 113.9, 82.6, 74.1, 73.6, 72.0, 55.6, 53.1, 52.3, 16.9 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub><sup>23</sup>Na<sub>1</sub> 407.1834, trouvé 407.1837 (1.9 ppm).

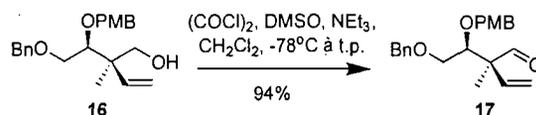
(±)-(R)-2-((S)-2-(Benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (16)



Voir protocole pour la synthèse de 19. La molécule 16 a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30:70 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (Rdt quantitatif par RMN <sup>1</sup>H).

**R<sub>f</sub>** 0.2 (30:70 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>; **MM** : 356.46; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3451, 2871, 1456, 1248, 1085 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29-7.36 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.95 (dd, *J* = 11.0, 17.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 1.1, 11.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 1.1, 17.8 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.7 (m, 4H), 3.47 (dd, *J* = 5.6, 10.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 5.6, 7.2 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.6, 140.8, 138.4, 130.8, 129.9, 128.8, 128.0, 127.9, 115.1, 114.1, 83.5, 73.7, 73.4, 72.1, 69.1, 55.6, 45.6, 19.0 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub><sup>23</sup>Na<sub>1</sub> 379.1885, trouvé 379.1887 (1.8 ppm).

(±)-(S)-2-((S)-2-(Benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-2-methylbut-3-enal (17)

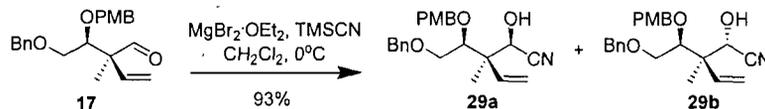


Voir protocole pour la synthèse de 20. La molécule 17 a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 15:85 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (1.02 g, 94 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.2 (15:85 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>; **MM** : 356.46; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  2866, 1726, 1455, 1249, 1090 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.50 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.07 (dd, *J* = 10.9, 17.8 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* =



(±)-(2*S*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile (**29b**) et (±)-(2*R*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)ethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile (**29a**)



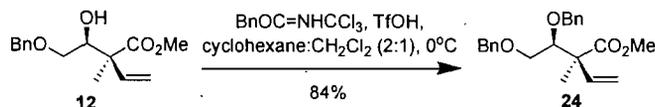
Voir protocole pour la synthèse de **27a**, **27b**. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut permet de déterminer le ratio de **29a**:**29b** de 8:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 25:75 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (47.9 mg, 93 % Rdt).

**Diastéréoisomère minoritaire (29b)** :  $R_f$  0.17 (25:75 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ ; **MM** : 381.46; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3421, 2914, 2244, 1456, 1248, 1073  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.39 (m, 5H), 7.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.01 (dd,  $J = 11.0, 17.6$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.38 (dd,  $J = 2.1, 8.8$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 3.3, 5.6$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (dd,  $J = 3.3, 10.8$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 5.7, 10.8$  Hz, 1H), 1.21 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 138.1, 136.2, 130.4, 129.8, 128.8, 128.2, 127.9, 119.2, 118.1, 114.4, 83.0, 73.8, 73.7, 71.9, 69.7, 55.6, 47.1, 17.5 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_1^{23}\text{Na}_1$  404.1838, trouvé 404.1827 (-1.2 ppm).

**Diastéréoisomère majoritaire (29a)** :  $R_f$  0.13 (25:75 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ ; **MM** : 381.46; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3431, 2922, 2246, 1456, 1248, 1089  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.39 (m, 5H), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.03 (dd,  $J = 11.0, 17.6$  Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J = 0.7, 11.0$  Hz, 1H), 5.27 (dd,  $J = 0.7, 17.6$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.84 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.57-3.68 (m, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 137.5, 137.0, 130.1, 130.0, 128.9, 128.4, 128.2, 118.8, 118.7, 114.2, 82.5,

74.0, 73.3, 70.1, 67.6, 55.6, 48.6, 17.4 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{23}H_{27}O_4N_1^{23}Na_1$  404.1838, trouvé 404.1826 (-1.5 ppm).

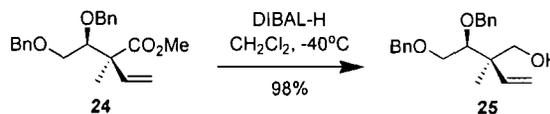
**(±)-(S)-Methyl 2-((S)-1,2-bis(benzyloxy)ethyl)-2-methylbut-3-enoate (24)**



À une solution de l'alcool **12** (0.32 g, 1.22 mmol) dans un mélange anhydre 2 : 1 cyclohexane :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.1 mL, 0.2 M) est ajouté le benzyl-2,2,2-trichloroacétimide (340  $\mu\text{L}$ , 1.83 mmol) suivi de l'acide triflique (11  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol) sous atmosphère d'argon à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel est agité au cours de la nuit. Par la suite, la triéthylamine (100  $\mu\text{L}$ , 0.61 mmol) suivit d'une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  sont ajoutées au mélange puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La molécule **24** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 15:85  $\text{EtOAc}$ :Hexanes pour donner une huile incolore (0.36 g, 84% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.28 (15:85  $\text{EtOAc}$ :Hexanes); **Formule brute** :  $C_{22}H_{26}O_4$ ; **MM** : 354.44; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  2949, 1734, 1454, 1254, 1117  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.37 (m, 10H), 6.20 (dd,  $J = 10.8, 17.6$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J = 4.7, 5.8$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (dd,  $J = 6.1, 6.1$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 4.6, 10.5$  Hz, 1H), 1.34 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0, 139.1, 138.8, 138.5, 128.7, 128.5, 127.93, 127.92, 127.87, 127.7, 115.4, 83.0, 74.4, 73.7, 72.0, 53.1, 52.3, 17.0 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{22}H_{27}O_4$  355.1909, trouvé 355.1912 (2.4 ppm).

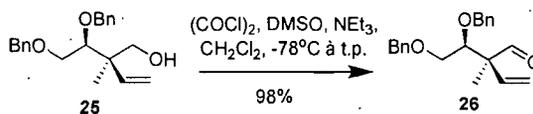
(±)-(R)-2-((S)-1,2-Bis(benzyloxy)ethyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (**25**)



Voir protocole pour la synthèse de **19**. La molécule **25** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 25:75 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (58.3 mg, 98 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.23 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>; **MM** : 326.43; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3443, 2870, 1453, 1091 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27-7.37 (m, 10H), 5.98 (dd, *J* = 11.0, 17.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 1.0, 11.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 1.1, 17.7 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.71 (dd, *J* = 5.9, 12.6 Hz, 1H), 3.59-3.63 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 7.3, 11.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 5.5, 11.0 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 2.0, 5.6, 7.3 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.8, 138.8, 138.6, 128.8, 128.7, 128.2, 128.06, 128.03, 127.96, 115.2, 83.9, 73.8, 73.8, 72.0, 69.0, 45.7, 19.0 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub><sup>23</sup>Na<sub>1</sub> 349.1780, trouvé 349.1781 (1.9 ppm).

(±)-(S)-2-((S)-1,2-Bis(benzyloxy)ethyl)-2-methylbut-3-enal (**26**)

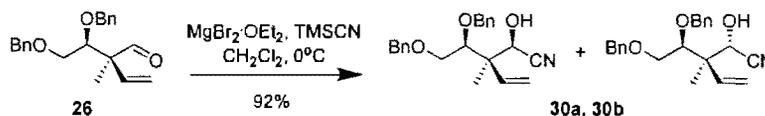


Voir protocole pour la synthèse de **20**. La molécule **26** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (1.82 g, 98 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.41 (30:70 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>; **MM** : 324.41; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3030, 2865, 1725, 1453, 1095 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.54 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 10H), 6.10 (dd, *J* = 10.9, 17.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.60-3.61 (m, 2H), 1.20 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.0, 138.5, 138.2, 136.7, 128.8, 128.6, 128.11, 128.07,

128.0, 117.9, 82.0, 73.8, 73.8, 70.6, 56.5, 15.6 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{21}H_{24}O_3^{23}Na_1$  347.1623, trouvé 347.1619 (0.4 ppm).

(±)-(2*R*, 3*R*)-3-((*S*)-1,2-Bis(benzyloxy)ethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile et (±)-(2*S*, 3*R*)-3-((*S*)-1,2-Bis(benzyloxy)ethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile (**30a**, **30b**)



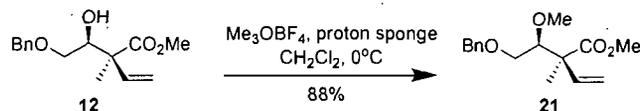
Voir protocole pour la synthèse de **27a**, **27b**. L'analyse RMN  $^1H$  du résidu brut permet de déterminer le ratio de **30a**:**30b** de 8:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (44.2 mg, 92 % Rdt).

**Diastéréoisomère minoritaire** :  $R_f$  0.18 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{22}H_{25}NO_3$ ; **MM** : 351.44; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3420, 3031, 2919, 2245, 1454 1071  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30-7.39 (m, 10H), 6.02 (dd,  $J = 11.0, 17.6$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 3.3, 5.6$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 3.3, 10.8$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 5.6, 10.8$  Hz, 1H), 1.22 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.0, 137.8, 136.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 128.0, 119.2, 118.2, 83.2, 74.1, 73.8, 71.8, 69.6, 47.2, 17.4 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{22}H_{25}O_3N_1^{23}Na_1$  374.1732, trouvé 374.1730 (0.9 ppm).

**Diastéréoisomère majoritaire** :  $R_f$  0.22 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{22}H_{25}NO_3$ ; **MM** : 351.44; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3419, 3031, 2921, 2244, 1454, 1094  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30-7.38 (m, 10H), 6.04 (dd,  $J = 11.0, 17.6$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), , 3.66-3.71 (m, 2H), 3.60 (dd,  $J = 4.0, 10.2$

Hz, 1H), 1.23 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0, 137.4, 137.1, 128.9, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 118.8, 118.7, 82.8, 74.0, 73.7, 70.0, 67.4, 48.7, 17.3 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_1^{23}\text{Na}_1$  374.1732, trouvé 374.1730 (0.8 ppm).

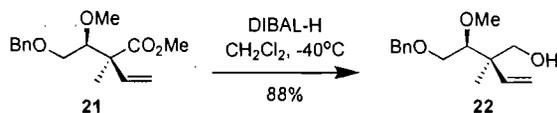
**(±)-(S)-Methyl 2-((S)-2-(benzyloxy)-1-methoxyethyl)-2-methylbut-3-enoate (21)**



À une solution de l'alcool **12** (0.74 g, 2.79 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (28 mL, 0.1 M) est ajouté le Proton Sponge® (1.79 g, 8.37 mmol) suivit du sel de Merweein,  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  (1.24 g, 8.37 mmol) sous atmosphère d'argon à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel est agité au cours de la nuit. Par la suite, une solution aqueuse HCl 1N est ajoutée au mélange puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La molécule **21** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 15:85  $\text{EtOAc}$ :Hexanes pour donner une huile incolore (0.68 g, 88% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.22 (10:90  $\text{EtOAc}$ :Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ; **MM** : 278.34; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3030, 2987, 1735, 1454, 1255, 1117  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.36 (m, 5H), 6.11 (dd,  $J = 10.8, 17.6$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 5.3, 5.3$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51-3.52 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0, 138.7, 138.5, 128.7, 127.93, 127.90, 115.4, 84.7, 73.7, 71.6, 60.5, 53.0, 52.4, 16.9 ppm. **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$  279.1596, trouvé 279.1597 (2.3 ppm).

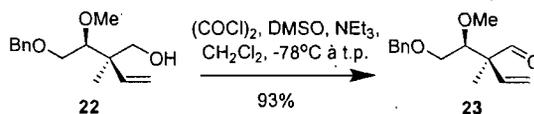
(±)-(R)-2-((S)-2-(Benzyloxy)-1-methoxyethyl)-2-methylbut-3-en-1-ol (22)



Voir protocole pour la synthèse de 19. La molécule 22 a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30:70 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.55 g, 88% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.25 (30:70 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>; **MM** : 250.33; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3441, 3030, 2970, 1454, 1098 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28-7.37 (m, 5H), 5.94 (dd, *J* = 11.0, 17.7 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 1.2, 11.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 1.2, 17.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.66 (dd, *J* = 3.7, 10.5 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.6, 10.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.34 (dd, *J* = 3.7, 5.6 Hz, 1H), 2.65-2.68 (m, 1H), 1.06 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.8, 138.3, 128.7, 128.0, 127.9, 115.1, 86.5, 73.7, 71.3, 69.1, 59.9, 45.6, 18.9 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> 251.1647, trouvé 251.1646 (1.6 ppm).

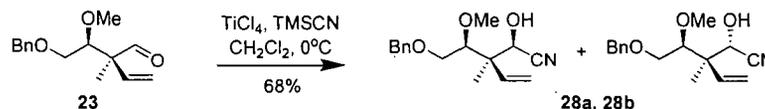
(±)-(S)-2-((S)-2-(Benzyloxy)-1-methoxyethyl)-2-methylbut-3-enal (23)



Voir protocole pour la synthèse de 20. La molécule 23 a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.52 g, 93 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.22 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>; **MM** : 248.32; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3030, 2982, 1726, 1454, 1102 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.55 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 6.06 (dd, *J* = 10.9, 17.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.60-3.62 (m, 1H), 3.55-3.56 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.8, 138.1, 136.6, 128.7, 128.0, 127.9, 117.7, 84.1, 73.7, 69.9, 59.9, 56.4, 15.5 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub><sup>23</sup>Na<sub>1</sub> 271.131, trouvé 271.1308 (1.3 ppm).

(±)-(2*R*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-methoxyethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile et (±)-(2*S*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-methoxyethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile (**28a**, **28b**)

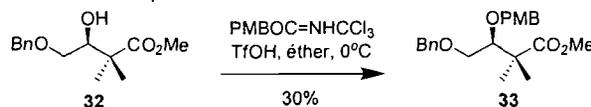


À une solution de l'aldéhyde **23** (50.4 mg, 0.20 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (2.0 mL, 0.1 M) est ajouté le TiCl<sub>4</sub> (223 µL, 0.22 mmol) sous atmosphère d'azote à 0°C. Le mélange réactionnel est agité durant 5 minutes puis le TMSCN (54 µL, 0.41 mmol) est ajouté. La réaction est agitée jusqu'à disparition complète de l'aldéhyde (30 minutes à 0°C) tel que déterminé par CCM. Par la suite, une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> est ajoutée au mélange puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec Et<sub>2</sub>O (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du résidu brut permet de déterminer le ratio de **28a:28b** de 1:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes a permis d'obtenir un mélange des deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (37.9 mg, 68 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.17 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; **MM** : 275.34; **IR** (film) ν<sub>max</sub> 3418, 3030, 2981, 2244, 1454, 1101 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.38 (m, 10H), 6.02 (dd, J = 10.9, 17.7 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 10.8, 17.8 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 2.3, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 3.4, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 4.7, 10.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 3H), 3.50 (dd, J = 5.5, 10.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H); **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.0, 137.4, 137.0, 136.2, 128.9, 128.8, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 119.2, 118.8, 118.6, 118.0, 85.6, 84.9, 73.9, 73.7, 71.1,

70.0, 69.5, 67.4, 59.6, 59.5, 48.6, 47.0, 17.7, 17.1; **SMHR** calculé pour  $C_{16}H_{21}O_3N_1^{23}Na_1$  298.1419, trouvé 298.1415 (0.4 ppm).

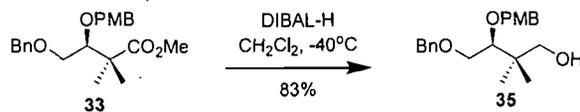
**(±)-(S)-Methyl 4-(benzyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylbutanoate (33)**



Voir protocole pour la synthèse de **15**. La molécule **33** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 15:85 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.79 g, 30 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.18 (15:85 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{21}H_{28}O_4$ ; **MM** : 372.45; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3030, 2980, 1732, 1465, 1248, 1089  $cm^{-1}$ ; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.32-7.41 (m, 5H), 7.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.81 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.99 (dd,  $J = 4.6, 6.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.66 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.1, 159.3, 138.5, 131.2, 129.4, 128.6, 127.8, 113.9, 82.4, 73.9, 73.6, 71.7, 55.4, 52.0, 46.5, 21.9, 20.9 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{22}H_{28}O_5^{23}Na_1$  395.1834, trouvé 395.1832 (0.7 ppm).

**(±)-(S)- 4-(Benzyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylbutan-1-ol (35)**

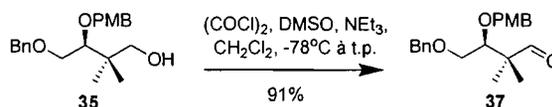


Voir protocole pour la synthèse de **19**. La molécule **35** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 25:75 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.60 g, 83 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.19 (25:75 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{22}H_{28}O_5$ ; **MM** : 344.44; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3439, 3031, 2956, 1456, 1248, 1085  $cm^{-1}$ ; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.33-7.41 (m, 5H), 7.29 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.77 (d,  $J =$

11.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.53 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (dd,  $J = 4.0, 10.4$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 5.1, 10.4$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 4.0, 5.1$  Hz, 1H), 3.43 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5, 138.2, 130.8, 129.8, 128.7, 127.9, 114.1, 84.7, 73.8, 73.3, 71.1, 70.9, 55.5, 39.1, 22.8, 21.1 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4^{23}\text{Na}_1$  367.1885, trouvé 367.1881 (0.3 ppm).

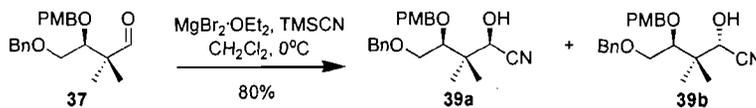
**(±)-(S)- 4-(Benzyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethylbutanal (37)**



Voir protocole pour la synthèse de **20**. La molécule **37** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.51 g, 91 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.20 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$ ; **MM** : 342.43; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  2868, 1725, 1464, 1248, 1091  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.54 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.70 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.50 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (dd,  $J = 4.8, 4.8$  Hz, 1H), 3.60-3.61 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.9, 159.5, 138.2, 130.7, 129.8, 128.7, 128.0, 114.0, 81.6, 73.8, 73.3, 70.0, 55.6, 49.8, 19.1, 18.7 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4^{23}\text{Na}_1$  365.1729, trouvé 365.1726 (0.7 ppm).

**(±)-(2R, 4S)- 5-(Benzyloxy)-2-hydroxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-dimethylpentanenitrile (39a) et (±)-(2S, 4S)- 5-(Benzyloxy)-2-hydroxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-dimethylpentanenitrile (39b)**



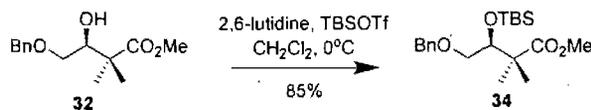
Voir protocole pour la synthèse de **27a**, **27b**. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut permet de déterminer le ratio de **39a:39b** de 10:1 et une purification par

chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (119.4 mg, 80 % Rdt).

**Diastéréoisomère majoritaire (39a) :**  $R_f$  0.2 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute :**  $C_{22}H_{27}NO_4$ ; **MM :** 369.45; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3423, 3032, 2968, 2243, 1466, 1249, 1078  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.32-7.39 (m, 5H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.63 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (dd,  $J = 5.2, 10.8$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 3.8, 10.8$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 3.8, 5.2$  Hz, 1H), 1.1 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.8, 137.1, 130.0, 129.0, 128.6, 128.3, 119.3, 114.2, 105.1, 82.8, 74.1, 73.1, 68.7, 55.6, 42.5, 22.1, 19.9 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{22}H_{27}O_4N_1^{23}Na_1$  392.1838, trouvé 392.1833 (0.10 ppm).

**Diastéréoisomère minoritaire (39b) :**  $R_f$  0.24 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute :**  $C_{22}H_{27}NO_4$ ; **MM :** 369.45; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3428, 3031, 2968, 2243, 1467, 1249, 1113  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31-7.40 (m, 5H), 7.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.82 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 3.1, 5.6$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J = 3.1, 10.6$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 5.6, 10.6$  Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.9, 138.0, 130.4, 129.8, 128.9, 128.2, 128.0, 119.5, 114.4, 84.1, 73.8, 73.7, 71.3, 71.0, 55.6, 41.2, 22.6, 19.4 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{22}H_{27}O_4N_1^{23}Na_1$  392.1838, trouvé 392.1833 (0.2 ppm).

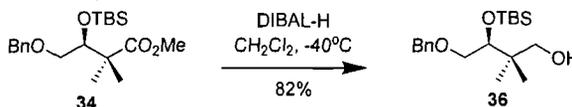
**(±)-(S)-Methyl 4-(benzyloxy)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethylbutanoate (34)**



Voir protocole pour la synthèse de **18**. La molécule **34** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (2.7 g, 85 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.32 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si; **MM** : 366.57; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3030, 2953, 1736, 1468, 1256, 1101 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27-7.36 (m, 5H), 4.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 5.1, 6.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 5.1, 9.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 6.1, 9.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.4, 138.4, 128.6, 128.0, 127.8, 75.7, 75.6, 72.8, 51.9, 46.9, 26.2, 22.9, 19.6, 18.5, -3.7, -4.8 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub> 367.2305, trouvé 367.2293 (-1.7 ppm).

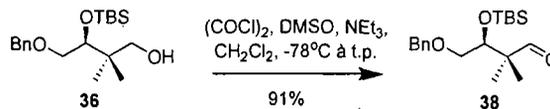
(±)-**(S)**-4-(Benzyloxy)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethylbutan-1-ol (**36**)



Voir protocole pour la synthèse de **19**. La molécule **36** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 25:75 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (2.1 g, 82 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.32 (25:75 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si; **MM** : 338.56; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3449, 3033, 2956, 1471, 1252, 1095 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28-7.37 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.67 (dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 4.6, 9.9 Hz, 1H), 3.40-3.47 (m, 3H), 3.13 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.0, 128.7, 128.1, 78.7, 73.8, 72.6, 70.1, 39.5, 26.2, 22.7, 22.5, 18.5, -3.8, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub> 339.2355, trouvé 339.2347 (-0.8 ppm).

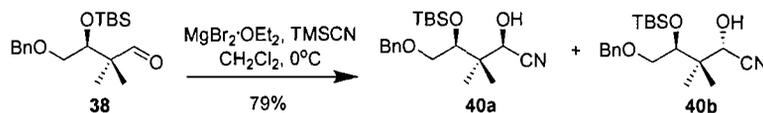
(±)-(S)-4-(Benzyloxy)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethylbutanal (**38**)



Voir protocole pour la synthèse de **20**. La molécule **38** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (1.85 g, 91 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.31 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ ; **MM** : 336.54; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 1727, 1468, 1254, 1104  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.59 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 4.47 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 5.0, 5.1$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 5.1, 9.5$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 5.0, 9.6$  Hz, 1H), 1.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.2, 138.1, 128.7, 128.03, 128.00, 75.7, 73.7, 72.0, 50.3, 26.2, 19.3, 18.5, 18.1, -3.8, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_3^{28}\text{Si}$ , 335.2042, trouvé 335.2033 (-1.2 ppm).

(±)-(2*S*, 4*S*)-5-(Benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-3,3-dimethylpentanenitrile (**40b**) et (±)-(2*R*, 4*S*)-5-(Benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-3,3-dimethylpentanenitrile (**40a**)



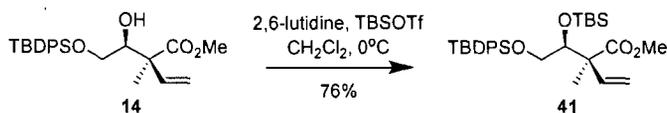
À une solution de l'aldéhyde **38** (44.0 mg, 0.13 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (1.3 mL, 0.1 M) est ajouté le  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{EtO}_2$  (0.17 g, 0.654 mmol) sous atmosphère d'azote à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel est agité durant 5 minutes puis le TMSCN (35  $\mu\text{L}$ , 0.26 mmol) est ajouté. La réaction est agitée jusqu'à disparition complète de l'aldéhyde (30 minutes à  $0^\circ\text{C}$ ) tel que déterminé par CCM. Par la suite, une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  est ajoutée au mélange puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du résidu

brut permet de déterminer le ratio de **40a:40b** de 11:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (36.9 mg, 79 % Rdt).

**Diastéréoisomère minoritaire (40b) :**  $R_f$  0.40 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute :**  $C_{20}H_{33}NO_3Si$ ; **MM :** 363.57; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3433, 3032, 2954, 2245, 1469, 1255, 1101  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.29-7.38 (m, 5H), 4.55 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 4.2, 4.2$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 4.0, 10.3$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 4.6, 10.3$  Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  137.6, 128.8, 128.3, 128.1, 119.2, 78.6, 73.8, 71.8, 70.0, 41.3, 26.2, 21.6, 21.3, 18.5, -3.9, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{20}H_{34}O_3N_1^{28}Si_1$  364.2308, trouvé 364.2302 (-0.2 ppm).

**Diastéréoisomère majoritaire (40a) :**  $R_f$  0.38 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute :**  $C_{20}H_{33}NO_3Si$ ; **MM :** 363.57; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3442, 3033, 2954, 2247, 1469, 1255, 1102  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31-7.39 (m, 5H), 4.78 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.47 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 3.3, 6.0$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 6.0, 10.5$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 3.3, 10.5$  Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  136.7, 129.0, 128.7, 128.4, 119.6, 76.4, 74.1, 70.9, 67.9, 43.1, 26.1, 21.7, 21.1, 18.4, -3.9, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{20}H_{34}O_3N_1^{28}Si_1$  364.2308, trouvé 364.2298 (-1.3 ppm).

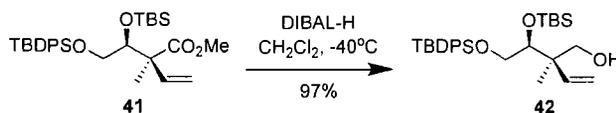
**(±)-(S)-Methyl 2-((S)-2,2,3,3,9,9-hexamethyl-8,8-diphenyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-yl)-2-methylbut-3-enoate (41)**



Voir protocole pour la synthèse de **18**. La molécule **41** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 5:95 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (1.02 g, 76 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** : 0.35 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>; **MM** : 526.85; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3051, 2953, 1737, 1468, 1252, 1109 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.64-7.67 (m, 4H), 7.37-7.44 (m, 6H), 6.09 (dd, *J* = 10.8, 17.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 0.8, 10.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 0.8, 17.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.08 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.3, 139.4, 136.05, 135.99, 133.6, 133.5, 130.05, 130.03, 128.0, 115.1, 77.8, 66.6, 53.9, 52.2, 27.2, 26.1, 19.5, 18.4, 16.5, -3.7, -4.8 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub><sup>23</sup>Na<sub>1</sub><sup>28</sup>Si<sub>2</sub>: 549.2832, trouvé 549.2830 (0.5 ppm).

(±)-**(R)-2-((S)-2,2,3,3,9,9-Hexaméthyl-8,8-diphényl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-yl)-2-méthylbut-3-en-1-ol (42)**

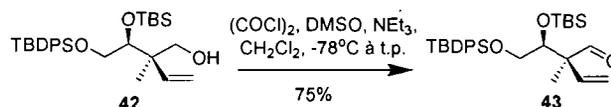


Voir protocole pour la synthèse de **19**. La molécule **42** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 5:95 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.73 g, 97 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** : 0.24 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>; **MM** : 498.84; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3454, 3051, 2955, 1469, 1253, 1111 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65-7.67 (m, 4H), 7.37-7.45 (m, 6H), 5.85 (dd, *J* = 11.0, 17.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 1.3, 11.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 1.3, 17.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 5.5, 10.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 4.2, 5.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 6.4, 10.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 4.0, 10.8 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 6.1, 10.9 Hz, 1H), 2.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.10 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.9, 136.13, 136.06, 133.3, 133.2, 130.2, 128.09, 128.06, 114.7, 79.3, 68.5, 66.7,

46.4, 27.2, 26.2, 19.4, 18.4, -3.8, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{29}H_{47}O_3^{28}Si_2$ : 499.3064, trouvé 499.3062 (0.7 ppm).

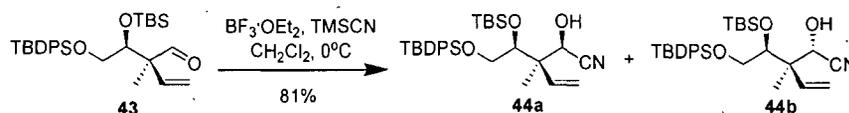
**(±)-(S)-2-((S)-2,2,3,3,9,9-Hexaméthyl-8,8-diphényl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-yl)-2-méthylbut-3-énal (43)**



Voir protocole pour la synthèse de **20**. La molécule **43** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 5:95 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.53 g, 75 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** : 0.30 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{29}H_{44}O_3Si_2$ ; **MM** : 496.83; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3072, 2955, 1727, 1470, 1255, 1109  $cm^{-1}$ ; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.68 (s, 1H), 3.63-7.68 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 6H), 6.06 (dd,  $J = 10.9, 17.6$  Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J = 0.7, 11.0$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 0.7, 17.8$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 4.5, 6.5$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 6.6, 10.8$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 4.5, 10.8$  Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.15 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  201.9, 137.5, 136.04, 136.00, 133.21, 133.14, 130.16, 130.15, 128.09, 128.08, 117.3, 76.9, 65.7, 57.1, 27.1, 26.1, 19.4, 18.4, 14.6, -3.9, -4.7 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{29}H_{44}O_3^{28}Si_2^{23}Na_1$ : 519.2727, trouvé 519.2724 (0.5 ppm).

**(±)-(2R, 3R)-3-((S)-2,2,3,3,9,9-Hexaméthyl-8,8-diphényl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-yl)-2-hydroxy-3-méthylpent-4-énitrile (44a)** et **(±)-(2S, 3R)-3-((S)-2,2,3,3,9,9-Hexaméthyl-8,8-diphényl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-yl)-2-hydroxy-3-méthylpent-4-énitrile (44b)**



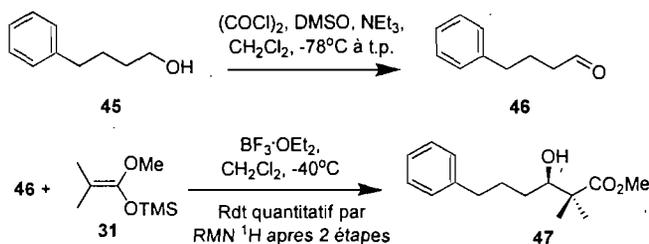
À une solution de l'aldéhyde **43** (0.17 g, 0.35 mmol) dans le  $CH_2Cl_2$  anhydre (3.5 mL, 0.1 M) est ajouté le  $BF_3 \cdot EtO_2$  (65  $\mu L$ , 0.52 mmol) sous atmosphère d'azote à  $0^\circ C$ . Le mélange réactionnel est agité durant 5 minutes puis le TMSCN (92  $\mu L$ ,

0.69 mmol) est ajouté. La réaction est agitée jusqu'à disparition complète de l'aldéhyde (1h à 0°C) tel que déterminé par CCM. Par la suite, une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> est ajoutée au mélange puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec Et<sub>2</sub>O (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du résidu brut permet de déterminer le ratio de **44a:44b** de 1:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 25:75 *i*Pr<sub>2</sub>O:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (0.15 g, 81% Rdt).

**Diastéréoisomère 44a** : **R<sub>f</sub>** : 0.29 (25:75 *i*Pr<sub>2</sub>O:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>; **MM** : 523.85; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3448, 3072, 2954, 2249, 1469, 1255, 1112 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66-7.70 (m, 4H), 7.40-7.49 (m, 6H), 5.98 (dd, *J* = 10.9, 17.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 0.7, 11.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 0.7, 17.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 3.6, 6.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 6.9, 11.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 3.6, 11.3 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.25 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.6, 136.10, 136.08, 132.34, 132.29, 130.54, 130.50, 128.31, 128.28, 119.0, 118.2, 76.9, 67.3, 65.8, 49.6, 27.2, 26.1, 19.4, 18.4, 15.5, -4.0, -4.8 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub><sup>28</sup>Si<sub>2</sub>N<sub>1</sub>: 524.3016, trouvé 524.3011 (0.07 ppm).

**Diastéréoisomère 44b** : **R<sub>f</sub>** : 0.21 (25:75 *i*Pr<sub>2</sub>O:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>; **MM** : 523.85; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3423, 2931, 2247, 1468, 1255, 1111 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.64-7.65 (m, 4H), 7.38-7.47 (m, 6H), 5.83 (dd, *J* = 11.0, 17.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 0.5, 11.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 0.6, 17.6 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 4.0, 5.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 5.4, 11.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 3.9, 11.4 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.09 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.2, 136.1, 136.0, 133.0, 132.9, 130.33, 130.32, 128.2, 128.1, 119.1, 118.6, 78.6, 68.4, 66.1, 48.1, 27.2, 26.1, 19.4, 18.4, 16.4, -4.0, -4.8 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub><sup>28</sup>Si<sub>2</sub>N<sub>1</sub>: 524.3016, trouvé 524.3007 (-0.8 ppm).

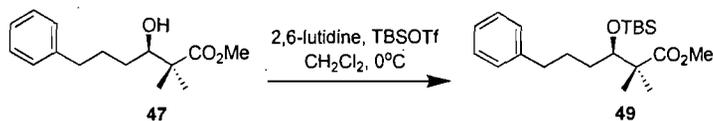
(±)-(*R*)-Methyl 3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylhexanoate (**47**)



À une solution de l'aldéhyde **46** (16 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (160 mL, 0.1 M) est ajouté le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3 mL, 24 mmol) suivi de l'énolate **31** (6.5 mL, 32 mmol) sous atmosphère d'argon à  $-40^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'aldéhyde (1h à  $-40^\circ\text{C}$ ) tel que déterminé par CCM. Par la suite, une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  est ajoutée au mélange. La température réactionnelle est alors augmentée jusqu'à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La molécule **47** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 25:75  $\text{EtOAc}$ :Hexanes pour donner une huile incolore (Rdt quantitatif par RMN  $^1\text{H}$  après 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** 0.25 (25:75  $\text{EtOAc}$ :Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ; **MM** : 250.33; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3496, 3026, 2946, 1729, 1456, 1272  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16-7.29 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (ddd,  $J = 2.0, 6.9, 10.6$  Hz, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.40 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.30-1.37 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.6, 142.7, 128.7, 128.6, 126.0, 76.8, 52.3, 47.5, 36.0, 31.5, 28.7, 22.7, 20.7 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3^{23}\text{Na}_1$  273.1467, trouvé 273.1458 (-1.1 ppm).

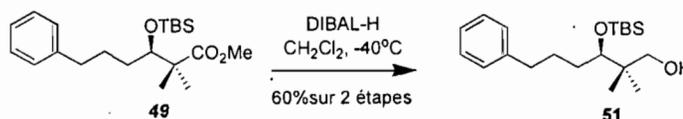
(±)-(*R*)-Methyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethyl-6-phenylhexanoate (**49**)



Voir protocole pour la synthèse de **18**.

**R<sub>f</sub>** 0.25 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si; **MM** : 364.59; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3027, 2952, 1735, 1468, 1259, 1096 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.21-7.34 (m, 5H), 3.99 (dd, *J* = 4.2, 6.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.8, 142.4, 128.6, 128.5, 126.0, 77.1, 51.8, 48.6, 36.4, 33.9, 29.0, 26.3, 22.4, 20.2, 18.5, -3.4, -4.0 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub> 365.2512, trouvé 365.2508 (0.4 ppm).

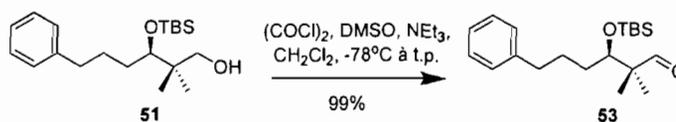
(±)-**(R)**-3-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-diméthyl-6-phénylhexan-1-ol (**51**)



Voir protocole pour la synthèse de **19**. La molécule **51** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.7 g, 60 % Rdt après 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** 0.2 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Si; **MM** : 336.58; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3443, 3027, 2928, 1472, 1255, 1090 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.19-7.32 (m, 5H), 3.73 (dd, *J* = 2.8, 10.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 4.1, 5.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 7.7, 10.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 2.7, 7.4, 1H), 2.58-2.68 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 1H) 1.62-1.79 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.5, 128.7, 128.6, 126.1, 81.1, 70.6, 39.1, 36.7, 33.5, 29.6, 26.4, 24.1, 22.1, 18.5, -3.5, -3.9 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub> 337.2563, trouvé 337.2561 (1.0 ppm).

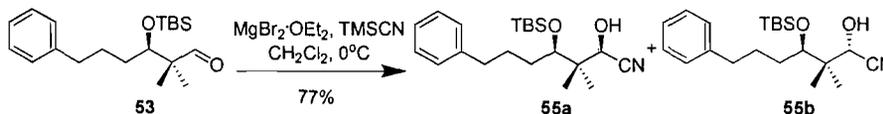
(±)-**(R)**-3-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-diméthyl-6-phénylhexanal (**53**)



Voir protocole pour la synthèse de **20**. La molécule **53** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 5:95 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.69 g, 99 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.21 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si; **MM** : 334.57; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3027, 2954, 1728, 1468, 1256, 1100 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.64 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H), 3.80-3.82 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.48-1.68 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.9, 142.2, 128.7, 128.6, 126.1, 76.9, 51.6, 36.5, 33.5, 28.4, 26.2, 19.8, 18.5, 18.1, -3.4, -4.0 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub><sup>28</sup>Si<sub>1</sub> 333.2250, trouvé 333.2248 (1.2 ppm).

(±)-(2*R*, 4*R*)-4-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-3,3-diméthyl-7-phenylheptanenitrile (**55a**) et (±)-(2*S*, 4*R*)-4-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-3,3-diméthyl-7-phenylheptanenitrile (**55b**)



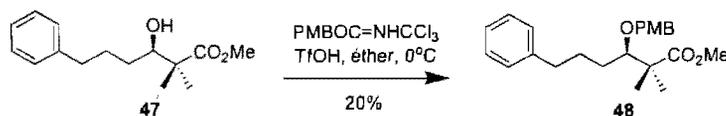
Voir protocole pour la synthèse de **27a**, **27b**. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du résidu brut permet de déterminer le ratio de **55a:55b** de 2.5:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 15:85 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (59.1 mg, 77 % Rdt).

**Diastéréoisomère minoritaire (55b)** : **R<sub>f</sub>** 0.34 (15:85 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Si; **MM** : 361.59; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3435, 3027, 2953, 2245, 1469, 1256, 1096 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.15-7.30 (m, 5H), 4.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 4.2, 5.3 Hz, 1H), 2.55-2.66 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.9, 128.8, 128.7, 126.4, 119.2, 80.5, 69.8, 41.9, 36.5, 33.3, 29.6, 26.3, 21.8, 20.9, 18.5, -

3.6, -4.0 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{21}H_{36}O_2N_1^{28}Si_1$  362.2515, trouvé 362.2513 (0.9 ppm).

**Diastéréoisomère majoritaire (55a)** :  $R_f$  0.28 (15:85 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{21}H_{35}NO_2Si$ ; **MM** : 361.59; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3446, 3027, 2953, 2246, 1468, 1256, 1097  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.16-7.30 (m, 5H), 4.40 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 3.5, 5.7$  Hz, 1H), 3.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.55-2.67 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  142.2, 128.7, 126.2, 119.5, 80.0, 69.4, 42.9, 36.5, 33.8, 30.0, 26.3, 22.2, 19.2, 18.6, -3.4, -4.0 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{21}H_{36}O_2N_1^{28}Si_1$  362.2515, trouvé 362.2513 (0.8 ppm).

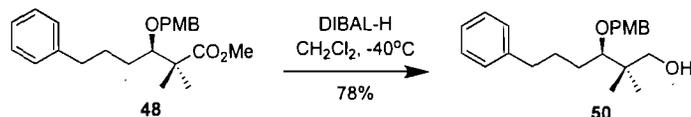
**(±)-(R)-Methyl 3-(4-methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-6-phenylhexanoate (48)**



Voir protocole pour la synthèse de **15**. La molécule **48** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.38 g, 20 % Rdt).

$R_f$  0.17 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{23}H_{30}O_4$ ; **MM** : 370.48; **IR** (film)  $\nu_{max}$  2947, 1732, 1464, 1251, 1086  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.16-7.30 (m, 5H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.53 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (dd,  $J = 2.6, 9.1$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.60-2.63 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.54-1.70 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  178.0, 159.4, 142.6, 131.3, 129.4, 128.7, 128.6, 126.1, 114.0, 84.6, 74.9, 55.6, 52.1, 48.2, 36.4, 31.7, 29.3, 21.5, 21.3 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{23}H_{30}O_4^{23}Na_1$  393.2042, trouvé 393.2042 (1.4 ppm).

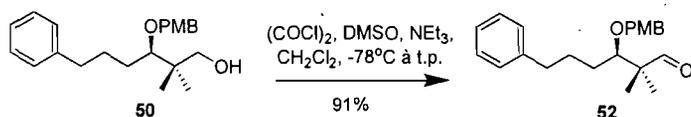
(±)-(R)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-6-phenylhexan-1-ol (**50**)



Voir protocole pour la synthèse de **19**. La molécule **50** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.17 g, 78 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.2 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>; **MM** : 342.47; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3439, 3026, 2949, 1462, 1248, 1083 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.18-7.31 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.29-3.32 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.64-2.67 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.85 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.6, 142.6, 130.8, 129.7, 128.71, 128.67, 126.1, 114.2, 87.5, 74.6, 71.0, 55.6, 40.0, 36.6, 31.2, 29.7, 23.6, 21.1 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub><sup>23</sup>Na<sub>1</sub> 365.2093, trouvé 365.2080 (-2.1 ppm).

(±)-(R)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-6-phenylhexanal (**52**)

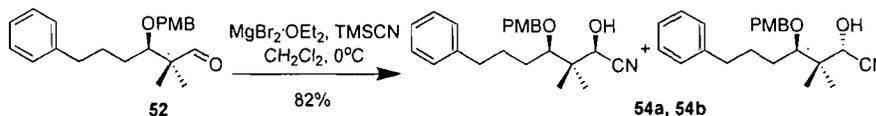


Voir protocole pour la synthèse de **20**. La molécule **52** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.15 g, 91 % Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.32 (15:85 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>; **MM** : 340.46; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3026, 2941, 1726, 1463, 1248, 1088 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.60 (s, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 3.7, 7.8 Hz, 1H), 2.61-2.64 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.51-1.71 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.6, 159.6, 142.4, 130.8, 129.6,

128.71, 128.70, 126.2, 114.1, 83.5, 74.3, 55.6, 51.6, 36.5, 31.2, 29.1, 19.7, 18.2 ppm;  
**SMHR** calculé pour  $C_{22}H_{29}O_3$  341.2117, trouvé 341.2111 (0.04 ppm).

(±)-(2*S*, 4*R*)-2-Hydroxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-diméthyl-7-phenylheptanenitrile et (±)-(2*R*, 4*R*)-2-Hydroxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-3,3-diméthyl-7-phenylheptanenitrile (**54a**, **54b**)



Voir protocole pour la synthèse de **27a**, **27b**. L'analyse RMN  $^1H$  du résidu brut permet de déterminer le ratio de **54a:54b** de 2:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (22.5 mg, 82 % Rdt).

**Diastéréoisomère majoritaire** :  $R_f$  0.27 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{23}H_{29}NO_3$ ; **MM** : 367.48; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3430, 3026, 2937, 2242, 1465, 1249, 1071  $cm^{-1}$ ; **RMN**  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.18-7.32 (m, 5H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.59 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (dd,  $J = 4.0, 6.5$  Hz, 1H), 2.66-2.69 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.60-1.81 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.9, 142.0, 130.2, 129.5, 128.8, 128.7, 126.4, 119.6, 114.4, 86.4, 74.1, 71.4, 55.6, 42.2, 36.5, 31.0, 29.9, 22.7, 19.4 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{23}H_{30}O_3N_1$  368.2226, trouvé 368.2220 (-0.1 ppm).

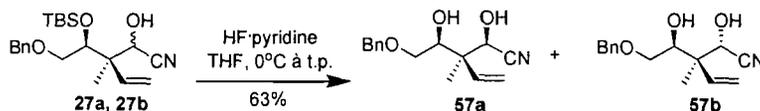
**Diastéréoisomère minoritaire** :  $R_f$  0.22 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{23}H_{29}NO_3$ ; **MM** : 367.48; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3435, 3026, 2942, 2243, 1465, 1249, 1086  $cm^{-1}$ ; **RMN**  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.18-7.32 (m, 5H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.58 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.38-3.40 (m, 1H), 2.65-2.68 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.8, 142.2, 129.9, 128.8, 128.7, 126.3, 119.3, 114.3,

86.6, 74.1, 70.1, 55.6, 42.8, 36.5, 31.2, 30.1, 22.4, 18.2 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{23}H_{30}O_3N_1$  368.2226, trouvé 368.2222 (0.4 ppm).

Une analyse élémentaire a été effectuée après la préparation du réactif de cyanation  $Et_4NAg(CN)_2$  employé au chapitre 2, Tableau 14. **Analyse** calculée pour  $C_{10}H_{20}AgN_3$  : C, 41.39; H, 6.95; N, 14.48. Trouvée : C, 41.44; H, 6.93; N, 14.53.

### Chapitre 3

(±)-(2*S*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile (**57b**) et (±)-(2*R*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(Benzyloxy)-1-hydroxyethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enitrile (**57a**)



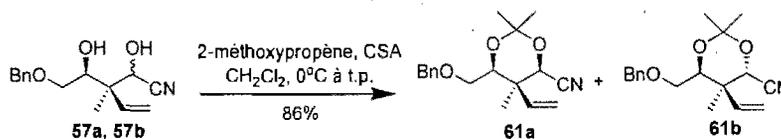
À une solution des cyanhydrines **27a** et **27b** (29.2 mg, 0.078 mmol) dans le THF anhydre (777  $\mu\text{L}$ , 0.1 M) est ajouté le HF/pyridine (155  $\mu\text{L}$ , 0.16 mmol) sous atmosphère d'azote à 0°C. La température du mélange réactionnel est ensuite augmentée à la température ambiante puis la réaction est agitée au cours de la nuit. Une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  est ajoutée au mélange réactionnel. Après l'extraction de la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 35:65 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les diastéréoisomères **57a** et **57b** sous forme d'une huile incolore (12.7 mg, 63% Rdt).

**Diastéréoisomère 57b** :  $R_f$  0.29 (50:50 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{15}H_{19}NO_3$ ; **MM** : 261.32; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3423, 3030, 2980, 2246, 1453, 1281, 1111  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.39 (m, 5H), 6.15 (dd,  $J = 11.0, 17.7$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.25 (dd,  $J = 0.6, 17.7$  Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 2.7, 9.1$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 3.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 9.3, 9.3$  Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.15 (s, 3H) ppm; **RMN**

$^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6, 135.9, 128.9, 128.4, 128.1, 118.9, 118.1, 74.8, 73.9, 70.8, 70.5, 45.6, 16.9 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_1^{23}\text{Na}_1$  284.1263, trouvé 284.1260 (0.9 ppm).

**Diastéréoisomère 57a** :  $R_f$  0.33 (50:50 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; **MM** : 261.32; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3428, 3031, 2080, 2246, 1454, 1109  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.39 (m, 5H), 6.11 (dd,  $J = 11.0, 17.7$  Hz, 1H), 5.43 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.3 (dd,  $J = 0.6, 17.7$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.97 (ddd,  $J = 2.3, 3.8, 8.1$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 3.8, 9.6$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 8.1, 9.6$  Hz, 1H), 2.76 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.17 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.4, 135.8, 129.0, 128.5, 128.2, 119.4, 118.3, 75.2, 74.0, 70.6, 68.6, 47.1, 16.3 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_1$  262.1443, trouvé 262.1438 (0.3 ppm).

(±)-(4*S*, 5*R*, 6*S*)-6-(Benzyloxyméthyl)-2,2,5-triméthyl-5-vinyl-1,3-dioxane-4-carbonitrile (**61b**) et (±)-(4*R*, 5*R*, 6*S*)-6-(Benzyloxyméthyl)-2,2,5-triméthyl-5-vinyl-1,3-dioxane-4-carbonitrile (**61a**)

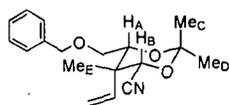


À une solution des diols **57a** et **57b** (14.7 mg, 0.056 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (562  $\mu\text{L}$ , 0.1 M) est ajouté le 2-méthoxypropène (22  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) suivit du CSA (3.0 mg, 0.011 mmol) sous atmosphère d'azote à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel est agité durant 15 minutes à  $0^\circ\text{C}$  puis 45 minutes à température ambiante. Une solution aqueuse de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  est par la suite ajoutée au mélange réactionnel. Après l'extraction de la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20:80 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les diastéréoisomères **61a** et **61b** sous forme d'une huile incolore (14.6 mg, 86% Rdt).

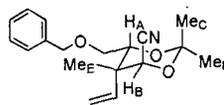
**Diastéréoisomère 61b** :  $R_f$  0.32 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{18}H_{23}NO_3$ ; **MM** : 301.38; **IR** (film)  $\nu_{max}$  2992, 1454, 1099  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27-7.36 (m, 5H), 6.08 (dd,  $J = 10.9, 17.6$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.04 (dd,  $J = 3.7, 6.9$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 3.7, 10.8$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 7.0, 10.8$  Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.3, 136.8, 128.7, 128.0, 127.9, 117.5, 102.6, 74.7, 73.7, 70.0, 68.6, 42.3, 27.6, 22.6, 18.0 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{18}H_{24}O_3N_1$  302.1756, trouvé 302.1751 (0.1 ppm).

**Diastéréoisomère 61a** :  $R_f$  0.21 (20:80 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{18}H_{23}NO_3$ ; **MM** : 301.38; **IR** (film)  $\nu_{max}$  2995, 2251, 1455, 1101  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27-7.36 (m, 5H), 6.26 (dd,  $J = 11.0, 17.8$  Hz, 1H), 5.42 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.56 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 3.7, 6.2$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 3.6, 10.8$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 6.3, 10.8$  Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.11 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.3, 134.2, 128.8, 128.1, 128.0, 118.9, 116.0, 100.9, 76.6, 73.8, 70.8, 70.6, 41.1, 29.7, 19.0, 17.1 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{18}H_{23}O_3N_1^{23}Na_1$  324.1576, trouvé 324.1572 (0.5 ppm).

Effets nOe obtenus à partir des acétonides **61a** et **61b**.



2,4 - *syn*, **61a**

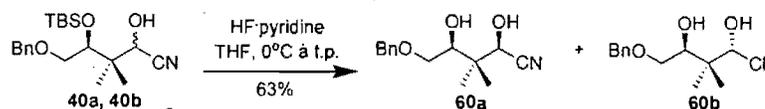


2,4 - *anti*, **61b**

Proton irradié	Corrélation (%)	Proton irradié	Corrélation (%)
A	B (3.7), C (3.8), E (2.2)	A	B (0), C (3.2), E (3.5)
B	A (4.9), C (3.4), E (1.9)	B	A (0), D (1)
C	A (0.8), B (1)	C	A (1.6), D (1.5)
D	-	D	C (2.6), B (0.9)
E	A (1.3), B (1.3)	E	A (0.9), B (0.3)

(±)-(2*S*, 4*S*)- 5-(Benzyloxy)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylpentanenitrile (60b)

(±)-(2*R*, 4*S*)- 5-(Benzyloxy)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylpentanenitrile (60a)

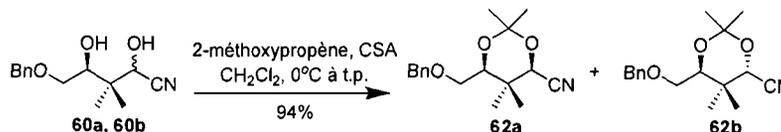


Voir protocole pour la synthèse de **57a**, **57b**. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 40:60 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les diastéréoisomères **60a** et **60b** sous forme d'une huile incolore (23.1 mg, 63 % Rdt).

**Diastéréoisomère 60b** :  $R_f$  0.30 (40:60 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; **MM** : 249.31; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3414, 3031, 2968, 2245, 1109  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.39 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 4.54 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.17 (dt,  $J = 2.5, 8.8$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 2.8, 9.3$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 9.1, 9.3$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6, 129.0, 128.5, 128.1, 119.2, 75.7, 73.9, 72.2, 70.5, 39.7, 22.1, 18.6 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_1^{23}\text{Na}_1$  272.126, trouvé 272.126 (0.80 ppm).

**Diastéréoisomère 60a** :  $R_f$  0.32 (40:60 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; **MM** : 249.31; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3440, 3032, 2973, 2244, 1113  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.40 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 4.50 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.82 (dt,  $J = 2.8, 7.6$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 3.4, 9.5$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 8.0, 9.5$  Hz, 1H), 2.88 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.3, 129.0, 128.6, 128.2, 118.9, 76.8, 74.1, 70.4, 70.3, 40.7, 22.2, 17.5 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_1$  250.1443, trouvé 250.1439 (0.5 ppm).

(±)-(4*S*, 6*S*)- 6-(Benzyloxyméthyl)-2,2,5,5-tétraméthyl-1,3-dioxane-4-carbonitrile (62b) et (±)-(4*R*, 6*S*)- 6-(Benzyloxyméthyl)-2,2,5,5-tétraméthyl-1,3-dioxane-4-carbonitrile (62a)



Voir protocole pour la synthèse de 61a, 61b. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les diastéréoisomères 62a et 62b sous forme d'une huile incolore (25.3 mg, 94 % Rdt).

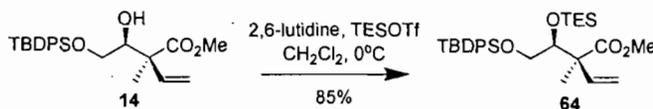
**Diastéréoisomère 62b** :  $R_f$  0.16 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{17}H_{23}NO_3$ ; **MM** : 289.37; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3030, 2966, 2250  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.28-7.37 (m, 5H), 4.61 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.02 (dd,  $J = 3.8, 6.8$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 3.8, 10.6$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 6.8, 10.6$  Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.3, 128.8, 128.1, 127.9, 118.1, 102.2, 74.1, 73.8, 70.3, 69.5, 36.2, 28.2, 22.5, 22.3, 19.5 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{17}H_{23}O_3N_1^{23}Na_1$  312.1576, trouvé 312.1572 (0.7 ppm).

**Diastéréoisomère 62a** :  $R_f$  0.11 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{17}H_{23}NO_3$ ; **MM** : 289.37; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3031, 2992, 2251  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.28-7.37 (m, 5H), 4.60 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.81 (dd,  $J = 3.3, 6.5$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 3.3, 10.6$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 6.5, 10.6$  Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.2, 128.8, 128.1, 128.0, 116.4, 100.7, 76.8, 73.8, 70.9, 70.1, 35.3, 29.7, 21.3, 19.0, 15.2 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{17}H_{23}O_3N_1^{23}Na_1$  312.1576, trouvé 312.1573 (0.8 ppm).

Effets nOe obtenus à partir des acétonides **62a** et **62b**.

2,4 - syn, <b>62a</b>		2,4 - anti, <b>62b</b>	
Proton irradié	Corrélation (%)	Proton irradié	Corrélation (%)
A	B (3.4), C (3.2), E (1.7)	A	B (0.2), C (3.6), E (2.2)
B	A (4.4), C (3.3), E (2.0)	B	A (0), D (1.5), C (1.3), F (2.5)

(±)-(*S*)-Methyl 2-((*S*)-3,3-diethyl-9,9-dimethyl-8,8-diphenyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan-5-yl)-2-methylbut-3-enoate (**64**)



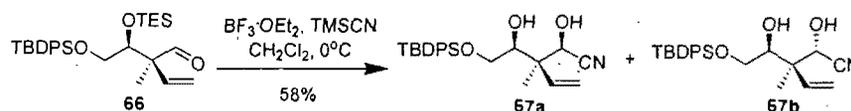
À une solution de l'alcool **14** (0.35 g, 0.84 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (8.4 mL, 0.1 M) a été ajouté la 2,6-lutidine (126 µL, 1.09 mmol) suivit du TESOTf (208 µL, 0.92 mmol) sous atmosphère d'azote à 0°C. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à disparition complète de l'alcool (1h à 0°C) tel que déterminé par CCM. Par la suite, une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée au mélange puis la température réactionnelle est augmentée à la température ambiante. Après l'extraction de la phase aqueuse avec Et<sub>2</sub>O (3x), les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La molécule **64** a été purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes pour donner une huile incolore (0.38 g, 85% Rdt).

**R<sub>f</sub>** 0.5 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** : C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>; **MM** : 526.85; **IR** (film) ν<sub>max</sub> 3050, 2954, 1737, 1462, 1245, 1109 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65-7.67 (m, 4H), 7.37-7.44 (m, 6H), 6.11 (dd, *J* = 10.8, 17.7 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 5.6, 10.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 5.6, 10.9 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.53 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.3, 139.3, 136.03, 135.98, 133.6, 133.5, 130.02, 129.99, 128.00, 127.98,



$R_f$  0.28 (5:95 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{29}H_{44}O_3Si_2$ ; **MM** : 496.83; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3072, 2957, 1728, 1468, 1240, 1112  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.66 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 4H), 7.39-7.46 (m, 6H), 6.07 (dd,  $J = 10.9, 17.8$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 4.7, 6.6$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 6.6, 10.7$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 4.7, 10.7$  Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.85 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.49 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  201.9, 137.4, 136.03, 136.00, 133.24, 133.17, 130.1, 128.1, 117.3, 76.9, 65.8, 57.1, 27.1, 19.4, 14.5, 7.1, 5.2 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{29}H_{45}O_3^{28}Si_2$  497.2907, trouvé 497.2898 (-0.7 ppm).

(±)-(2*S*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxyethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enenitrile (**67b**) et (±)-(2*R*, 3*R*)-3-((*S*)-2-(*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxyethyl)-2-hydroxy-3-methylpent-4-enenitrile (**67a**)



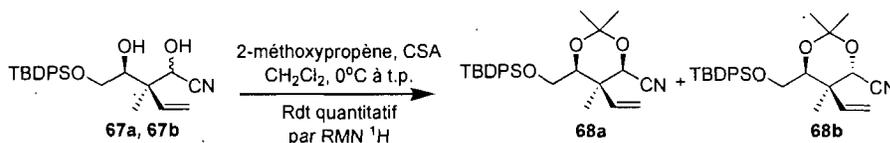
Voir protocole pour la synthèse de **44a**, **44b**. L'analyse RMN  $^1H$  du résidu brut permet de déterminer le ratio de **67a**:**67b** de 2:1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 25:75 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les deux diastéréoisomères sous forme d'une huile incolore (33.1 mg, 58 % Rdt).

**Diastéréoisomère majoritaire (67b)**:  $R_f$  0.23 (25:75 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{24}H_{31}NO_3Si_1$ ; **MM** : 409.59; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3437, 3072, 2933, 2247, 1468, 1264, 1110  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.63-7.64 (m, 4H), 7.40-7.48 (m, 6H), 6.09 (dd,  $J = 11.0, 17.7$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.09 (ddd,  $J = 8.9, 8.9, 8.9$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 3.3, 10.4$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 9.7, 9.7$  Hz, 1H), 3.19 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.98 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  135.81, 135.79, 135.6, 132.8, 132.7, 130.5, 130.4, 128.31, 128.28, 118.9, 118.0, 76.3, 70.9,

64.3, 45.2, 27.1, 19.5, 16.8 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{24}H_{31}O_3N_1^{23}Na_1^{28}Si_1$  432.1971, trouvé 432.1964 (-0.4 ppm).

**Diastéréoisomère minoritaire (67a) :**  $R_f$  0.27 (25:75 EtOAc:Hexanes); **Formule brute :**  $C_{24}H_{31}NO_3Si_1$ ; **MM :** 409.59; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3436, 3072, 2933; 2248, 1469, 1111  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.63-7.65 (m, 4H), 7.40-7.48 (m, 6H), 6.07 (dd,  $J = 11.0, 17.7$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.20 (dd,  $J = 0.6, 17.6$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.84 (ddd,  $J = 1.9, 3.8, 8.4$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 3.8, 10.5$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 8.5, 10.5$  Hz, 1H), 2.98 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.01 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  135.8, 135.4, 132.7, 130.5, 130.4, 128.31, 128.28, 119.3, 118.3, 76.7, 68.9, 64.4, 46.9, 27.1, 19.5, 16.0 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{24}H_{32}O_3N_1^{28}Si_1$  410.2151, trouvé 410.2147 (0.3 ppm).

(±)-(4*S*, 5*R*, 6*S*)-6-((*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2,5-trimethyl-5-vinyl-1,3-dioxane-4-carbonitrile (68b) et (±)-(4*R*, 5*R*, 6*S*)-6-((*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2,2,5-trimethyl-5-vinyl-1,3-dioxane-4-carbonitrile (68a)



Voir protocole pour la synthèse de **61a**, **61b**. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les diastéréoisomères **68a** sous forme d'un solide jaunâtre et **68b** sous forme d'une huile incolore (Rdt quantitatif par RMN  $^1H$ ).

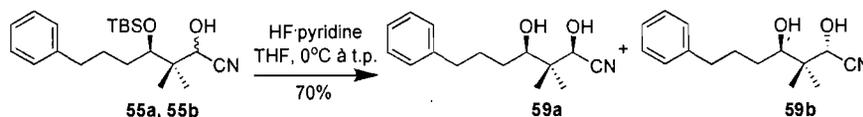
**Diastéréoisomère 68b :**  $R_f$  0.30 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute :**  $C_{27}H_{35}NO_3Si_1$ ; **MM :** 449.66; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3072, 2994, 1109  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.68-7.69 (m, 4H), 7.39-7.46 (m, 6H), 6.01 (dd,  $J = 10.9, 17.6$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 9H) ppm;

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.7, 136.0, 133.7, 133.5, 130.2, 130.1, 128.1, 128.0, 117.5, 117.3, 102.4, 76.1, 68.6, 63.7, 42.0, 27.5, 27.1, 22.5, 19.5, 17.8 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{N}_1^{28}\text{Si}_1$  450.2464, trouvé 450.2451 (-1.8 ppm).

**Diastéréoisomère 68a** :  $P_f$ : 118.3 °C;  $R_f$  0.23 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$ ; **MM** : 449.66; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3072, 2995, 1109  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65-7.66 (m, 4H), 7.37-7.45 (m, 6H), 6.17 (dd,  $J = 11.0, 17.8$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.74 (dd,  $J = 4.0, 6.4$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 4.0, 11.3$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 6.5, 11.3$  Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.00 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.0, 135.9, 134.2, 133.8, 133.5, 130.11, 130.06, 128.01, 127.96, 119.0, 116.0, 100.7, 77.8, 70.6, 64.3, 40.9, 29.5, 27.1, 19.5, 18.8, 17.0 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{N}_1^{28}\text{Si}_1$  450.2464, trouvé 450.2451 (-1.8 ppm).

(±)-(2*S*,4*R*)-2,4-Dihydroxy-3,3-diméthyl-7-phénylheptanenitrile (59b)

(±)-(2*R*,4*R*)-2,4-Dihydroxy-3,3-diméthyl-7-phénylheptanenitrile (59a)

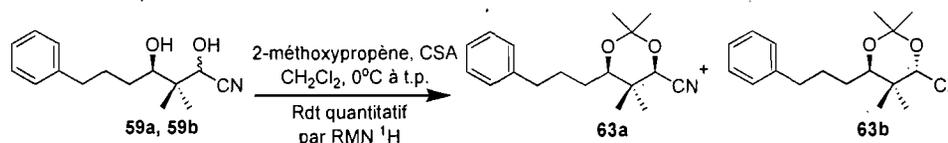


Voir protocole pour la synthèse de **57a**, **57b**. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 35:65 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les diastéréoisomères **59a** et **59b** sous forme d'une huile incolore (13.7 mg, 70 % Rdt).

**Diastéréoisomère 59b** :  $R_f$  0.19 (35:65 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ; **MM** : 247.33; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3426, 3026, 2943, 2243, 1067  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18-7.31 (m, 5H), 4.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 2.7, 10.4$  Hz, 1H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.15-2.17 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.0, 128.8, 128.7, 126.4, 119.5, 77.9, 72.1, 41.1, 35.9, 31.5, 28.2, 22.3, 17.9 ppm; **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_1$  248.1651, trouvé 248.1650 (2.0 ppm).

**Diastéréoisomère 59a** :  $R_f$  0.19 (35:65 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{15}H_{21}NO_2$ ; **MM** : 247.33; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3442, 3027, 2944, 2245, 1082  $cm^{-1}$ ; **RMN**  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.17-7.31 (m, 5H), 4.48 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.60 (dd,  $J = 3.9, 10.2$  Hz, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 2H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  142.2, 128.8, 128.7, 126.3, 119.2, 78.5, 70.7, 41.9, 35.9, 31.6, 28.5, 21.7, 16.2 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{15}H_{22}O_2N_1$  248.1651, trouvé 248.1655 (3.9 ppm).

(±)-(4*R*,6*R*)-2,2,5,5-Tetraméthyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxane-4-carbonitrile (63a) et (±)-(4*S*,6*R*)-2,2,5,5-Tetraméthyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxane-4-carbonitrile (63b)



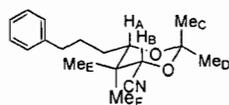
Voir protocole pour la synthèse de **61a**, **61b**. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 10:90 EtOAc:Hexanes a permis de séparer les diastéréoisomères **63a** et **63b** sous forme d'une huile incolore (Rdt quantitatif par RMN  $^1H$ ).

**Diastéréoisomère 63a** :  $R_f$  0.38 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{18}H_{25}NO_2$ ; **MM** : 287.40; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3026, 2992, 2250, 1108  $cm^{-1}$ ; **RMN**  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.17-7.30 (m, 5H), 4.41 (s, 1H), 3.47 (dd,  $J = 1.8, 9.7$  Hz, 1H), 2.60-2.62 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.43-1.98 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.91 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  142.6, 128.7, 126.2, 116.7, 100.6, 77.2, 71.1, 36.3, 36.1, 29.9, 29.1, 28.5, 21.3, 19.0, 14.9 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{18}H_{26}O_2N_1$  288.1964, trouvé 288.1962 (1.3 ppm).

**Diastéréoisomère 63b** :  $R_f$  0.5 (10:90 EtOAc:Hexanes); **Formule brute** :  $C_{18}H_{25}NO_2$ ; **MM** : 287.40; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3026, 2291, 1107  $cm^{-1}$ ; **RMN**  $^1H$  (500

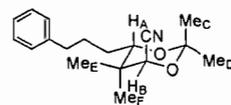
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18-7.31 (m, 5H), 4.27 (s, 1H), 3.75 (dd,  $J = 2.4, 9.9$  Hz, 1H), 2.62-2.65 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.5, 128.7, 126.2, 118.6, 102.0, 74.4, 70.5, 36.6, 36.1, 28.8, 28.6, 28.4, 22.4, 22.1, 19.4 ppm; **SMHR** calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub> 288.1964, trouvé 288.1959 (0.4 ppm).

Effets nOe obtenus à partir des acétonides **63a** et **63b**.



2,4 - *syn*, **63a**

Proton irradié	Corrélation (%)
A	B (3.1), C (4.7), E (2.1)
B	A (4.1), C (3.7), E (1.9)
C	A (1.6), B (1.5), E (0.3)
D	-
E	A (1.3), B (1.3)
F	E (0.7)



2,4 - *anti*, **63b**

Proton irradié	Corrélation (%)
A	B (0), C (1.2), E (2.9), F (0.7)
B	A (0), D (5.8), F (2.5)
C	A (0.4), D (0.5), E (0.8)
D	B (1.8), F (0.6)
E	A (1.6), F (0.5)
F	A (0.8), B (1.6), E (0.3)

## Références

---

- 1) (a) Denissova, I.; Barriault, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105. (b) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591. (c) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 402. (d) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037. (e) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, édité par J. Christoffers et A. Baro, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- 2) (a) Douglas, C. J.; Overman, L. E. *PNAS* **2004**, *101*, 5363. (b) Peterson, E. A.; Overman, L. E. *PNAS* **2004**, *101*, 11943.
- 3) Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Mägerlein, W.; Kranich, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2482.
- 4) Hirose, T.; Sunazuka, T.; Shirahata, T.; Yamamoto, D.; Harigaya, Y.; Kuwajima, I.; Omura, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 501.
- 5) (a) Mulzer, J.; Dürner, G.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2830. (b) Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1094.
- 6) *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, édité par E. N. Jacobsen, A. Pfaltz et H. Yamamoto, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2000.
- 7) (a) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1995**, *5*, 449. (b) Guindon, Y.; Guérin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 89. (c) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528. (d) Guindon, Y.; Jung, G.; Guérin, B.; Ogilvie, W. W. *Synlett* **1998**, 213. (e) Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; Guindon, Y. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 852.
- 8) (a) Mochirian, P.; Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Prévost, M.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7067. (b) Guindon, Y.; Brazeau, J.-F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2599. (c) Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1019. (d) Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David,

- 
- B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496.
- 9) Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 776.
- 10) (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1012. (b) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989. (c) Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 817. (d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
- 11) (a) Brunel, J.-M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752. (b) Tennant, G. dans *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D.H.R, Ollis, W.D., Sutherland, I.O., Eds.; Pergamon : New York, 1979, Vol. 2, pp 539-550.
- 12) (a) Fräter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825. (b) Fräter, G.; Mueller, U.; Guenther, W. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1269.
- 13) Denmark, S. E.; Wilson, T. W.; Burke, M. T.; Heemstra, J. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14864.
- 14) (a) Burke, E. D.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 405. (b) Manthorpe, J. M.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2091.
- 15) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- 16) Calad, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2046.
- 17) Wang, K.; Bungard, C. J.; Nelson, S. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2325.
- 18) (a) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488. (b) Denmark, S. E.; Fu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1951. (c) Denmark, S. R.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523.
- 19) (a) Sklute, G.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4642. (b) Sklute, G.; Amsallem, D.; Shabli, A.; Varghese, J. P.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11776.
- 20) (a) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4412. (b) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11586. (c) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 898.
- 21) Hanessian, S.; Yang, H.; Schaum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507.

- 
- 22) Guindon, Y.; Lavallee, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701.
- 23) Hoffman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- 24) Guindon, Y.; Lavallee, J.-F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27.
- 25) Thèse de doctorat de Benoit Cardinal-David, **2008**, Université de Montréal.
- 26) (a) Bols, M.; Skrydstrup, T. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253. (b) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063. (c) Gauthier, D. R., Jr.; Zandi, K. S.; Shea, K. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2289.
- 27) Tamao, K.; Maeda, K.; Yamaguchi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4984.
- 28) Stork, G.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500.
- 29) Nishiyama, H.; Kitajima, T.; Matsumoto, M.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *49*, 2298.
- 30) (a) Journet, M.; Magnol, E.; Agnel, G.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4445. (b) Journet, M.; Smadja, W.; Malacria, M. *Synlett*, **1990**, 320. (c) Wu, S.; Journet, M.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8601. (d) Fensterbank, L.; Dhimane, A.-L.; Wu, S.; Lacote, E.; Bogen, S.; Malacria, M. *Tetrahedron* **1996**, 11405. (e) Bogen, S.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3992.
- 31) (a) Hutchinson, J. H.; Daynard, T. S.; Gillard, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 573. (b) Xi, Z.; Agback, P.; Plavec, J.; Sandström, A.; Chattopadhyaya, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 349. (c) Shuto, S.; Terauchi, M.; Yahiro, Y.; Abe, H.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4151. (d) Kanazaki, M.; Ueno, Y.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2422. (e) Terauchi, M.; Yahiro, Y.; Abe, H.; Ichikawa, S.; Tovey, S. C.; Dedos, S. G.; Taylor, C. W.; Potter, B. V. L.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3697.
- 32) (a) Koot, W.-J.; van Ginkel, R.; Kranenburg, M.; Hiemstra, H.; Louwrier, S.; Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 401. (b)

- Ueno, Y.; Nagasawa, Y.; Sugimoto, I.; Kojima, N.; Kanazaki, M.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1660. (c) Shuto, S.; Kanazaki, M.; Ichikawa, S.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 746. (d) Sakaguchi, N.; Hirano, S.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3291.
- Pour études mécanistiques: (e) Shuto, S.; Kanazaki, M.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5676. (f) Shuto, S.; Yahiro, Y.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5547. (g) Shuto, S.; Sugimoto, I.; Abe, H.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1343.
- 33) (a) Stork, G.; Suh, H. S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054. (b) Xi, Z.; Rong, J.; Chattopadhyaya, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5255.
- 34) Amrein, S.; Bossart, M.; Vasella, T.; Studer, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4281.
- 35) (a) Friestad, G. K.; Jiang, T.; Mathies, A. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 777. (b) Friestad, G. K.; Massari, S. E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 863.
- 36) (a) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925. (b) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959.
- 37) Curran, D. P.; Ramamoorthy, P. S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4841.
- 38) (a) Curran, D. P.; Chen, M.-H.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2489. (b) Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6558. (c) Curran, D. P.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140.
- 39) (a) Kharasch, M. S.; McNab, M. C.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2521. (b) Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468. (c) Kharasch, M. S.; Hinckley, J. A., Jr.; Gladstone, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1642. (d) Kharasch, M. S.; Gladstone, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 15. (e) Kharasch, M. S.; Skell, P.; Fisher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.
- 40) (a) Yang, D.; Gu, S.; Yan, Y.-L.; Zhu, N.-Y.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8612. (b) Yang, D.; Yan, Y.-L.; Law, K.-L.; Zhu, N.-Y. *Tetrahedron*, **2003**, 10465.

- 
- 41) (a) Sugimoto, I.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7153. (b) Kodama, T.; Shuto, S.; Nomura, M.; Matsuda, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2332.
- 42) (a) Sukeda, M.; Ichikawa, S.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4748. (b) Sukeda, M.; Ichikawa, S.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3465.
- 43) Mémoire de maîtrise de Martin Duplessis, **2005**, Université de Montréal.
- 44) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- 45) Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J.-H.; Chelius, E. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 183.
- 46) Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173.
- 47) Ibrahim, M. R.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 819.
- 48) (a) Kang, M.; Park, J.; Pedersen, S. F. *Synlett*, **1997**, 41. (b) Park, J.; Pedersen, S. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5924.
- 49) (a) Jackson, W. R.; Jacobs, H. A.; Jayatilake, G. S.; Mathews, B. R.; Watson, K. G. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 2045. (b) Kruze, C. G. dans *Chirality in Industry*; Collins, A. N., Sheldrake, G. N., Crosby, J., Eds.; Wiley: New York, 1992; pp 279-299. (c) Effenberger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1555. (d) Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649.
- 50) Prakash Surya, G. K.; Vaghoo, H.; Panja, C.; Surampudi, V.; Kultyshev, R.; Mathew, T.; Olah, G.A. *PNAS* **2007**, *104*, 3026.
- 51) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, C. J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371.
- 52) Chung, W.-J.; Denmark, S. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4002.
- 53) Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, *4*, 537.
- 54) Evans, D. A.; Wong, R. Y. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 350.
- 55) Song, J. J.; Gallou, F.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1273.
- 56) Arnold, D. E. J.; Craddock, S.; Ebsworth, E. A. V.; Murdoch, J. D.; Rankin, D. W. H.; Skea, D. C. J.; Harris, R. K.; Kimber, B. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 1349.

- 
- 57) (a) Curtin, D. Y. *Rec. Chem. Prog.* **1954**, *15*, 111. (b) Hammett, L. P. dans *Physical Organic Chemistry*; McGraw-Hill: New York, 1970, Chapitre 5. (c) Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83.
- 58) Shenoy, S. R.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8671.
- 59) Kurono, N.; Yamaguchi, M.; Suzuki, K.; Ohkuma, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6530.
- 60) Pour des exemples de l'utilisation de complexes chiraux impliquant un métal : (a) Corey, E. J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001; (b) Holmes, I. P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7453; (c) Holmes, I. P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7457; (d) Trost, B. M.; Martinez-Sanchez, S. *Synlett* **2005**, 627; (e) Kim, S. S.; Song, D. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1777; (f) Ooi, T.; Takaya, K.; Miura, T.; Ichikawa, H.; Maruoka, K. *Synlett* **2000**, 1133; (g) Brunel, J.; Legrand, O.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1979; (h) Yang, Z.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhou, Q.; Tang, C. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2751; (i) Yang, Z.; Zhou, Z.; He, K.; Wang, L.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3937; (j) He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505; (k) He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Synlett* **2004**, 1521. (l) Zeng, B.; Zhou, X.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5129.
- Pour des exemples de l'utilisation de catalyseur organiques: (l) Kitani, Y.; Kumamoto, T.; Isobe, T.; Fukuda, K.; Ishikawa, T. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1653. (m) Wen, Y.; Huang, X.; Huang, J.; Xiong, Y.; Qin, B.; Feng, X. *Synlett* **2005**, 2445.
- 61) Ryu, D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106.
- 62) (a) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett*, **2005**, *10*, 1491. (b) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641. (c) Kanai, M.; Hamashima, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*

- 
- Lett.* **2000**, *41*, 2405. (d) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Nogami, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 805.
- 63) (a) Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 308. (b) Karabatos, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367. (c) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191. (c) Cornforth, J. W.; Cornforth, M. R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.
- 64) (a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828. (b) Cram, D. J.; Greene, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6004. (c) Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1245.
- 65) Shambayati, S.; Schreiber, S. L. *Comprehensive Organic Synthesis: Addition to C-X-Bonds, Part 1*; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 10.
- 66) (a) Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847. (b) Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5478. (c) Keck, G. E.; Boden, E. P.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896.
- 67) (a) Reetz, M. T.; Huellmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 478. (b) Reetz, M. T.; Huellmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 477. (c) Reetz, M. T.; Raguse, B.; Seitz, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8561. (d) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462.
- 68) Chen, X.; Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778.
- 69) (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61. (c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145. (d) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353. (e) Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2819.
- 70) (a) Burgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Dunitz, J. D. *X-ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1979. (c) Burgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.

- 
- 71) (a) Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908. (b) 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*, 1108. (c) Wong, S. S.; Paddon-Row, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 456. (d) Wong, S. S.; Paddon-Row, M. N. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 765. (e) Wu, Y.-D.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018. (f) Frenking, G.; Kohler, K. F.; Reetz, M. *Tetrahedron* **1991**, *43*, 9005.
- 72) (a) Reetz, M. T.; Jung, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833. (b) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5190.
- 73) (a) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. J.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619. (b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322. (c) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840.
- 74) (a) Luly, J. R.; Hsiao, C.; BaMaung, N.; Plattner, J. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6109. (b) Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Harms, K.; Rief, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3295. (c) Herranz, R.; Castro-Pichel, J.; Garcia-Lopez, T. *Synthesis* **1989**, 703. (d) Rychnovsky, S. D.; Zeller, S.; Skalitzky, D. J.; Griesgraber, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5550. (e) Herranz, R.; Castro-Pichel, J.; Vinuesa, S.; Garcia-Lopez, M. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2232. (f) Herranz, R.; Vinuesa, S.; Perez, C.; Garcia-Lopez, M. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2749. (g) Molander, G. A.; Haar, J. P., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 40. (h) Vogeleisen, N. A. F.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5893.
- 75) (a) Ward, D. E.; Hrapchak, M. J.; Sales, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 57. (b) Ward, D. E.; Sales, M.; Hrapchak, M. J. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1775.
- 76) (a) Karimi, B.; Ma'Mani, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4813. (b) Shen, Z.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3137.
- 77) (a) North, M. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2003**, *14*, 147.
- 78) (a) Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1959.

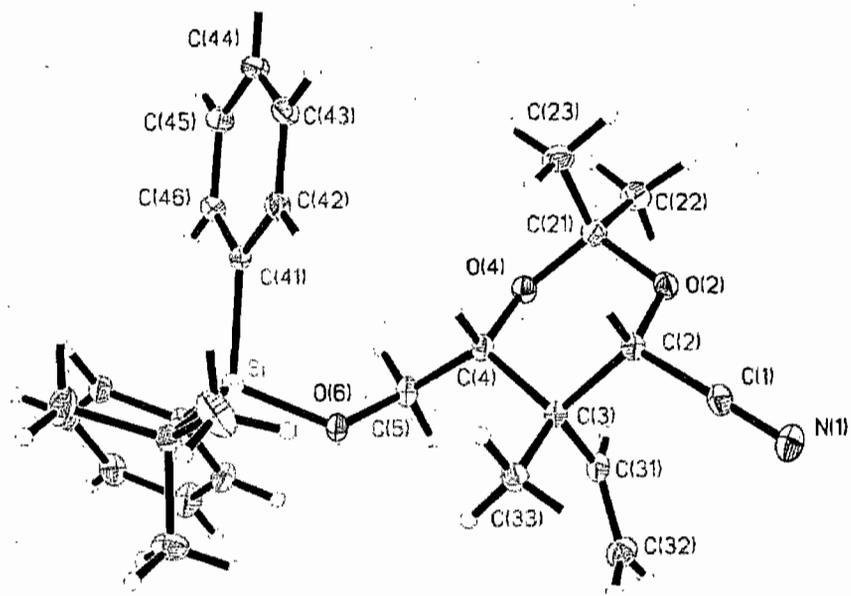
- 
- 79) (a) Yajima, T.; Okada, K.; Nagano, H. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5683. (b) Nagano, H.; Ohkouchi, H.; Yajima, T. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3649. (c) Nagano, H.; Toi, S.; Matsuda, M.; Hirasawa, T.; Hirasawa, S.; Yajima, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2525.
- 80) Mémoire de maîtrise de Jean-François Brazeau, **2004**, Université de Montréal.
- 81) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 519.
- 82) (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*, 2936. (b) Wu, Y.-T.; Ho, Y.-C.; Lin, C.-C.; Gau, H.-M. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5948. (c) Lee, C.-H.; Kuo, C.-C.; Shao, M.-Y.; Gau, H.-M. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *285*, 254. (d) Sheen, W.-S.; Kuo, C.-N.; Hsieh, S.-H.; Gau, H.-M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 719. (e) Shao, M.-Y.; Ho, Y.-C.; Gau, H.-M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 901.
- 83) (a) Ramon, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126. (b) Cozzi, P. G.; Solari, E.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1361.
- 84) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.
- 85) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139.
- 86) Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455.
- 87) Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, E.; Caron, V.; Jung, V.; Jung, G.; Landry, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276.
- 88) (a) Abraham, E.; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Smith, A. D. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5855. (b) Pollex, A.; Millet, A.; Müller, J.; Hiersemann, M.; Abraham, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5579.
- 89) Résultats à publier sous peu.
- 90) Marshall, J. A.; Garofalo, A. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8732.
- 91) Petricci, E.; Mann, A.; Schoenfelder, A.; Rota, A.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3725.

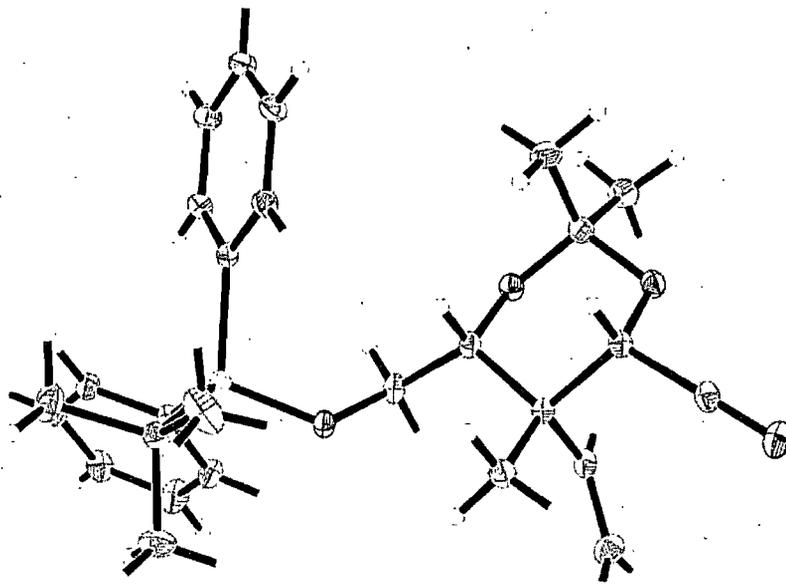
- 
- 92) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Asada, D.; Takahashi, M.; Kishimoto, S.; Kobayashi, Y.  
*Tetrahedron*, **1997**, *53*, 10271.

---

## Annexe

Rapport de l'étude cristallographique par diffraction des rayons X du produit  
**68a.**





2 Apr 2007

*Acta Cryst.* (2004). C60, 000–000**Structure of Guin44**YVAN GUINDON,<sup>a</sup> MARIE-ÈVE WALTZ<sup>a</sup> AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY<sup>b</sup><sup>a</sup>*IRCM, 110 ouest, Avenue des Pins, Montréal, Québec, Canada H2W 1R7, and* <sup>b</sup>*Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada**H3C 3J7. E-mail:* [information retirée / information withdrawn]**Abstract**

Here should be written a short abstract

**Comment**

Here should be written the text of the article

**Experimental**

Small details about the preparation of the compound.

*Crystal data* $C_{27}H_{35}NO_3Si$  $M_r = 449.65$ 

Monoclinic

 $P2_1/c$  $a = 13.2363(4) \text{ \AA}$  $b = 8.5601(3) \text{ \AA}$  $c = 22.4586(8) \text{ \AA}$  $\beta = 93.899(2)^\circ$  $V = 2538.76(15) \text{ \AA}^3$  $Z = 4$  $D_x = 1.176 \text{ Mg m}^{-3}$  $D_m$  not measuredCu  $K\alpha$  radiation $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ 

Cell parameters from 38184 reflections

 $\theta = 6.6\text{--}142.3^\circ$  $\mu = 1.025 \text{ mm}^{-1}$  $T = 150(2) \text{ K}$ 

Block

Colorless

 $0.24 \times 0.22 \times 0.20 \text{ mm}$ 

Crystal source: synthesized by the authors.

See text

*Data collection*

Bruker Smart 6000 diffractometer

 $\omega$  scans

Absorption correction:

multi-scan Sadabs (Sheldrick,2004)

Please give reference $T_{\min} = 0.8900, T_{\max} = 1.0000$ 

57950 measured reflections

4955 independent reflections

4766 reflections with

 $I > 2\sigma(I)$  $R_{\text{int}} = 0.045$  $\theta_{\text{max}} = 71.66^\circ$  $h = -16 \rightarrow 15$  $k = -10 \rightarrow 10$  $l = -27 \rightarrow 27$ 

5 standard reflections

every ? reflections

intensity decay: none

*Refinement*Refinement on  $F^2$  $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0487$  $wR(F^2) = 0.1276$  $S = 1.173$ 

4955 reflections

295 parameters

H-atom parameters constrained

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0779P)^2 + 0.6340P]$ where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$  $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$  $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.365 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$  $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.629 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ 

Extinction correction: none

Scattering factors from *International Tables*for *Crystallography* (Vol. C)Table 1. Selected geometric parameters ( $\text{\AA}, ^\circ$ )

Si—O6	1.6536 (9)	C21—C23	1.525 (2)
Si—C51	1.8768 (13)	C31—C32	1.320 (2)
Si—C41	1.8831 (13)	C41—C46	1.4009 (18)
Si—C61	1.8909 (13)	C41—C42	1.4020 (18)
O2—C2	1.4223 (16)	C42—C43	1.391 (2)
O2—C21	1.4398 (16)	C43—C44	1.389 (2)
O4—C21	1.4218 (17)	C44—C45	1.384 (2)
O4—C4	1.4325 (15)	C45—C46	1.391 (2)
O6—C5	1.4259 (16)	C51—C56	1.3962 (19)
N1—C1	1.1422 (19)	C51—C52	1.4026 (18)
C1—C2	1.4751 (18)	C52—C53	1.388 (2)
C2—C3	1.5566 (18)	C53—C54	1.381 (2)
C3—C31	1.5135 (18)	C54—C55	1.386 (2)
C3—C33	1.5327 (18)	C55—C56	1.391 (2)
C3—C4	1.5498 (17)	C61—C64	1.530 (2)
C4—C5	1.5276 (18)	C61—C62	1.5331 (19)
C21—C22	1.5130 (19)	C61—C63	1.5331 (19)

O6—SI—C51	108.47 (5)	O4—C21—C23	112.40 (12)
O6—SI—C41	109.44 (5)	O2—C21—C23	111.28 (12)
C51—SI—C41	109.46 (6)	C22—C21—C23	112.24 (12)
O6—SI—C61	104.43 (5)	C32—C31—C3	126.36 (14)
C51—SI—C61	111.04 (6)	C46—C41—C42	117.24 (12)
C41—SI—C61	113.77 (6)	C46—C41—SI	122.11 (10)
C2—O2—C21	113.1 (1)	C42—C41—SI	120.61 (10)
C21—O4—C4	114.87 (10)	C43—C42—C41	121.54 (13)
C5—O6—SI	122.80 (8)	C44—C43—C42	120.06 (13)
N1—C1—C2	179.43 (15)	C45—C44—C43	119.45 (13)
O2—C2—C1	105.58 (10)	C44—C45—C46	120.41 (13)
O2—C2—C3	112.01 (10)	C45—C46—C41	121.29 (13)
C1—C2—C3	111.68 (11)	C56—C51—C52	117.11 (12)
C31—C3—C33	113.95 (11)	C56—C51—SI	120.46 (10)
C31—C3—C4	110.48 (10)	C52—C51—SI	122.42 (10)
C33—C3—C4	110.94 (10)	C53—C52—C51	121.77 (13)
C31—C3—C2	109.32 (10)	C54—C53—C52	119.90 (13)
C33—C3—C2	108.34 (10)	C53—C54—C55	119.66 (13)
C4—C3—C2	103.24 (10)	C54—C55—C56	120.27 (14)
O4—C4—C5	104.89 (10)	C55—C56—C51	121.27 (13)
O4—C4—C3	109.67 (10)	C64—C61—C62	108.42 (13)
C5—C4—C3	115.17 (11)	C64—C61—C63	109.31 (14)
O6—C5—C4	110.03 (11)	C62—C61—C63	108.18 (13)
O4—C21—O2	109.75 (10)	C64—C61—SI	112.26 (10)
O4—C21—C22	105.87 (12)	C62—C61—SI	107.89 (10)
O2—C21—C22	104.91 (11)	C63—C61—SI	110.67 (9)

## PREVIEW (FO)

4

C51—SI—O6—C5	75.00 (11)	O6—SI—C41—C42	-62.53 (12)
C41—SI—O6—C5	-44.37 (11)	C51—SI—C41—C42	178.72 (10)
C61—SI—O6—C5	-166.52 (10)	C61—SI—C41—C42	53.84 (12)
C21—O2—C2—C1	-179.35 (11)	C46—C41—C42—C43	1.2 (2)
C21—O2—C2—C3	58.90 (14)	SI—C41—C42—C43	178.93 (11)
O2—C2—C3—C31	59.78 (14)	C41—C42—C43—C44	-0.3 (2)
C1—C2—C3—C31	-58.41 (14)	C42—C43—C44—C45	-0.6 (2)
O2—C2—C3—C33	-175.52 (10)	C43—C44—C45—C46	0.7 (2)
C1—C2—C3—C33	66.29 (14)	C44—C45—C46—C41	0.3 (2)
O2—C2—C3—C4	-57.83 (13)	C42—C41—C46—C45	-1.15 (19)
C1—C2—C3—C4	-176.01 (11)	SI—C41—C46—C45	-178.88 (11)
C21—O4—C4—C5	175.0 (1)	O6—SI—C51—C56	6.90 (13)
C21—O4—C4—C3	-60.77 (14)	C41—SI—C51—C56	126.25 (12)
C31—C3—C4—O4	-59.67 (13)	C61—SI—C51—C56	-107.31 (12)
C33—C3—C4—O4	172.97 (11)	O6—SI—C51—C52	-174.18 (10)
C2—C3—C4—O4	57.12 (13)	C41—SI—C51—C52	-54.82 (13)
C31—C3—C4—C5	58.34 (14)	C61—SI—C51—C52	71.62 (12)
C33—C3—C4—C5	-69.02 (14)	C56—C51—C52—C53	-0.3 (2)
C2—C3—C4—C5	175.13 (10)	SI—C51—C52—C53	-179.31 (11)
SI—O6—C5—C4	111.79 (11)	C51—C52—C53—C54	-0.3 (2)
O4—C4—C5—O6	-158.48 (10)	C52—C53—C54—C55	0.9 (3)
C3—C4—C5—O6	80.87 (14)	C53—C54—C55—C56	-0.9 (3)
C4—O4—C21—O2	56.24 (14)	C54—C55—C56—C51	0.2 (3)
C4—O4—C21—C22	168.97 (11)	C52—C51—C56—C55	0.4 (2)
C4—O4—C21—C23	-68.16 (14)	SI—C51—C56—C55	179.39 (13)
C2—O2—C21—O4	-54.32 (14)	O6—SI—C61—C64	59.82 (12)
C2—O2—C21—C22	-167.66 (11)	C51—SI—C61—C64	176.53 (11)
C2—O2—C21—C23	70.73 (14)	C41—SI—C61—C64	-59.44 (13)
C33—C3—C31—C32	-15.63 (19)	O6—SI—C61—C62	-59.58 (11)
C4—C3—C31—C32	-141.31 (14)	C51—SI—C61—C62	57.13 (11)
C2—C3—C31—C32	105.74 (16)	C41—SI—C61—C62	-178.84 (10)
O6—SI—C41—C46	115.13 (11)	O6—SI—C61—C63	-177.75 (11)
C51—SI—C41—C46	-3.63 (12)	C51—SI—C61—C63	-61.04 (12)
C61—SI—C41—C46	-128.50 (11)	C41—SI—C61—C63	62.99 (12)

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.95 to 1.00 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.5 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site (methyl) and 1.2 times for others. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Data collection: APEX2 (Bruker, 2004). Cell refinement: APEX2 (Bruker, 2004). Data reduction: *SAINT* (Bruker, 2004). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: UdmX (local program).

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

---

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PREVIEW). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

---

## References

- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2004). *SAINT* Release 7.12A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2004). APEX2 Release 1.1.2.2; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SADABS*, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (2004). *SADABS*, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1997*a*). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997*b*). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig 1 *ORTEP* view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

Table 1. Selected geometric parameters (Å, °) for the title compound.

## Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically via the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U^{ij} a^i a^j \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j.$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{eq}}$
Si	0.89662 (2)	0.66472 (4)	0.121404 (14)	0.01901 (12)
O2	0.47699 (7)	0.99377 (11)	0.18092 (4)	0.0267 (2)
O4	0.61476 (7)	0.98727 (11)	0.12092 (4)	0.0264 (2)
O6	0.84283 (7)	0.78330 (11)	0.16801 (4)	0.0242 (2)
N1	0.45566 (10)	0.96070 (16)	0.32596 (6)	0.0350 (3)
C1	0.48710 (10)	0.93172 (16)	0.28115 (6)	0.0262 (3)
C2	0.52874 (10)	0.89424 (15)	0.22357 (6)	0.0233 (3)
H2	0.5128	0.7830	0.2131	0.028
C3	0.64549 (10)	0.91861 (15)	0.22599 (6)	0.0217 (3)
C4	0.67187 (10)	0.88528 (15)	0.16102 (6)	0.0227 (3)
H4	0.6538	0.7746	0.1508	0.027
C5	0.78232 (10)	0.91368 (16)	0.14838 (6)	0.0265 (3)
H5A	0.7876	0.9296	0.1050	0.032
H5B	0.8074	1.0092	0.1694	0.032
C21	0.50788 (11)	0.97130 (17)	0.12128 (6)	0.0273 (3)
C22	0.46350 (13)	1.10869 (18)	0.08610 (7)	0.0359 (3)
H22A	0.4912	1.2061	0.1033	0.054
H22B	0.3897	1.1086	0.0877	0.054
H22C	0.4808	1.1003	0.0445	0.054
C23	0.47032 (12)	0.81524 (18)	0.09561 (7)	0.0335 (3)
H23A	0.4939	0.8019	0.0555	0.050
H23B	0.3961	0.8133	0.0934	0.050
H23C	0.4968	0.7302	0.1214	0.050
C31	0.66993 (10)	1.08635 (16)	0.24269 (6)	0.0263 (3)
H31	0.6558	1.1630	0.2127	0.032
C32	0.70896 (12)	1.1365 (2)	0.29488 (7)	0.0364 (3)
H32A	0.7244	1.0644	0.3263	0.044
H32B	0.7216	1.2448	0.3010	0.044
C33	0.69521 (11)	0.79820 (17)	0.26917 (6)	0.0274 (3)
H33A	0.7687	0.8142	0.2723	0.041
H33B	0.6800	0.6927	0.2542	0.041
H33C	0.6687	0.8108	0.3086	0.041
C41	0.80293 (9)	0.61505 (15)	0.05734 (6)	0.0215 (3)
C42	0.71333 (10)	0.53469 (16)	0.06729 (6)	0.0264 (3)
H42	0.7008	0.5038	0.1067	0.032
C43	0.64237 (10)	0.49912 (17)	0.02075 (7)	0.0300 (3)
H43	0.5824	0.4441	0.0286	0.036
C44	0.65915 (11)	0.54391 (17)	-0.03718 (7)	0.0308 (3)
H44	0.6112	0.5189	-0.0691	0.037
C45	0.74638 (11)	0.62534 (18)	-0.04798 (6)	0.0299 (3)
H45	0.7579	0.6572	-0.0875	0.036
C46	0.81730 (10)	0.66081 (15)	-0.00137 (6)	0.0253 (3)
H46	0.8766	0.7172	-0.0095	0.030
C51	1.00842 (9)	0.76740 (15)	0.09227 (6)	0.0218 (3)
C52	1.06482 (10)	0.70310 (17)	0.04762 (6)	0.0271 (3)
H52	1.0456	0.6045	0.0311	0.032
C53	1.14799 (11)	0.77968 (19)	0.02696 (7)	0.0323 (3)
H53	1.1851	0.7332	-0.0032	0.039
C54	1.17673 (11)	0.92346 (19)	0.05027 (8)	0.0368 (4)
H54	1.2330	0.9770	0.0358	0.044
C55	1.12309 (13)	0.98928 (19)	0.09484 (8)	0.0414 (4)
H55	1.1433	1.0875	0.1114	0.050
C56	1.03981 (11)	0.91210 (17)	0.11549 (7)	0.0310 (3)
H56	1.0036	0.9588	0.1460	0.037
C61	0.93819 (10)	0.49061 (15)	0.16876 (6)	0.0234 (3)
C62	1.01203 (13)	0.5490 (2)	0.21946 (7)	0.0393 (4)
H62A	0.9770	0.6220	0.2446	0.059

H62B	1.0691	0.6023	0.2026	0.059
H62C	1.0373	0.4600	0.2436	0.059
C63	0.99388 (15)	0.3715 (2)	0.13192 (7)	0.0432 (4)
H63A	1.0150	0.2824	0.1572	0.065
H63B	1.0537	0.4208	0.1166	0.065
H63C	0.9486	0.3351	0.0985	0.065
C64	0.84923 (13)	0.4103 (2)	0.19627 (9)	0.0463 (4)
H64A	0.8053	0.3616	0.1646	0.069
H64B	0.8104	0.4878	0.2173	0.069
H64C	0.8749	0.3300	0.2245	0.069

Table S2. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
Si	0.0175 (2)	0.0196 (2)	0.0202 (2)	0.00033 (11)	0.00306 (14)	-0.00085 (12)
O2	0.0242 (5)	0.0281 (5)	0.0279 (5)	0.0061 (4)	0.0022 (4)	0.0006 (4)
O4	0.0278 (5)	0.0268 (5)	0.0249 (5)	0.0045 (4)	0.0035 (4)	0.0043 (4)
O6	0.0236 (5)	0.0249 (5)	0.0247 (5)	0.0044 (4)	0.0059 (4)	-0.0013 (4)
N1	0.0369 (7)	0.0337 (7)	0.0361 (7)	-0.0007 (5)	0.0142 (5)	-0.0037 (5)
C1	0.0229 (6)	0.0231 (6)	0.0334 (7)	-0.0001 (5)	0.0068 (5)	0.0002 (5)
C2	0.0226 (6)	0.0218 (6)	0.0258 (6)	0.0012 (5)	0.0040 (5)	-0.0001 (5)
C3	0.0206 (6)	0.0220 (6)	0.0231 (6)	0.0018 (5)	0.0042 (5)	-0.0005 (5)
C4	0.0244 (6)	0.0209 (6)	0.0232 (6)	0.0043 (5)	0.0047 (5)	0.0011 (5)
C5	0.0270 (7)	0.0227 (6)	0.0309 (7)	0.0041 (5)	0.0106 (5)	0.0018 (5)
C21	0.0275 (7)	0.0287 (7)	0.0254 (7)	0.0049 (5)	-0.0005 (5)	0.0006 (5)
C22	0.0411 (8)	0.0319 (8)	0.0339 (8)	0.0085 (6)	-0.0046 (6)	0.0042 (6)
C23	0.0381 (8)	0.0312 (7)	0.0302 (7)	0.0019 (6)	-0.0042 (6)	-0.0012 (6)
C31	0.0243 (6)	0.0235 (7)	0.0320 (7)	0.0000 (5)	0.0088 (5)	-0.0019 (5)
C32	0.0373 (8)	0.0356 (8)	0.0369 (8)	-0.0078 (6)	0.0070 (6)	-0.0080 (6)
C33	0.0276 (7)	0.0295 (7)	0.0254 (7)	0.0036 (6)	0.0041 (5)	0.0033 (5)
C41	0.0195 (6)	0.0209 (6)	0.0242 (6)	0.0027 (5)	0.0019 (5)	-0.0016 (5)
C42	0.0229 (6)	0.0286 (7)	0.0282 (7)	-0.0004 (5)	0.0043 (5)	-0.0008 (5)
C43	0.0197 (6)	0.0313 (7)	0.0388 (8)	-0.0013 (5)	-0.0002 (6)	-0.0026 (6)
C44	0.0265 (7)	0.0308 (7)	0.0337 (7)	0.0027 (6)	-0.0077 (6)	-0.0045 (6)
C45	0.0311 (7)	0.0328 (7)	0.0251 (7)	0.0036 (6)	-0.0027 (5)	0.0030 (6)
C46	0.0226 (6)	0.0260 (7)	0.0273 (7)	0.0004 (5)	0.0013 (5)	0.0026 (5)
C51	0.0200 (6)	0.0219 (6)	0.0238 (6)	0.0012 (5)	0.0028 (5)	0.0001 (5)
C52	0.0245 (6)	0.0264 (6)	0.0308 (7)	-0.0005 (5)	0.0056 (5)	-0.0048 (5)
C53	0.0245 (7)	0.0367 (8)	0.0368 (8)	0.0017 (6)	0.0116 (6)	-0.0014 (6)
C54	0.0267 (7)	0.0353 (8)	0.0498 (9)	-0.0062 (6)	0.0134 (7)	0.0034 (7)
C55	0.0387 (9)	0.0277 (8)	0.0593 (11)	-0.0111 (6)	0.0151 (8)	-0.0088 (7)
C56	0.0313 (7)	0.0267 (7)	0.0362 (7)	-0.0036 (6)	0.0107 (6)	-0.0068 (6)
C61	0.0231 (6)	0.0232 (6)	0.0238 (6)	0.0018 (5)	0.0017 (5)	0.0013 (5)
C62	0.0456 (9)	0.0386 (8)	0.0319 (8)	-0.0011 (7)	-0.0109 (7)	0.0044 (6)
C63	0.0645 (11)	0.0317 (8)	0.0337 (8)	0.0202 (8)	0.0066 (7)	0.0014 (6)
C64	0.0325 (8)	0.0431 (9)	0.0640 (11)	0.0010 (7)	0.0083 (8)	0.0285 (8)

Table S3. Geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

Si—O6	1.6536 (9)	C41—C46	1.4009 (18)
Si—C51	1.8768 (13)	C41—C42	1.4020 (18)
Si—C41	1.8831 (13)	C42—C43	1.391 (2)
Si—C61	1.8909 (13)	C42—H42	0.95
O2—C2	1.4223 (16)	C43—C44	1.389 (2)
O2—C21	1.4398 (16)	C43—H43	0.95
O4—C21	1.4218 (17)	C44—C45	1.384 (2)
O4—C4	1.4325 (15)	C44—H44	0.95
O6—C5	1.4259 (16)	C45—C46	1.391 (2)
N1—C1	1.1422 (19)	C45—H45	0.95
C1—C2	1.4751 (18)	C46—H46	0.95
C2—C3	1.5566 (18)	C51—C56	1.3962 (19)
C2—H2	1	C51—C52	1.4026 (18)
C3—C31	1.5135 (18)	C52—C53	1.388 (2)
C3—C33	1.5327 (18)	C52—H52	0.95
C3—C4	1.5498 (17)	C53—C54	1.381 (2)
C4—C5	1.5276 (18)	C53—H53	0.95
C4—H4	1	C54—C55	1.386 (2)
C5—H5a	0.99	C54—H54	0.95
C5—H5b	0.99	C55—C56	1.391 (2)
C21—C22	1.5130 (19)	C55—H55	0.95
C21—C23	1.525 (2)	C56—H56	0.95
C22—H22a	0.98	C61—C64	1.530 (2)
C22—H22b	0.98	C61—C62	1.5331 (19)
C22—H22c	0.98	C61—C63	1.5331 (19)
C23—H23a	0.98	C62—H62a	0.98
C23—H23b	0.98	C62—H62b	0.98
C23—H23c	0.98	C62—H62c	0.98
C31—C32	1.320 (2)	C63—H63a	0.98
C31—H31	0.95	C63—H63b	0.98
C32—H32a	0.95	C63—H63c	0.98
C32—H32b	0.95	C64—H64a	0.98
C33—H33a	0.98	C64—H64b	0.98
C33—H33b	0.98	C64—H64c	0.98
C33—H33c	0.98		

O6-SI-C51	108.47 (5)	H33A-C33-H33C	109.5
O6-SI-C41	109.44 (5)	H33B-C33-H33C	109.5
C51-SI-C41	109.46 (6)	C46-C41-C42	117.24 (12)
O6-SI-C61	104.43 (5)	C46-C41-SI	122.11 (10)
C51-SI-C61	111.04 (6)	C42-C41-SI	120.61 (10)
C41-SI-C61	113.77 (6)	C43-C42-C41	121.54 (13)
C2-O2-C21	113.1 (1)	C43-C42-H42	119.2
C21-O4-C4	114.87 (10)	C41-C42-H42	119.2
C5-O6-SI	122.80 (8)	C44-C43-C42	120.06 (13)
N1-C1-C2	179.43 (15)	C44-C43-H43	120
O2-C2-C1	105.58 (10)	C42-C43-H43	120
O2-C2-C3	112.01 (10)	C45-C44-C43	119.45 (13)
C1-C2-C3	111.68 (11)	C45-C44-H44	120.3
O2-C2-H2	109.2	C43-C44-H44	120.3
C1-C2-H2	109.2	C44-C45-C46	120.41 (13)
C3-C2-H2	109.2	C44-C45-H45	119.8
C31-C3-C33	113.95 (11)	C46-C45-H45	119.8
C31-C3-C4	110.48 (10)	C45-C46-C41	121.29 (13)
C33-C3-C4	110.94 (10)	C45-C46-H46	119.4
C31-C3-C2	109.32 (10)	C41-C46-H46	119.4
C33-C3-C2	108.34 (10)	C56-C51-C52	117.11 (12)
C4-C3-C2	103.24 (10)	C56-C51-SI	120.46 (10)
O4-C4-C5	104.89 (10)	C52-C51-SI	122.42 (10)
O4-C4-C3	109.67 (10)	C53-C52-C51	121.77 (13)
C5-C4-C3	115.17 (11)	C53-C52-H52	119.1
O4-C4-H4	109	C51-C52-H52	119.1
C5-C4-H4	109	C54-C53-C52	119.90 (13)
C3-C4-H4	109	C54-C53-H53	120.1
O6-C5-C4	110.03 (11)	C52-C53-H53	120.1
O6-C5-H5A	109.7	C53-C54-C55	119.66 (13)
C4-C5-H5A	109.7	C53-C54-H54	120.2
O6-C5-H5B	109.7	C55-C54-H54	120.2
C4-C5-H5B	109.7	C54-C55-C56	120.27 (14)
H5A-C5-H5B	108.2	C54-C55-H55	119.9
O4-C21-O2	109.75 (10)	C56-C55-H55	119.9
O4-C21-C22	105.87 (12)	C55-C56-C51	121.27 (13)
O2-C21-C22	104.91 (11)	C55-C56-H56	119.4
O4-C21-C23	112.40 (12)	C51-C56-H56	119.4
O2-C21-C23	111.28 (12)	C64-C61-C62	108.42 (13)
C22-C21-C23	112.24 (12)	C64-C61-C63	109.31 (14)
C21-C22-H22A	109.5	C62-C61-C63	108.18 (13)
C21-C22-H22B	109.5	C64-C61-SI	112.26 (10)
H22A-C22-H22B	109.5	C62-C61-SI	107.89 (10)
C21-C22-H22C	109.5	C63-C61-SI	110.67 (9)
H22A-C22-H22C	109.5	C61-C62-H62A	109.5
H22B-C22-H22C	109.5	C61-C62-H62B	109.5
C21-C23-H23A	109.5	H62A-C62-H62B	109.5
C21-C23-H23B	109.5	C61-C62-H62C	109.5
H23A-C23-H23B	109.5	H62A-C62-H62C	109.5
C21-C23-H23C	109.5	H62B-C62-H62C	109.5
H23A-C23-H23C	109.5	C61-C63-H63A	109.5
H23B-C23-H23C	109.5	C61-C63-H63B	109.5
C32-C31-C3	126.36 (14)	H63A-C63-H63B	109.5
C32-C31-H31	116.8	C61-C63-H63C	109.5
C3-C31-H31	116.8	H63A-C63-H63C	109.5
C31-C32-H32A	120	H63B-C63-H63C	109.5
C31-C32-H32B	120	C61-C64-H64A	109.5
H32A-C32-H32B	120	C61-C64-H64B	109.5
C3-C33-H33A	109.5	H64A-C64-H64B	109.5
C3-C33-H33B	109.5	C61-C64-H64C	109.5
H33A-C33-H33B	109.5	H64A-C64-H64C	109.5
C3-C33-H33C	109.5	H64B-C64-H64C	109.5

C51—SI—O6—C5	75.00 (11)	O6—SI—C41—C42	-62.53 (12)
C41—SI—O6—C5	-44.37 (11)	C51—SI—C41—C42	178.72 (10)
C61—SI—O6—C5	-166.52 (10)	C61—SI—C41—C42	53.84 (12)
C21—O2—C2—C1	-179.35 (11)	C46—C41—C42—C43	1.2 (2)
C21—O2—C2—C3	58.90 (14)	SI—C41—C42—C43	178.93 (11)
O2—C2—C3—C31	59.78 (14)	C41—C42—C43—C44	-0.3 (2)
C1—C2—C3—C31	-58.41 (14)	C42—C43—C44—C45	-0.6 (2)
O2—C2—C3—C33	-175.52 (10)	C43—C44—C45—C46	0.7 (2)
C1—C2—C3—C33	66.29 (14)	C44—C45—C46—C41	0.3 (2)
O2—C2—C3—C4	-57.83 (13)	C42—C41—C46—C45	-1.15 (19)
C1—C2—C3—C4	-176.01 (11)	SI—C41—C46—C45	-178.88 (11)
C21—O4—C4—C5	175.0 (1)	O6—SI—C51—C56	6.90 (13)
C21—O4—C4—C3	-60.77 (14)	C41—SI—C51—C56	126.25 (12)
C31—C3—C4—O4	-59.67 (13)	C61—SI—C51—C56	-107.31 (12)
C33—C3—C4—O4	172.97 (11)	O6—SI—C51—C52	-174.18 (10)
C2—C3—C4—O4	57.12 (13)	C41—SI—C51—C52	-54.82 (13)
C31—C3—C4—C5	58.34 (14)	C61—SI—C51—C52	71.62 (12)
C33—C3—C4—C5	-69.02 (14)	C56—C51—C52—C53	-0.3 (2)
C2—C3—C4—C5	175.13 (10)	SI—C51—C52—C53	-179.31 (11)
SI—O6—C5—C4	111.79 (11)	C51—C52—C53—C54	-0.3 (2)
O4—C4—C5—O6	-158.48 (10)	C52—C53—C54—C55	0.9 (3)
C3—C4—C5—O6	80.87 (14)	C53—C54—C55—C56	-0.9 (3)
C4—O4—C21—O2	56.24 (14)	C54—C55—C56—C51	0.2 (3)
C4—O4—C21—C22	168.97 (11)	C52—C51—C56—C55	0.4 (2)
C4—O4—C21—C23	-68.16 (14)	SI—C51—C56—C55	179.39 (13)
C2—O2—C21—O4	-54.32 (14)	O6—SI—C61—C64	59.82 (12)
C2—O2—C21—C22	-167.66 (11)	C51—SI—C61—C64	176.53 (11)
C2—O2—C21—C23	70.73 (14)	C41—SI—C61—C64	-59.44 (13)
C33—C3—C31—C32	-15.63 (19)	O6—SI—C61—C62	-59.58 (11)
C4—C3—C31—C32	-141.31 (14)	C51—SI—C61—C62	57.13 (11)
C2—C3—C31—C32	105.74 (16)	C41—SI—C61—C62	-178.84 (10)
O6—SI—C41—C46	115.13 (11)	O6—SI—C61—C63	-177.75 (11)
C51—SI—C41—C46	-3.63 (12)	C51—SI—C61—C63	-61.04 (12)
C61—SI—C41—C46	-128.50 (11)	C41—SI—C61—C63	62.99 (12)