



Université de Montréal

**Étude de l'issue diastéréomérique impliquant la réduction radicalaire d' $\alpha$ -bromoesters  
adjacents à un tétrahydropyrane substitué**

par

Frédéric Viens

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

Septembre 2011

© Frédéric Viens, 2011

Identification du Jury

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Étude de l'issue diastéréomérique impliquant la  
réduction radicalaire d' $\alpha$ -bromoesters adjacents  
à un tétrahydropyrane substitué**

Présenté par :

**Frédéric Viens**

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. Shawn Collins, Président-rapporteur

Pr. Yvan Guindon, Directeur de recherche

Pr. Stephen Hanessian, Membre du jury

Mémoire accepté le : .....

## Résumé

Cet ouvrage traite de la formation diastéréosélective de tétrahydropyranes 3,7-*cis* et 3,7-*trans* polysubstitués. Des méthodologies de cycloétherification et de C-glycosidation en tandem avec une réduction radicalaire y sont décrites (pyranes 3,7-*trans*) tandis qu'une haloéthérification en tandem avec le même processus radicalaire conduit aux pyranes 3,7-*cis*.

Suite à des travaux antérieurs du laboratoire, des études ont été réalisées afin de comprendre l'influence de la stéréochimie des substituants en position C3, C6, C7 et C8 sur l'issue diastéréochimique lors d'un transfert d'hydrure sous contrôle *exocyclique* sur un centre radicalaire adjacent à un tétrahydropyrane (C2). Ces études ont permis de solutionner les problèmes de diastéréosélectivité rencontrés lors des réductions radicalaires des centres en C2 de divers fragments élaborés d'ionophores (e.g. zincophorine, salinomycine, narasine...) réalisées par notre groupe.

Des études conformationnelles réalisées sur des pyranes *di-* ou *tri-*substitués ont permis de comprendre les diastéréosélectivités notées lors du processus radicalaire en fonction des stéréochimies relatives des centres précédemment cités. En particulier, l'utilisation d'un bicycle rigide (*trans*-octahydrochromène) a permis de montrer l'importance du positionnement spatial (axial ou équatorial) de la chaîne portant le centre radicalaire.

Par la suite, nous avons pu mettre en évidence une amplification des ratios en faveur du produit de réduction radicalaire 2,3-*anti* lorsque la réaction est réalisée en présence d'un acide de Lewis monodentate encombré (MAD).

L'optimisation du contrôle *endocyclique* lors du transfert d'hydrure a permis de générer la stéréochimie complémentaire 2,3-*syn*. L'utilisation du TTMS comme

source d'hydrure combinée à l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate tel que  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  a permis l'obtention d'excellentes sélectivités en faveur du produit endocyclique. Des études RMN  $^{13}\text{C}$  ainsi que le titrage des ions  $\text{Mg}^{2+}$  en solution ont été effectués afin de comprendre la nature des complexes impliqués.

Finalement, ces études ont permis la formation stéréocontrôlée de centres stéréogéniques adjacents à un THP, motifs fréquemment rencontrés dans certains policétides. Elles permettent ainsi d'envisager la synthèse de polyéthers de type ionophore et d'autres molécules d'intérêt biologique.

Mots-clés : Acide de Lewis bidentate et monodentate, Conformations, Contrôles *exocycliques* et *endocycliques*, Diastéréosélectivité, Hydrure, Réduction radicalaire, Tétrahydropyranes

## Abstract

This work describes the diastereoselective formation of polysubstituted 3,7-*cis* and 3,7-*trans* tetrahydropyrans. Tandem radical reduction/cycletherification and tandem radical reduction/C-glycosidation methodologies are depicted for 3,7-*trans* pyrans formation while tandem radical reduction/haloetherification lead to 3,7-*cis* pyrans.

Following previous work in the laboratory, studies have been conducted to better understand the stereochemical influence that substituents in the C3, C6, C7 and C8 positions have on the diastereoselectivity of a hydride transfer radical reaction on a radical center with an adjacent tetrahydropyran (*exocyclic* control). These studies have helped to solve diastereoselectivity problems encountered with C2 radical reductions in different ionophore fragments (e.g. zincophorin, salinomycin, narasin ...) that were investigated by our group.

Conformational studies performed on *di*- or *tri*-substituted pyrans have helped to understand the diastereoselectivities observed in the radical process of the stereochemical centers mentioned above. In particular, the use of a bicycle frame (*trans*-octahydrochromene) showed the importance of the spatial positioning (axial or equatorial) of the radical center chain.

Subsequently, we were able to demonstrate an increase ratios for the 2,3-*anti* radical reduction product when the reaction was performed in the presence of a bulky monodentate Lewis acid (MAD).

Optimization of hydride transfer under *endocyclic* control has generated the complementary 2,3-*syn* stereochemistry. Use of TTMSS as a hydride source combined with the use of a bidentate Lewis acid such as  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  allowed for the formation of *endocyclic* products with excellent selectivities.  $^{13}\text{C}$  NMR studies and titration of  $\text{Mg}^{2+}$

ions in solution were performed to understand the nature of the complexes involved.

Finally, these studies led to the stereocontrolled formation of stereogenic centers adjacent to a THP, motifs frequently encountered in polyketides. This work thus involves the synthesis of polyether ionophore-type fragments and other molecules of biological interest.

Keywords: Bidentate and monodentate Lewis Acid, Conformation, Diastereoselectivity, *Exocyclic* and *Endocyclic* radical reduction, Hydride, Stereogenic centers, Tetrahydropyran

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	i
<b>Abstract</b> .....	iii
<b>Table des matières</b> .....	v
<b>Liste des figures</b> .....	viii
<b>Liste des schémas</b> .....	ix
<b>Liste des tableaux</b> .....	xii
<b>Liste des abréviations</b> .....	xiv
<b>Remerciements</b> .....	xviii
<b>Introduction : Les polyéthers ionophores</b> .....	1
0.1. Historique .....	1
0.2. Mécanisme d'action et utilisations .....	1
0.3. Biosynthèse des ionophores polyéthers .....	2
0.4. Historique et mise en contexte .....	4
0.5. Utilisation des radicaux pour la formation diastéréosélective de centres en $\alpha$ d'un THP .....	6
<b>CHAPITRE 1 : Synthèse diastéréosélective d'un centre chiral en <math>\alpha</math> d'un THP</b> ...	10
1.1. Introduction .....	10
1.2. Cyclisation .....	10
1.2.1. Cyclisations de types substitutions nucléophiles .....	10
1.2.2. Cyclisations par ouverture d'époxyde .....	12
1.2.3. Attaque intramoléculaire d'un nucléophile oxygéné sur une double liaison activée par un électrophile .....	13

1.3.	Addition de nucléophiles carbonés sur des acétals de glycosides.....	18
1.3.1.	Les éthers d'énol silylés .....	19
1.3.2.	Les crotylsilanes et les allylsilanes.....	19
1.3.3.	Les thiazolidinethiones chirales .....	22
1.4.	Conclusion.....	24
	<b>CHAPITRE 2 : Réductions radicalaires sous contrôle <i>exocyclique</i></b> .....	26
2.1.	Introduction .....	26
2.2.	Contrôle exocyclique.....	26
2.2.1.	Historique et généralités.....	26
2.2.2.	Études précédentes de transfert d'hydrure sur des adduits bromés $\alpha$ -cycliques	30
2.3.	Étude de l'importance de l'interaction <i>syn</i> -pentane sur l'issue stéréochimique en C2 lors du transfert d'hydrure .....	33
2.3.1.	Synthèse proposée des modèles d'études 2.32–2.37 .....	34
2.3.2.	Analyse conformationnelle des précurseurs radicalaires .....	42
2.3.3.	Réduction des précurseurs radicalaires .....	44
2.4.	Étude de l'effet de la position de la chaîne portant le radical lors du transfert d'hydrure .....	50
2.4.1.	Formation des précurseurs radicalaires .....	50
2.4.2.	Réduction des précurseurs radicalaires 2.82a,b et 2.83a,b .....	53
2.5.	Étude de l'effet de la relation 3,7 sur l'issue diastéromérique du transfert d'hydrure .....	55
2.6.	Étude des états de transition de la réaction de transfert d'hydrure sous contrôle <i>exocyclique</i> .....	67
2.6.1.	Analyse des états de transition des substrats 2.82 et 2.83 .....	67
2.6.2.	Analyse des états de transition des substrats THP .....	70

2.7.	Optimisation de la réduction radicalaire sous contrôle <i>exocyclique</i> .....	82
2.7.1.	Utilisation d'acides de Lewis encombrés .....	82
2.7.2.	Optimisation de la réaction sur les substrats 2.82a,b et 2.26a,b.....	85
2.8.	Conclusion.....	86
<b>CHAPITRE 3 : Réductions radicalaires sous contrôle <i>endocyclique</i> .....</b>		<b>88</b>
3.1.	Introduction .....	88
3.2.	Contrôle endocyclique.....	88
3.2.1.	Historique et généralité .....	88
3.2.2.	Résultats précédents .....	93
3.2.3.	Optimisation de la réaction.....	94
3.2.4.	Études mécanistiques .....	97
3.2.5.	Résultats de la réduction radicalaire des substrats THP en présence du TTMSS .. .....	99
3.3.	Conclusion.....	100
<b>Chapitre 4 : Preuves de structure .....</b>		<b>102</b>
<b>Conclusion .....</b>		<b>106</b>
<b>Partie expérimentale .....</b>		<b>108</b>
<b>Bibliographie .....</b>		<b>181</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>190</b>

## Liste des figures

Figure 1. Structure de l'antibiotique X-206, de la nigéricine et de la lasalocide .....	1
Figure 2. États de transition expliquant l' <i>effet exocyclique</i> .....	28
Figure 3. Substrats modèles de l'étude des impacts de l'interaction <i>syn</i> -pentane et du groupe OBn .....	33
Figure 5. États de transition menant aux isomères 3,7- <i>cis</i> et 3,7- <i>trans</i> .....	61
Figure 6. États de transition rationalisant la sélectivité obtenue .....	83
Figure 7. Sélectivités observées lors du transfert d'hydrure sous contrôle <i>exocyclique</i>	87

## Liste des schémas

Schéma 1. Biosynthèse de la monensine A à partir des unités acétates, propionates et butyrates.....	3
Schéma 2. Approche générale de la chimie des radicaux pour la formation de polypropionates.....	5
Schéma 3. Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire <i>exocyclique</i> sur les adduits bromés 0.8a,b, 0.10a,b et 0.12a,b .....	6
Schéma 4. États de transition proposés pour les substrats 0.9, 0.11, 0.13 et 0.14 .....	7
Schéma 5. Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire <i>endocyclique</i> sur les adduits bromés 0.8a,b, 0.10a,b et 0.12a,b.....	8
Schéma 6. Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire <i>exocyclique</i> sur les adduits bromés 0.15a,b et 0.17a,b .....	9
Schéma 7. Cyclisation de type substitution nucléophile.....	11
Schéma 8. Formation du fragment C1–C9 de la salinomycine et de la narasine par cyclisation de type S <sub>N</sub> 2 .....	11
Schéma 9. Ouverture intramoléculaire d'époxydes <i>cis</i> par un hydroxyle en milieu acide .....	12
Schéma 10. Ouverture intramoléculaire d'hydroxyépoxydes <i>trans</i> en milieu acide .....	13
Schéma 11. Mécanisme de la cyclisation intramoléculaire d'un nucléophile oxygéné sur une double liaison activée par un électrophile.....	14
Schéma 12. Élaboration du tétrahydropyran C1–C9 de la zincophorine par une réaction intramoléculaire d'oxymercuration <sup>a</sup> .....	14
Schéma 13. Formation de tétrahydropyranes 2,6- <i>cis</i> et - <i>trans</i> à partir de ζ-hydroxy-δ,ε alcènes .....	17
Schéma 14. Formation de 3,6-dihydropyranes 2,6- <i>cis</i> et - <i>trans</i> à partir de β-hydroxy-γ,δ-alcènes .....	17
Schéma 15. C-glycosidation d'éthers d'énol silylés menant à la narasine et à la salinomycine.....	19

Schéma 16. Réaction de <i>C</i> -glycosidation de crotylsilanes-( <i>E</i> ) chiraux sur les glycols 1.23a et 1.23b.....	21
Schéma 17. État de transition menant au produit de <i>C</i> -glycosidation. ....	21
Schéma 19. <i>C</i> -glycosidation d'énolates de titane dérivés de la thiazolidinethione sur différents glycols en présence de l'acide de Lewis SnCl <sub>4</sub> . ....	23
Schéma 20. Synthèse du fragment C1–C9 de la salinomycine à partir du dihydropyrane 1.31 .....	24
Schéma 21. Différences de sélectivité observée lors de réductions radicalaires de substrats acycliques et cycliques .....	27
Schéma 22. Utilisation d'acides de Lewis dérivés du bore pour la réduction radicalaire du substrat 2.10 et 2.12. ....	29
Schéma 23. Études conformationnelles des différents adduits bromés .....	31
Schéma 24. États de transition menant au produit 2,3- <i>anti</i> et 2,3- <i>syn</i> .....	32
Schéma 25. Rétrosynthèse des substrats bromés 2.32a,b et 2.33a,b.....	34
Schéma 26. Synthèse de l'aldéhyde 2.48 .....	35
Schéma 27. Synthèse des précurseurs radicalaires 2.32a,b.....	35
Schéma 28. Mécanisme catalytique de la réaction tandem de cycloéthérification <sup>63</sup> .....	36
Schéma 29. États de transition proposés permettant la formation du THP 3,7- <i>trans</i> ....	37
Schéma 30. Formation des précurseurs radicalaires 2.33a,b.....	37
Schéma 31. Synthèse des précurseurs radicalaires 6,7- <i>anti</i> .....	39
Schéma 32. Synthèse des précurseurs radicalaires de la série 6,7- <i>syn</i> .....	40
Schéma 33. Synthèse des précurseurs radicalaires 2.36a,b.....	41
Schéma 34. Synthèse des précurseurs radicalaires 2.37a,b.....	42
Schéma 35. Étude conformationnelle des substrats 2.32a,b – 2.37a,b.....	43
Schéma 36. Rétrosynthèse des substrats bromés 2.82a,b.....	51
Schéma 37. Synthèse des adduits bromés 2.82a,b .....	52
Schéma 38. Étude conformationnelle des adduits bromés 2.82a,b .....	52
Schéma 39. Analyse rétrosynthétique des substrats bromés 2.83a,b .....	52
Schéma 40. Synthèse des adduits bromés 2.83a,b .....	53
Schéma 41. Étude conformationnelle des adduits bromés 2.83a,b .....	53
Schéma 42. Substrats modèles pour l'étude de la relation-3,7.....	55

Schéma 43. Conformations possibles des radicaux lors de la réaction.....	56
Schéma 44. Synthèse des précurseurs bromés 2.91a,b .....	57
Schéma 45. Première approche rétrosynthétique menant à la formation des précurseurs bromés 3,7- <i>cis</i> .....	58
Schéma 46. Synthèse des esters insaturés 2.98 et 2.99 .....	59
Schéma 47. Rétrosynthèse des précurseurs bromés 3,7- <i>cis</i> : seconde approche.....	62
Schéma 48. Synthèse des précurseurs bromés 2.92a,b .....	63
Schéma 49. Substrats modèles pour la détermination d'un changement de conformation possible sur des THP trisubstitués.....	65
Schéma 50. Synthèse des précurseurs radicalaires 2.109a,b.....	65
Schéma 51. États de transition proposés pour les substrats 2.83 .....	68
Schéma 52. États de transition proposés pour les substrats 2.82 .....	69
Schéma 53. États de transition proposés pour les substrats 2.26 .....	72
Schéma 55. États de transition proposés pour les substrats 2.92 et 2.102 .....	74
Schéma 56. États de transition proposés pour les substrats 2.91 .....	75
Schéma 57. États de transition proposés pour les substrats 2.32 .....	76
Schéma 58. États de transition proposés pour les substrats 2.33 .....	77
Schéma 59. États de transition proposés pour les substrats 2.34 .....	78
Schéma 60. États de transition proposés pour les substrats 2.35 .....	79
Schéma 61. États de transition proposés pour les substrats 2.36 .....	80
Schéma 62. États de transition proposés pour les substrats 2.37 .....	81
Schéma 63. Équilibre entre les isomères <i>Z</i> et <i>E</i> <sup>76</sup> .....	84
Schéma 64. État de transition proposé pour l'effet <i>endocyclique</i> .....	89
Schéma 65. Compétition entre les intermédiaires bidentates, monodentates et non- complexés <sup>76a</sup> .....	92
Schéma 66. Transformation de l'ester 2.76c en l'alcool protégé 4.1 .....	103
Schéma 67. Formation des produits 4.4, 4.5 et 4.6 .....	104
Schéma 68. Transformation des substrats 2.80c, 2.80d et 2.81c en leurs produits respectifs 4.6, 4.7 et 4.8 .....	105

## Liste des tableaux

Tableau 1. Cyclisation d'alcènes hydroxyyles en présence de Pd(II) et de CO.....	16
Tableau 2. Formation de dihydropyranes à partir de 1,3-diols allyliques via une cyclisation de type 6- <i>endo-trig</i> .....	18
Tableau 3. Réaction des crotylsilanes-( <i>E</i> ) et -( <i>Z</i> ) sur différents pseudo-glycols .....	20
Tableau 4. Résultats des réductions radicalaires des précurseurs bromés de la zincophorine, de la salinomycine ainsi que de leur épimère en C6.....	30
Tableau 5. Réduction radicalaire des substrats bromés de la série C6–C7 <i>iso</i> -propyle.	44
Tableau 6. Réduction radicalaire des substrats bromés de la série C6–C7 OBn. ....	46
Tableau 7. Réduction radicalaire des substrats bromés de la série C7–C8.....	47
Tableau 8. Résultats optimisés des réductions radicalaires des différents précurseurs bromés .....	49
Tableau 9. Résultats des réductions radicalaires des adduits bromés 2.82a,b et 2.83a,b .....	54
Tableau 10. Étude de la cyclisation intramoléculaire des substrats 2.98 et 2.99 .....	60
Tableau 11. Réduction radicalaire des substrats bromés 3,7- <i>trans</i> et 3,7- <i>cis</i> .....	64
Tableau 13. Utilisation d'acides de Lewis encombrés lors de réductions radicalaires sous contrôle <i>exocyclique</i> <sup>76</sup> .....	83
Tableau 14. Résultats de la réduction radicalaire des substrats 2.82a,b sous contrôle <i>exocyclique</i> en présence d'acides de Lewis encombrés .....	85
Tableau 15. Résultats du transfert d'hydrure en présence de MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> sur différents substrats bromés .....	89
Tableau 16. Résultats de transfert d'hydrure en présence de MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> sur différents substrats bromés .....	90
Tableau 17. Détermination de la quantité de magnésium en solution lors de différentes réactions d'allylation <sup>22d</sup> .....	91
Tableau 18. Résultats du transfert d'hydrure sur différents substrats THP sous contrôle <i>endocyclique</i> .....	94

Tableau 19. Résultats de l'étude de la variation de la température et du solvant sur l'issue diastéréochimique du transfert d'hydrure sur les adduits bromés 2.91a,b .....	95
Tableau 20. Résultats de l'étude de la variation de la source d'hydrure sur l'issue diastéréochimique du transfert d'hydrure sur les adduits bromés 2.91a,b ..	96
Tableau 21. Résultats du transfert d'hydrure provenant de différentes sources en absence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ .....	98
Tableau 22. Résultats de la réduction radicalaire sous contrôle <i>endocyclique</i> sur les substrats THP.....	100
Tableau 23. Déplacements chimiques ( $\delta$ ) observés pour les substituants en position C2 en RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$ des substrats 2,3- <i>anti</i> et 2,3- <i>syn</i> .....	102

## Liste des abréviations

Ac :	acétate
AcOEt :	acétate d'éthyle
AIBN :	azobisisobutyronitrile
A.L. :	acide de Lewis
Bu :	<i>n</i> -butyle
bs :	signal large (« <i>broad signal</i> »)
<i>t</i> Bu :	<i>tert</i> -butyle
Bn :	benzyle
Bz :	benzoyle
c :	concentration
°C :	degré Celsius
CCM :	chromatographie sur couche mince
COSY :	spectroscopie de corrélation
$\delta$ :	déplacement chimique
d :	doublet
da :	doublet apparent
DCM :	dichlorométhane
dd :	doublet de doublet
dq :	doublet de quadruplet
dt :	doublet de triplet
dta :	doublet de triplet apparent
ddd :	doublet de doublet de doublet
dddd :	doublet de doublet de doublet de doublet
ddq :	doublet de doublet de quadruplet
ddt :	doublet de doublet de triplet
dtd :	doublet de triplet de doublet
DIBAL-H :	hydrure de diisobutylaluminium
DIEA :	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine

DMAP :	4-(diméthylamino)-pyridine
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
<i>m</i> -DNB	<i>mé</i> ta-dinitrobenzène
<i>p</i> -DNB	<i>para</i> -dinitrobenzène
DMP :	périodinane de Dess-Martin
DMSO :	diméthylsulfoxyde
<i>E</i> :	« entgegen »
EDTA :	acide éthylène diamine tétracétique
Et :	éthyle
ESI :	ionisation par électronébulisation
éq :	équation
équiv. :	équivalents
g :	gramme
GC :	chromatographie en phase gazeuse
GP :	groupement protecteur
h :	heure
Hex :	<i>n</i> -hexane
Hz :	hertz
IR :	infrarouge
<i>J</i> :	constante de couplage
m :	multiplet
majo :	diastéréoisomère majoritaire
min :	minute
mino :	diastéréoisomère minoritaire
Me :	méthyle
MHz :	mégahertz
MAD :	méthylaluminium
	di-(di-2,6-tert-butyl-4-méthylphénoxyde
μL :	microlitre
mg :	milligramme
mL :	millilitre

mmol :	millimoles
M :	molaire
Ms :	méthylesulfonyle
MsCl:	chlorure de méthylsulfonyle
n.d. :	non déterminé
NBSacc :	<i>N</i> -bromosaccharine
NBS :	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS :	<i>N</i> -Iodosuccinimide
nOe :	« nuclear Overhauser effect »
NOESY-2D	« Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy two dimension spectra»
Nu :	nucléophile
P <sub>fus</sub> :	point de fusion
Ph :	phényle
ppm :	partie par million
Pr :	propyle
PPTS :	acide de pyridinium- <i>para</i> -toluènesulfonate
<i>i</i> Pr :	<i>iso</i> -propyle
Pyr	pyridine
q :	quadruplet
R <sub>f</sub> :	mobilité relative sur CCM
r.d. :	rapport diastéréomérique
RMN <sup>11</sup> B:	résonance magnétique nucléaire du bore
RMN <sup>1</sup> H:	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN <sup>13</sup> C:	résonance magnétique nucléaire du carbone
s :	singulet
sept. :	septuplet
sext. :	sextuplet
SOMO :	plus haute orbitale moléculaire occupée
SM :	spectrométrie de masse
SMHR :	spectrométrie de masse à haute résolution

T :	température
t :	triplet
td :	triplet de doublet
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénylesilyle
TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylesilyle
Tf :	trifluorométhanesulfonyle
TES :	triéthylesilyle
THF :	tétrahydrofurane
THP :	tétrahydropyrane
TMS :	triméthylesilyle
T.P. :	température ambiante (ou de la pièce)
tt :	triplet de triplet
<i>p</i> -TsOH :	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
TTMSS :	(tris-triméthylesilyl)silane
Z :	« zusammen »

## Remerciements

Premièrement, je tiens à remercier le Professeur Yvan Guindon de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche et de m'avoir permis de me développer sur le plan scientifique grâce à un projet aussi intéressant. Je vous remercie de votre confiance et de la liberté que vous m'avez accordées.

Un merci particulier au Dr Jean-François Brazeau pour ses contributions à ce projet, mais surtout pour les multiples discussions que nous avons eues pendant ces dernières années. Je tiens aussi à remercier grandement le Dr Philippe Mochirian pour son aide et pour sa passion. De plus, je remercie le Dr Mohammed Bencheqroun pour son aide pour la RMN.

Je tiens à remercier les membres actuels et passés du laboratoire (Dan, Frank, Mika, Starr et Marie-Ève) pour la vie qu'ils emmenaient dans le laboratoire et pour les nombreuses conversations sur divers sujets intéressants. Un merci spécial à Olivier St-Jean pour son amitié et pour toutes ces soirées au Benelux.

Je tiens à souligner la contribution et la participation de Caroline Roy à mes travaux de recherches et cela surtout pour les réductions avec le TTMSS. Je tiens également à remercier Philippe, Michel et François pour les lectures et surtout les corrections de ce mémoire.

Finalement, merci à mes parents, Jocelyne et Gérard, ainsi qu'à Jaco et Éric, des amis incroyables, pour leur support moral et leurs encouragements. Évidemment, je ne peux assez remercier ma femme, Stéphanie, pour sa patience, ses encouragements dans les bons et les moins bons moments et pour son immense générosité. Je t'aime.

Si vous ne pouvez expliquer un concept à un enfant de six ans,  
c'est que vous ne le comprenez pas complètement.

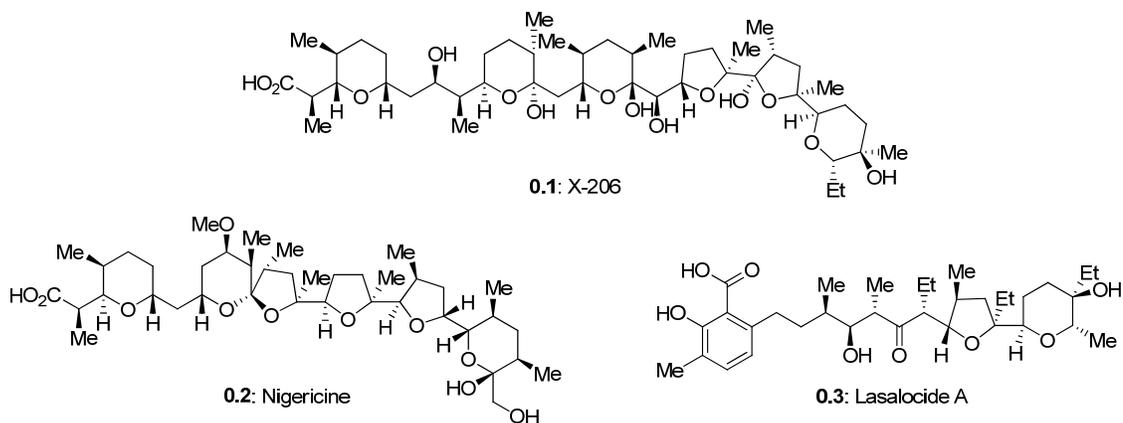
- Albert Einstein (1879 - 1955)

## Introduction : Les polyéthers ionophores

### 0.1. Historique

Les polyéthers de type ionophore appartiennent à la grande famille des polycétides. En 1951, l'antibiotique X-206, la nigéricine et la lasalocide ont été les trois premiers membres rapportés dans la littérature (Figure 1). Cependant, il aura fallu attendre 16 ans avant qu'un intérêt pour leurs propriétés ionophiles ne soit démontré.<sup>1</sup> À ce jour, plus de 120 membres naturels ont été rapportés et plusieurs synthèses totales ou partielles ont été réalisées dans les dernières décennies (Chapitre 1).<sup>2</sup> Toutefois, très peu de chimie médicinale et d'études d'optimisation structure-activité ont été effectuées pour ces produits.<sup>3</sup>

**Figure 1.** Structure de l'antibiotique X-206, de la nigéricine et de la lasalocide



### 0.2. Mécanisme d'action et utilisations

Le mécanisme d'action général de ces polyéthers est expliqué par leur capacité à chélater les différents ions métalliques, surtout les alcalins et les alcalino-terreux. Cela leur permet ainsi d'interférer avec le système de transport d'ions des cellules procaryotes et eucaryotes en abaissant la barrière énergétique nécessaire au transport

transmembranaire des ions. De plus, ils catalysent l'échange  $H^+/M^+$  à travers la membrane cellulaire, altérant ainsi les gradients de concentration des ions  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$  et  $Na^+$  vitaux à la cellule.<sup>4</sup> Il est à noter également que diverses études sur leur activité bactéricide contre les bactéries Gram-positives et certains parasites (*Eimeria*, *Plasmodium*...) ont été effectuées au cours des dernières années.<sup>3-5</sup>

Les polyéthers sont principalement utilisés dans l'industrie de la volaille (e.g. salinomycine) en tant qu'additifs alimentaires, étant donné leur activité contre la coccidiose (maladie parasitaire affectant l'intestin), et chez les ruminants comme agent de croissance *via* la manipulation de leur flore intestinale. Plus récemment, ils ont été utilisés dans le développement d'électrodes sensibles grâce à leur capacité à chélater sélectivement différents ions métalliques.<sup>2b</sup>

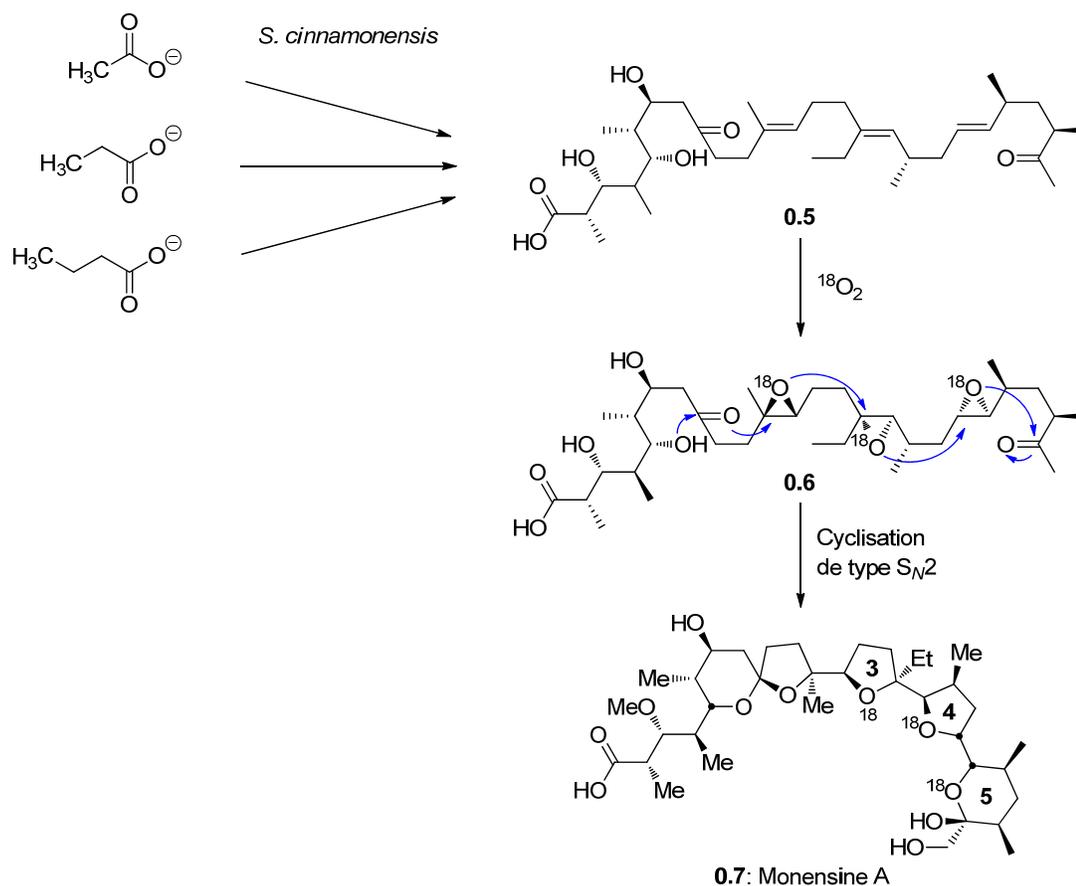
### **0.3. Biosynthèse des ionophores polyéthers**

Tous les membres naturels de cette famille sont produits par fermentation des actinomycètes (bactérie filamenteuse), en particulier de la famille des *Streptomyces*. Ils sont tous constitués d'unités propionate et d'éthers cycliques à cinq ou six membres, ces derniers pouvant se présenter sous forme de spirocétale. Les ionophores peuvent aussi porter des groupes hydroxyles, méthylalkoxyles, halogénés et phényles, ainsi que différents types d'hétérocycle.<sup>2b</sup>

Les principales unités utilisées pour la synthèse *in vivo* de ces composés sont les acétates, les propionates et dans certains cas les butyrates (Schéma 1). Elles sont assemblées selon une séquence de transformation similaire à la synthèse des acides gras (réactions d'acylation, d'oxydation et de réduction). Dans le cas de la monensine A **0.7**, des études de marquage de ses précurseurs au  $^{14}C$  ont démontré qu'elle est formée de cinq unités acétate, de sept unités propionate et d'une unité butyrate.<sup>6</sup> D'autres études de marquage avec  $^{19}O$  réalisées par Cane<sup>7</sup> et Robinson<sup>8</sup>, ont démontré que l'oxygène du tétrahydropyrane (THP) **5**, ainsi que ceux des tétrahydrofuranes (THF) **3** et **4**, ne

provenaient pas de ces unités, mais plutôt de l'oxygène moléculaire. Quelques années plus tard, Cane, Celmer et Westley ont suggéré que la biosynthèse de la monensine A provenait de cyclisations concertées du triépoxyde **0.6**. Celui-ci proviendrait du *E,E,E*-triène **0.5** *via* son oxydation par l'oxygène moléculaire.<sup>9</sup> En 2005, cette hypothèse a été confirmée par l'isolation et la caractérisation du triène par Leadlay.<sup>10</sup> D'autres études portant sur la biosynthèse d'ionophores polyéthers ont démontré la même suite réactionnelle.<sup>11</sup>

**Schéma 1.** Biosynthèse de la monensine A à partir des unités acétates, propionates et butyrates.



Malgré la compréhension des différents processus menant à la biosynthèse de ces ionophores offerte par ces diverses études, il n'est pas encore possible de générer des quantités suffisantes de ceux-ci à des fins de chimie médicinale. C'est pourquoi

plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse totale de ces produits au cours des dernières décennies. Les méthodes synthétiques les plus versatiles seront décrites dans le prochain chapitre. Cependant, un nombre restreint de produits naturels ont pu être obtenus par ces synthèses<sup>1, 2b</sup> principalement du fait de la grande complexité structurale de ces produits. Une des difficultés rencontrées lors de la synthèse de ces produits est la formation stéréosélective d'un centre stéréogène terminal en  $\alpha$  d'un THP. L'obtention de la stéréochimie désirée pour ce genre de centres stéréogènes n'est pas chose facile. En effet, les difficultés qui ont été rencontrées lors du développement de ces méthodologies illustrent bien la complexité de cette tâche. De plus, la plupart de ces méthodologies ne sont pas générales, car elles sont difficilement applicables à d'autres produits et leurs stéréoisomères.

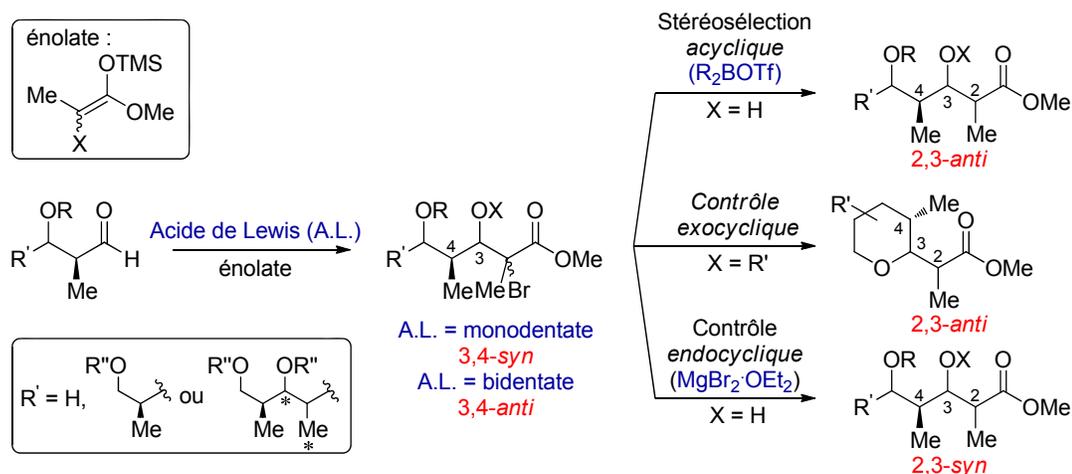
Dans cet ordre d'idée, notre groupe de recherche a voulu développer une méthodologie générale qui permettrait l'obtention de ces produits et leurs analogues pour mieux comprendre les relations entre leur structure et leur activité biologique. Nous avons envisagé une méthodologie impliquant des intermédiaires radicalaires et où le substrat contrôle l'issue stéréochimique.

#### **0.4. Historique et mise en contexte**

Depuis plusieurs années, notre groupe s'intéresse à la formation stéréosélective de molécules acycliques contenant des centres chiraux. Nos travaux, combinés à ceux de Porter,<sup>12</sup> Giese<sup>12b, 13</sup> et Curran<sup>14</sup> ont permis le développement de plusieurs voies de synthèse stéréocontrôlée permettant l'obtention de substrats acycliques à partir d'espèces radicalaires. Au début des années 1990, nous avons démontré qu'un  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hydroxyester pouvait être réduit par transfert d'hydrure de façon stéréosélective.<sup>15</sup> Une étude systématique de l'effet des substituants lors de la réaction en présence d'hydrure d'étain nous a permis de déterminer les avantages et les limitations des intermédiaires de type radicalaire lors de la synthèse de centres stéréogéniques contigus.<sup>16</sup> De plus, nous avons aussi mis en évidence la possibilité de

contrôler l'issue de la réduction de ces hydroxyesters par un choix judicieux d'acide de Lewis (Schéma 2).<sup>17</sup> Ces réactions couplées à une réaction d'aldolisation de Mukaiyama<sup>18</sup> ont permis de fournir une nouvelle méthodologie générale et diastéréosélective pour la synthèse de polypropionates.<sup>19</sup>

**Schéma 2.** Approche générale de la chimie des radicaux pour la formation de polypropionates.



L'application de cette méthodologie a conduit stéréosélectivement aux 16 motifs stéréopentade<sup>20</sup> possibles démontrant ainsi la grande versatilité de notre approche. De plus, nous avons aussi démontré que l'obtention de ces motifs peut être effectuée dans un seul pot (*one-pot reaction*) lorsque l'acide de Lewis utilisé dans l'étape de l'aldolisation de Mukaiyama est le même que celui utilisé pour la réduction radicalaire.<sup>17, 21</sup>

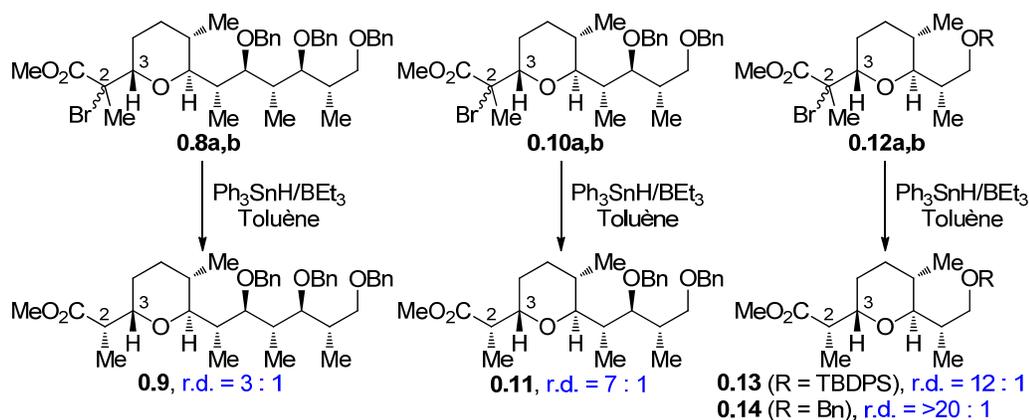
L'avantage de cette méthodologie provient du fait que la stéréochimie du centre nouvellement formé est uniquement contrôlée par le substrat. L'agencement du réactif avec le substrat n'a donc pas à être considéré (voir cas de *match* / *partially match* / *mismatch*). De plus, l'induction du nouveau centre stéréogène est uniquement contrôlée par le centre le plus rapproché de celui-ci (induction-1,2). Seul le contrôle de la chiralité du centre en C3 est important lors de l'aldolisation (Schéma 2). En effet, le centre stéréogène en C2 sera par la suite réduit par transfert d'hydrure via un

intermédiaire radicalaire. Par conséquent, le contrôle de la stéréochimie de l'éther d'énol silylé n'est pas nécessaire et n'a aucune influence sur l'issue stéréochimique de la séquence réactionnelle. Enfin, une autre caractéristique intéressante de cette méthodologie est l'utilisation d'acides de Lewis afin de contrôler la stéréochimie des différentes étapes. En effet, un acide de Lewis dérivé du bore permet la formation du produit 2,3-*anti* sous contrôle acyclique, tandis qu'un acide de Lewis bidentate ( $\text{MgI}_2$ ,  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{AlMe}_3$ ) permet de renverser l'issue stéréochimique de la réaction pour mener au produit 2,3-*syn* sous contrôle *endocyclique*.<sup>22</sup> Un effet complémentaire dit *exocyclique*<sup>23</sup> permet d'obtenir la même stéréosélectivité 2,3-*anti* sur des précurseurs radicalaires adjacents à des structures cycliques. Les notions se rapportant au contrôle *endocyclique* et *exocyclique* seront discutées dans les chapitres 2 et 3 respectivement.

### 0.5. Utilisation des radicaux pour la formation diastéréosélective de centres en $\alpha$ d'un THP

Notre groupe de recherche a par la suite entrepris d'étudier la possibilité d'appliquer ces différentes stratégies radicalaires à la formation diastéréosélective de centres stéréogènes en  $\alpha$  de THP. Une première étude fut réalisée dans le cadre de la synthèse du fragment C1–C13 de la zincophorine (Schéma 3).<sup>19c, 24</sup>

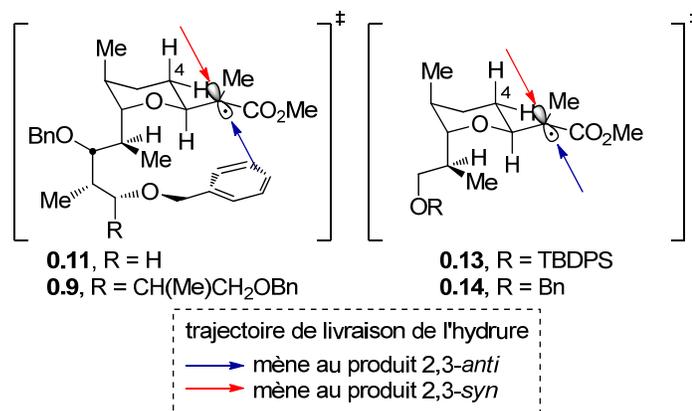
**Schéma 3.** Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire *exocyclique* sur les adduits bromés **0.8a,b**, **0.10a,b** et **0.12a,b**



Lors de la réduction radicalaire finale sous contrôle *exocyclique*, une diastéréosélectivité faible (3 : 1) en faveur du produit 2,3-*anti* fut notée (**0.9**). Ce résultat était très surprenant, car l'efficacité de l'effet *exocyclique* avait été démontrée à maintes reprises sur diverses structures cycliques. Afin de déterminer l'origine de cette chute de sélectivité, un précurseur radicalaire avec une chaîne polypropionate plus courte fut préparé par le Dr. Mochirian. Cette modification conduisit à une induction *anti* significativement plus élevée (**0.11** et **0.13** vs **0.9**). Plus tard, des études effectuées par François Godin sur le groupe protecteur de l'hydroxyle en C9 ont démontré qu'un groupement benzyle (**0.14**) donnait accès à de meilleures sélectivités qu'un groupement plus volumineux TBDPS (**0.13**).<sup>24</sup>

Des études conformationnelles réalisées par RMN sur les différents substrats bromés ont alors permis de démontrer que la conformation du tétrahydropyrane ne semblait jouer aucun rôle dans les sélectivités obtenues par les différents pyranes. En effet, la chaîne portant le précurseur radicalaire se retrouvait en position équatoriale dans les trois cas. Puis, des études semi-empiriques de modélisation permirent d'avancer l'hypothèse qu'un biais conformationnel, provenant de l'encombrement de la chaîne en C7 et de son repliement spatial, empêcherait l'attaque du radical selon la trajectoire désirée, menant alors à de plus faibles sélectivités en faveur du produit 2,3-*anti* (Schéma 4).

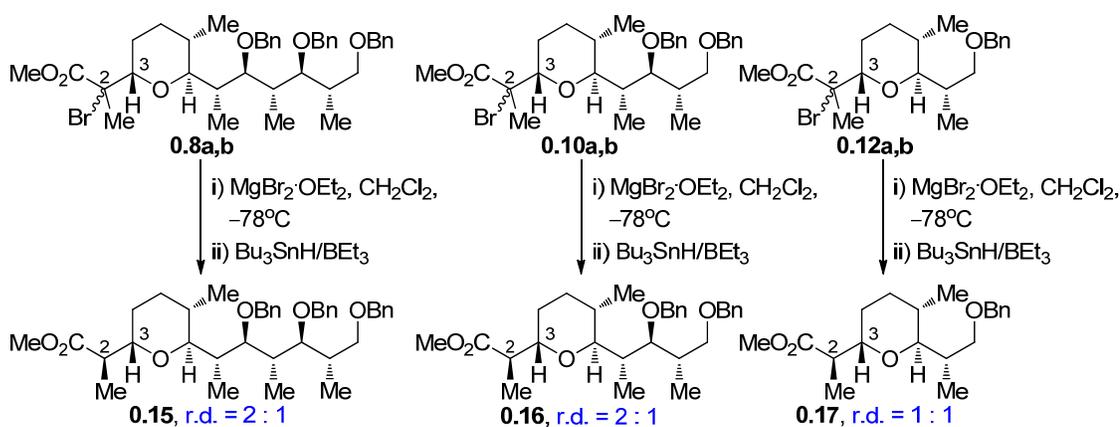
**Schéma 4.** États de transition proposés pour les substrats **0.9**, **0.11**, **0.13** et **0.14**



Ces études ont révélé des informations très pertinentes et semblaient amener une explication plausible à la diminution de sélectivité observée lorsque la taille de la chaîne en C7 augmentait. De plus, il nous permettait de trouver une solution simple à ce problème: nous n'avons qu'à réviser les coupures retrosynthétiques lors de la synthèse de la zincophorine.

Dans le cas des réductions radicalaires sous contrôle *endocyclique*, qui devait mener au produit 2,3-*syn*, aucune diastéréosélectivité ne fut notée lors de la réduction des substrats **0.8a,b** (Schéma 5). La diminution de la longueur de la chaîne en C7, stratégie qui avait pourtant fonctionné pour l'effet *exocyclique*, ne conduisit pas à une meilleure sélectivité (**0.16** et **0.17** vs **0.15**). L'efficacité des conditions réactionnelles sous contrôle *endocyclique* avait déjà été démontrée sur un tétrahydropyrane monosubstitué par la chaîne radicalaire, mais aucun exemple de tétrahydropyranes plurisubstitués n'avait été étudié.

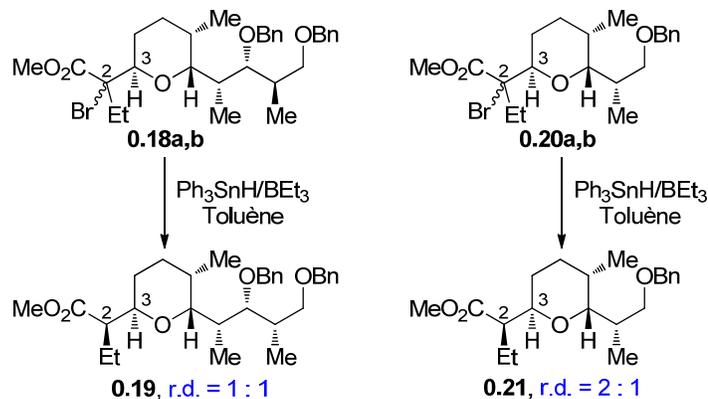
**Schéma 5.** Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire *endocyclique* sur les adduits bromés **0.8a,b**, **0.10a,b** et **0.12a,b**



Par ailleurs, une synthèse du fragment C1–C11 de la salinomycine fut entreprise par le Dr Jean-François Brazeau.<sup>25</sup> Cette fois, aucune sélectivité ne fut notée lors de la réduction radicalaire *exocyclique* finale de ce fragment (**0.19**). Il paraissait logique de considérer la même stratégie que pour la zincophorine : diminuer la taille de la chaîne

en C7. À notre grande surprise, l'analogue C1–C9 (**0.20**) ne donna pas un meilleur résultat.

**Schéma 6.** Résultats obtenus lors de la réduction radicalaire *exocyclique* sur les adduits bromés **0.15a,b** et **0.17a,b**



Ces résultats contredisent l'hypothèse de la taille de la chaîne portée en C7 et démontrent l'importance d'une étude de l'impact de la stéréochimie des substituants portés par le tétrahydropyrane sur l'issue stéréochimique de la réaction de transfert d'hydrure. Il sera question dans ce mémoire d'études conformationnelles de différents tétrahydropyranes di- et tri-substitués afin de comprendre, d'expliquer et de résoudre ce problème (Chapitre 2). De plus, il sera question de l'amélioration de la diastéréosélectivité de la réduction sous contrôle *endocyclique* sur ces mêmes substrats (Chapitre 3). Mais avant de rentrer dans le détail, nous allons présenter une brève revue de la littérature portant sur la synthèse diastéréosélective d'un centre chiral en  $\alpha$  d'un THP.

# CHAPITRE 1 : Synthèse diastéréosélective d'un centre chiral en $\alpha$ d'un THP

## 1.1. Introduction

Plusieurs méthodologies permettant la formation d'un centre chiral en alpha de tétrahydrofuranes et de tetrahydropyranes ont été développées durant les dernières décennies. Les méthodes synthétiques les plus versatiles seront décrites dans les prochaines sections.<sup>26</sup> Tout d'abord, il sera question des méthodologies utilisant des cyclisations (cf. Section 1.2). Ensuite, la discussion sera portée sur des stratégies plus versatiles qui impliquent des additions nucléophiles sur des intermédiaires cycliques (cf. Section 1.3).

## 1.2. Cyclisation

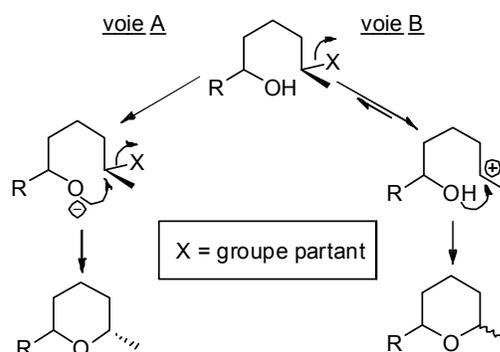
Les réactions de cyclisations intramoléculaires menant à la formation d'hétérocycles oxygénés à cinq ou six membres sont bien documentées dans la littérature.<sup>2a, 27</sup> Cependant, ces méthodes ne permettent généralement pas de générer de façon stéréosélective des centres chiraux en  $\alpha$  de ceux-ci. Toutefois, les cyclisations de type substitution nucléophile, la cyclisation par ouverture d'époxyde ainsi que l'attaque intramoléculaire d'un nucléophile oxygéné sur une double liaison activée par un électrophile, seront abordées.

### 1.2.1. Cyclisations de types substitutions nucléophiles

La plus simple transformation permettant la formation d'un tétrahydropyrane est sans aucun doute la substitution nucléophile intramoléculaire ( $S_N2$ , Schéma 7, voie A). La simple combinaison d'une base (amine, alkoxyde ou hydrure) et d'un groupe

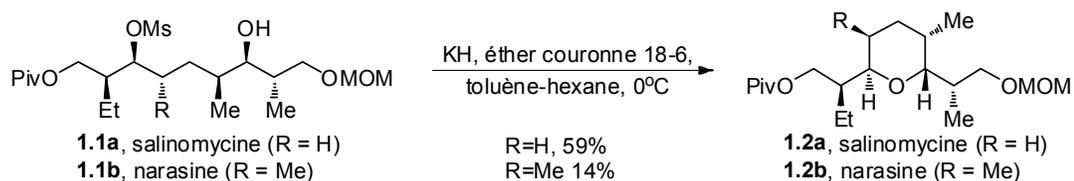
partant (X) permet d'effectuer une cyclisation selon un processus 6-*exo-tet*.<sup>28</sup> Une inversion de configuration du centre C-X est obtenue dans le produit final, en accord avec la réaction de Williamson.<sup>29</sup> La configuration 2,6-*cis* ou 2,6-*trans* du tétrahydropyrane formé est déterminée par la configuration du groupe partant du produit de départ, tandis que dans le cas d'une substitution nucléophile d'ordre 1 (S<sub>N</sub>1, voie B), la configuration des produits finaux est difficilement prévisible. Ces types de cyclisation ont été utilisés par plusieurs groupes de recherche dans le but de synthétiser les unités pyranes de différents ionophores polyéthers (salinomycine et narasine par Kishi,<sup>30</sup> zincophorine par Mulzer,<sup>31</sup> etc.).

### Schéma 7. Cyclisation de type substitution nucléophile



Cette méthodologie comporte une limitation majeure par rapport à l'encombrement stérique du centre réactionnel. Cet effet a été démontré lors de la synthèse des fragments C1–C9 de la narasine **1.2b** et de la salinomycine **1.2a** par Kishi (Schéma 8).

### Schéma 8. Formation du fragment C1–C9 de la salinomycine et de la narasine par cyclisation de type S<sub>N</sub>2

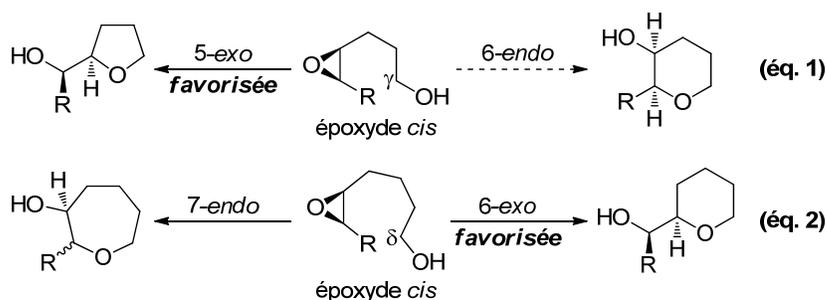


En effet, un plus faible rendement a été obtenu lors de la cyclisation menant au fragment C1–C9 de la narasine **1.2b** comparativement à la celle de la salinomycine **1.2a**. L’auteur propose que des interactions stériques qui se développent entre le groupement méthyle (R) et la chaîne axiale défavorisent la cyclisation de **1.1b**.

### 1.2.2. Cyclisations par ouverture d'époxyde

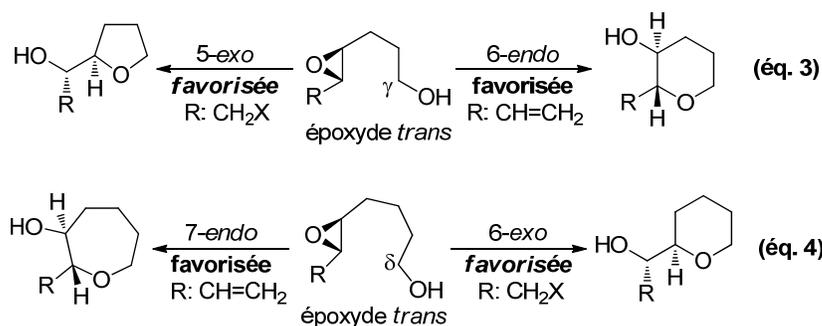
La cyclisation intramoléculaire d'hydroxyépoxydes en milieu acide est une méthode classique permettant la formation d'hétérocycles oxygénés menant à des ionophores polyéthers (indanomycine,<sup>32</sup> salinomycine,<sup>33</sup> etc.). En 1989, en prenant avantage de l'époxydation de Sharpless<sup>34</sup> afin de construire sélectivement les époxydes désirés, Nicolaou suggéra des règles régissant ce genre de cyclisation (Schéma 9).<sup>35</sup> Dans le cas du  $\gamma$ -hydroxyépoxyde *cis*, l'ouverture *exo* d'époxyde en milieu acide est généralement préférée, car l'arrangement planaire nécessaire pour la stabilisation maximale de l'état de transition menant au produit 6-*endo* est difficilement atteignable (éq. 1). De plus, ces observations sont complètement en accord avec les règles de Baldwin.<sup>28</sup> Dans le cas des  $\delta$ -hydroxyépoxydes *cis* (éq. 2), le produit *exo* est aussi favorisé. Cependant, de plus faibles sélectivités en faveur du produit *exo* sont généralement observées avec des chaînes plus longues et donc plus flexibles.

**Schéma 9.** Ouverture intramoléculaire d'époxydes *cis* par un hydroxyle en milieu acide



Par la suite, des études similaires ont démontré l'importance du groupe R lors de la cyclisation d'époxydes *trans* (Schéma 10).<sup>35</sup> Ainsi, il a été démontré que le processus *exo* est favorisé quand R est saturé (éq. 3 et 4). Lorsque R est insaturé et qu'il permet la stabilisation de la charge partielle positive développée sur le carbone adjacent à la cyclisation lors de la réaction, le processus *endo* devient alors favorisé.

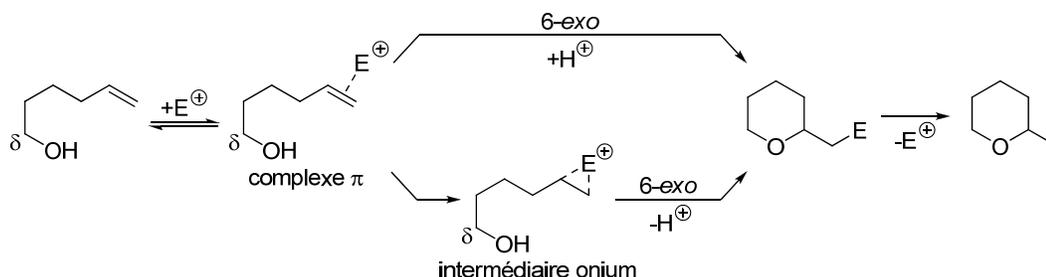
**Schéma 10.** Ouverture intramoléculaire d'hydroxyépoxydes *trans* en milieu acide



### 1.2.3. Attaque intramoléculaire d'un nucléophile oxygéné sur une double liaison activée par un électrophile

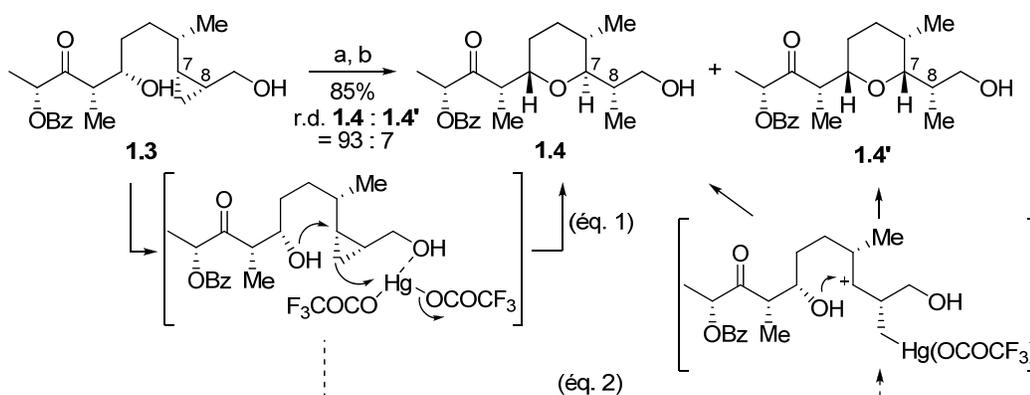
Un autre type de cyclisation, très similaire à la cyclisation par ouverture d'époxyde, est l'attaque intramoléculaire d'un nucléophile oxygéné sur une double liaison activée par un électrophile. La plupart du temps, il s'agit d'un  $\delta$ -hydroxyalcène qui, suivant un processus 6-*exo*, forme le pyrane correspondant. Kahn et Chamberlin ont démontré grâce à des études de modélisation, que deux mécanismes sont à considérer lors de ces cyclisations.<sup>36</sup> Après la formation d'un complexe  $\pi$  réversible entre la double liaison et l'électrophile, le nucléophile oxygéné peut directement attaquer la double liaison ou attaquer un intermédiaire onium préalablement formé par l'électrophile (Schéma 11). Dans les deux cas, l'attaque du nucléophile se fait par la face opposée de l'électrophile. Ainsi, pour avoir une bonne stéréosélectivité, il doit y avoir une discrimination entre les deux faces de la double liaison lors de son activation.

**Schéma 11.** Mécanisme de la cyclisation intramoléculaire d'un nucléophile oxygéné sur une double liaison activée par un électrophile



Les électrophiles les plus utilisés dans la littérature sont les sels de mercure<sup>27a, 37</sup>, les halogénures<sup>27a, 38</sup> ainsi que les séléniures.<sup>39</sup> L'utilisation de ces électrophiles donne généralement le tétrahydropyran thermodynamique et nécessite une étape de réduction ( $\text{NaBH}_4$  ou  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ ). Lors de la synthèse de la zincophorine par Cossy *et al.*,<sup>37d, e</sup> une réaction d'oxymercuration intramoléculaire d'un cyclopropane a été utilisée pour former les centres chiraux en C7 et C8 de façon diastéréosélective (Schéma 12). Cette séquence de cyclopropanation sélective suivie d'une ouverture en présence de mercure avait d'abord été développée pour la formation de polypropionates.<sup>40</sup>

**Schéma 12.** Élaboration du tétrahydropyrane C1–C9 de la zincophorine par une réaction intramoléculaire d'oxymercuration<sup>a</sup>

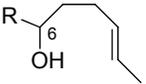
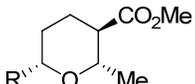
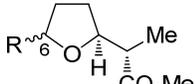
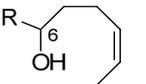
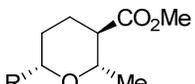
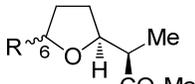
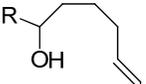
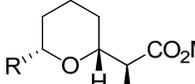
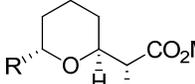
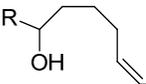
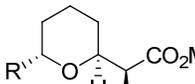
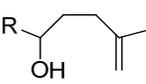
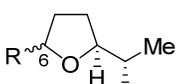


<sup>a</sup> conditions et réactifs : (a)  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , puis  $\text{KBr}/\text{H}_2\text{O}$ ; (b)  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN (cat.), THF/Toluène (1/1),  $25^\circ\text{C}$  à  $60^\circ\text{C}$ , puis  $\text{CCl}_4$  et  $\text{KF}/\text{H}_2\text{O}$ .

Une excellente régiosélectivité a été observée lors de cette réaction. De plus, l'inversion de configuration du centre réactif, processus synchrone (éq. 1), est majoritairement observée. Cependant, puisqu'une sélectivité de 93 : 7 est observée, un processus non-synchrone doit être aussi considéré (éq. 2). Selon l'auteur, la sélectivité proviendrait du fait que ce processus ne procéderait pas à la même vitesse que le processus synchrone (plus lent).

L'utilisation et la réduction d'une quantité stœchiométrique d'électrophile souvent toxique sont les principales raisons du développement d'activateur d'oléfines permettant une cyclisation intramoléculaire en condition douce et de façon catalytique. Malgré l'émergence de nouveaux activateurs métalliques,<sup>41</sup> le palladium<sup>42</sup> domine encore aujourd'hui les activateurs permettant ce genre de cyclisation de façons diastéro- et énantiosélectives. Des études effectuées par Semmelhack sur la cyclocarbonylation de différents  $\gamma$ - et  $\delta$ -hydroxyalcènes a permis de démontrer l'importance de la géométrie de la double liaison lors de la cyclisation des alcènes  $\gamma$ -hydroxylées (Tableau 1).<sup>43</sup> Dans le cas de  $\gamma$ -hydroxyalcènes, une géométrie *E* favoriserait le processus *6-endo* par rapport au processus *5-exo* (entrée 1), tandis qu'une géométrie *Z* favoriserait le processus *5-exo* (entrée 2). Il est important de noter que des mélanges d'épimères des furanes, en position C6, sont obtenus lors des deux cyclisations. Dans le cas des alcènes  $\delta$ -hydroxyle (entrées 3 et 4), la géométrie de la double liaison ne présente aucune influence sur le processus lors de la cyclisation (les produits suivant un processus *7-endo* n'ayant jamais été observés). Finalement, il a aussi démontré que l'attaque nucléophile intramoléculaire se fait sur la partie la plus encombrée de l'alcène (entrée 5), ce qui est consistant avec les attaques nucléophiles intermoléculaires observées sur différents alcènes activés par le palladium.<sup>44</sup> Il est important de noter que cette méthodologie ne fut que très peu utilisée pour la synthèse de molécules naturelles à cause du manque de sélectivité (*cis/trans*) lors de la fermeture du cycle.<sup>45</sup>

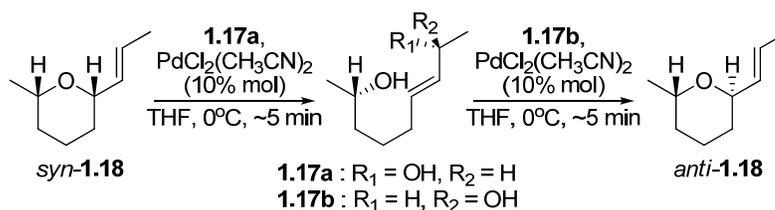
**Tableau 1.** Cyclisation d'alcènes hydroxyles en présence de Pd(II) et de CO

Entrée <sup>a</sup>	Alcènes hydroxyle <sup>b</sup>	Produits de cyclisation obtenus (% relatif) <sup>c</sup>	Rendement (%) <sup>d</sup>	
1	 <b>1.5</b>	 <b>1.6 (70)</b>	 <b>1.7 (30)<sup>d</sup></b>	84
2	 <b>1.8</b>	 <b>1.6 (15)</b>	 <b>1.9 (85)<sup>d</sup></b>	65
3	 <b>1.10</b>	 <b>1.11 (83)</b>	 <b>1.12 (10)</b>	88 <sup>f</sup>
4	 <b>1.13</b>	 <b>1.14 (97)</b>		84
5	 <b>1.15</b>	 <b>1.16 (100)<sup>e</sup></b>		87

<sup>a</sup> L'alcène hydroxyle (1 équiv.) dans le MeOH est traité avec CuCl<sub>2</sub> (3.0 équiv), PdCl<sub>2</sub> (0.1 équiv.) sous atmosphère de CO (1.1 atm) pendant 17 h à température ambiante. <sup>b</sup> R = isobutyle. <sup>c</sup> Les ratios ont été déterminés par différence d'aire sous les pics d'un GLPC, en assumant une réponse molaire équivalente dans le détecteur d'ionisation par flamme. <sup>d</sup> Le rendement est basé sur la masse totale de tous les diastéréoisomères. <sup>e</sup> Un mélange inséparable de diastéréoisomères a été obtenu. <sup>f</sup> 6% de produit de départ a été récupéré.

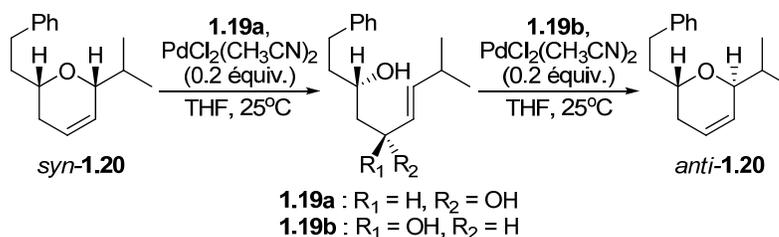
Dernièrement, des études réalisées par Uenishi ont permis le développement d'une méthodologie permettant la formation stéréosélective de tétrahydro- et de 3,6-dihydropyrane 2,6-disubstitués via une réaction d'oxypalladation intramoléculaire sur des alcools  $\zeta$ -hydroxy- $\delta,\epsilon$ -alcènes et  $\beta$ -hydroxy- $\gamma,\delta$ -alcènes.<sup>46</sup> Dans le cas des alcools  $\zeta$ -hydroxy- $\delta,\epsilon$ -alcènes, les résultats de ces études ont indiqué que la configuration relative du tétrahydropyrane s'expliquerait par un contrôle parfait du transfert de la chiralité-1,3 de l'alcool allylique de départ (Schéma 13). Dans ce cas, une cyclisation de type *syn*-S<sub>N</sub>2' selon un processus 6-*exo*-trig mènerait à la formation stéréosélective des tétrahydropyranes-*cis* et -*trans*.

**Schéma 13.** Formation de tétrahydropyranes 2,6-*cis* et -*trans* à partir de  $\zeta$ -hydroxy- $\delta,\epsilon$  alcènes



Tandis que, dans le cas des alcools  $\beta$ -hydroxy- $\gamma,\delta$ -alcènes, un processus 6-*endo*-trig permettrait la formation stéréosélective des 3,6-dihydropyranes-*cis* et -*trans* respectifs (Schéma 14).

**Schéma 14.** Formation de 3,6-dihydropyranes 2,6-*cis* et -*trans* à partir de  $\beta$ -hydroxy- $\gamma,\delta$ -alcènes



Les conditions douces, la stéréospécificité de la réaction et l'absence de produit secondaire sont les avantages majeurs de cette méthodologie. Toutefois, l'introduction d'un substituant méthyle sur l'alcène mène à une perte importante de la sélectivité *syn/anti* lors de la formation du 3,6-dihydropyran (Tableau 2). En effet, des études réalisées par Hanessian<sup>47</sup> ont démontré qu'une très faible sélectivité pour le produit *syn* était obtenue lorsqu'un méthyle vinylique (**1.22a,b**) est placé dans les conditions normales développées par Uenishi (entrées 1 et 2). Lorsqu'un solvant chloré est utilisé, la sélectivité de la réaction est augmentée à 6 : 1 en faveur du produit *syn* sans toutefois augmenter le rendement de la réaction (entrée 3). L'utilisation du complexe cationique  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{BF}_4)_2$ , utilisé par Gouverneur pour la formation de pyranone à partir

d'ènone,<sup>48</sup> a permis d'obtenir un remarquable ratio de 25 : 1 en faveur du produit *syn*-**1.22** (entrée 4). Enfin, l'utilisation de l'acide de Lewis BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> a aussi permis la formation du produit *syn* avec une sélectivité de 25 : 1. De plus, un excellent rendement (81%) a été obtenu dans ces conditions (entrée 5).

**Tableau 2.** Formation de dihydropyranes à partir de 1,3-diols allyliques via une cyclisation de type 6-*endo-trig*

**1.21a** : R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H  
**1.21b** : R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OH

Entrée	Substrats	Catalyseur (équiv.)	Solvant	Rendement	Ratio <sup>a</sup> <i>syn</i> : <i>anti</i>
1	<b>1.21a</b>	Pd(CH <sub>3</sub> CN)Cl <sub>2</sub> (1.0)	THF	53	1.5 : 1
2	<b>1.21b</b>	Pd(CH <sub>3</sub> CN)Cl <sub>2</sub> (1.0)	THF	53	1.4 : 1
3	<b>1.21b</b>	Pd(CH <sub>3</sub> CN)Cl <sub>2</sub> (1.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	56	6 : 1
4 <sup>b</sup>	<b>1.21a,b</b>	Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> (BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (0.05)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	73	25 : 1
5 <sup>b</sup>	<b>1.21a,b</b>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	81	25 : 1

<sup>a</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Le mélange de substrat de départ a été obtenu par la réduction de Luche, r.d.=3.6 : 1.

Cette méthodologie a par la suite été utilisée pour la synthèse de la jerangolide A<sup>47a</sup> et de l'ambruticine S,<sup>47b</sup> deux polycétides ayant des propriétés antifongiques. Malgré l'efficacité démontrée par cette méthodologie, il est important de noter qu'aucun centre asymétrique en α d'un de ces cycles n'a encore été formé par celle-ci.

### 1.3. Addition de nucléophiles carbonés sur des acétals de glycosides

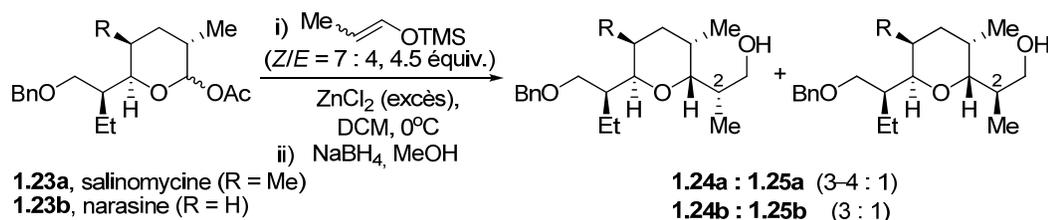
Une autre façon de fabriquer des THP α-chiraux est l'addition d'un nucléophile, la plupart du temps chiral, sur un donneur glycoside électrophile. La prochaine section portera sur les différents types de nucléophiles menant à des pyranes α-chiraux. Des nucléophiles tels que les éthers d'énol silylés, les crotylsilanes (non-chiraux et chiraux) et les thiazolidinethiones chirales seront discutés. Les méthodologies ayant un processus intramoléculaire (réarrangement de Claisen et ceux

qui y sont reliés),<sup>49</sup> les cycloadditions asymétriques (hétéro-Diels-Alders),<sup>50</sup> ainsi que les glycosides nucléophiles (*umpolung*)<sup>51</sup> ne seront pas traités dans ce texte.

### 1.3.1. Les éthers d'énol silylés

Les éthers d'énol silylés sont très utilisés lors de réactions d'aldolisation sur un aldéhyde en présence d'acide de Lewis. Cette réaction, plus connue sous le nom de l'aldolisation de Mukaiyama,<sup>18a, 18c, d</sup> s'est montrée, entre autres, très efficace pour la génération de motifs propionates. En 1987, Kishi a utilisé un mélange d'éthers d'énol silylés (r.d. *Z/E* = 7 : 4) en présence de ZnCl<sub>2</sub> lors de la deuxième approche menant au fragment C1–C9 de la narasine et de la salinomycine (Schéma 15).<sup>30</sup> Dans les deux cas, une faible sélectivité du méthyle en position C2 (3–4:1) a été observée.

**Schéma 15.** C-glycosidation d'éthers d'énol silylés menant à la narasine et à la salinomycine



Quelques années plus tard, Bartlett démontra que les énoles silylés étaient plus ou moins efficaces lors de réactions de substitutions nucléophiles sur des acétoxyglycosides en présence de TiCl<sub>4</sub> ou de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.<sup>45</sup> En fait, plus l'énolate silylé est encombré, moins la réaction donne de bons résultats (faible rendement et aucune sélectivité au niveau du méthyle en position C2).

### 1.3.2. Les crotylsilanes et les allylsilanes

En 1987, Danishefsky a examiné l'issue stéréochimique de la relation formée lors de la réaction de différents crotylsilanes sur des pseudo-glycals en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (réaction de type Ferrier).<sup>52</sup> Les résultats obtenus lors de cette étude sont décrit au Tableau 3.

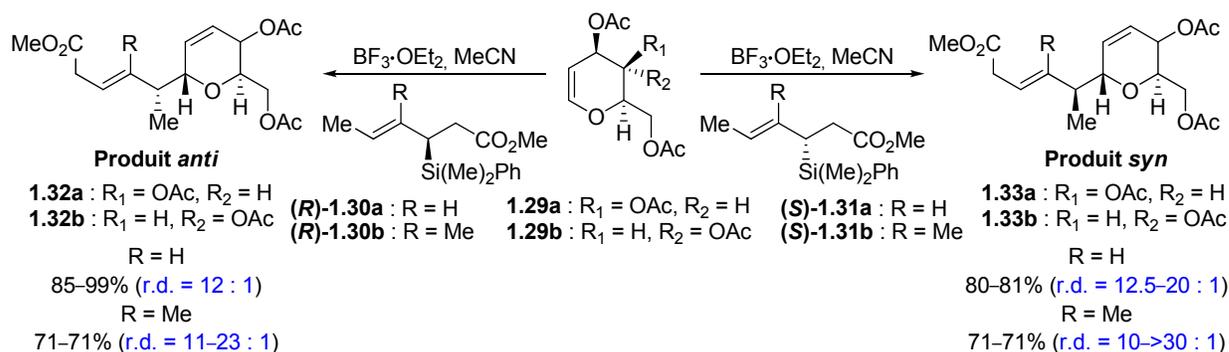
**Tableau 3.** Réaction des crotylsilanes-(*E*) et -(*Z*) sur différents pseudo-glycals

Entrée	Substrats	Crotylsilane	Ratio 3,4- <i>anti</i> : 3,4- <i>syn</i>
1	<b>1.26</b> (R = H)		5 : 1
2	<b>1.27</b> (R = SPh)	crotylsilane-( <i>E</i> )	10 : 1
3	<b>1.28</b> (R = Me)		30 : 1
4	<b>1.26</b> (R = H)		1 : 4
5	<b>1.27</b> (R = SPh)	crotylsilane-( <i>Z</i> )	1 : 1
6	<b>1.28</b> (R = Me)		2.5 : 1

De façon générale, il a observé que le crotylsilane-(*E*) donne de meilleures sélectivités que le crotylsilane-(*Z*) (entrées 1, 2 et 3 vs entrées 4, 5 et 6). De plus, cette étude lui a permis de démontrer qu'une substitution à la position C2 du pseudo-glycal permet d'augmenter la sélectivité envers le produit *anti* lors de la réaction des crotylsilanes-(*E*) (entrées 2 et 3 vs 1). Inversement, cette substitution entraîne une érosion de la sélectivité envers le produit 3,4-*syn* lors de la réaction du crotylsilane-(*Z*) (entrées 5 et 6 vs 4). Malgré les bonnes sélectivités pouvant être obtenues, les rendements sont généralement faibles à bons (40 à 70%). Suite à cette étude, Danishefsky a réalisé la synthèse du fragment C1–C9 de l'indanomycine,<sup>52</sup> de la zincophorine<sup>53</sup> et de l'avermectine A1a<sup>54</sup> en utilisant une réaction de type Ferrier sur un pseudo-glycal avec le crotylsilane-(*E*) dans les deux premiers cas et le crotylsilane-(*Z*) dans le dernier cas. Cependant, la synthèse, le contrôle de la stéréochimie et l'isolation de ces espèces est extrêmement laborieuse.

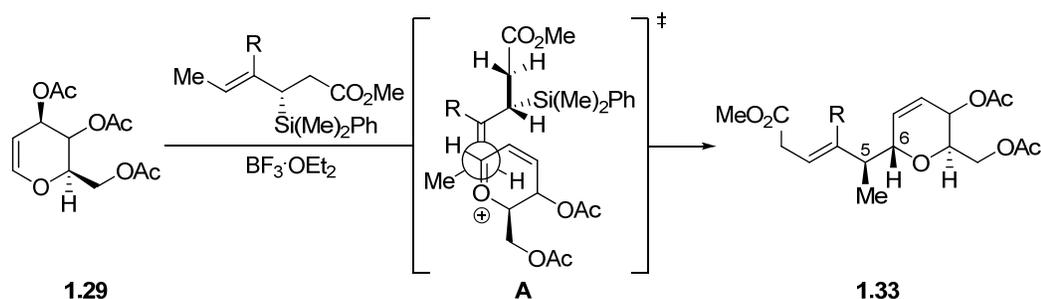
En 1997, Panek réalisa une étude de la réactivité de crotylsilanes-(*E*) chiraux sur le tri-*O*-acétyl-D-glucal **1.29a** et le tri-*O*-acétyl-D-galactal **1.29b** activés par des acides de Lewis.<sup>55</sup> Les résultats de cette étude sont illustrés au Schéma 16.

**Schéma 16.** Réaction de *C*-glycosidation de crotylsilanes-(*E*) chiraux sur les glycols **1.23a** et **1.23b**



Il est important de noter que l'issue stéréochimique de la réaction est complètement dépendante de la chiralité du crotylsilane utilisé. Les crotylsilanes-(*R*) ((*R*)-**1.30a** et (*R*)-**1.30b**) mènent aux produits *anti* (**1.32a** et **1.32b**) indépendamment du substrat de départ, tandis que les crotylsilanes-(*S*) ((*S*)-**1.31a** et (*S*)-**1.31b**) conduisent aux produits *syn* (**1.33a** et **1.33b**) indépendamment du substrat de départ.

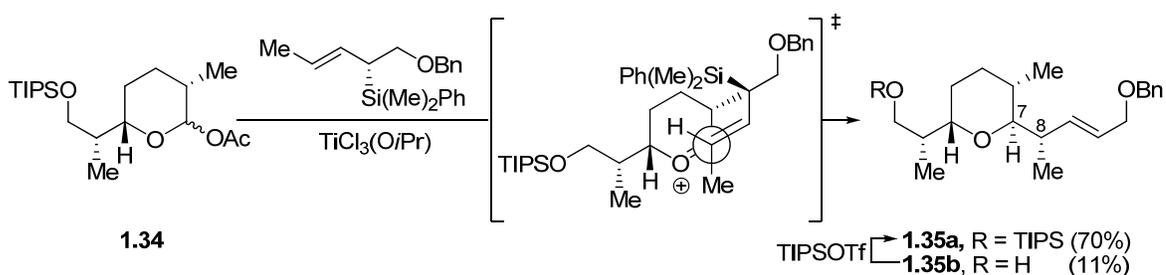
**Schéma 17.** État de transition menant au produit de *C*-glycosidation.



Lorsque des oléfines trisubstituées ((*R*)-**1.30b** et (*S*)-**1.31b**) sont utilisées, de meilleures sélectivités sont obtenues, au détriment du rendement. L'auteur propose l'état de transition **A** afin d'expliquer les sélectivités obtenues lors de l'utilisation de crotylsilanes-(*S*) ().

Dernièrement, Miyashita rapporta une nouvelle synthèse de la zincophorine où il utilise une réaction de *C*-glycosidation d'un allylsilane chiral sur le l'acétoxyglycoside **1.34** en présence de  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  afin d'obtenir la stéréochimie désirée aux positions C4 et C5 (Schéma 18).<sup>56</sup> L'allylation fut hautement stéréosélective, puisque seule la stéréochimie attendue (7,8-*syn*) fut obtenue. Selon l'auteur, la réaction procède *via* un état de transition antipériplanaire, similaire à celui présenté au , permettant un recouvrement maximum entre les orbitales  $\pi$  de la double liaison de l'oxonium et de l'allylsilane.<sup>57</sup>

**Schéma 18.** Synthèse du fragment C1–C11 de la zincophorine par Miyashita et *al.*<sup>56</sup>

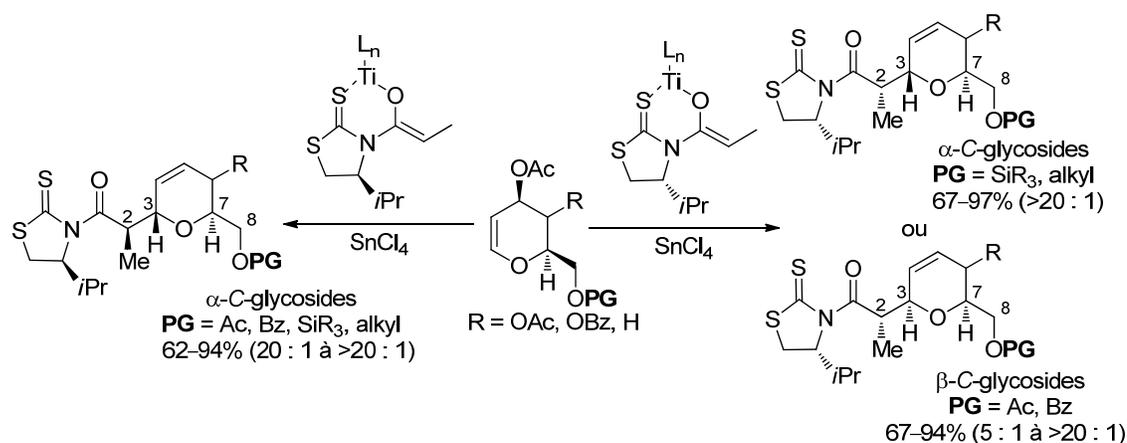


Malgré les bons rendements et de bonnes sélectivités obtenus lors de l'addition de crotylsilanes (chiraux ou non chiraux) ou d'allyles silanes, il faut noter que seuls les pyranes *trans* peuvent être générés. Par ailleurs, la pureté optique et le contrôle de la stéréochimie de l'oléfine sont critiques pour l'obtention de bonnes diastéréosélectivités.

### 1.3.3. Les thiazolidinethiones chirales

Au début des années 2000, Romera et Urpi<sup>58</sup> développèrent une stratégie permettant l'obtention de pyranes  $\alpha$ -chiraux par des C-glycosidations de différents glycols avec le réactif de thiazolidinethione de Crimmins.<sup>59</sup> Les résultats de cette étude sont résumés au Schéma 19.

**Schéma 19.** C-glycosidation d'énolates de titane dérivés de la thiazolidinethione sur différents glycols en présence de l'acide de Lewis SnCl<sub>4</sub>.

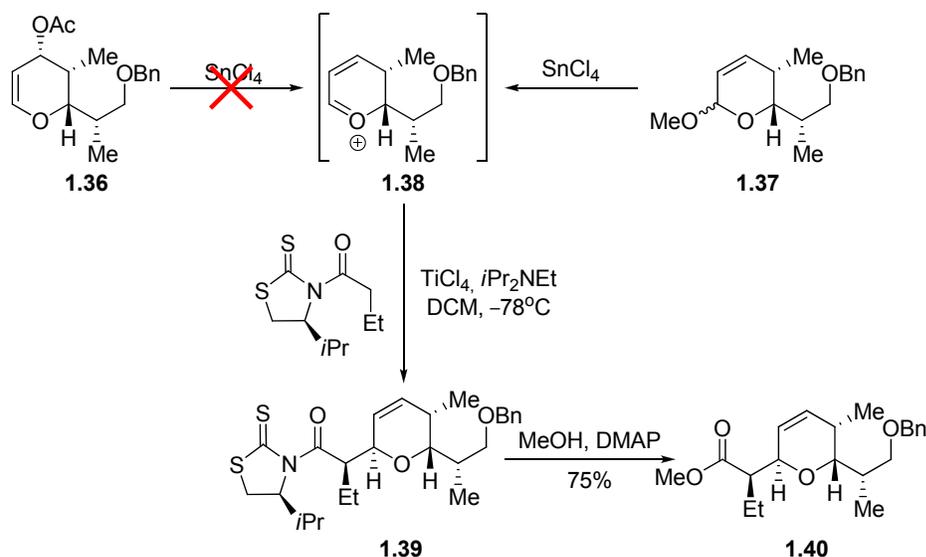


La configuration de la position C2 obtenue lors de l'addition d'énolates de titane dépend de la chiralité de l'auxiliaire utilisé. Lorsque la thiazolidinethione-(*S*) est utilisée, la configuration de la position C3 est aussi dictée par la chiralité de l'auxiliaire. En ce qui concerne l'utilisation de la thiazolidinethione-(*R*), la configuration en C3 est imposée par l'auxiliaire et par le groupe en C8. Si ce groupe est un éther silylé ou un groupe allyle (SiR<sub>3</sub>), le glycol outrepassa l'induction provenant de l'auxiliaire et l' $\alpha$ -C-glycoside est formé. En contrepartie, si le groupe protecteur de l'oxygène en C8 est un ester, la configuration à la position C3 est induite par la chiralité de l'auxiliaire et le  $\beta$ -C-glycoside est obtenu. Puisque la chiralité de l'auxiliaire influence la configuration finale à la position C3, ils ont pu conclure que la réaction passait par un intermédiaire oxocarbénium (mécanisme S<sub>N</sub>1). Cependant, le mécanisme de la réaction n'est pas complètement élucidé. En conclusion, seulement trois des quatre stéréoisomères peuvent être formés à partir de cette approche. En outre, des sélectivités plus faibles sont généralement observées lors de la formation de jonctions 3,7-*cis*.

En 2006, ils voulurent appliquer cette méthodologie à la synthèse de la salinomycine (Schéma 20).<sup>60</sup> Cependant, il leur a été impossible de former le glycal **1.36** en assez grande quantité et de façon stéréosélective. Ils décidèrent alors de passer par l'intermédiaire dihydropyrane **1.37**, puisque celui-ci peut mener au même intermédiaire oxocarbénium **1.38** en présence de  $\text{SnCl}_4$ . La réaction entre ce dihydropyrane et la thiazolidinethione-(S) suivie du clivage de l'auxiliaire a permis l'obtention du fragment C1–C9 de salinomycine **1.40** avec un rendement de 75% pour les deux étapes.

**Schéma 20.** Synthèse du fragment C1–C9 de la salinomycine à partir du dihydropyrane

### 1.31



## 1.4. Conclusion

Malgré toutes les méthodologies développées au courant des dernières décennies pour la formation de centres chiraux en alpha d'un pyrane, il est encore nécessaire de développer de nouvelles façons de synthétiser ce genre de substrats afin de palier aux limitations de celles-ci et puisqu'un nombre important de molécules

naturelles possédant cette architecture présente des activités biologiques intéressantes. C'est pourquoi notre groupe de recherche s'est intéressé à la formation diastéréosélective de ce genre de centres chiraux. Nous avons envisagé qu'une méthodologie basée sur l'induction-1,2 permettrait de passer outre certaines difficultés rencontrés par les différents groupes de recherche ayant travaillé sur le sujet. De plus, en utilisant le savoir acquis au courant des dernières décennies sur les réactions impliquant des intermédiaires de type radicalaire, nous avons postulé que l'utilisation des contrôles *exocyclique* et *endocyclique* permettraient la formation sélective des relations 2,3-*anti* et 2,3-*syn*.

## CHAPITRE 2 : Réductions radicalaires sous contrôle *exocyclique*

### 2.1. Introduction

Au cours du prochain chapitre, il sera question des résultats obtenus lors de la réduction radicalaire de différents tétrahydropyranes di- et tri-substitués sous contrôle *exocyclique*. Il sera premièrement question des résultats obtenus par le Dr. Jean-François Brazeau et par François Godin lors de leurs études respectives sur la salinomycine et la zincophorine. Ceux-ci seront suivis par mes résultats, qui ont permis d'effectuer une étude conformationnelle menant à une proposition des états de transition expliquant les sélectivités obtenues.

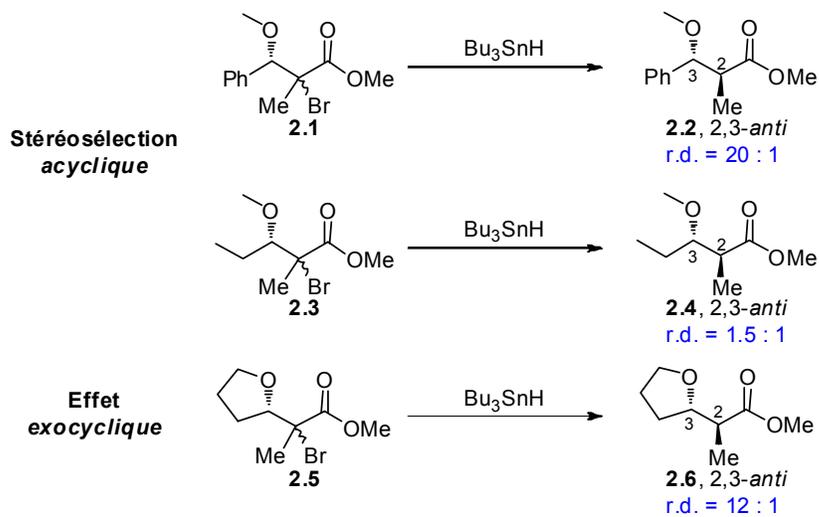
### 2.2. Contrôle exocyclique

#### 2.2.1. Historique et généralités

Après la découverte qu'un radical adjacent à un ester et à un groupement électronégatif (OMe, F, etc.) pouvait être réduit de façon diastéréosélective par une réaction de transfert d'hydrure et après une étude systématique de l'effet des substituants du précurseur lors de cette réaction, un problème important a été découvert (Schéma 21). En effet, la chaîne alkyle attachée en C3 doit être suffisamment volumineuse pour obtenir (substituant en C3) une bonne stéréodifférentiation des faces d'attaque de l'hydrure (effet *acyclique*). Effectivement, quand l'encombrement de cette chaîne diminue (**2.3** vs **2.1**), la sélectivité en faveur du produit *2,3-anti* diminue aussi.<sup>15</sup> Heureusement, d'autres études ont apporté une solution à ce problème.<sup>16a, 23b, c</sup> Ces études ont permis de démontrer qu'une amplification de la sélectivité en faveur du produit *anti* est possible lorsqu'un cycle est adjacent au radical (**2.5**; effet *exocyclique*).

Conceptuellement, il s'agit de créer un lien C–C entre le groupe alkoxy en C3 et le substituant à la même position du substituant **2.3**.

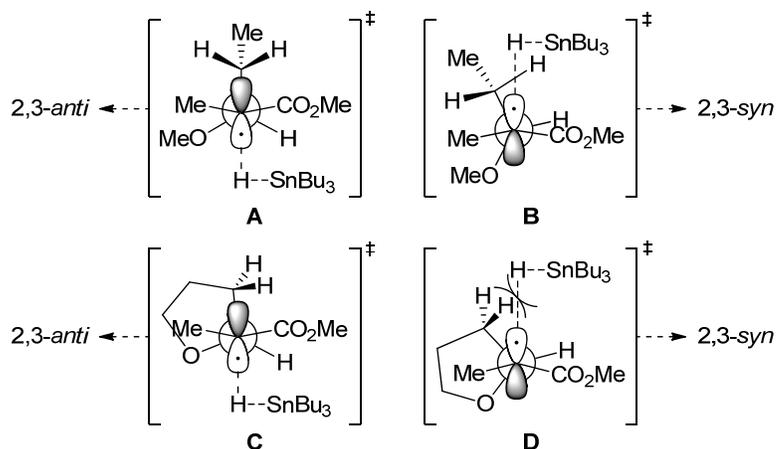
**Schéma 21.** Différences de sélectivité observée lors de réductions radicalaires de substrats acycliques et cycliques



Puisque les processus radicalaires sont reconnus comme étant sous contrôle cinétique, l'explication de ce phénomène a été rationalisée à partir de la comparaison des états de transition de la réaction de transfert d'hydrure des molécules **2.3** et **2.5** (Figure 2). Il est à noter que les états de transition passant par des conformères éclipsés ne sont pas considérés car ils sont de plus hautes énergies relatives. Les états de transition proposés en **A** (**2.3**) et en **C** (**2.5**) sont ceux utilisés pour expliquer la formation du produit *anti*.<sup>13c, 15, 16c</sup> Ils impliquent la minimisation du dipôle intramoléculaire et de l'effet allylique-1,3 ainsi que la pyramidalisation du radical provenant de l'interaction entre la SOMO et les atomes d'hydrogène de la chaîne alkyle (hyperconjugaison). Le modèle **B** (**2.3**), quant à lui, permet l'accès au diastéréoisomère *syn* et provient de l'approche de l'hydrure par la face du dessus grâce à une légère rotation des liens C2–C3 et C3–C4. Dans ce cas, la perte de la minimisation du dipôle intramoléculaire, créée par la rotation du lien C2–C3, pourrait être compensée par une plus grande stabilisation de la tension allylique-1,3 grâce à un meilleur alignement

entre l'atome d'hydrogène et l'ester. De plus, la rotation du lien C3–C4 permet une diminution de l'encombrement stérique créé par les atomes d'hydrogène en C4. La faible différence d'énergie entre les états de transition **A** et **B** peut alors expliquer le faible ratio observé (1.5 : 1) lors de la réduction radicalaire du substrat **2.3**. Dans le cas du radical adjacent à un tétrahydrofurane, une augmentation significative du ratio est observée (**2.6**). Cette augmentation proviendrait d'une plus grande différence d'énergie entre les états de transition **C** et **D** (**2.5**) par rapport à celle observée entre les états de transition proposés en **A** et en **B**. De plus, puisque les états de transition proposés en **A** et en **C** tiennent compte des mêmes interactions minimisées, ils devraient avoir une énergie semblable. Donc, seule la déstabilisation de l'état de transition **D** par rapport à celui proposé en **B** pourrait permettre d'expliquer cette plus grande différence d'énergie (entre **C** et **D** versus **A** et **B**). Cette déstabilisation pourrait s'expliquer par le fait qu'un des atomes d'hydrogène en C4 se retrouve plus près de la trajectoire de l'approche de l'hydrure à cause de la rigidité conformationnelle créée par le cycle (rotation du lien C3–C4 impossible). Cela aurait pour conséquence d'augmenter les interactions stériques défavorables entre les réactifs.

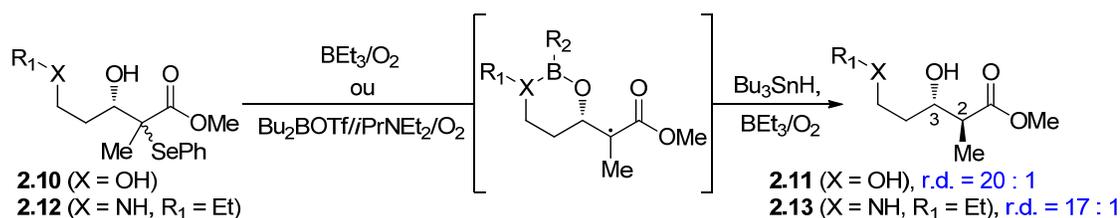
**Figure 2.** États de transition expliquant l'*effet exocyclique*



Différentes stratégies de protections temporaires de 1,3- ou 1,2-diols et -aminoalcools ont ensuite permis de prendre avantage de l'*effet exocyclique*.<sup>23c</sup> Une

fois la protection effectuée, le radical provenant du bris homolytique du lien carbone–halogénure, pouvait être réduit par une réaction de transfert d’hydrure. Malgré des résultats très intéressants, cette stratégie nécessitait des étapes de protection et de déprotection supplémentaires. Pour pallier à cet inconvénient, une stratégie permettant la formation *in situ* d’un cycle adjacent au radical fut développée (Schéma 22).<sup>23a, b</sup> Pour que cette stratégie fonctionne et qu’il y ait la formation du cycle désiré, une différenciation des différents hétéroatomes du substrat devait être requise. Cette différenciation fut obtenue par le prétraitement du substrat halogéné avec un acide de Lewis dérivé du bore en présence d’air et d’une base.<sup>23a, b</sup> Dans ces conditions, la formation d’un boronate avec les deux alcools a été observée et cela a permis l’obtention de très bonnes sélectivités en faveur du produit 2,3-*anti*. Le boronate ainsi formé pu être isolé et caractérisé par RMN <sup>1</sup>H et <sup>11</sup>B.<sup>23a</sup> Enfin, des conditions permettant de cliver *in situ* le boronate furent développées.

**Schéma 22.** Utilisation d’acides de Lewis dérivés du bore pour la réduction radicalaire du substrat **2.10** et **2.12**.



Finalement, cette stratégie a été appliquée à la synthèse des fragments de la zincophorine, salinomycine et narasine effectuées par mes collègues.<sup>24-25, 61</sup> Elle devait permettre l’obtention de la relation stéréochimique désirée entre les positions C2 et C3 (2,3-*anti*) des différents polypropionates concernés. Cependant, comme mentionné à la section 0.5, des résultats surprenants quant à la généralité de la réduction radicalaire sous contrôle *exocyclique* nous ont conduit à mener des investigations plus poussées.

## 2.2.2. Études précédentes de transfert d'hydrure sur des adduits bromés $\alpha$ -cycliques

Afin de comprendre l'effet des groupes protecteurs ainsi que l'effet de la stéréochimie des centres C6, C7 et C8 sur la diastéréosélectivité observée lors de la réduction radicalaire, des études préliminaires ont été réalisées par François Godin sur la réduction des fragments C1–C9 de la zincophorine ainsi que de son épimère à la position C6.<sup>24</sup> Au même moment, le Dr. Jean-François Brazeau a effectué des études similaires sur les fragments C1–C9 de la salinomycine et de son épimère à la position C6.<sup>25</sup> Les quatre diastéréoisomères du fragment C1–C9 ont donc été étudiés. Les résultats de ces études sont présentés au Tableau 4.

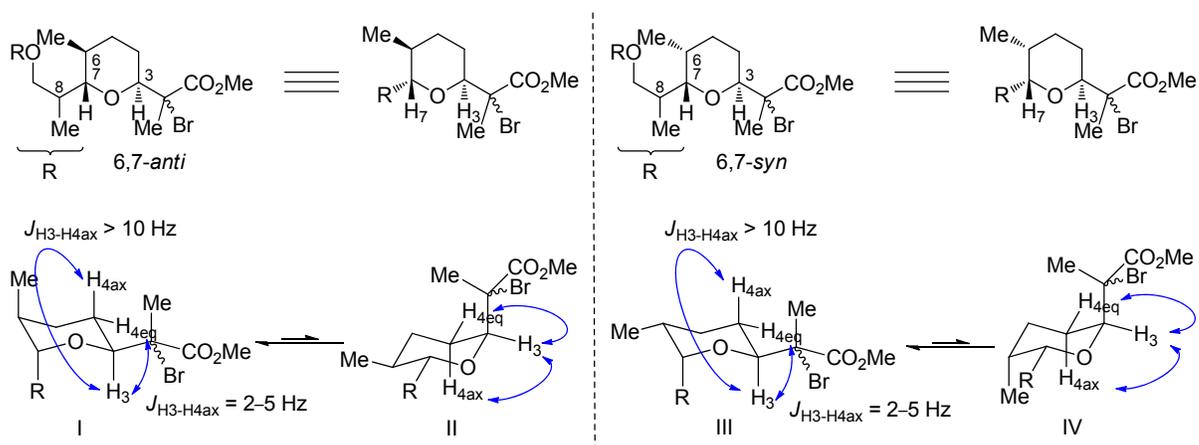
**Tableau 4.** Résultats des réductions radicalaires des précurseurs bromés de la zincophorine, de la salinomycine ainsi que de leur épimère en C6

Entrée	Substrats	R	Produits		Ratio <sup>a</sup>	
			2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>	2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>		
	 7,8- <i>syn</i>	$\xrightarrow[\text{-78}^\circ\text{C, puis DNB}]{\text{Ph}_3\text{SnH (1.5 \text{ \u00e9q.})}, \text{BEt}_3 (0.2 \text{ \u00e9q.})/\text{air}}$ Toluène (0.1 M)	 2,3- <i>anti</i>	+	 2,3- <i>syn</i>	
1	<b>2.14a,b:</b> 6,7- <i>syn</i>	TBDPS	<b>2.15 : 2.16</b>		4 : 1	
2	<b>2.17a,b:</b> 6,7- <i>syn</i>	Bn	<b>2.18 : 2.19</b>		5 : 1	
3	<b>2.20a,b:</b> 6,7- <i>anti</i>	TBDPS	<b>2.21 : 2.22</b>		12 : 1	
4	<b>2.23a,b:</b> 6,7- <i>anti</i>	Bn	<b>2.24 : 2.25</b>		>20 : 1	
	 7,8- <i>anti</i>	$\xrightarrow[\text{-78}^\circ\text{C, puis DNB}]{\text{Ph}_3\text{SnH (1.5 \text{ \u00e9q.})}, \text{BEt}_3 (0.2 \text{ \u00e9q.})/\text{air}}$ Toluène (0.1 M)	 2,3- <i>anti</i>	+	 2,3- <i>syn</i>	
5	<b>2.26a,b:</b> 6,7- <i>syn</i>	Bn	<b>2.27 : 2.28</b>		2 : 1	
6	<b>2.29a,b:</b> 6,7- <i>anti</i>	Bn	<b>2.30 : 2.31</b>		16 : 1	

<sup>a</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H du produit brut

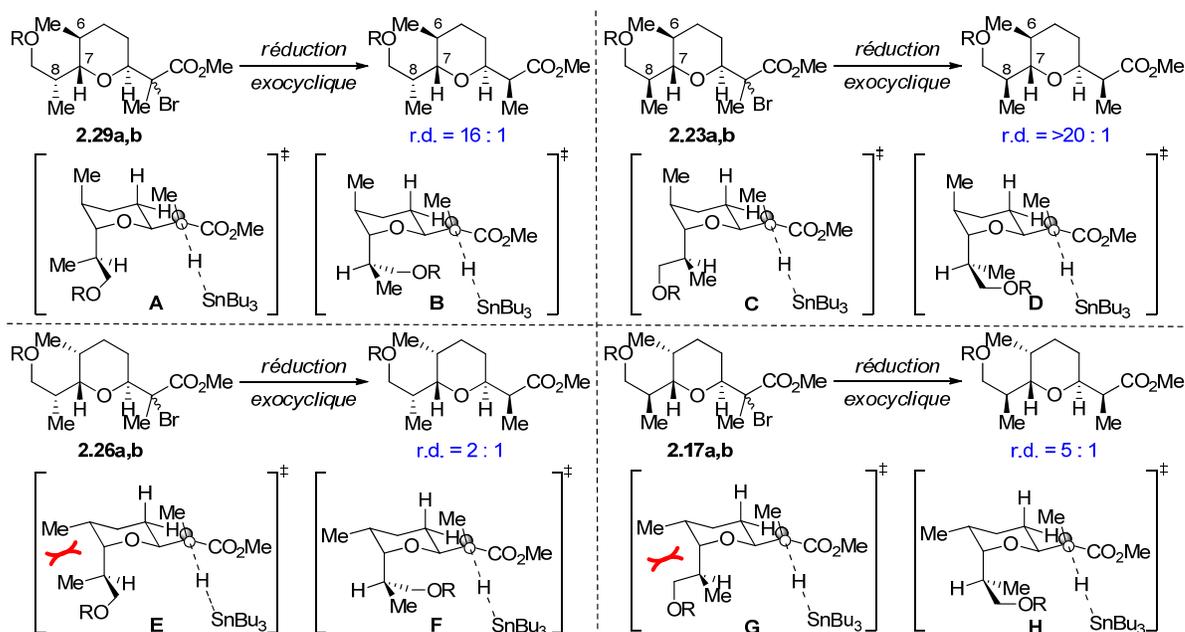
Lors de la réduction des adduits bromés de la série 7,8-*syn*, François Godin a démontré qu'un groupe protecteur benzyle (entrées 2 et 4) donne de meilleures sélectivités qu'un groupe protecteur silyle (entrées 1 et 3). De plus, il a aussi démontré que les adduits bromés correspondants 6,7-*anti* (entrées 3 et 4) démontrent de meilleures sélectivités lors du transfert d'hydrure que les adduits bromés 6,7-*syn* (entrées 1 et 2) et ce, peu importe la nature du groupement protecteur R. Cette tendance a aussi été remarquée par le Dr. Brazeau dans la série 7,8-*anti* (entrée 5 vs entrée 6). Ensuite, des études conformationnelles par RMN  $^1\text{H}$  sur les adduits bromés ont permis de démontrer que tous les précurseurs avaient la même conformation : c'est à dire que la chaîne portant le bromure se retrouve toujours en position équatoriale peu importe le groupe protecteur, la relation C6–C7 ou la longueur de la chaîne à la position C7 (Schéma 23). Cette conclusion a été déduite par l'analyse des constantes de couplage entre les atomes d'hydrogène en position C3 et C4 ( $J \geq 10$  Hz). Il est important de noter que ce type de constante ne se retrouve que lorsqu'il y a un couplage axial-axial entre des atomes d'hydrogène vicinaux dans un cycle à six membres. Si l'atome d'hydrogène en C3 avait été équatorial, le couplage des protons vicinaux avec celui-ci aurait été de l'ordre de 1–6 Hz (couplage équatorial-axial) ou de 0–5 Hz (couplage équatorial-équatorial).<sup>62</sup> Enfin, il est possible d'expliquer l'orientation de la chaîne à cause de l'impact stérique du bromure tertiaire.

**Schéma 23.** Études conformationnelles des différents adduits bromés



À partir de ces observations, des états de transition ont été proposés afin d'expliquer les sélectivités obtenues. Ces états sont présentés au Schéma 24.

**Schéma 24.** États de transition menant au produit 2,3-*anti* et 2,3-*syn*



Une hypothèse a été suggérée afin d'expliquer les ratios obtenus. Dans tous les cas, le rotamère de plus basse énergie devrait être celui avec le plus petit substituant de la chaîne (atome d'hydrogène en C8) placé vers l'intérieur du cycle afin de minimiser les interactions 1,3-diaxiales possibles avec les substituants du cycle (**A**, **C**, **E** et **G**). Cependant, dans le cas des isomères 6,7-*syn* (cadrans du bas), l'orientation équatoriale du méthyle en position C6 conduirait à une interaction *syn*-pentane avec le méthyle ou le groupe CH<sub>2</sub>OBn de la chaîne en C7. Cette interaction mènerait à une augmentation de l'énergie des états de transition **E** et **G**. Afin d'éliminer cette interaction, il pourrait y avoir une rotation autour du lien C7–C8, ce qui placerait le groupe CH<sub>2</sub>OBn en interaction potentielle de la trajectoire préférentielle de l'attaque de l'hydrure, diminuant ainsi la discrimination des faces d'attaque ce qui expliquerait les mauvais ratios (**F** et **H**). Dans le cas des isomères 6,7-*anti*, l'orientation axiale du méthyle permettrait de placer l'atome d'hydrogène à l'intérieur du cycle (**A** et **C**) sans qu'il y ait

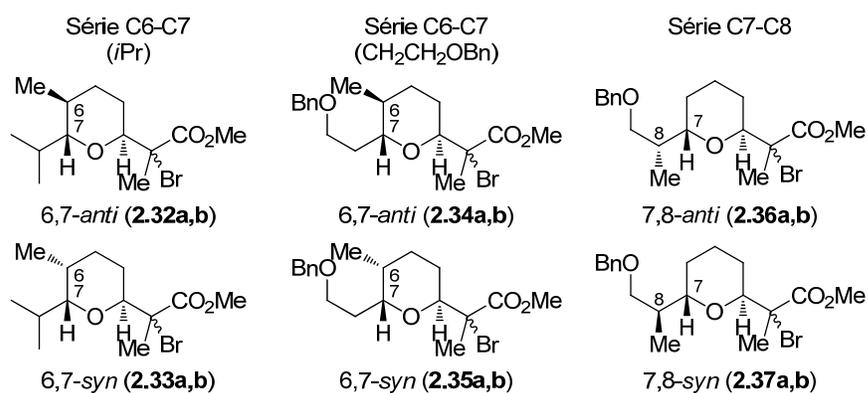
d'interaction *syn*-pentane. Donc, la face d'attaque menant au produit 2,3-*anti* serait libérée et cela mènerait à une augmentation de la diastéréosélectivité en faveur du produit 2,3-*anti*.

Les prochaines sections du chapitre 2 porteront sur diverses études permettant de confirmer ou de rejeter cette hypothèse. Premièrement, il sera question d'une étude sur l'importance de l'interaction *syn*-pentane entre le méthyle en C6 et la chaîne en C7, puis l'effet de la relation entre les chaînes à la position C3 et C7 sera abordé. Finalement, une solution permettant l'augmentation de la diastéréosélectivité des substrats 6,7-*syn* sera suggérée.

### 2.3. Étude de l'importance de l'interaction *syn*-pentane sur l'issue stéréochimique en C2 lors du transfert d'hydrure

Afin de déterminer l'effet de l'interaction *syn*-pentane sur l'issue stéréochimique de la réduction radicalaire et de vérifier notre première hypothèse, deux avenues ont été envisagées : soit soustraire l'impact stérique qui empêche la bonne différenciation faciale (lors de l'attaque de l'hydrure), soit soustraire l'interaction *syn*-pentane. Les substrats retenus afin de réaliser ces études sont illustrés à la Figure 3.

**Figure 3.** Substrats modèles de l'étude des impacts de l'interaction *syn*-pentane et du groupe OBn



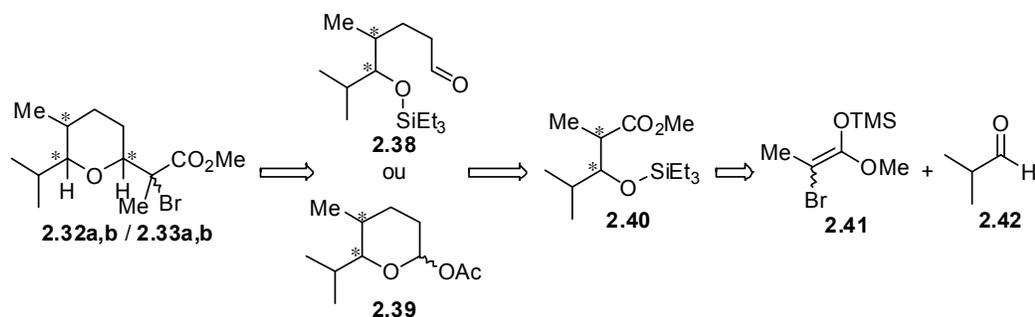
En remplaçant le groupe OBn par un atome d'hydrogène (**2,32a,b** et **2,33a,b**) il devrait être possible d'évaluer l'impact stérique du groupe OBn sur la réaction et ce, tout en conservant l'interaction *syn*-pentane. En contrepartie, des substrats où le méthyle en position C8 (**2,34a,b** et **2,35a,b**) ou C6 (**2,36a,b** et **3,37a,b**) serait remplacé par un atome d'hydrogène permettraient d'évaluer l'impact de l'interaction *syn*-pentane sur la réaction.

### 2.3.1. Synthèse proposée des modèles d'études 2.32–2.37

#### 2.3.1.1. Formation des adduits bromés de la série C6–C7 *iso*-propyle

Les substrats bromés de la série C6–C7 *iso*-propyle pourraient être obtenus par une réaction tandem de cycloéthérification<sup>61b, 63</sup> entre l'aldéhyde **2.38** et l'éther d'énol silylé **2.41** ou par une réaction de *C*-glycosidation de ce même éther d'énol silylé sur l'acétal **2.39** (Schéma 25). L'acétal et l'aldéhyde seraient obtenus à partir du propionate **2.40** provenant, quant à lui, d'une réaction tandem d'aldolisation de Mukaiyama et de réduction radicalaire contrôlée sur l'aldéhyde **2.42** selon la méthodologie développée au laboratoire.<sup>17b, 21</sup>

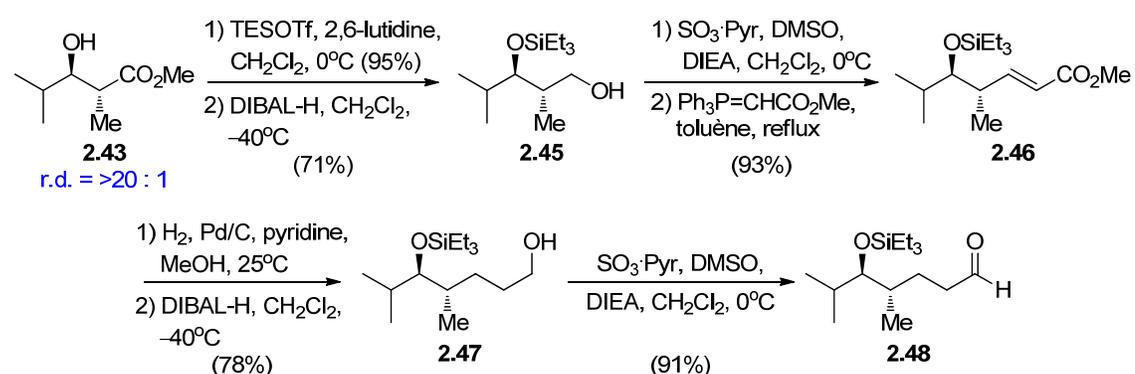
**Schéma 25.** Rétrosynthèse des substrats bromés **2.32a,b** et **2.33a,b**



Le Schéma 26 illustre la synthèse des substrats bromés 6,7-*anti* de la série C6–C7 *iso*-propyle à partir du propionate **2.43**.<sup>64</sup> Ce propionate a été protégé par un groupe

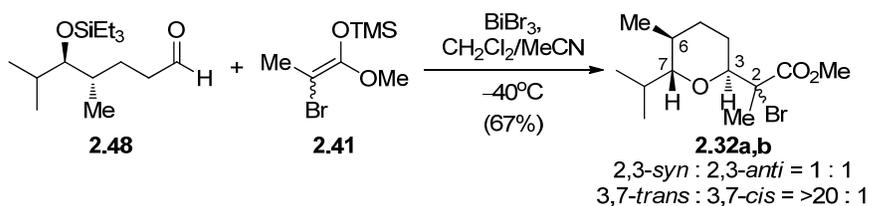
protecteur triéthylsilyle avant que sa fonction ester ne soit réduite à l'aide de DIBAL-H (**2.45**). Ensuite, l'alcool primaire a été transformé en aldéhyde par une réaction d'oxydation de Parikh-Doering<sup>65</sup> en présence de *i*Pr<sub>2</sub>NEt.<sup>66</sup> L'aldéhyde ainsi formé a subi une homologation grâce à une réaction de Wittig (**2.46**). L'hydrogénolyse de la double liaison a permis l'obtention de l'ester saturé, qui a ensuite été réduit à l'alcool primaire à l'aide de DIBAL-H (**2.47**). Finalement, l'oxydation de cet alcool a mené à l'aldéhyde **2.48**.

### Schéma 26. Synthèse de l'aldéhyde **2.48**



L'aldéhyde **2.48** a ensuite été soumis aux conditions modifiées de cycloétherification<sup>61b</sup> avec l'éther d'énol silylé **2.41**, permettant ainsi l'obtention des substrats bromés 3,7-*trans* **2.32a,b** de façon sélective (Schéma 27).

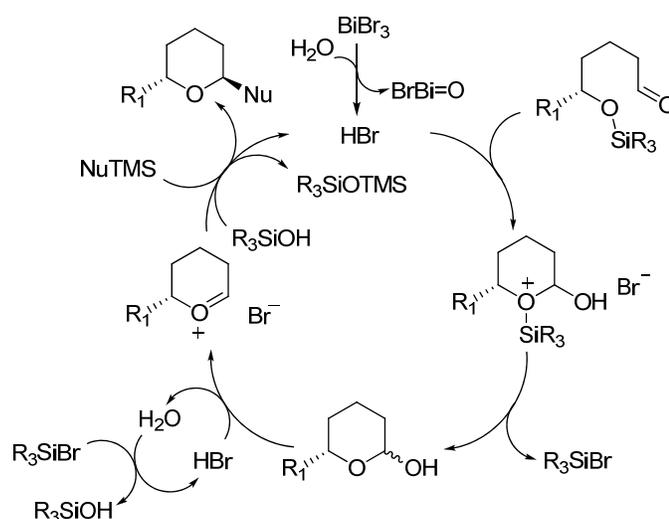
### Schéma 27. Synthèse des précurseurs radicalaires **2.32a,b**



Comme il avait été mentionné précédemment dans le cas de substrats acycliques, l'obtention d'un mélange de bromure (1 : 1) n'aura aucune incidence lors de la

réduction radicalaire puisque la réaction passe par un même intermédiaire. Le mécanisme catalytique, proposé par P.A. Evans,<sup>63</sup> pour la réaction tandem de cycloéthérification est illustré au Schéma 28. L'activation de l'aldéhyde par l'acide bromohydrique, généré *in situ* à partir du bromure de bismuth, permettrait la formation d'un intermédiaire lactol. Celui-ci serait ensuite transformé en une espèce oxocarbénium grâce, encore une fois, à HBr. Cet oxocarbénium serait alors attaqué par le nucléophile silylé (e.g. l'énolate **2.41**).

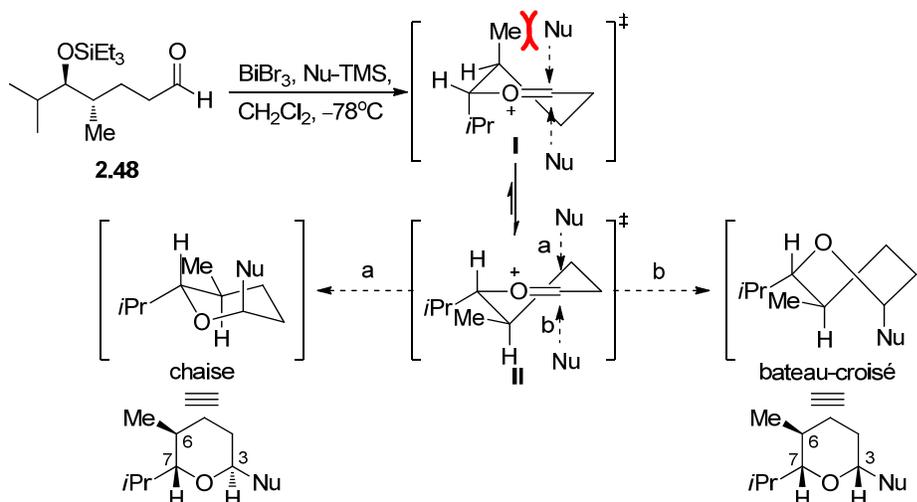
**Schéma 28.** Mécanisme catalytique de la réaction tandem de cycloéthérification<sup>63</sup>



La sélectivité obtenue proviendrait de l'attaque du nucléophile selon une trajectoire axiale.<sup>67</sup> Les états de transition impliqués dans la réaction sont représentés au

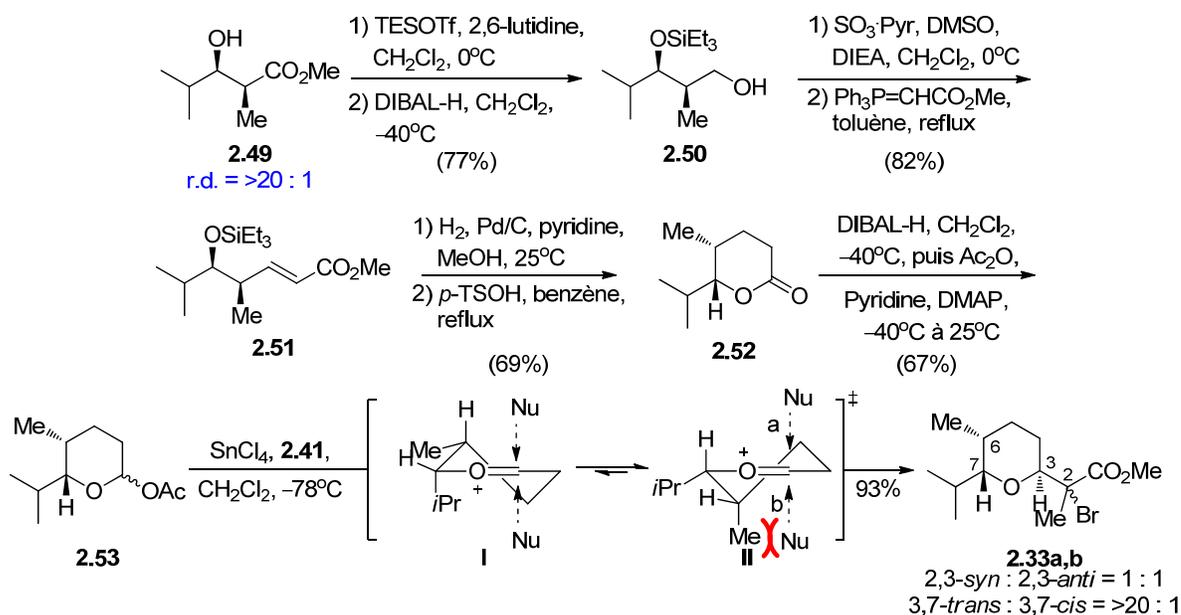
Schéma 29. L'état de transition II est favorisé puisque tous ses substituants se retrouvent en position équatoriale. Enfin, l'attaque du nucléophile par la face du bas est préférée puisqu'elle mène à une conformation chaise d'énergie relative moins élevée que la conformation bateau-croisé obtenue par une attaque sur la face du haut. L'attaque du nucléophile par la face du bas permet ainsi la formation exclusive du THP *3,7-trans*.

**Schéma 29.** États de transition proposés permettant la formation du THP 3,7-*trans*



La synthèse des substrats bromés 6,7-*syn* (**2.33a,b**) a été effectuée suivant une séquence réactionnelle très similaire à celle proposée pour les substrats bromés **2.32a,b** (Schéma 30).

**Schéma 30.** Formation des précurseurs radicalaires **2.33a,b**



Le propionate **2.49** (obtenue par la méthodologie développé par le laboratoire) a été protégé par un groupement silyle, réduit à l'aide de DIBAL-H, oxydé en présence du complexe de  $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyr}$  et homologué jusqu'à l'ester insaturé **2.51**. Après l'hydrogénolyse de la double liaison, une cyclisation a permis l'obtention de la lactone **2.52**. Ensuite, celle-ci a été réduite à l'aide de DIBAL-H, puis le lactol ainsi formé a été acétylé *in situ* (**2.53**). Finalement, l'addition de l'énolate **2.41** sur l'intermédiaire oxocarbénium, formé *in situ* par la réaction de l'acétoxyglycoside avec  $\text{SnCl}_4$ , a permis l'obtention des diastéréoisomères 3,7-*trans* **2.33a,b**. Le produit majoritaire devrait provenir d'une attaque nucléophile sur la face du haut, opposée au groupement Me, de la demi-chaise **II** de plus basse énergie.

Les deux approches proposées, soit celle passant par la cycloéthérification et celle passant par une C-glycosidation, ont permis de synthétiser les substrats bromés **2.32a,b** et **2.33a,b** avec de bonnes sélectivités. Cependant, puisqu'un rendement plus élevé a été observé lors de la C-glycosidation, cette approche a été utilisée pour la synthèse des autres substrats bromés.

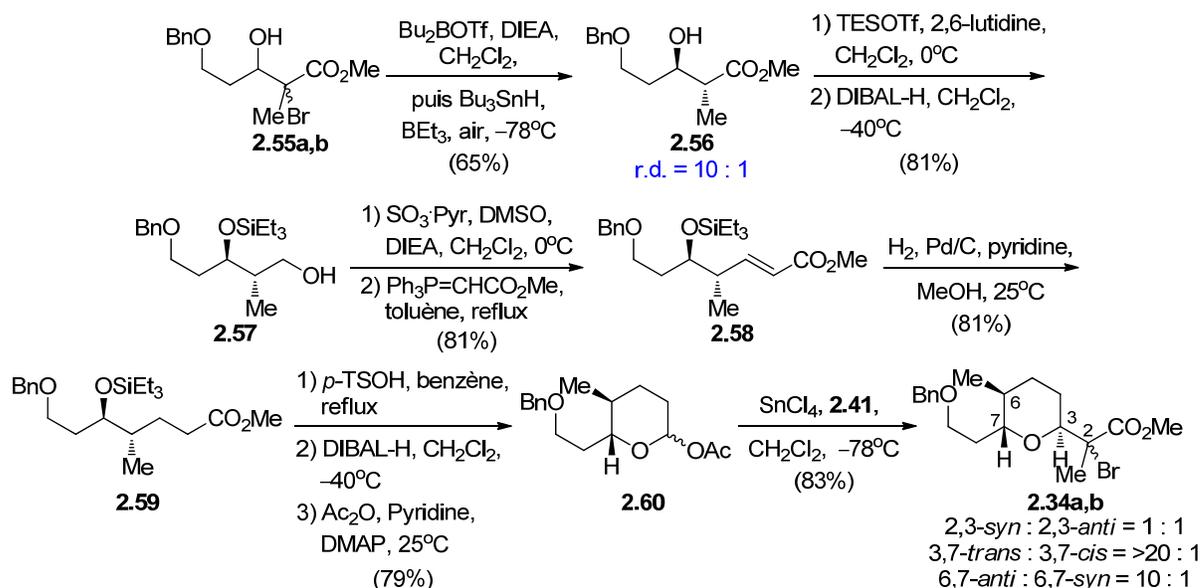
### 2.3.1.2. Formation des adduits bromés de la série C6–C7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$ )

Les adduits bromés de la série C6–C7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$ ) ont été synthétisés en suivant les mêmes séquences réactionnelles que celles utilisées pour les adduits bromés de la série C6–C7 isopropyle. Les Schéma 31 et Schéma 32 illustrent les synthèses des adduits bromés 6,7-*anti* et 6,7-*syn* respectivement.

La synthèse des adduits bromés 6,7-*anti* a débuté par la réduction des adduits bromés **2.55a,b** par une réaction de transfert d'hydrure en présence de l'acide de Lewis  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  et de  $i\text{PrNEt}_2$  (contrôle *acyclique*). Une sélectivité de 10 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti* a été observée lors de cette réaction. Une sélectivité similaire avait déjà été observée lors d'études précédentes sur ce substrat.<sup>68</sup> Le mélange diastéréoisomérique n'a pas pu être séparé par chromatographie éclair sur gel de silice

et ce, malgré plusieurs tentatives. Donc, la séquence réactionnelle a été poursuivie avec le mélange de diastéréoisomères. Après la protection de l'alcool secondaire par un groupe protecteur silylé (TES), la fonction ester a été réduite jusqu'à l'alcool **2.57** à l'aide de DIBAL-H. L'oxydation de l'alcool primaire a mené à l'aldéhyde et une réaction d'homologation à l'aide du phosphorane de Wittig a permis l'obtention de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.58**. L'hydrogénolyse de la double liaison a été effectuée en présence de pyridine et a mené à l'ester saturé **2.59**. Plusieurs ouvrages ont rapporté que la présence de base permettait la réduction de la double liaison de façon chimiosélective en présence d'un éther benzylique.<sup>69</sup> Par la suite, l'ester saturé a été cyclisé en présence d'acide. La lactone ainsi formée a été réduite en lactols à l'aide de DIBAL-H. Ces derniers ont été ensuite protégés sous forme d'un mélange d'acétals (**2.60**). Les adduits bromés **2.34a,b** ont été obtenus par une addition de notre éther d'énol silylé en présence de SnCl<sub>4</sub>. Cette réaction a permis l'obtention sélective des diastéréoisomères 3,7-*trans*.

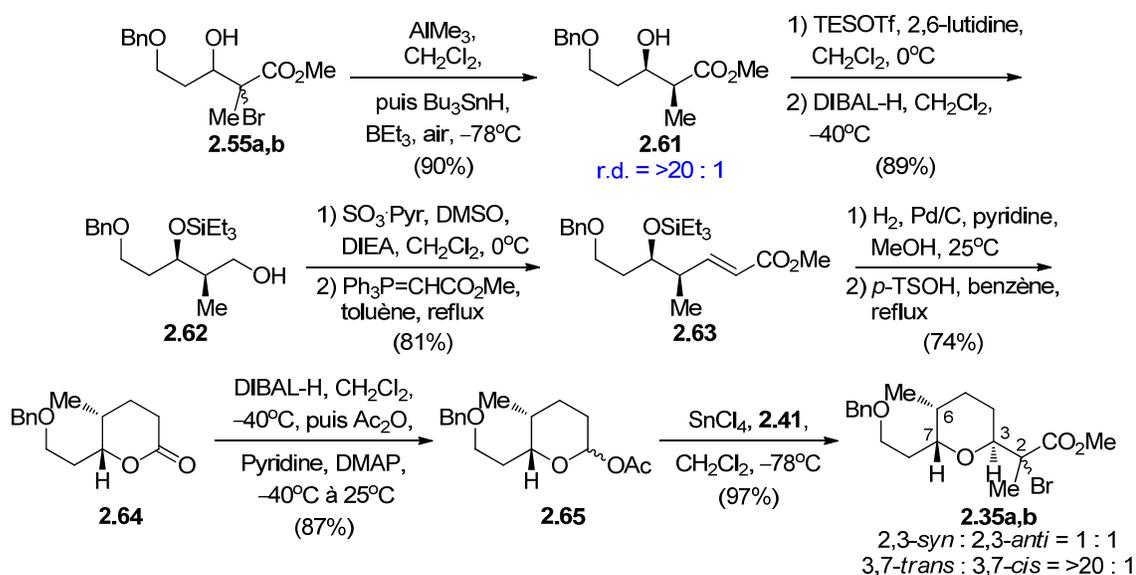
### Schéma 31. Synthèse des précurseurs radicalaires 6,7-*anti*



La séquence réactionnelle menant aux adduits bromés 6,7-*syn* (Schéma 32) est très similaire à celle décrite pour leurs analogues 6,7-*anti* (Schéma 31). Dans ce cas, la

réduction radicalaire a été effectuée en présence de l'acide de Lewis  $\text{AlMe}_3$  (contrôle *endocyclique*). Une sélectivité  $>20 : 1$  en faveur du produit 2,3-*syn* (**2.61**) a été observée. Puis, en suivant la même séquence réactionnelle qui a permis d'obtenir l'acétal **2.60**, il a été possible d'obtenir l'acétal **2.65**. Enfin, l'addition de notre éther d'énol silylé sur cet acétal a permis l'obtention des adduits bromés de la série 6,7-*syn* (**2.35a,b**) avec un bon rendement et une excellente sélectivité 3,7-*trans*.

**Schéma 32.** Synthèse des précurseurs radicalaires de la série 6,7-*syn*



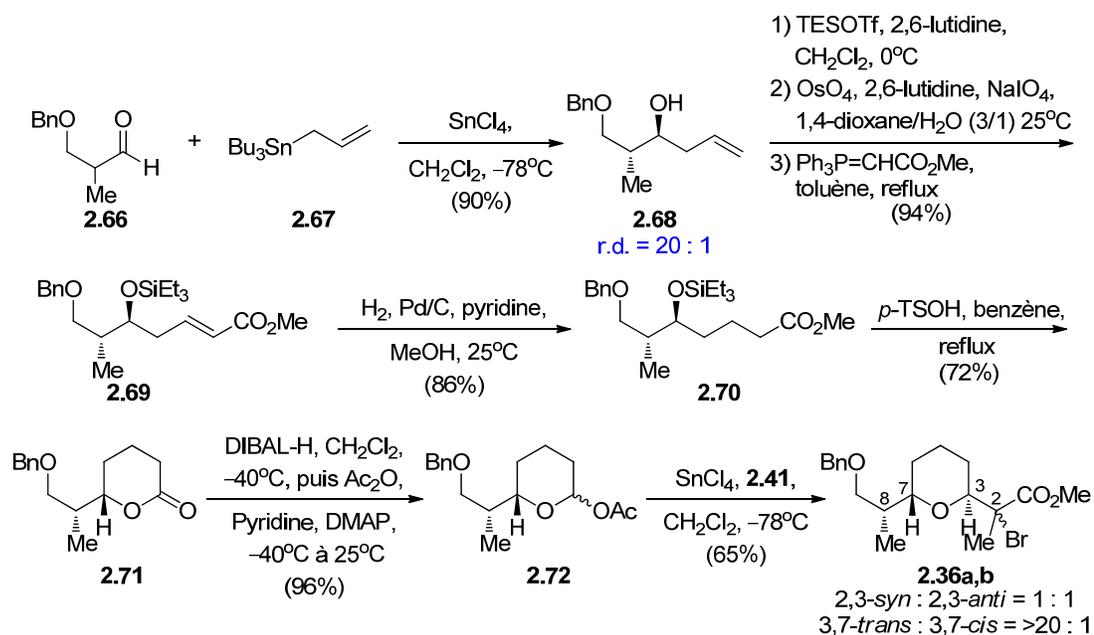
### 2.3.1.3. Formation des adduits bromés des séries C7–C8

En ce qui a trait à la formation des substrats bromés de la série C7–C8, ils ont été obtenus en suivant la même séquence réactionnelle utilisée pour la synthèse des substrats bromés des séries C6–C7 isopropyle et  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$ . Cependant, ils ont été formés à partir de l'allyle **2.68** (Schéma 33).

Ce dernier a été obtenu par l'allylation de l'aldéhyde **2.66** en présence de  $\text{SnCl}_4$ . De plus, il est important de noter que l'aldéhyde a été ajouté au mélange de l'allyle et de  $\text{SnCl}_4$  dans le dichlorométhane. En effet, Keck a démontré que l'addition de  $\text{SnCl}_4$

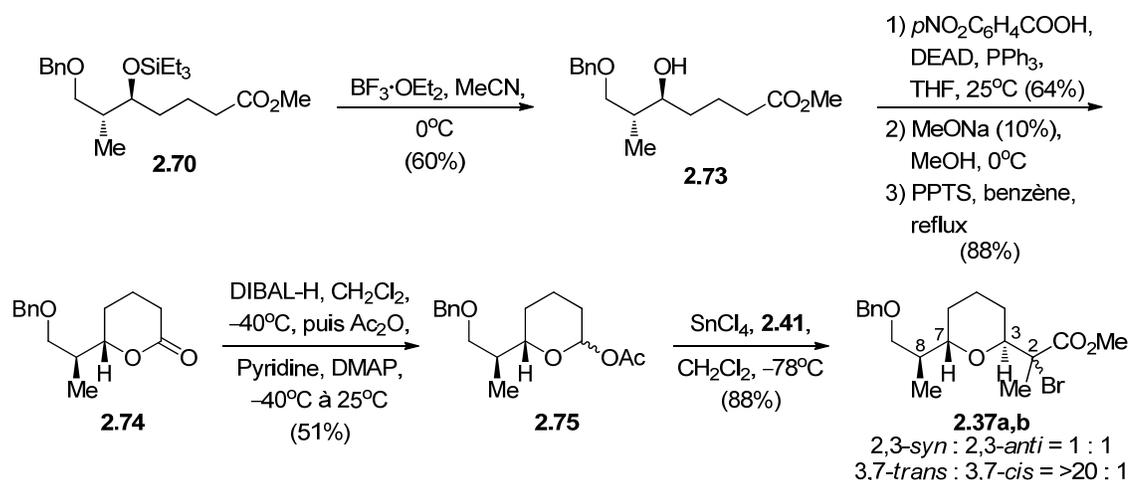
au mélange d'aldéhyde et d'allyltri-*n*-butylstannane (ordre d'addition normal) donne une plus faible sélectivité que l'addition d'aldéhyde au mélange d'allyltri-*n*-butylstannane et de SnCl<sub>4</sub> (ordre d'addition inverse).<sup>70</sup> Il explique que dans ce cas, c'est l'espèce allyltrichlorostannane, provenant d'un transfert rapide de l'allyle entre l'allyltri-*n*-butylstannane et le SnCl<sub>4</sub>, qui réagit avec l'aldéhyde. Cette réaction a permis la formation de l'allyle **2.68** avec un bon rendement et une sélectivité de 20 : 1 en faveur du produit *anti*. Suite à la protection de l'alcool secondaire par un groupe triéthylsilyle, la double liaison a été clivée en aldéhyde à l'aide de OsO<sub>4</sub>/2,6-lutidine/NaIO<sub>4</sub>. Puis, l'homologation de la chaîne à l'aide du phosphorane de Wittig a donné l'ester α,β-insaturé **2.69**. L'hydrogénation de la double liaison en présence de palladium et de pyridine a permis l'obtention de l'ester saturé **2.70**. Celui-ci a ensuite été cyclisé en milieu acide pour former la lactone **2.71**. Cette dernière a été réduite en lactol à l'aide de DIBAL-H et ensuite protégé *in situ* en l'acétal **2.72**. Finalement, les adduits bromés **2.36a,b** ont été obtenus par une addition de notre éther d'énol silylé **2.41** sur cet acétal en présence de SnCl<sub>4</sub>. Encore une fois, une parfaite sélectivité 3,7-*trans* a été obtenue.

### Schéma 33. Synthèse des précurseurs radicalaires **2.36a,b**

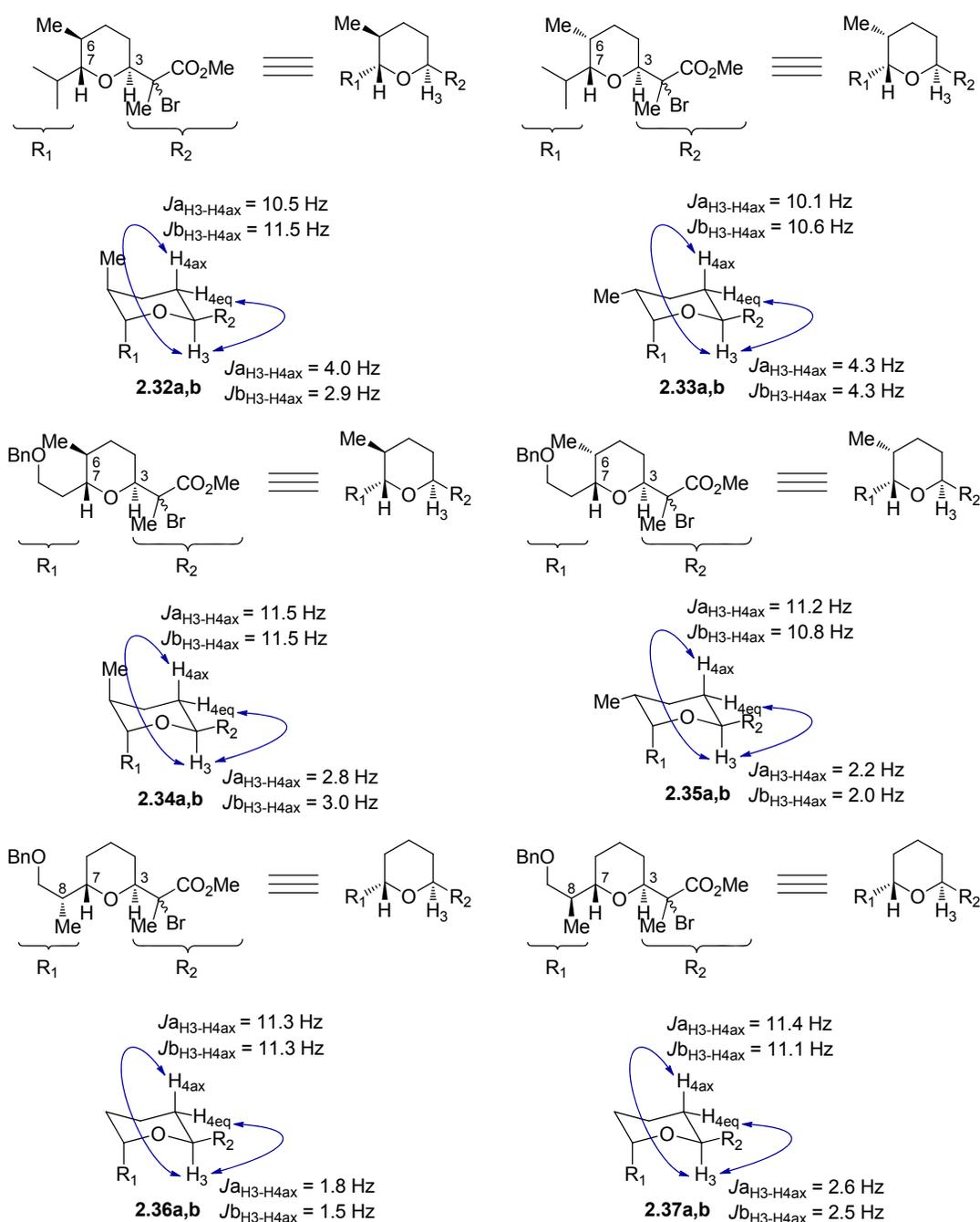


En ce qui a trait à la formation des adduits bromés 7,8-*syn* (**2.37a,b**), elle a débuté par la déprotection de l'alcool secondaire **2.70** en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (**2.73**; Schéma 34). Cette méthodologie a été utilisée pour éviter la cyclisation instantanée du substrat lors de l'utilisation de TBAF. Par la suite, la configuration de l'alcool a été inversée par une réaction de Mitsunobu.<sup>71</sup> Ensuite, une réaction de saponification en présence de méthanoate de sodium suivie d'une réaction de cyclisation en milieu acide a mené à la formation de la lactone **2.74** avec un rendement de 88% pour les deux étapes. Finalement, les adduits bromés 7,8-*syn* (**2.37a,b**) ont été obtenus à partir de la lactone **2.74** (*N.B.* l'énantiomère de la molécule **2.74** est illustré afin de conserver la même représentation de la relation 3,7-*trans* dans tout le mémoire) en suivant la même séquence réactionnelle décrite précédemment.

### Schéma 34. Synthèse des précurseurs radicalaires **2.37a,b**



### 2.3.2. Analyse conformationnelle des précurseurs radicalaires

Schéma 35. Étude conformationnelle des substrats **2.32a,b** – **2.37a,b**

Avant de réaliser les réactions de transfert d'hydrure sur les précurseurs radicalaires, il était important de confirmer que ces nouveaux substrats bromés avaient la même conformation que celles discutées précédemment (section 2.2.2) afin de

pouvoir les comparer (Schéma 35). Premièrement, des études nOe sur chacun des substrats ont permis de confirmer la présence d'une relation 3,7-*trans*. Enfin, il a été possible de confirmer la position équatoriale de la chaîne portant le bromure puisqu'une constante de couplage vicinale de l'atome d'hydrogène à la position C3 supérieur à 10 Hz a été observée pour tous les substrats. La conformation des divers substrats est illustrée au Schéma 35. Afin de simplifier celui-ci, seule la conformation observée a été illustrée.

### 2.3.3. Réduction des précurseurs radicalaires

Les adduits bromés obtenus ont été réduits par un hydrure d'étain ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ou  $\text{Ph}_3\text{SnH}$ ) dans différent solvant ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF, toluène) à  $-78^\circ\text{C}$  en utilisant  $\text{BEt}_3$  comme initiateur radicalaire. Les résultats obtenus sont présentés aux Tableau 5, Tableau 6 et Tableau 7.

**Tableau 5.** Réduction radicalaire des substrats bromés de la série C6–C7 *iso*-propyle.

Entrée <sup>a</sup>	Substrat (2.32 ou 2.33)	R	Solvant	Ratio 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> <sup>b</sup>	
				2.76c : 2.76d	2.77c : 2.77d
1	<b>a,b</b>	Bu	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	3 : 1	1 : 2
2	<b>a</b>	Bu	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	3 : 1	-
3	<b>b</b>	Bu	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	3 : 1	-
4	<b>a,b</b>	Bu	THF	8 : 1	3 : 1
5	<b>a,b</b>	Bu	Toluène	14 : 1	4 : 1
6	<b>a,b</b>	Ph	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	9 : 1	2 : 1
7	<b>a,b</b>	Ph	Toluène	16 : 1	5 : 1

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec  $\text{R}_3\text{SnH}$  (1.5 équiv.) dans le solvant approprié à  $-78^\circ\text{C}$ . Une addition de  $\text{BEt}_3$  (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 30 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN  $^1\text{H}$  des produits bruts.

L'entrée 1 du Tableau 5 permet de démontrer que de faibles sélectivités sont observées lorsque la réduction des bromures 6,7-*anti* (**2.32a,b**) et 6,7-*syn* (**2.33a,b**) est effectuée dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le fait que la réduction ait mené à des sélectivités opposées pour les substrats **2.32a,b** et **2.33a,b** (entrée 1) n'est pas vraiment surprenant. En effet, des résultats comparables ont déjà été observés lors de réductions radicalaires sur d'autres adduits bromés similaires.<sup>24-25, 61b</sup> Ces résultats ont été expliqués par le fait que le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ne permet pas une bonne minimisation des interactions électroniques nécessaires à la *stéréosélection acyclique*. La réduction des bromures **2.32a** et **2.32b** séparément démontrent que la stéréochimie du centre en C2 n'a aucune influence sur l'issue diastéromérique de la réduction radicalaire (entrées 2 et 3). La variation de la polarité du solvant et de la grosseur de l'hydrure a permis l'augmentation de la sélectivité. Effectivement, un solvant moins polaire (entrées 4 et 5) permet une meilleure minimisation du dipôle intramoléculaire, favorisant ainsi l'état de transition menant au produit 2,3-*anti* (*vide infra*). En ce qui a trait à la source d'hydrure, l'utilisation d'un hydrure plus encombré (entrées 6 et 7) permet une meilleure différenciation des faces d'attaque du radical, menant ainsi à des sélectivités accrues. Cependant, il est important de noter que cette augmentation est plus marquée lors de la réduction des bromures 6,7-*anti*. Cette différence de sélectivité entre les substrats bromés 6,7-*anti* et 6,7-*syn* concorde avec la tendance observée par le Dr. Brazeau et François Godin lors de la réduction des précurseurs bromés **2.17**, **2.23**, **2.26** et **2.29** (Tableau 4).

Il est à noter que les substrats **2.34a,b** ont été réduits sous forme de mélange 6,7-*anti* : 6,7-*syn* = 10 : 1. Dans le cas de cette série, aucune ou de très faibles sélectivités ont été observées lorsque la réduction radicalaire est effectuée avec un hydrure peu encombré (Tableau 6, entrées 1 et 2). Cependant, les sélectivités ont été augmentées par l'utilisation d'un hydrure plus encombré (entrées 3 et 4). D'excellents ratios sont observés lorsque la réduction est réalisée dans un solvant peu polaire comme le toluène (entrée 4). Il est important de noter que dans cette série, aucune différence de

sélectivité n'a été observée entre les bromures 6,7-*anti* (**2.34a,b**) et 6,7-*syn* (**2.35a,b**) contrairement à la série C6–C7 isopropyle.

**Tableau 6.** Réduction radicalaire des substrats bromés de la série C6–C7 OBn.

**2.34a,b** : 6,7-*anti* (r.d. = 10 : 1)  
**2.35a,b** : 6,7-*syn*

**2.78c** : 6,7-*anti*; 2,3-*anti*    **2.78d** : 6,7-*anti*; 2,3-*syn*  
**2.79c** : 6,7-*syn*; 2,3-*anti*    **2.79d** : 6,7-*syn*; 2,3-*syn*

Entrée <sup>a</sup>	Substrat ( <b>2.34<sup>b</sup></b> ou <b>2.35</b> )	R	Solvant	Ratio 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> <sup>c</sup>	
				<b>2.78c</b> : <b>2.78d</b>	<b>2.79c</b> : <b>2.79d</b>
1	<b>a,b</b>	Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 : 2	1 : 1
2	<b>a,b</b>	Bu	Toluène	3 : 1	3 : 1
3	<b>a,b</b>	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7 : 1	7 : 1
4	<b>a,b</b>	Ph	Toluène	16 : 1	15 : 1

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec R<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) dans le solvant approprié à -78°C. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 30 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>b</sup> Un mélange 6,7-*anti* : 6,7-*syn* = 10 : 1 a été utilisé pour les réductions radicalaires. <sup>c</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des produits bruts.

En ce qui a trait à la série C7–C8, de bonnes sélectivités ont été observées lors de la réduction des bromures 7,8-*syn* (**2.37a,b**) avec un hydrure peu encombré (Bu) contrairement à celles observées lors de la réduction des bromures 7,8-*anti* (**2.36a,b**) dans les mêmes conditions (Tableau 7, entrées 2 et 3). L'effet de la modification de l'encombrement de l'hydrure et/ou de la polarité du solvant semble conduire à la même amplification des ratios que pour les motifs des séries précédentes (Tableau 5 et Tableau 6). De plus, il est à noter que, dans les meilleurs conditions, les bromures 7,8-*syn* ont conduit à de meilleures sélectivités comparativement aux bromures 7,8-*anti* (entrée 5). Cette tendance a aussi été observée par le Dr. Brazeau et M. Godin lors de leurs études sur les différents diastéréoisomères C1–C9 de la salinomycine et de la zincophorine.

**Tableau 7.** Réduction radicalaire des substrats bromés de la série C7–C8

$$\text{R}_3\text{SnH, BEt}_3, \text{Solvant, } -78^\circ\text{C, puis } p\text{-DNB}$$

Entrée <sup>a</sup>	Substrat (2.36 ou 2.37)	R	Solvant	Ratio 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i> <sup>b</sup>	
				2.80c : 2.80d	2.81c : 2.81d
1	<b>a,b</b>	Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 : 1	3 : 1
2	<b>a,b</b>	Bu	THF	2 : 1	7 : 1
3	<b>a,b</b>	Bu	Toluène	2 : 1	9 : 1
4	<b>a,b</b>	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4 : 1	7 : 1
5	<b>a,b</b>	Ph	Toluène	6 : 1	12 : 1

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec R<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) dans le solvant approprié à -78°C. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 30 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur les produits bruts.

### 2.3.3.1. Effet de l'interaction *syn*-pentane sur l'issue stéréochimique en C2 lors du transfert d'hydrure

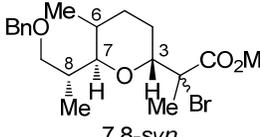
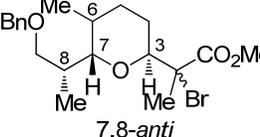
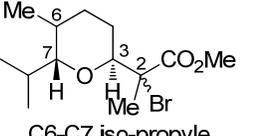
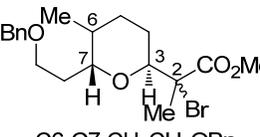
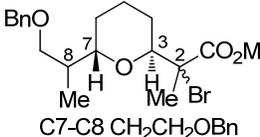
Afin de bien comprendre l'effet de l'interaction *syn*-pentane entre le méthyle en C6 et le méthyle en C8 sur l'issue stéréochimique du transfert d'hydrure en C2, les résultats obtenus ont été comparés à ceux du Dr. Brazeau et de M. Godin. Le Tableau 8 illustre les résultats optimisés des différents précurseurs lors du transfert d'hydrure.

La réduction des bromures 6,7-*syn* (entrées 1 et 3) sous un contrôle *exocyclique* démontre de plus faibles sélectivités que dans le cas de la réduction des bromures 6,7-*anti* sous ce même contrôle (entrées 2 et 4). Afin d'expliquer cette différence de sélectivité, une première hypothèse a été émise (Section 0.5). Cette hypothèse faisait intervenir une interaction *syn*-pentane, présente seulement dans les bromures 6,7-*syn*, qui obligerait la rotation de la chaîne en C7 et qui placerait ainsi le groupe CH<sub>2</sub>OBn plus près du centre radicalaire. Ainsi, le groupe CH<sub>2</sub>OBn développerait une interaction stérique avec l'approche de l'hydrure, ce qui augmenterait l'énergie de l'état de

transition menant au produit 2,3-*anti*. Cette augmentation d'énergie viendrait diminuer la différence d'énergie entre les états de transition menant aux produits 2,3-*anti* et 2,3-*syn* diminuant ainsi la sélectivité de la réaction (*vide infra*).

Dans un autre ordre d'idées, il a aussi été démontré que la réduction des bromures 7,8-*anti* mène généralement à de plus faibles sélectivités (entrées 3 et 4 vs entrées 1 et 2). Cette dernière observation a été confirmée lors de la réduction des bromures de la série C7–C8 (entrée 9 versus entrée 10). Les entrées 7 à 10 confirment que de bons ratios peuvent être obtenus lorsqu'il n'y a pas d'interaction *syn*-pentane. Cependant, contrairement à l'hypothèse précédente, il semblerait que cette diminution de sélectivité ne provienne pas de l'interaction possible entre le groupe CH<sub>2</sub>OBn et l'hydrure, lors de son approche. Effectivement, lorsque le groupe CH<sub>2</sub>OBn a été remplacé par un atome d'hydrogène (entrées 5 et 6), la réduction des bromures 6,7-*anti* et 6,7-*syn* a mené à des sélectivités différentes. Puisque la réduction des précurseurs bromés 6,7-*anti* a donné de plus faibles ratios que ceux obtenus lors de la réduction des précurseurs bromés 6,7-*syn* et que cette différence de sélectivité ne semblait pas provenir de l'interaction entre le groupe CH<sub>2</sub>OBn et l'hydrure, une question est apparue : quel est le rôle de l'interaction *syn*-pentane lors de la réduction? Par définition, la sélectivité est obtenue lorsqu'il y a différenciation des faces d'attaque. En d'autres mots, les faces d'attaque des isomères ne doivent pas avoir le même environnement chimique. Dans le cas des réductions radicalaires sous contrôle *exocyclique*, cette discrimination provient de l'encombrement de la face menant au produit 2,3-*syn* par les atomes d'hydrogène du cycle (*vide infra*). Lorsque la sélectivité est plus faible, cela implique que la différenciation de la face d'attaque est plus faible. Donc, les atomes d'hydrogène du cycle n'encombrent plus autant la face menant au produit 2,3-*syn*. Deux possibilités peuvent expliquer cette plus faible discrimination. La première possibilité suppose qu'il y ait rotation du lien C2–C3. En effet, Giese et Guindon ont démontré qu'un angle optimum de 34° était nécessaire afin d'obtenir une bonne sélectivité.<sup>13c</sup> Donc, s'il y a une rotation, il est possible d'observer une diminution de ratio.

**Tableau 8.** Résultats optimisés des réductions radicalaires des différents précurseurs bromés

Entrée <sup>a</sup>	Substrats	Ratio <sup>b</sup>		Rendement <sup>c</sup>
		2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>		
 1 <sup>d</sup> 2 <sup>d</sup>	<b>2.17a,b</b> : 6,7- <i>syn</i> <b>2.23a,b</b> : 6,7- <i>anti</i>	5 : 1 >20 : 1	n.d. n.d.	
 3 <sup>e</sup> 4 <sup>e</sup>	<b>2.26a,b</b> : 6,7- <i>syn</i> <b>2.29a,b</b> : 6,7- <i>anti</i>	2 : 1 16 : 1	83% 79%	
 5 6	<b>2.33a,b</b> : 6,7- <i>syn</i> <b>2.32a,b</b> : 6,7- <i>anti</i>	5 : 1 16 : 1	67% 76%	
 7 <sup>f</sup> 8	<b>2.35a,b</b> : 6,7- <i>syn</i> <b>2.34a,b</b> : 6,7- <i>anti</i>	15 : 1 16 : 1	85% 70%	
 9 10	<b>2.36a,b</b> : 7,8- <i>anti</i> <b>2.37a,b</b> : 7,8- <i>syn</i>	6 : 1 12 : 1	88% 75%	

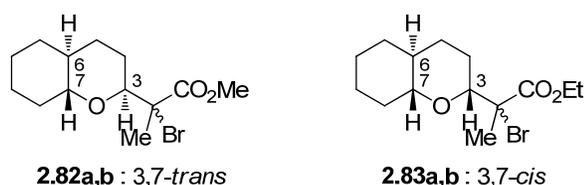
<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec R<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) dans le solvant approprié à -78°C. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 30 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur les produits bruts. <sup>c</sup> Rendements combinés des deux diastéréoisomères. <sup>d</sup> Résultats obtenus par François Godin. <sup>e</sup> Résultats obtenus par le Dr. Jean-François Brazeau. <sup>f</sup> Un mélange 6,7-*anti* : 6,7-*syn* = 10 : 1 a été utilisé pour les réductions radicalaires.

Cependant, pourquoi l'interaction *syn*-pentane, qui est à l'opposé du centre radicalaire, pousserait la rotation du lien C2–C3? La deuxième possibilité implique plutôt un changement de conformation de la chaise lors de la réduction radicalaire. Ce changement de conformation, présent seulement dans certains cas, orienterait la chaîne portant le centre radicalaire en position axiale. Cependant, est-ce que ce changement de conformation mènerait à une diminution de la sélectivité lors de la réaction? Conséquemment, il a été décidé de poursuivre dans cette direction afin de vérifier l'impact de la position de la chaîne portant le radical sur l'issue diastéréochimique de la réaction.

#### 2.4. Étude de l'effet de la position de la chaîne portant le radical lors du transfert d'hydrure

La première méthode qui a été choisie afin de vérifier l'impact de la position de la chaîne portant le radical lors du transfert d'hydrure a été d'utiliser des conformations rigidifiées. Les précurseurs bromés choisis pour réaliser cette étude sont illustrés à la Figure 4. Ces substrats ont été choisis car ils possèdent une relation *6,7-trans*, donc ils ne peuvent changer de conformation.

**Figure 4.** Substrats modèle pour la détermination de l'impact de la position de la chaîne portant le radical lors de la réaction de transfert d'hydrure

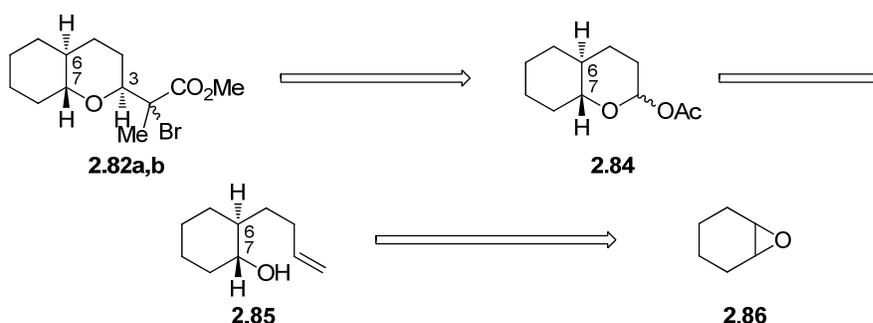


##### 2.4.1. Formation des précurseurs radicalaires

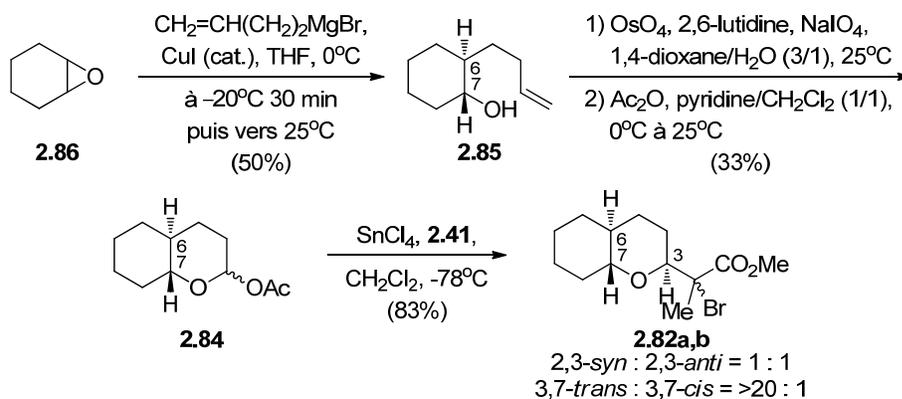
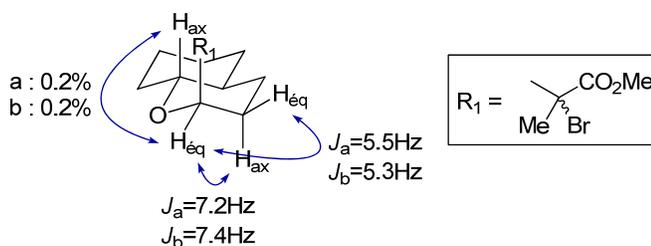
### 2.4.1.1. Formation des adduits bromés **2.82a,b**

Le Schéma 36 présente une analyse rétrosynthétique menant à la formation des substrats **2.82a,b**. Les substrats **2.82a,b** pourraient être obtenus par une réaction de C-glycosidation sur l'acétal **2.84**. Cet acétal pourrait provenir de la protection, par un acétyle, du lactol formé par l'oxydation de l'alcène **2.85**. Ce même alcène pourrait être formé par l'addition d'un réactif de Grignard en présence de CuI sur l'époxyde **2.86**.<sup>72</sup>

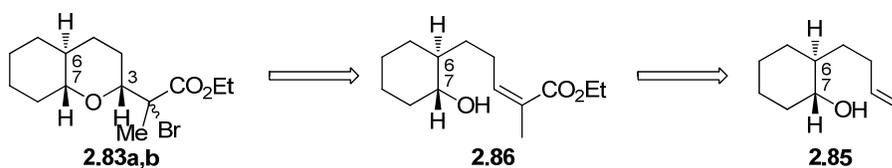
Schéma 36. Rétrosynthèse des substrats bromés **2.82a,b**



La synthèse a débuté par une réaction de Grignard en présence de CuI sur l'oxyde de cyclohexène **2.86** (Schéma 37). Ensuite, la réaction tandem de l'oxydation de l'alcène et de la cyclisation de l'alcool sur l'aldéhyde ainsi formé a mené à la formation d'un lactol qui a été acétylé *in situ* en l'acétal **2.84**. Enfin, une réaction de C-glycosidation de notre éther d'énol silylé sur cet acétal a permis la formation des adduits bromés **2.82a,b** avec un rendement de 83%. Aucune sélectivité n'a été observée à la position C2. Des études nOe ont permis de confirmer que la chaîne portant le radical se retrouve en position axiale (Schéma 38). De plus, l'observation de constantes de couplage vicinale (<10 Hz) a confirmé la position équatoriale de l'atome d'hydrogène à la position C3.

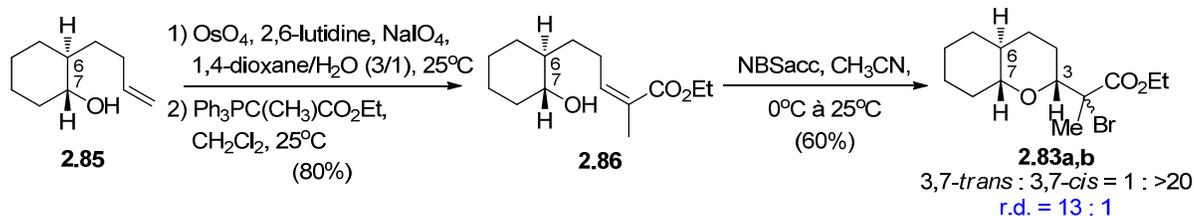
Schéma 37. Synthèse des adduits bromés **2.82a,b**Schéma 38. Étude conformationnelle des adduits bromés **2.82a,b**2.4.1.2. Formation des adduits bromés **2.83a,b**

En ce qui a trait à la formation des substrats **2.83a,b**, ils pourraient provenir de la cyclisation de l'alcool secondaire sur la double liaison de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.86** activée par un bromure (Schéma 39). Cet ester pourrait résulter de la réaction entre le phosphorane **2.88** et le lactol provenant de la réaction tandem d'oxydation de l'alcène **2.85** et de la cyclisation de l'alcool secondaire sur l'aldéhyde ainsi formé.

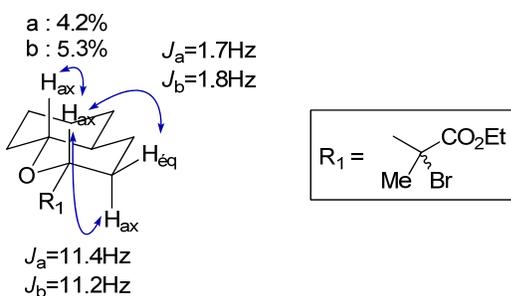
Schéma 39. Analyse rétrosynthétique des substrats bromés **2.83a,b**

Le Schéma 40 illustre la synthèse des précurseurs bromés **2.83a,b**. La réaction tandem d'oxydation de l'alcène **2.85** et de cyclisation de l'alcool secondaire sur l'aldéhyde ainsi formé a conduit à la formation d'un lactol. La réaction de ce lactol avec le phosphorane de Wittig a permis l'obtention de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.86** avec un rendement global de 80% pour les deux étapes. Enfin, les adduits bromés **2.83a,b** ont été formés par la cyclisation de l'alcool secondaire sur la double liaison de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé préalablement activée par de la *N*-bromosaccharine. La réaction s'est avérée assez efficace et les adduits bromés ont été obtenus avec un ratio diastéréoisomérique de 13 : 1 et un rendement de 60%. Des études nOe ont permis de confirmer que la chaîne portant le radical se retrouve en position équatoriale (Schéma 41). De plus, une constante de couplage vicinale  $>10$  Hz a été observée pour l'atome d'hydrogène à la position C3 des deux substrats bromés.

**Schéma 40.** Synthèse des adduits bromés **2.83a,b**



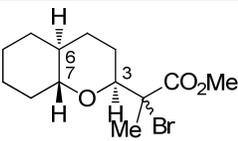
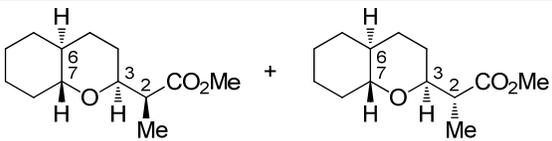
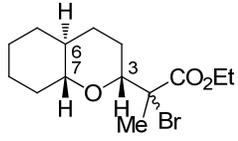
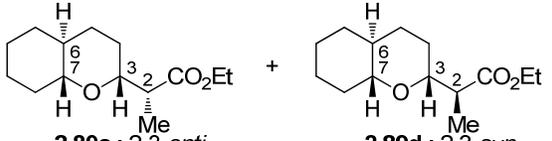
**Schéma 41.** Étude conformationnelle des adduits bromés **2.83a,b**



## 2.4.2. Réduction des précurseurs radicalaires **2.82a,b** et **2.83a,b**

Les précurseurs bromés ainsi obtenus ont été soumis aux conditions de réductions radicalaires afin de vérifier l'impact de la position de la chaîne portant le radical sur l'issue stéréochimique de la réaction. Les résultats sont présentés au Tableau 9.

**Tableau 9.** Résultats des réductions radicalaires des adduits bromés **2.82a,b** et **2.83a,b**

Entrée <sup>a</sup>	Substrats	Ratio <sup>b</sup> 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>	Rendement <sup>c</sup>
1	 <b>2.82a,b</b>	 <b>2.87c</b> : 2,3- <i>anti</i> <b>2.87d</b> : 2,3- <i>syn</i> 2 : 1 76%	
2	 <b>2.83a,b</b>	 <b>2.89c</b> : 2,3- <i>anti</i> <b>2.89d</b> : 2,3- <i>syn</i> >20 : 1 72%	

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec Ph<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) dans le toluène à -78°C. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée après 30 min et 1 h d'agitation, puis la réaction a été agitée pendant toute la nuit à -78°C. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des produits bruts. <sup>c</sup> Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

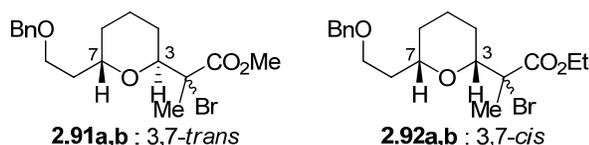
L'entrée 1 du Tableau 9 illustre l'impact d'une position axiale de la chaîne portant le radical sur la sélectivité de la réaction. Dans ce cas, une très faible sélectivité a été observée en faveur du produit **2.87c**. L'entrée 2 permet, quant à elle, de démontrer l'effet d'une position équatoriale de cette même chaîne sur l'issue stéréochimique de la réduction radicalaire. Dans ces conditions, un seul produit (**2.89c**) est observé et il est obtenu avec un rendement de 72%. La grande différence de sélectivité observée entre ces deux entrées permet de confirmer l'importance du positionnement conformationnel de la chaîne lors de la réaction. Il semblerait qu'il y ait une perte de sélectivité lorsque la chaîne se retrouve en position axiale. Avant de chercher une explication à ces résultats, il serait important de vérifier si la possibilité du changement de conformation

pourrait expliquer les résultats observés avec les substrats bromés de type tétrahydropyrane (*vide infra*). Effectivement, en voulant figer la conformation, la liberté de mouvement de la chaîne à la position C7 a été contrainte.

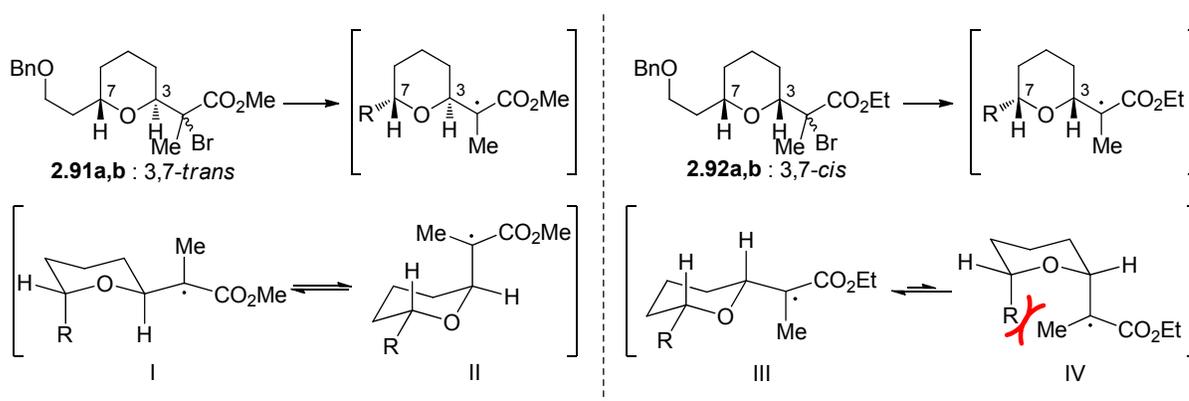
## 2.5. Étude de l'effet de la relation 3,7 sur l'issue diastéréomérique du transfert d'hydrure

Afin de vérifier la possibilité du changement de conformation tout en conservant la liberté de mouvement de la chaîne à la position C7, il a été décidé de comparer l'issue stéréochimique du transfert d'hydrure des adduits bromés 3,7-*trans* et 3,7-*cis* illustrés au Schéma 42.

**Schéma 42.** Substrats modèles pour l'étude de la relation-3,7



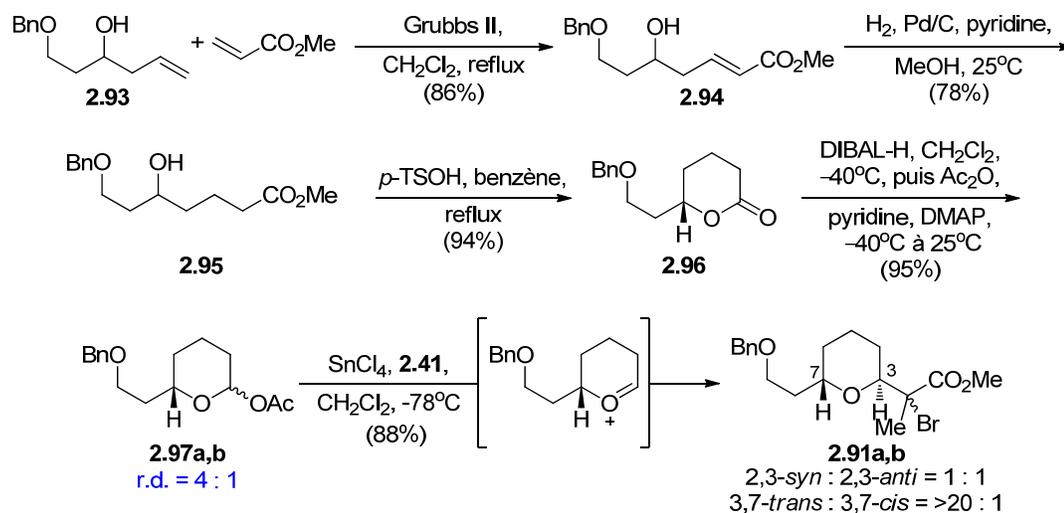
Dans les deux cas, la chaîne portant le bromure devrait se retrouver à la position équatoriale. Cependant, durant la réaction, seuls les précurseurs 3,7-*trans* permettraient un changement de conformation. Effectivement, dans le cas des substrats 3,7-*cis*, une interaction 1,3-diaxiale très haute en énergie empêcherait le changement de conformation (Schéma 43). Une issue diastéréomérique différente viendrait appuyer une interconversion chaise-chaise du radical pour les adduits bromés 3,7-*trans*. Cependant, une issue stéréomérique identique permettrait de démontrer que les chaînes qui portent le radical se retrouvent en position équatoriale dans tous les cas. De plus, cela supporterait l'hypothèse que la conformation de la chaise du radical est identique à celle des produits de départ.

**Schéma 43.** Conformations possibles des radicaux lors de la réaction

### 2.5.1.1. Synthèse des précurseurs bromés 3,7-trans

Le Schéma 44 illustre la séquence réactionnelle permettant la formation des précurseurs 3,7-trans. Celle-ci est très similaire à la séquence réactionnelle qui a permis la synthèse des adduits bromés de la série C7-C8 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OBn (Schéma 33). La synthèse des précurseurs **2.91a,b** a débuté par l'élongation de la chaîne du substrat **2.93** par une réaction de métathèse entre ce substrat et l'acrylate de méthyle pour donner l'ester α,β-insaturé avec un excellent rendement. Tel que discuté précédemment, l'hydrogénation de la double liaison en présence de palladium et de pyridine a donné l'ester saturé **2.95**. Par la suite, une cyclisation en milieu acide a permis la formation de la lactone **2.96**. Afin de simplifier la suite du Schéma 44, seul l'énantiomère *S* a été illustré. La réduction de la lactone à l'aide de DIBAL-H a mené au lactol qui a été acétylé *in situ* pour conduire à un mélange diastéréoisomérique *cis/trans* des acétals **2.97a,b** avec un bon rendement. Ce mélange n'a pas été séparé lors de la purification, car un intermédiaire oxocarbénium planaire est formé lors de la réaction de C-glycosidation. Cette dernière réaction a permis l'obtention des précurseurs bromés **2.91a,b** avec un excellent rendement et une sélectivité 3,7-trans/3,7-cis plus grande que 20 : 1.

**Schéma 44.** Synthèse des précurseurs bromés **2.91a,b**

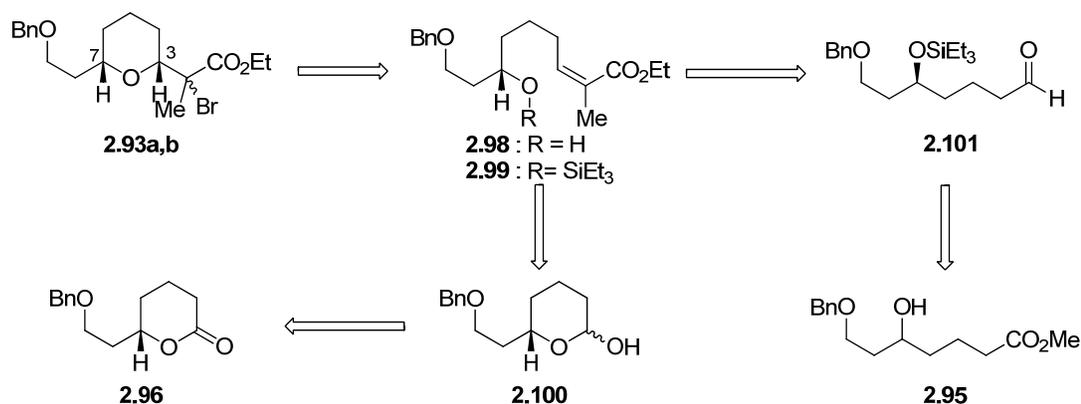


**2.5.1.2. Synthèse des précurseurs bromés 3,7-cis**

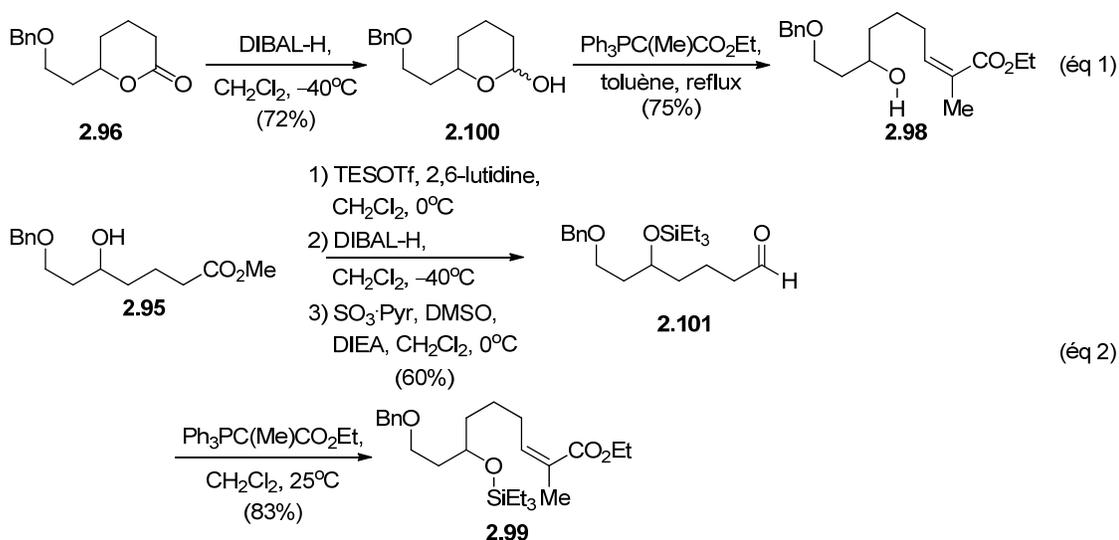
**2.5.1.2.1. Première approche**

La première approche fait intervenir une activation de la double liaison des esters insaturés **2.98** ou **2.99** par un halogénure (Br ou I), ce qui permet ainsi l'attaque intramoléculaire de l'alcool secondaire sur cette double liaison. Ces esters insaturés seraient obtenus à partir de l'aldéhyde **2.101** ou du lactol **2.100** par une réaction de Wittig. L'aldéhyde **2.101** et le lactol **2.100** proviendraient respectivement de l'ester saturé **2.95** et de la lactone **2.96** (Schéma 44).

**Schéma 45.** Première approche rétrosynthétique menant à la formation des précurseurs bromés 3,7-*cis*



La synthèse des précurseurs halogénés a débuté par la réduction de la lactone **2.96** en lactol **2.100** à l'aide de DIBAL-H (Schéma 46, éq 1). Ensuite, la réaction entre ce lactol et le phosphorane de Wittig a permis la formation de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.98** avec un rendement de 75%. Cette dernière réaction a également été effectuée avec l'aldéhyde **2.101** obtenu à partir du substrat **2.95** grâce à une séquence de protection de l'alcool secondaire du substrat **2.95**, réduction de l'ester et oxydation de l'alcool formé. La réaction de Wittig a mené à l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé protégé **2.99** (éq 2).

Schéma 46. Synthèse des esters insaturés **2.98** et **2.99**

Ensuite, ces substrats ont été utilisés pour la cyclisation intramoléculaire de l'alcool secondaire sur la double liaison activée par un halogénure (Tableau 10).

Premièrement, le substrat **2.98** a été traité dans les conditions utilisées lors de la formation des adduits bromés **2.83a,b** (*vide infra*). Cependant, dans ce cas, la réaction s'est avérée inefficace (entrée 1). Aucune sélectivité *3,7-cis* : *3,7-trans* n'a été observée et un faible rendement a été obtenu. Des sources d'halogénure de type succinimide ont permis l'obtention de meilleurs ratios, toutefois accompagnés, de très faibles conversions ont été observées par RMN  $^1\text{H}$  (entrées 2 et 3). Des additions supplémentaires d'halogénure n'ont pas mené à de meilleures conversions. Ensuite, le substrat **2.98** a été soumis à des conditions d'iodoéthérisation développées par notre groupe pour la synthèse de THF trisubstitués<sup>73</sup> et utilisées dans une approche alternative de la synthèse de la zincophorine.<sup>24</sup> Ces conditions impliquent une réversibilité complète de l'activation de la double liaison par l'iode électrophile, ainsi la sélectivité observée provient de la cyclisation seulement. Puisque l'oléfine est conjuguée à un ester, une charge partielle positive se développe en  $\beta$  de l'ester, favorisant ainsi la formation du cycle à six membres. Il est important de noter que la

présence de AgOTf permettrait l'activation de l'iode lors de sa complexation avec l'oléfine menant ainsi à une augmentation de la vitesse de réaction.<sup>73a</sup> En ce qui a trait à la présence de NaHCO<sub>3</sub>, elle empêcherait la réouverture du cycle par rétro-Michael et permettrait ainsi de maintenir un contrôle par condition cinétique. Dans notre cas, ces conditions n'ont mené à aucune sélectivité (entrée 4).

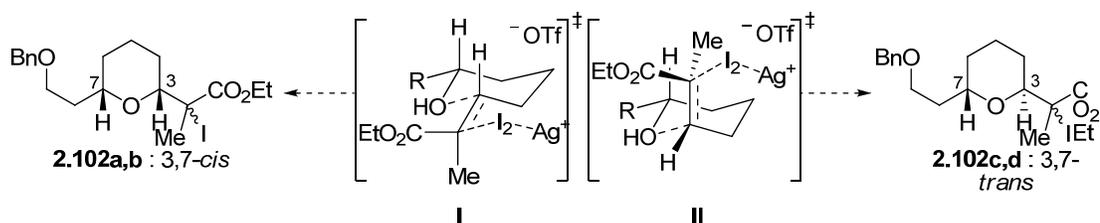
**Tableau 10.** Étude de la cyclisation intramoléculaire des substrats **2.98** et **2.99**

Entrée <sup>a</sup>	Substrats	Conditions	Ratio <sup>b</sup>	Conversion <sup>c</sup>
			a,b : c,d	(Rdt) <sup>d</sup>
1	<b>2.98</b>	NBSacc (1.5 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C à 25°C	1 : 1	60% (51%)
2 <sup>e</sup>	<b>2.98</b>	NBS (1.5 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C à 25°C	4 : 1	40% (38%)
3 <sup>e</sup>	<b>2.98</b>	NIS (1.5 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C à 25°C	6 : 1	25% (23%)
4 <sup>f</sup>	<b>2.98</b>	I <sub>2</sub> (6.0 équiv.), NaHCO <sub>3</sub> (4.0 équiv.), AgOTf (2.0 équiv.), THF, 25°C	1 : 1	100% (71%)
5	<b>2.98</b>	I <sub>2</sub> (1.5 équiv.), MeCN, 25°C	4 : 1	50% (48%)
6	<b>2.98</b>	I <sub>2</sub> (3.0 équiv.), MeCN, 25°C	4 : 1	80% (65%)
7	<b>2.99</b>	I <sub>2</sub> (3.0 équiv.), MeCN, 25°C	4 : 1	80% <sup>g</sup> (60%)
8	<b>2.99</b>	I <sub>2</sub> (3.0 équiv.), AgOTf (1.5 équiv.), MeCN, 25°C	2 : 1	>90% <sup>h</sup> (n.d.)

<sup>a</sup> Les réactifs ont été ajoutés à une solution des substrats dans le solvant approprié (0.1 M) à la température désirée. La réaction a été arrêtée après une nuit d'agitation par l'addition de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur les produits bruts. <sup>c</sup> Conversions obtenus par RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup> Rendements isolés des deux diastéréoisomères. <sup>e</sup> Des additions supplémentaires de l'halogénure de succinimide (1.5 équiv.) ont été effectuées lors de la réaction. <sup>f</sup> La réaction a été agitée 1.5 h. <sup>g</sup> 20% de l'alcool déprotégé est présent par RMN <sup>1</sup>H. <sup>h</sup> Des traces de l'alcool déprotégé sont observées par RMN <sup>1</sup>H.

Ceci pourrait s'expliquer par la faible différence d'énergie des états de transition **I** et **II** qui mènent aux différents diastéréoisomères 3,7-*cis* et 3,7-*trans* (Figure 5). Puisque l'iode semblait être plus réactif que les autres sources d'halogénure mais que dans des conditions cinétiques n'avaient pas permis l'obtention d'une bonne sélectivité, la cyclisation a par la suite été effectuée en condition thermodynamique (entrées 5 à 8). Enfin, des résultats encourageant ont été obtenus lorsque le substrat **2.98** a été traité avec de l'iode (1.5 équiv.) dans l'acétonitrile (entrée 5). Une augmentation de la quantité d'iode, a permis d'obtenir une plus grande réactivité (entrée 5 vs entrée 6). La cyclisation du substrat **2.99** dans ces mêmes conditions a permis l'obtention de sélectivités et de réactivités similaires par rapport au substrat **2.92** (entrée 7 vs entrée 6). Finalement, l'utilisation de AgOTf a permis une légère accentuation de la réactivité, mais une perte de sélectivité a été observée dans ces conditions (entrée 8).

**Figure 5.** États de transition menant aux isomères 3,7-*cis* et 3,7-*trans*

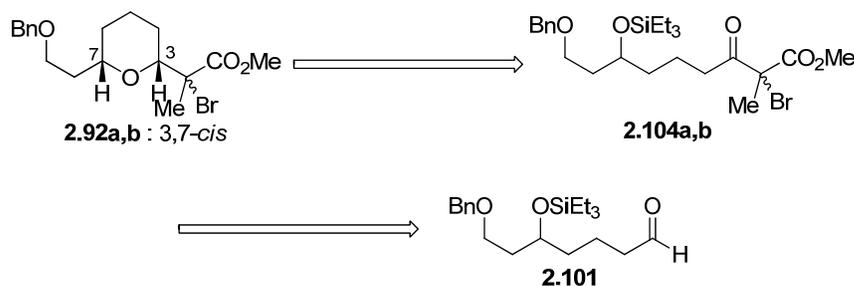


#### 2.5.1.2.2. Seconde approche

Nos travaux précédents ont démontré que le type d'halogénure n'avait pas vraiment d'effet sur l'issue stéréochimique de la réduction radicalaire. Cependant, afin de s'en assurer, une seconde approche menant à la formation des précurseurs bromés 3,7-*cis* a été entreprise. Ces derniers pourraient être obtenus par une réaction tandem de cycloéthérification à partir du substrat **2.104a,b** (Schéma 47). Celui-ci proviendrait de

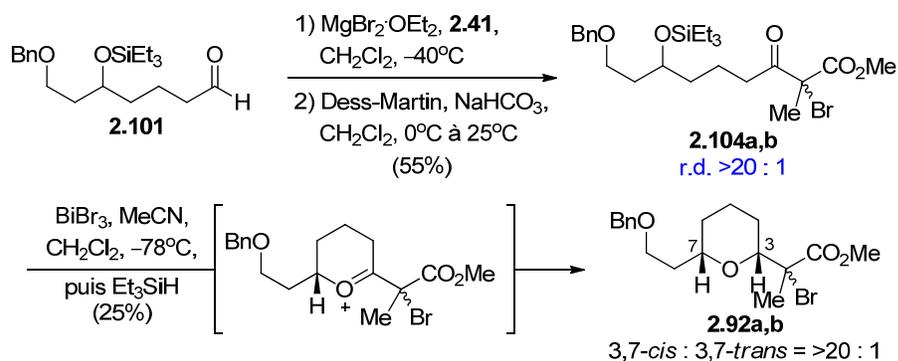
l'oxydation de l'alcool secondaire obtenu grâce à une réaction d'aldol de Mukaiyama sur l'aldéhyde **2.101** (*vide infra*).

**Schéma 47.** Rétrosynthèse des précurseurs bromés 3,7-*cis* : seconde approche



Le Schéma 48 illustre la synthèse des précurseurs bromés **2.92a,b**. La synthèse a débuté par une réaction d'aldol de Mukaiyama entre l'aldéhyde **2.101** et notre éther d'énol silylé. Les produits formés n'ont pas été séparés à cette étape. Ensuite, l'oxydation des alcools secondaires a été effectuée à l'aide du réactif de periodinane de Dess-Martin<sup>74</sup> (DMP) et a mené à la cétone **2.104a**. Surprenamment, seul un diastéréoisomère des bromures en C2 a été obtenu. Finalement, la réaction tandem de cycloéthérification a mené à un mélange complexe de substrats. Malgré tout, un substrat bromé a pu être séparé lors de la purification par chromatographie éclair sur gel de silice (25%). Le mécanisme (cf. Schéma 28), suggéré par P.A. Evans,<sup>63, 75</sup> passerait par l'attaque du nucléophile silylé (Et<sub>3</sub>SiH) sur l'oxocarbénium formé par la réaction entre la cétone et du bromure de bismuth. La relation 3,7-*cis* a été confirmée par la comparaison de ses spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C avec ceux des produits 3,7-*trans* **2.91a,b**.

**Schéma 48.** Synthèse des précurseurs bromés **2.92a,b**

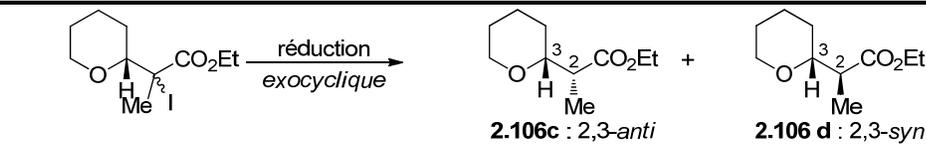


**2.5.1.3. Réduction des précurseurs radicalaires**

Une fois les précurseurs bromés et iodés obtenus, il ne restait plus qu'à les traiter dans les conditions radicalaires de transfert d'hydrure. Le Tableau 11 présente les résultats obtenus lors de la réduction radicalaire des précurseurs bromés 3,7-*trans* et 3,7-*cis*.

Une excellente sélectivité est généralement constatée lors du transfert d'hydrure sous contrôle *exocyclique* d'un substrat THP monosubstitué dans les conditions de réductions radicalaires habituelles (Tableau 11, entrée 1). Cependant, dans ces mêmes conditions, la réduction radicalaire des adduits bromés **2.91a,b** (3,7-*trans*) n'induit qu'une faible sélectivité (entrée 2). L'utilisation d'un hydrure plus encombré permet d'obtenir une bonne sélectivité (entrée 3) et permet d'illustrer l'impact de la relation 3,7-*trans* lors de la réduction radicalaire des adduits bromés **2.91a,b**. Dans le cas des adduits bromés **2.92a,b**, une excellente sélectivité est observée lors du transfert d'hydrure dans les conditions de réductions radicalaires usuelles (entrée 4). Le changement du type d'halogénure et l'augmentation de la taille de l'ester n'ont aucun effet sur la réduction radicalaire dans cette série (entrées 4, 5 et 6).

**Tableau 11.** Réduction radicalaire des substrats bromés 3,7-*trans* et 3,7-*cis*

Entrée <sup>a</sup>	Substrats	Agent réducteur	Ratio <sup>b</sup> 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>	Rendement <sup>c</sup>
1 <sup>16c</sup>	 <b>2.105a,b</b>	Bu <sub>3</sub> SnH	>50 : 1	86
2	<b>2.91a,b</b> : 3,7- <i>trans</i> ; R = Me; X = Br	Bu <sub>3</sub> SnH	5 : 1	n.d.
3	<b>2.91a,b</b> : 3,7- <i>trans</i> ; R = Me; X = Br	Ph <sub>3</sub> SnH	14 : 1	82%
4	<b>2.92a,b</b> : 3,7- <i>cis</i> ; R = Me; X = Br	Bu <sub>3</sub> SnH	20 : 1	83%
5	<b>2.102a,b</b> : 3,7- <i>cis</i> ; R = Et; X = I	Bu <sub>3</sub> SnH	20 : 1	n.d.
6	<b>2.102a,b</b> : 3,7- <i>cis</i> ; R = Et; X = I	Ph <sub>3</sub> SnH	>20 : 1	n.d.

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec R<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) dans le toluène à -78°C. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 30 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des produits bruts. <sup>c</sup> Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

Lorsque l'hydrure de tributylstannane est utilisé, une différence de sélectivité est observée entre les adduits bromés 3,7-*trans* (entrée 2) et les adduits halogénés 3,7-*cis* (entrées 4 et 5). La différence de sélectivité obtenue entre les précurseurs 3,7-*trans* et 3,7-*cis* vient supporter l'hypothèse du changement de conformation des états de transition. Cependant, la confirmation de cette hypothèse avec ces substrats demeure difficile puisque d'excellents ratios par RMN <sup>1</sup>H ont été obtenus dans les conditions optimales (Ph<sub>3</sub>SnH, toluène) pour tous les substrats et qu'une très faible différence de sélectivité a été obtenue (entrées 3 et 6). La réduction radicalaire a été par la suite étudiée avec des substrats conduisant à des sélectivités moins élevées. Ainsi, la sélectivité pouvant être obtenue lors de la réaction de transfert d'hydrure des substrats

bromés **2.26a,b** ayant une relation 3,7-*trans* (*vide infra*) et leurs isomères **2.109a,b** ayant une relation 3,7-*cis* a été comparée (Schéma 49). De plus, cette étude permettrait aussi de vérifier que l'interaction *syn*-pentane (*vide infra*) est suffisante pour conduire à un changement de conformation lors de la réaction. Il a déjà été démontré par le Dr. Brazeau que la réduction des substrats bromés **2.26a,b** conduit à une sélectivité de 2 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti*.

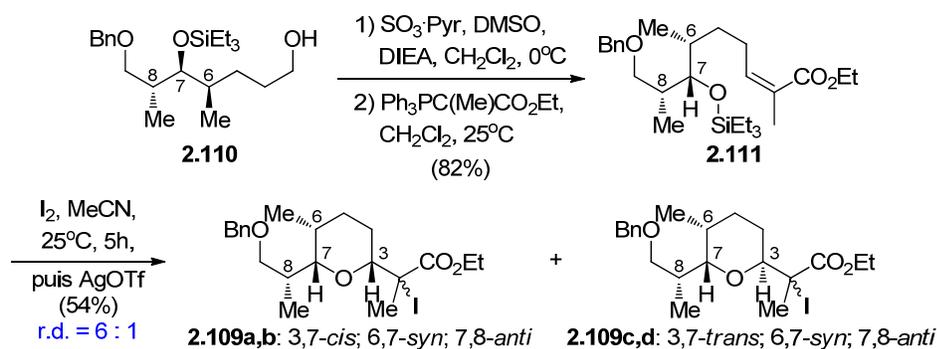
**Schéma 49.** Substrats modèles pour la détermination d'un changement de conformation possible sur des THP trisubstitués



#### 2.5.1.4. Synthèse des précurseurs radicalaires **2.109a,b**

La synthèse des précurseurs radicalaires **2.109a,b** a été effectuée en suivant la même séquence réactionnelle qui a mené à la formation des adduits iodés **2.102a,b** ().

**Schéma 50.** Synthèse des précurseurs radicalaires **2.109a,b**



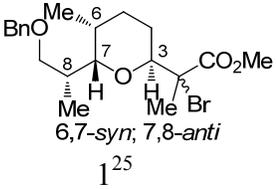
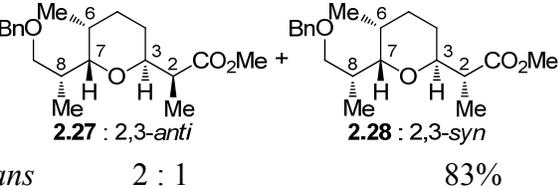
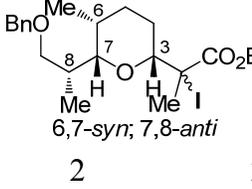
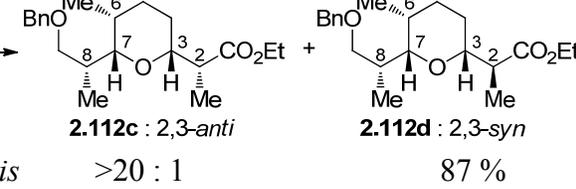
La synthèse a été entreprise à partir de l'alcool **2.110**, un intermédiaire de la synthèse de la salinomycine.<sup>25</sup> Elle a débuté par l'oxydation de ce substrat pour mener

à la formation d'un aldéhyde. Celui-ci a ensuite été homologué grâce à une réaction de Wittig et a donné l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.111** avec un rendement global de 82% pour les deux étapes. Par la suite, l'iodocycloétherification a mené à la formation des précurseurs radicalaires **2.109a,b** et **2.109c,d** dans un ratio diastéréoisomérique de 6 : 1 (3,7-*cis* : 3,7-*trans*). Puisque la réaction avait semblé ralentir après 5 heures, une addition de AgOTf a été effectuée d'augmenter le pourcentage de conversion de la réaction. Le mélange de diastéréoisomères a pu être séparé par chromatographie éclair sur gel de silice et les précurseurs **2.109a,b** ont été obtenus avec un rendement de 54%.

### 2.5.1.5. Réduction des précurseurs radicalaires 2.109a,b

Une fois les précurseurs obtenus, ils ont été soumis aux conditions de transfert d'hydrure (Tableau 12).

**Tableau 12.** Résultats de la réduction radicalaire des précurseurs **2.26a,b** et **2.109a,b**

Entrée <sup>a</sup>	Substrats	Ratio <sup>b</sup> 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>	Rendement <sup>c</sup>
 <b>1</b> <sup>25</sup> 6,7- <i>syn</i> ; 7,8- <i>anti</i>	2,26a,b : 3,7- <i>trans</i> $\xrightarrow[\text{toluène, } -78^\circ\text{C, puis DNB}]{\text{Ph}_3\text{SnH, BEt}_3/\text{O}_2}$	 <b>2.27</b> : 2,3- <i>anti</i> <b>2.28</b> : 2,3- <i>syn</i>	83%
 <b>2</b> 6,7- <i>syn</i> ; 7,8- <i>anti</i>	2,109a,b : 3,7- <i>cis</i> $\xrightarrow[\text{toluène, } -78^\circ\text{C, puis DNB}]{\text{Ph}_3\text{SnH, BEt}_3/\text{O}_2}$	 <b>2.112c</b> : 2,3- <i>anti</i> <b>2.112d</b> : 2,3- <i>syn</i>	87 %

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  (1.5 équiv.) dans le toluène à  $-78^\circ\text{C}$ . Une addition de  $\text{BEt}_3$  (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 30 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN  $^1\text{H}$  des produits bruts. <sup>c</sup> Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

Tel que mentionné précédemment, le transfert d'hydrure sur les adduits bromés 3,7-*trans* **2.26a,b** n'est pas sélectif (entrée 1).<sup>25</sup> Lorsque la réaction a été effectuée sur

les précurseurs *3,7-cis*, une excellente sélectivité a été observée (entrée 2). Dans les deux cas, d'excellents rendements ont été obtenus. Ainsi, la différence de sélectivité ne proviendrait pas de la dégradation du produit minoritaire dans le cas des précurseurs *3,7-cis*. Enfin, cette importante différence de sélectivité permet de soutenir l'hypothèse du changement de conformation à l'état de transition. Afin de comprendre les résultats obtenus, une étude approfondie des différents états de transition a été effectuée pour les différents substrats étudiés. Les conclusions de cette étude seront présentées dans la section 2.6.

## 2.6. Étude des états de transition de la réaction de transfert d'hydrure sous contrôle *exocyclique*

La livraison d'hydrure sur des radicaux dérivés de précurseurs  $\alpha$ -bromoesters est généralement sous contrôle cinétique, l'issue stéréochimique de ces réactions peut être rationalisée par l'évaluation de la différence d'énergies relatives entre les états de transition menant aux produits majoritaires et minoritaires ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ). Les états de transition pour la réduction des substrats *trans*-octahydrochromènes (**2.82** et **2.83**) seront d'abord évalués puisque ces derniers ont l'avantage de posséder une conformation plus rigidifiée, limitant ainsi le nombre d'états de transition à considérer dans l'analyse et permettant d'isoler certains facteurs influençant les inductions observées.

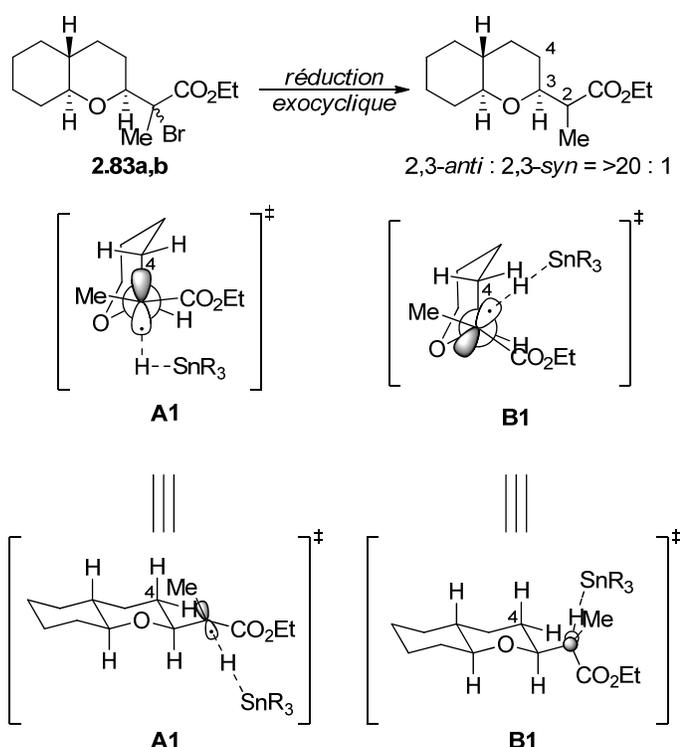
### 2.6.1. Analyse des états de transition des substrats **2.82** et **2.83**

Les sélectivités obtenues lors de la réduction radicalaire des substrats **2.82** (*2,3-anti* : *2,3-syn* = 2 : 1) et **2.83** (*2,3-anti* : *2,3-syn* = >20 : 1) semblent clairement indiquer que la différence d'énergies relatives des états de transition impliqués pour les radicaux dérivés des adduits bromés **2.82** est plus faible que celle entre les états de transition impliquant les radicaux obtenus à partir des adduits **2.83**. Les Schéma 51 et Schéma 52

illustrent les états de transition proposés respectivement pour les substrats **2.83** et **2.82**. Il est à noter que les états de transition impliquant un conformère éclipsé de très haute énergie ne seront pas considérés dans cette analyse.

L'analyse des états de transition impliqués dans la réaction de transfert d'hydrure sur les substrats **2.83** (>20 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti*) a été entreprise (Schéma 51).

**Schéma 51.** États de transition proposés pour les substrats **2.83**

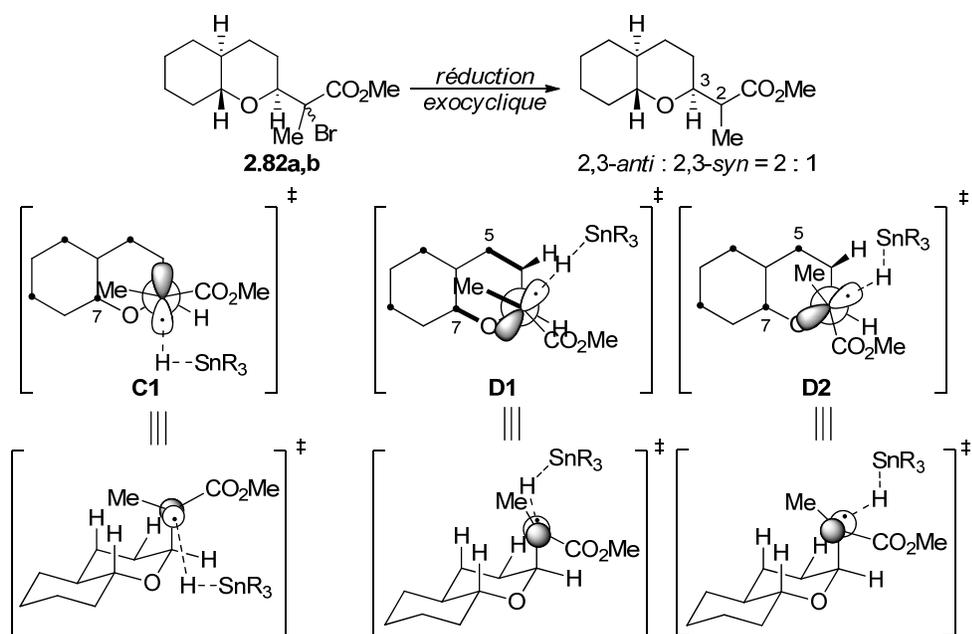


Il est à noter que les énantiomères ont été utilisés afin de conserver la même représentation de l'état de transition illustré précédemment. L'état de transition **A1**, généralement proposé pour expliquer la formation majoritaire du produit 2,3-*anti*, minimise le dipôle intramoléculaire et la tension allylique-1,3 en plus de permettre une stabilisation optimale du radical par hyperconjugaison. L'hydrure est livré par la trajectoire bleue qui est complètement dégagée. L'état de transition **B1**, normalement invoqué pour la formation du produit 2,3-*syn* minoritaire, minimise également la

tension allylique-1,3, mais il y a perte de la minimisation du dipôle intramoléculaire et de la stabilisation par hyperconjugaison. De plus, l'encombrement de la face du radical provenant de l'atome d'hydrogène équatorial en position C4 augmente l'énergie relative de **B1**, et par le fait même, la différence d'énergie entre **A1** et **B1**. Il en résulte donc une excellente sélectivité (2,3-*anti* : 2,3-*syn* = >20 : 1).

La réduction radicalaire des substrats **2.82** (Schéma 52) devrait principalement impliquer les états de transition généralement proposés **C1** et **D1**, analogues à **A1** et **B1** (Schéma 51).

**Schéma 52.** États de transition proposés pour les substrats **2.82**



Dans l'état de transition **C1**, qui tient compte de la minimisation du dipôle intramoléculaire et de l'effet allylique-1,3, on note une interaction stérique importante entre le méthyle de la chaîne portant le radical et l'atome d'hydrogène en position C7. Notons que cette interaction hautement déstabilisante n'est pas présente pour les substrats où la chaîne portant le centre radicalaire est en position équatoriale (voir **A1**, Schéma 51). L'état de transition **D1**, quant à lui, souffre de deux interactions *syn*-

pentanes extrêmement défavorables qui nous incitent à l'exclure complètement de cette analyse et à proposer une rotation du lien C2–C3 pour conduire au conformère de l'état de transition **D2**. Ce dernier maintient une bonne minimisation de la tension allylique et comporte une interaction défavorable entre méthyle et le centre en C5 similaire à celle notée en **C1**, mais tout de même beaucoup moins coûteuse en énergie que les interactions *syn*-pentanes présentent en **D1**. L'ouverture de la face d'attaque causée par la rotation du lien C2–C3 pourrait faciliter la livraison de l'hydrure sur **D2**, ce qui diminuerait ainsi significativement l'énergie relative de cet état de transition. La différence d'énergie entre **C1** et **D2** serait donc beaucoup plus faible que celle pour les substrats **2.83** et il en résulterait une perte de sélectivité.

En conclusion, la perte de la sélectivité observée pour la réduction radicalaire des substrats **2.82** pourrait s'expliquer par l'apparition d'interactions hautement défavorables dans les états de transitions normalement invoqués pour des réductions radicalaires exocycliques. Ces interactions stériques seraient observées lorsque la chaîne portant le centre radicalaire est contrainte d'occuper une position axiale sur un cycle à six membres.

### 2.6.2. Analyse des états de transition des substrats THP

Afin d'expliquer la différence de sélectivité observée pour les substrats THP, une analyse des états de transition de chaque substrat a été effectuée en se basant sur le résultat de l'étude précédente. Comme nous allons le voir, des interactions stériques importantes (de haute énergie) conduiraient à des interconversions chaise-chaise qui auraient un impact majeur sur les sélectivités observées. Cette interconversion a principalement pour effet de placer la chaîne portant le centre radicalaire en position axiale et ainsi diminuer la sélectivité de la réduction radicalaire. De plus, l'impact sur la sélectivité de la relation *3,7-trans*, présente au sein de certains THP, sur la distribution des états de transition accessibles sera discuté.

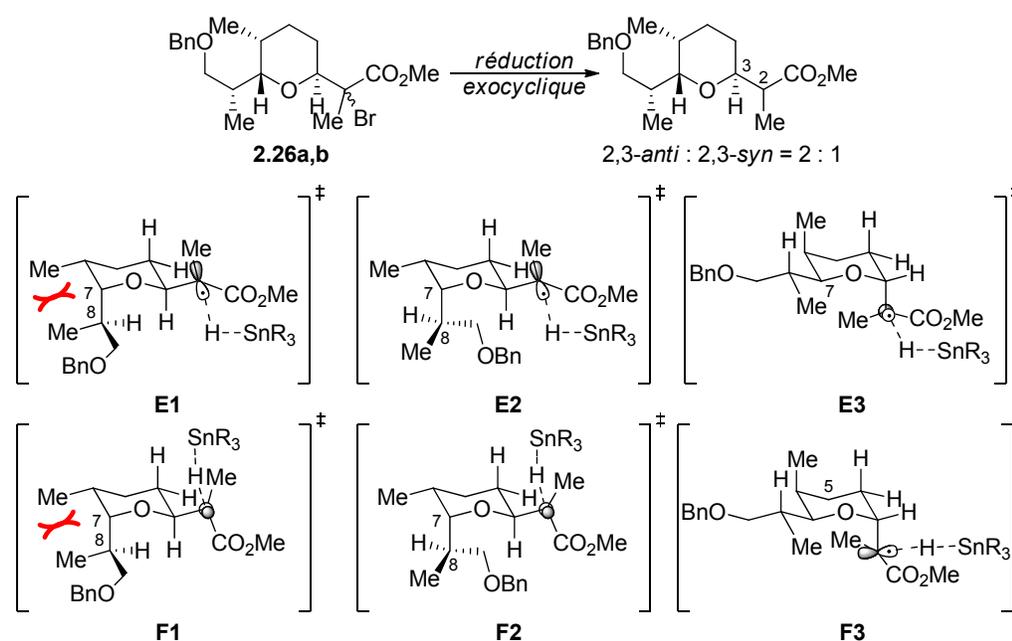
### 2.6.2.1. Analyse des états de transition des substrats 2.26 et 2.109

Il a été démontré dans la section précédente (section 2.6.1) qu'il est possible de former diastéréosélectivement le produit 2,3-*anti* lorsque la chaîne portant le centre radicalaire est en position équatoriale (substrats **2.83**, Schéma 51). Cependant, un mélange de produits 2,3-*anti* et 2,3-*syn* est obtenu lorsque la chaîne portant le centre radicalaire est en position axiale (substrats **2.82**, Schéma 52). Cette différence de sélectivité peut être expliquée par la diminution de la différence d'énergie relative entre les états de transition menant au produit 2,3-*anti* et ceux menant au produit 2,3-*syn* dans le cas où la chaîne portant le centre radicalaire est en position axiale. Une similitude doit pouvoir être observée avec les substrats **2.26** (Schéma 53) et **2.109** (Schéma 54).

L'analyse des états de transition des substrats **2.26** (Schéma 53) a donc été entreprise. Il est à noter que l'état de transition **E1** mène au produit 2,3-*anti*, tandis que l'état de transition **F1** mène au produit 2,3-*syn*. L'utilisation de paire d'états de transition (2,3-*anti*/2,3-*syn*) pour expliquer la sélectivité observée sera utilisée dans toute cette section. Dans le cas de la paire d'états de transition **E1/F1**, une interaction *syn*-pentane entre le méthyle du cycle et celui de la chaîne élèverait possiblement leur énergie relative (~3 kcal). Afin de minimiser l'interaction *syn*-pentane, deux possibilités peuvent être envisagées; soit il peut y avoir la rotation du lien C7–C8, soit il peut y avoir une interconversion chaise-chaise (*chair flip*). La rotation autour du lien C7–C8 (**E2/F2**) place le groupe CH<sub>2</sub>OBn à l'intérieur du cycle et crée ainsi de très fortes interactions stériques entre cette chaîne et le cycle (>4.5 kcal). Il est donc très peu plausible que ces états de transition soient préférés par rapport à la paire **E1/F1**. L'autre possibilité fait intervenir l'interconversion de la chaise. Ainsi, la chaîne portant le centre radicalaire se retrouve en position axiale (**E3/F3**). Il est à noter que la paire d'états de transition **E3/F3** illustre les énantiomères des substrats **2.26** respectivement. Les énantiomères ont été utilisés afin de conserver la même conformation chaise pour tous les substrats (*N.B.* cette façon de représenter les états de transition sera utilisée dans la toute la section 2.6.2). Ce changement de conformation mène à la formation

d'une interaction stérique entre la chaîne portant le centre radicalaire en  $\alpha$  d'un ester et le cycle. L'énergie relative de cette chaîne en position axiale n'a jamais été déterminée par des études computationnelles ou rationnelles, mais il est possible d'estimer son énergie relative entre celle d'une chaîne vinylique ( $\sim 1.5$  kcal) et celle d'un groupement *iso*-propylique ( $\sim 2.2$  kcal). Ainsi, la paire d'états de transition **E3/F3** devrait être préférée à la paire **E2/F2** (interaction stérique  $>4.5$  kcal) et à la paire **E1/F1** (interaction *syn*-pentane  $\sim 3$  kcal) pour expliquer la sélectivité obtenue. De plus, puisque cette paire implique que la chaîne qui porte le centre radicalaire est en position axiale, la différence d'énergie relative entre **E3** et **F3** est plus faible et il y a perte de la sélectivité (*vide infra*).

**Schéma 53.** États de transition proposés pour les substrats **2.26**



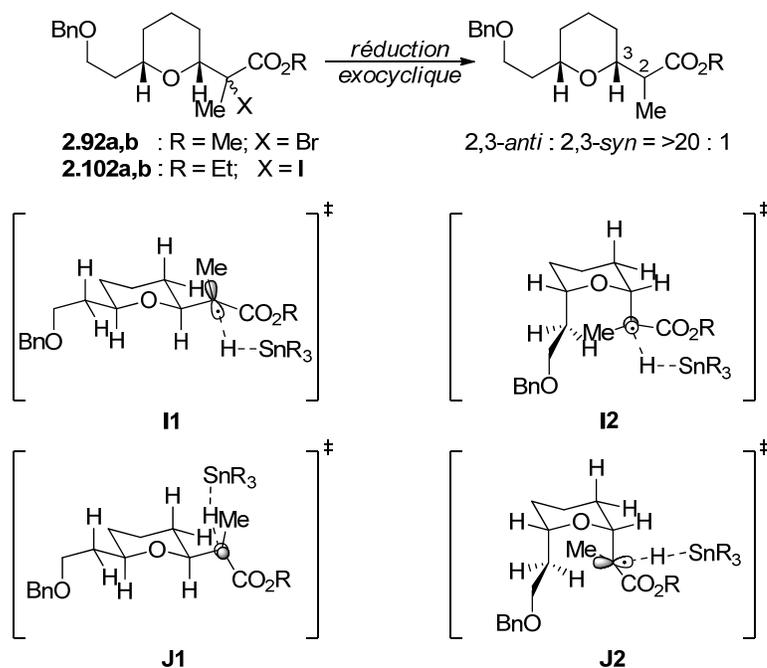
Dans le cas des substrats **2.109** (Schéma 54), une plus grande différence d'énergie relative entre les états de transition préférés pour expliquer la formation des produits *2,3-anti* et *2,3-syn* est nécessaire afin d'expliquer l'excellente sélectivité observée (*2,3-anti* : *2,3-syn* =  $>20$  : 1). En observant les paires d'états de transition **G1/H1** (paire équatoriale) et **G2/H2** (paire axiale), il a été déterminé que la paire



### 2.6.2.2. Analyse des états de transition des substrats 2.91, 2.92 et 2.102

En se basant sur l'analyse précédente, il devrait être possible d'expliquer les ratios observés pour la réduction des substrats 2.91, 2.92 et 2.102.

**Schéma 55.** États de transition proposés pour les substrats 2.92 et 2.102



L'analyse des états de transition des substrats 2.92 et 2.102 ( $2,3\text{-anti} : 2,3\text{-syn} = >20 : 1$ ) a été entreprise (Schéma 55). Encore une fois, puisqu'un ratio de  $>20 : 1$  en faveur du produit  $2,3\text{-anti}$  est observé, la paire d'états de transition préférée pour expliquer ce résultat devrait être celle où la chaîne portant le centre radicalaire est en position équatoriale (paire **I1/J1**). En effet, ces substrats démontrent la même relation  $3,7\text{-cis}$  que celle retrouvée dans les substrats 2.83 (Schéma 51) et 2.109 (Schéma 54), donc il est possible d'imaginer que le même type d'interactions déstabilisent la paire d'états de transition **I2/J2** (paire axiale). En effet, la présence d'une interaction 1,3-diaxiale sévère entre les deux chaînes du THP est observée dans le cas de la paire axiale.

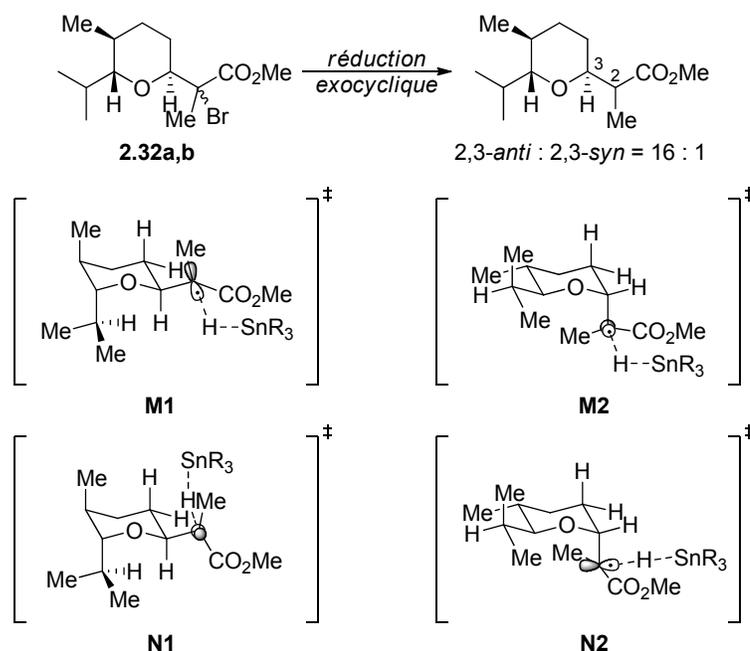


### 2.6.2.3. Analyse des états de transition des substrats 2.32 et 2.33

Une analyse similaire a été effectuée avec les substrats **2.32** et **2.33**. En se basant sur les observations réalisées précédemment, il est possible d'analyser les états de transition afin d'expliquer les ratios observés. Il a été identifié précédemment que les paires d'états de transition où la chaîne portant le centre radicalaire se trouve en position équatoriale (e.g. **G1/H1**, Schéma 54) mènent au produit *2,3-anti* sélectivement. Par contre, ceux où la chaîne qui porte le centre radicalaire se trouve en position axiale mènent à un mélange de produits (e.g. paire **E3/F3**, Schéma 53).

Puisqu'un bon ratio a été observé lors de la réduction radicalaire des substrats **2.32** (*2,3-anti* : *2,3-syn* = 16 : 1), cela implique que la paire d'états de transition équatoriale **M1/N1** devrait être préférée à la paire axiale **M2/N2** (Schéma 57).

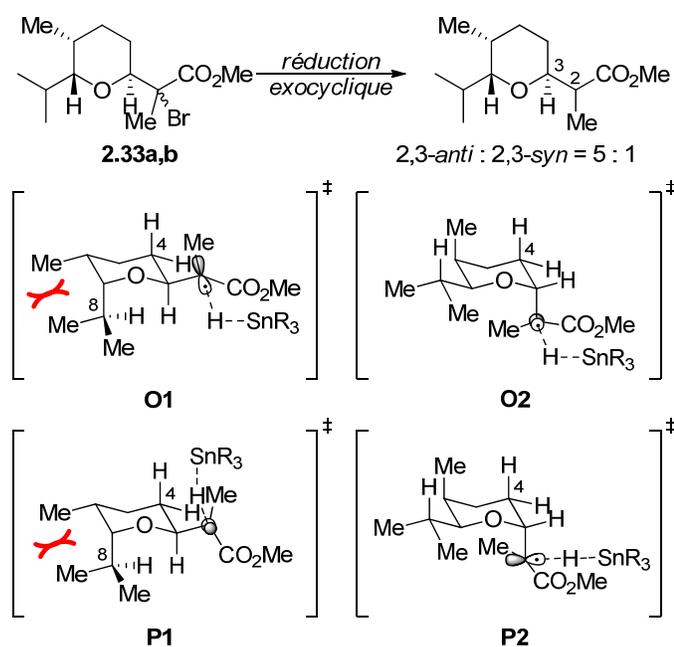
**Schéma 57.** États de transition proposés pour les substrats **2.32**



Telle que mentionnée précédemment, l'interaction stérique entre le méthyle de la chaîne qui porte le centre radicalaire et un des atomes d'hydrogène du cycle (C5 ou C7) présente dans la paire d'états de transition axiale est défavorable (entre 1.5 et 2.1 kcal) et permettrait une bonne discrimination entre les différentes paires d'états de transition (**M1/N1** vs **M2/N2**). Cependant, comme dans le cas des substrats **2.91** (Schéma 56), les substrats **2.32** ont une relation 3,7-*trans* ce qui permet l'interconversion chaise-chaise et contribue donc à diminuer la sélectivité de la réaction de transfert d'hydrure (i.e. distribution des états de transition). Il est à noter que le même constat général pourrait expliquer le ratio 2,3-*anti* : 2,3-*syn* observé pour les substrats **2.29** (2,3-*anti* : 2,3-*syn* = 16 : 1, Tableau 8).

En ce qui a trait aux substrats **2.33**, un ratio de 5 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti* a été observé lors de la réaction de transfert d'hydrure. La présence d'interactions stériques défavorables dans la paire d'états de transition équatoriale **O1/P1** (interaction *syn*-pentane d'énergie relative ~3 kcal) a pour effet d'augmenter l'énergie relative de ces états de transition et de favoriser la paire axiale **O2/P2** (Schéma 58).

**Schéma 58.** États de transition proposés pour les substrats **2.33**

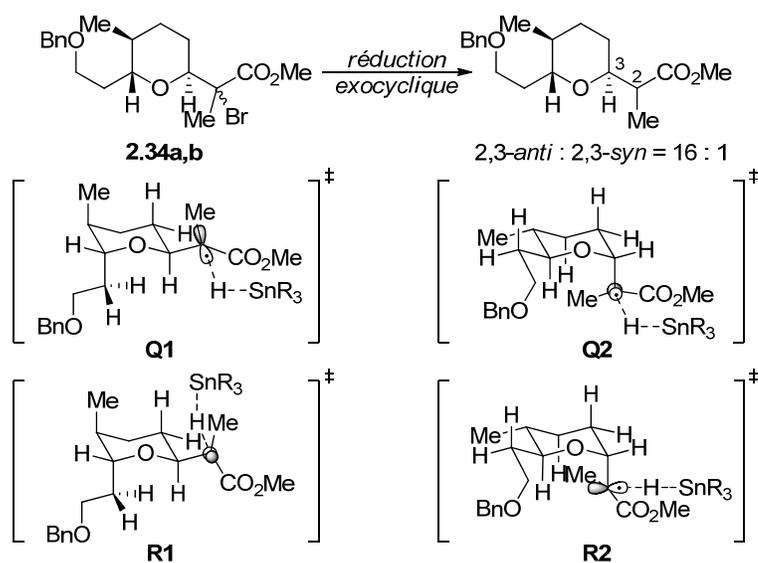


Cependant, puisque le ratio observé est légèrement plus élevé que le ratio observé pour la réduction radicalaire des substrats **2.26** (Schéma 53), une petite quantité de produit formé pourrait provenir de la paire d'états de transition équatoriale. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le groupement OBn a été remplacé par un atome d'hydrogène diminuant ainsi l'interaction stérique défavorable entre la chaîne en C8 et l'hydrure durant son approche. En effet, l'interaction stérique avec l'hydrure devrait être plus faible dans le cas de la paire **O1/P1** (CH<sub>3</sub>) que dans la paire **E1/F1** (CH<sub>2</sub>OBn). La même explication générale pourrait permettre d'expliquer le ratio de 5 : 1 en faveur du produit *2,3-anti* observé lors de la réduction radicalaire des substrats **2.17** (Tableau 8).

#### 2.6.2.4. Analyse des états de transition des substrats **2.34** et **2.35**

Une analyse similaire a été effectuée pour les substrats **2.34** et **2.35**. La réduction des substrats **2.34** (Schéma 59) et **2.35** (Schéma 60) a mené à d'excellents ratios dans les deux cas, donc les paires d'états de transition équatoriaux **Q1/R1** et **S1/T1** seraient favorisées.

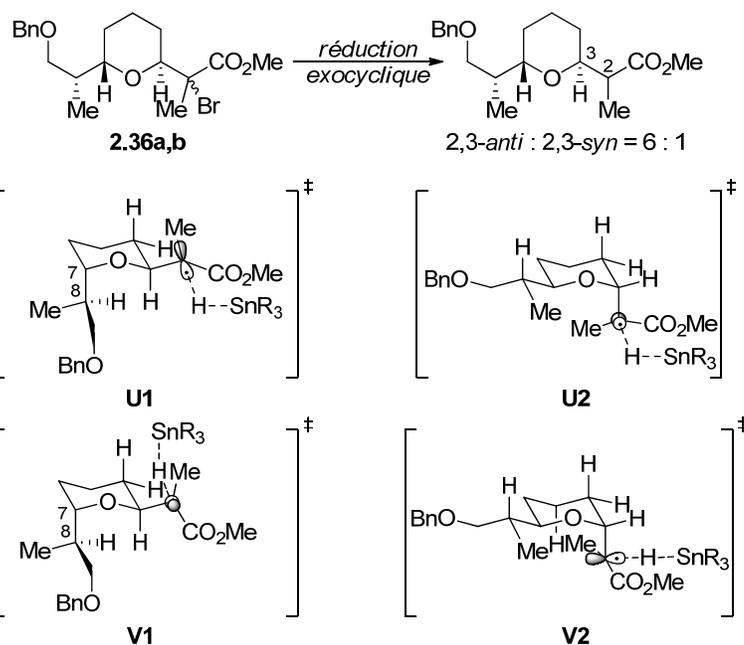
**Schéma 59.** États de transition proposés pour les substrats **2.34**





conformères chaises avec la chaîne qui porte le centre radicalaire (chaîne en C3) en position équatoriale sont préférées lorsqu'il n'y a pas d'interaction *syn*-pentane (~3 kcal) entre la chaîne en C7 et les substituants du cycle. De plus, ces conformères conduisent à d'excellentes sélectivités. Dans le cas des substrats **2.36**, ces conformères devraient être favorisés (absence d'interaction *syn*-pentane) et une excellente sélectivité devrait être observée. Alors, comment expliquer la sélectivité observée (2,3-*anti* : 2,3-*syn* = 6 : 1)? Une hypothèse serait que la chaîne CH<sub>2</sub>OBn encombrerait suffisamment la face d'attaque de l'état de transition **U1** pour augmenter l'énergie relative de celui-ci, ce qui diminuerait la différence d'énergie relative entre les paires d'états de transition **U1/V1** (paire équatoriale) et **U2/V2** (paire axiale). Il est à noter que la chaîne CH<sub>2</sub>OBn est figée dans cette conformation puisque qu'une rotation du lien C7-C8 entraînerait l'orientation de cette chaîne ou du méthyle dans le cycle ce qui générerait des interactions stériques hautes en énergie.

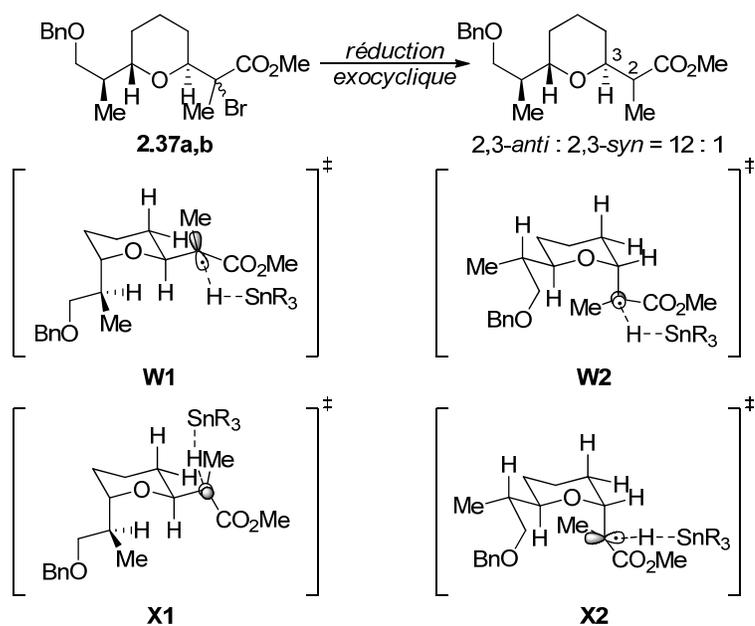
**Schéma 61.** États de transition proposés pour les substrats **2.36**



Dans le cas des substrats **2.37**, une excellente diastéréosélectivité de 12 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti* a été observée lors de la réaction de transfert d'hydrure

impliquant ainsi que la paire d'états de transition équatoriale **W1/X1** serait favorisée (Schéma 62). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'il ne semble pas y avoir d'interactions fortement défavorables dans ceux-ci et qu'il y a une interaction stérique importante dans la paire axiale **W2/X2** (interaction entre le méthyle de la chaîne qui porte le centre radicalaire et un des atomes d'hydrogène axiaux du cycle d'énergie relative estimée entre 1.5 et 2.1 kcal). Encore une fois, puisque ces substrats ont une relation 3,7-*trans*, la différence d'énergie relative entre les paires d'états de transition équatoriaux et axiaux est plus faible comparativement à celles des substrats **2.109** (relation 3,7-*cis*, Schéma 54). Donc, la sélectivité de la réaction de transfert d'hydrure est plus faible (ratio 2,3-*anti* : 2,3-*syn* = 12 : 1 pour les substrats **2.37** vs >20 : 1 pour les substrats **2.109**).

**Schéma 62.** États de transition proposés pour les substrats **2.37**



En conclusion, il a été semblé que des interactions stériques importantes (interaction *syn*-pentane d'énergie relative ~3 kcal) pourrait mener à l'interconversion chaise-chaise. Cette interconversion mène au positionnement axial de la chaîne qui porte le centre radicalaire (états de transition axiaux) et ainsi à une plus faible diastéréosélectivité. Lorsque ces interactions ne sont pas présentes dans les substrats,

les paires d'états de transition plaçant cette chaîne en position équatoriale (états de transition équatoriaux) sont préférées, car des interactions stériques entre le méthyle de cette chaîne et les atomes d'hydrogène axiaux du cycle (en C5 ou C7) entraînent l'élévation de l'énergie relative (estimer entre 1.5 et 2.1 kcal) des paires d'états de transition axiaux. Enfin, les THP ayant une relation 3,7-*trans* mènent généralement à de plus faibles sélectivités comparativement aux THP 3,7-*cis* à cause de la distribution possible des paires d'états de transition provenant l'absence de l'interaction 1,3-diaxiale (>4.5 kcal) dans leurs paires d'états de transition axiaux.

## 2.7. Optimisation de la réduction radicalaire sous contrôle *exocyclique*

Maintenant qu'une explication ait été suggéré pour expliquer les sélectivités observées avec les différents substrats, il ne restait plus qu'à essayer d'optimiser la réaction de transfert d'hydrure des substrats **2.26a,b** (2,3-*anti* : 2,3-*syn* = 2 : 1). Dans la prochaine section, il sera question de cette optimisation réalisée par l'utilisation d'acides de Lewis encombrés.

### 2.7.1. Utilisation d'acides de Lewis encombrés

Dernièrement, nous avons rapporté qu'une activation de type monodentate du groupement ester (supportée par des études RMN  $^{13}\text{C}$  à  $-40^\circ\text{C}$ ) d'un précurseur radicalaire avec un acide de Lewis d'aluminium encombré peut permettre l'amélioration de la sélectivité de la réduction radicalaire de substrats acycliques n'ayant pas de substituants encombrés en position C4 (Tableau 13).<sup>76</sup>

Comme le montre l'entrée 1 du Tableau 13, aucune sélectivité n'est observée lorsque la réaction est conduite dans le toluène sans addition d'acide de Lewis. Lorsque 1.0 équivalent de  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  est ajouté à la réaction, une augmentation du ratio est observée (entrée 2). Enfin, lorsqu'un acide de Lewis plus encombré comme le MAD

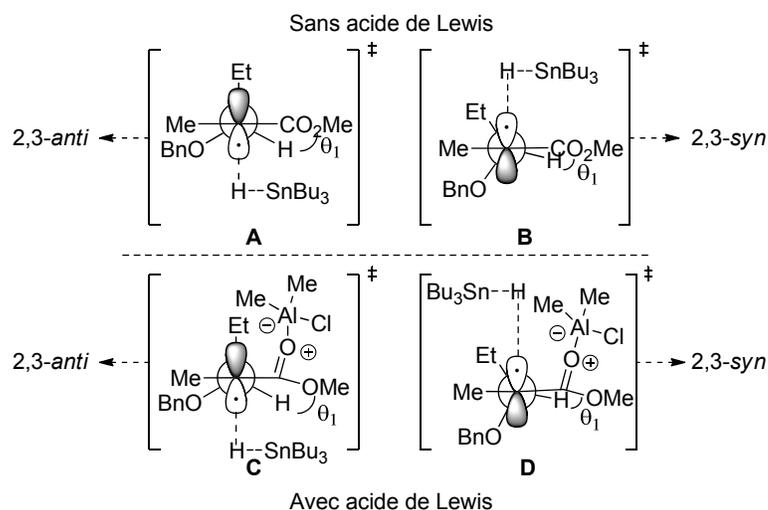
(méthylaluminium di-(di-2,6-*tert*-butyl-4-méthylphénoxyde)) est utilisé, la sélectivité est davantage améliorée (entrée 3). De plus, il a aussi été démontré que 4.0 équivalents de MAD sont nécessaires afin d'obtenir une très bonne sélectivité (entrée 4).

**Tableau 13.** Utilisation d'acides de Lewis encombrés lors de réductions radicalaires sous contrôle *exocyclique*<sup>76</sup>

Entrée	Acide de Lewis (équiv.)	Temps de réaction	Ratio <sup>a</sup>		Rendement <sup>b</sup>
			2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>		
1	-	1 h 25 min	1.5 : 1		96%
2 <sup>c</sup>	Me <sub>2</sub> AlCl (1.0)	1 h 30 min	4 : 1		71%
3 <sup>d</sup>	MAD <sup>c</sup> (1.5)	1 h	6.5 : 1		79%
4 <sup>d</sup>	MAD <sup>c</sup> (4.0)	1 h	9 : 1		68%

<sup>a</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des produits bruts. <sup>b</sup> Rendements combinés des deux diastéréoisomères. <sup>c</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) dans le toluène à -78°C. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 30 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>d</sup> Une solution des substrats dans le toluène (0.2 M) à -78°C, Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) est ajoutée à une solution de l'acide de Lewis dans le toluène (0.2 M) à -78°C, Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) est ajouté à la réaction après 5 min d'agitation. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 30 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>e</sup> Le MAD a été préparé à partir de AlMe<sub>3</sub> et de 2,6-di-*tert*-butylphénol dans un ratio de 1 : 2.

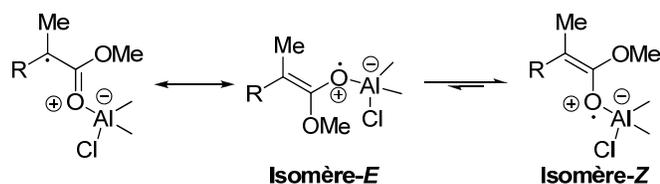
**Figure 6.** États de transition rationalisant la sélectivité obtenue



L'augmentation de la sélectivité par l'utilisation d'acides de Lewis d'aluminium encombrés implique que la différence d'énergie entre l'état de transition menant au produit 2,3-*anti* (**C**) et 2,3-*syn* (**D**) est plus grande que dans le cas où aucun acide de Lewis n'est utilisé (**A** et **B**, Figure 6).

L'hypothèse d'un changement de conformation a été émise pour expliquer ces résultats. Premièrement, Fischer a suggéré qu'un carbone portant un centre radicalaire est planaire lorsqu'il est flanqué par un carbonyle.<sup>77</sup> Ainsi, il peut exister sous deux formes énols : l'isomère *Z* et l'isomère *E*. Dans notre cas, des calculs théoriques ont démontré que l'isomère *Z* est plus stable que l'isomère *E* lorsque le Me<sub>2</sub>AlCl est utilisé (Schéma 63).<sup>76</sup> De plus, Spichty *et al.* ont démontré que l'angle dièdre  $\theta_1$  est plus grand dans le cas de l'isomère *Z* que dans le cas de l'isomère *E* du radical [D<sub>3</sub>]methyl-2-methyl-4,4,4-trichlorobutanoate-2-yl.<sup>78</sup> Donc, puisque l'isomère *Z* est préféré lorsque Me<sub>2</sub>AlCl est utilisé, l'angle dièdre est plus grand et ceci entraîne une augmentation de l'énergie relative de l'état de transition **D** puisque l'augmentation de l'angle dièdre entraîne un plus grand encombrement de la face du radical menant au produit 2,3-*syn* (Figure 6). Cette augmentation d'énergie permet l'augmentation de la différence d'énergie entre **C** et **D** par rapport à **A** et **B** et donc une augmentation de la sélectivité en faveur du produit 2,3-*anti*.

**Schéma 63.** Équilibre entre les isomères *Z* et *E*<sup>76</sup>



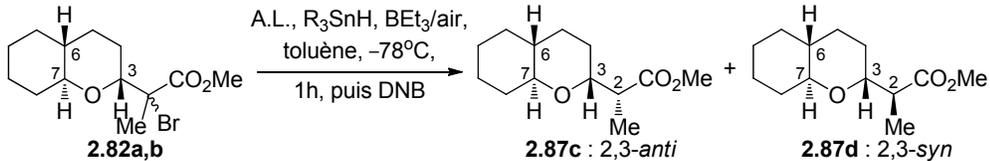
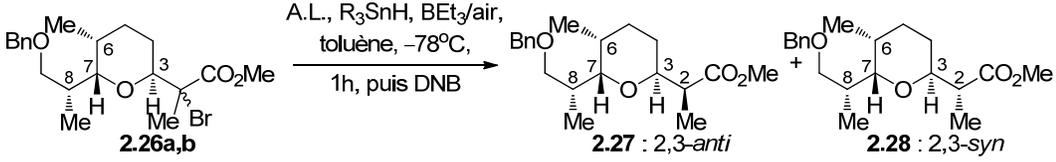
Il a été démontré que l'utilisation d'acides de Lewis encombrés permet l'augmentation de la sélectivité lors de la réduction radicalaire de substrats acycliques peu encombrés en position C4. Cette méthodologie a donc été utilisée sur les substrats

menant à de moins bonnes sélectivités (**2.82a,b** et **2.26a,b**) afin de vérifier son impact sur l'issue diastéréomérique du transfert d'hydrure.

### 2.7.2. Optimisation de la réaction sur les substrats **2.82a,b** et **2.26a,b**

Avant d'évaluer l'impact d'un acide de Lewis encombré sur la réduction radicalaire des substrats **2.26a,b**, ces conditions ont été appliquées sur les substrats **2.82a,b** puisque ceux-ci ont la particularité d'être plus rigidifiés. Le Tableau 14 présente les résultats obtenus lors de l'optimisation de la réaction sur les substrats **2.82a,b**.

**Tableau 14.** Résultats de la réduction radicalaire des substrats **2.82a,b** sous contrôle *exocyclique* en présence d'acides de Lewis encombrés

Entrée	Acide de Lewis	R <sub>3</sub> SnH	Ratio <sup>a</sup>		Rendement <sup>b</sup>
			2,3- <i>anti</i>	2,3- <i>syn</i>	
					
1 <sup>c</sup>	-	Ph	2 : 1		76%
2 <sup>d</sup>	Me <sub>2</sub> AlCl	Bu	3 : 1		n.d.
3 <sup>d</sup>	Me <sub>2</sub> AlCl	Ph	3 : 1		n.d.
4 <sup>e</sup>	MAD <sup>f</sup>	Bu	6 : 1		n.d.
5 <sup>e</sup>	MAD <sup>f</sup>	Ph	3 : 1		n.d.
					
6	-	Ph	2 : 1		83%
7 <sup>e</sup>	MAD <sup>f</sup>	Bu	7 : 1		82%

<sup>a</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des produits bruts. <sup>b</sup> Rendements combinés des deux diastéréoisomères. <sup>c</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec R<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) dans le toluène à -78°C. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 20 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>d</sup> Les substrats (0.1 M) ont été traités avec Me<sub>2</sub>AlCl (1.0 équiv.) dans le toluène à -

78°C pendant 5 min, puis  $R_3SnH$  (1.5 équiv.) a été ajouté. Une addition de  $BEt_3$  (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 20 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>e</sup> Une solution des substrats dans le toluène (0.2 M) a été ajoutée à une solution de MAD (4.0 équiv.) dans le toluène (0.2 M) à -78°C,  $R_3SnH$  (1.5 équiv.) est ajouté à la réaction après 5 min d'agitation. Une addition de  $BEt_3$  (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 20 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>f</sup> Le MAD a été préparé à partir de  $AlMe_3$  et de 2,6-di-*tert*-butylphénol dans un ratio de 1 : 2.

Il a déjà été démontré précédemment que la réaction de transfert d'hydrure sans addition d'acide de Lewis sur les adduits bromés **2.82a,b** conduit à une mauvaise sélectivité (Tableau 14, entrée 1). Lorsque  $Me_2AlCl$  est ajouté à la réaction, une légère augmentation de la sélectivité est observée, peu importe la source de l'hydrure utilisée (entrées 2 et 3). Tel qu'attendu, cette augmentation de sélectivité est accrue lorsque la réaction est effectuée en présence d'un acide de Lewis très encombré, par exemple MAD (4.0 équiv.), et de  $Bu_3SnH$  (entrée 4). Lorsque la réaction est conduite dans les mêmes conditions mais en présence de  $Ph_3SnH$ , une sélectivité de 3 : 1 est observée (entrée 5). Cette diminution de sélectivité par rapport à l'utilisation de  $Bu_3SnH$  est présentement à l'étude. Toutefois, l'augmentation de la sélectivité obtenue lorsque la réaction est effectuée en présence de MAD et de  $Bu_3SnH$  est très encourageante. Ces conditions ont ensuite été utilisées sur les substrats **2.26a,b**. La réaction a mené à une sélectivité de 7 : 1 (entrée 7), ce qui représente une bonne augmentation de sélectivité par rapport à la réaction sans acide de Lewis (entrée 6).

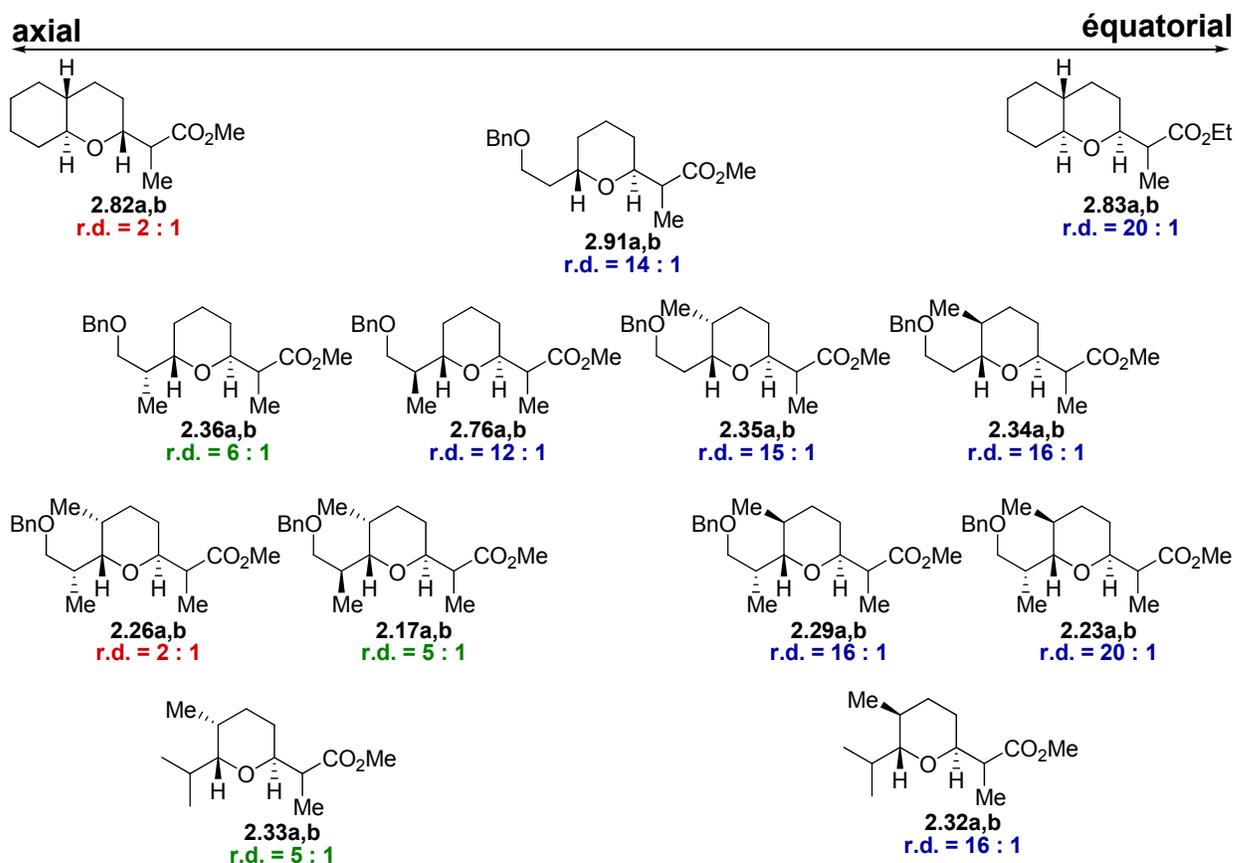
## 2.8. Conclusion

Au cours du dernier chapitre, il a été question de différentes études nous ayant permis de fournir une explication face à la mauvaise sélectivité observée lors du transfert d'hydrure sous contrôle *exocyclique* sur certains substrats. Les résultats de ces différentes études sont illustrés à la Figure 7.

Les moins bonnes sélectivités observées proviendraient d'un positionnement axial de la chaîne portant le radical dans l'état de transition (ratio **rouge**). Inversement, le positionnement équatorial de cette chaîne conduirait à d'excellentes sélectivités (ratio **bleu**). Des sélectivités intermédiaires seraient obtenues lorsque la différence d'énergie entre les états de transition serait plus faible (ratio **vert**). Un état de transition

où la chaîne porte le radical est en position axiale est préféré lorsque des interactions *syn*-pentanes ou de hautes énergies sont présentes dans les conformères possédant la chaîne portant le radical en position équatoriale.

**Figure 7.** Sélectivités observées lors du transfert d'hydrure sous contrôle *exocyclique*



Enfin, une augmentation de la sélectivité a été obtenue par l'ajout d'un acide de Lewis encombré en présence de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . L'utilisation d'un excès de MAD (4.0 équiv.) en condition *exocyclique* a permis l'obtention d'un ratio diastéréomérique de 7 : 1 lors de la réduction des substrats **2.26a,b** (r.d. = 2 : 1 lorsque MAD n'est pas ajouté). L'obtention de ce résultat permet de confirmer l'intérêt de l'utilisation d'acides de Lewis encombrés lors des réductions radicalaires sous contrôle *exocyclique* qui démontrent certaines difficultés.

## CHAPITRE 3 : Réductions radicalaires sous contrôle *endocyclique*

### 3.1. Introduction

Au cours du prochain chapitre, il sera question des résultats obtenus lors de la réduction radicalaire sous contrôle *endocyclique* de différents tétrahydropyranes di- et tri-substitués. Tout d'abord, l'optimisation de la réaction sur les substrats **2.91a,b** sera abordée. Enfin, les résultats obtenus avec les autres substrats THP seront présentés.

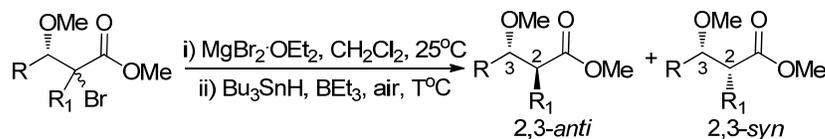
### 3.2. Contrôle endocyclique

#### 3.2.1. Historique et généralité

Suite au développement du modèle acyclique (*vide infra*) permettant d'expliquer la formation majoritaire du produit 2,3-*anti* lors de la réduction radicalaire d'un  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hydroxyester, il a été découvert que la sélectivité de la réaction pouvait être renversée par l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate ( $\text{MgI}_2$ ,  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{AlMe}_3$ ).<sup>22a, 22c, d, 79</sup> Les résultats obtenus lors du transfert d'hydrure en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  sur différents substrats bromés sont présentés au Tableau 15.<sup>79a</sup>

L'entrée 1 du Tableau 15 démontre qu'une faible sélectivité est obtenue pour le produit 2,3-*anti* lorsque la réaction est effectuée sans la présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (stéréosélectivité *acyclique*). Il est possible de remarquer qu'en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , il y a une inversion complète de la sélectivité (entrée 2). Cette sélectivité en faveur du produit 2,3-*syn* est observée peu importe la grosseur de R (entrées 2 à 5). Comme dans le cas de la stéréosélectivité *acyclique* et *exocyclique* (*vide infra*), il y a eu observation d'une augmentation significative du ratio lorsque la réaction est réalisée à plus basse température (entrée 5 vs entrée 6). Enfin, la réaction procède avec une excellente sélectivité indépendamment de la taille du groupe  $\text{R}_1$  (entrées 6, 7 et 8).

**Tableau 15.** Résultats du transfert d'hydrure en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  sur différents substrats bromés

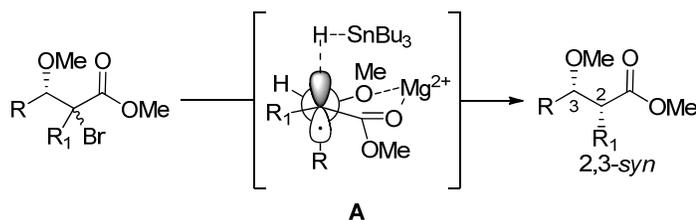


Entrée <sup>a</sup>	Substrats	Température	Ratio <sup>b</sup>		Rendement <sup>c</sup>
			2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>		
1 <sup>d</sup>	<b>3.1</b> : R = Me; R <sub>1</sub> = Me	0°C	1.8 : 1		-
2	<b>3.1</b> : R = Me; R <sub>1</sub> = Me	0°C	1 : 27		<sup>e</sup>
3	<b>3.2</b> : R = <i>i</i> Pr; R <sub>1</sub> = Me	0°C	1 : 32		75%
4	<b>3.3</b> : R = <i>t</i> Bu; R <sub>1</sub> = Me	0°C	1 : 33		74%
5	<b>3.4</b> : R = Ph; R <sub>1</sub> = Me	0°C	1 : 8		91%
6	<b>3.4</b> : R = Ph; R <sub>1</sub> = Me	-78°C	1 : 28		78%
7	<b>3.5</b> : R = Ph; R <sub>1</sub> = <i>i</i> Pr	-78°C	1 : 84		70%
8	<b>3.6</b> : R = Ph; R <sub>1</sub> = <i>t</i> Bu	-78°C	1 : 64		71%

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été agités avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (5.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pendant 5 min à 25°C, puis la réaction a été refroidie à la température désirée avant que  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2.0 équiv.) soit ajouté. Une addition de  $\text{BEt}_3$  (3 X 0.2 équiv., totale 0.6 équiv.) et d'air a été effectuée durant les quinze premières minutes de la réaction. Après 2h, la réaction a été arrêtée par l'addition de *m*-DNB à cette même température. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H ou par GC des produits bruts. <sup>c</sup> Rendements combinés des deux diastéréoisomères. <sup>d</sup> La réaction a été effectuée sans la présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ . <sup>e</sup> Produits volatiles.

L'état de transition illustré au Schéma 64 a été retenu afin d'expliquer la formation du produit 2,3-*syn*.<sup>22a</sup>

**Schéma 64.** État de transition proposé pour l'effet *endocyclique*



Cet état de transition fait intervenir une chélation entre le carbonyle de l'ester et l'atome d'oxygène du groupe méthoxy à la position C3 avec un ion  $\text{Mg}^{2+}$ . Se faisant, le

groupe R se place du côté de la face inférieure du radical, ce qui rend plus coûteuse en énergie l'approche de l'hydrure par cette face.

Des études RMN  $^{13}\text{C}$  ont permis de démontrer la présence d'une espèce bidentate dans la réaction, car une différence de déplacement chimique ( $\Delta\delta$ ) supérieure à six ppm a été observée pour le carbonyle. Eliel a démontré que de plus grandes différences du déplacement chimique sont observées lorsqu'il y a présence de plus fortes chélation ( $\Delta\delta < 4$  ppm pour des espèces monodentates et  $\Delta\delta > 6$  ppm pour des espèces bidentates).<sup>80</sup> Cette chélation a été confirmée par la modification du groupe alkyloxy en position C3. Le Tableau 16 présente les résultats de transfert d'hydrure en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  sur différents substrats bromés.<sup>79a</sup>

**Tableau 16.** Résultats de transfert d'hydrure en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  sur différents substrats bromés

Entrée <sup>a</sup>	Substrat	R	Ratio <sup>b</sup>		Rendement <sup>c</sup>
			2,3-anti	2,3-syn	
1	<b>3.4</b>	OMe	1	28	70%
2	<b>3.7</b>	OBn	1	12	80%
3	<b>3.8</b>	OTBS	4.8	1	91%

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été agités avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (5.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pendant 5 min à  $25^\circ\text{C}$ , puis la réaction a été refroidie à  $-78^\circ\text{C}$  avant que  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (2.0 équiv.) soit ajouté. Une addition de  $\text{BEt}_3$  (3 X 0.2 équiv., totale 0.6 équiv.) et d'air a été effectuée durant les quinze premières minutes de la réaction. Après 2h, la réaction a été arrêtée par l'addition de *m*-DNB à  $-78^\circ\text{C}$ . <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN  $^1\text{H}$  des produits bruts. <sup>c</sup> Rendements combinés des deux diastéréoisomères.

Lorsque la grosseur du groupe alkyloxy augmente, il y a diminution de la sélectivité de la réaction (entrée 2). Ceci proviendrait du fait que la chélation de l'ester et du groupement alkoxy par l'acide de Lewis est plus difficile lorsque la taille de celui-ci augmente (entrée 1 vs entrée 2). De plus, lorsque le groupe alkyloxy a été transformé en groupe silyloxy, la formation majoritaire du produit 2,3-*anti* fut observée

(entrée 3). Cela peut s'expliquer par le fait que le groupe silyle rend les paires d'électrons non disponible à la chélation avec l'acide de Lewis. Ces exemples permettent de bien démontrer l'impact du chélate bidentate, formé grâce à l'acide de Lewis, pour la formation du produit 2,3-*syn*. Il est important de noter qu'un excès de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  est nécessaire afin d'obtenir une bonne sélectivité lors de la réduction de substrats bromés. De plus, il faut aussi noter la présence de suspension de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  lors de ces réactions. Des titrages par une solution de EDTA du magnésium en solution lors de différentes réactions d'allylation ont permis de confirmer cette dernière affirmation.<sup>22d</sup> Pour ce faire, une solution (0.1 M) du substrat, de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  et d'allyle de tributylstannane a été agitée à  $-78^\circ\text{C}$  afin de permettre l'équilibration des espèces en solution. Puis, une partie de la solution (5 mL) a été filtrée et titrée par une solution de EDTA. Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 17.

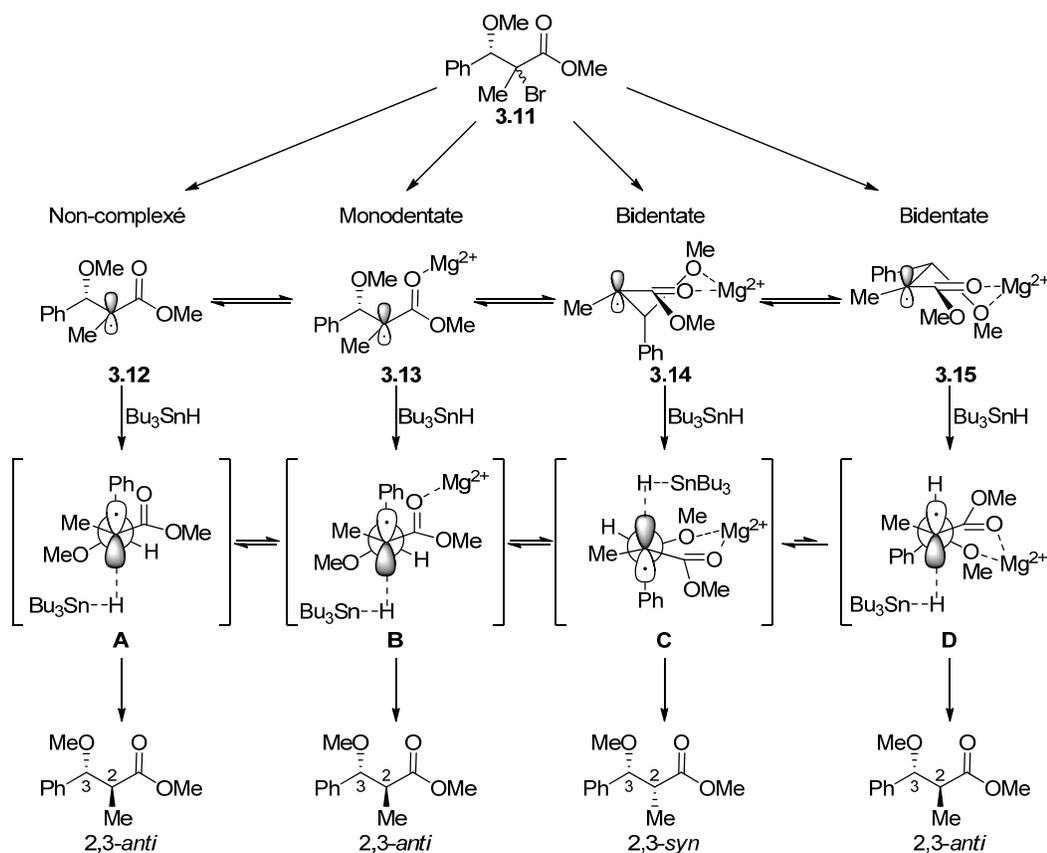
**Tableau 17.** Détermination de la quantité de magnésium en solution lors de différentes réactions d'allylation<sup>22d</sup>

Entrée <sup>a</sup>	Substrats	Équivalents $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ajoutés <sup>b</sup>	Équivalents $\text{Mg}^{2+}$ en solution <sup>c</sup>	Ratio <sup>d</sup> 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>
1	-	3.0	0.25	-
2	<b>3.9</b> : R = OMe	0.25	0.18	1.6 : 1
3	<b>3.9</b> : R = OMe	1.0	0.72	7 : 1
4	<b>3.9</b> : R = OMe	3.0	1.63	38 : 1
5	<b>3.10</b> : R = OTBS	3.0	0.99	1 : 8

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) ont été agités avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (3.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pendant 5 min à  $25^\circ\text{C}$ , puis la réaction a été refroidie à  $-78^\circ\text{C}$  avant que  $\text{allylBu}_3\text{Sn}$  (2.0 équiv.) soit ajouté. Une addition de  $\text{BEt}_3$  (3X 0.2 équiv., totale 0.6 équiv.) et d'air a été effectuée durant les quinze premières minutes de la réaction. Après 2h, la réaction a été arrêtée par l'addition de *m*-DNB à  $-78^\circ\text{C}$ . <sup>b</sup> Équivalents de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  par rapport à la quantité de substrat de départ. <sup>c</sup> Équivalents de  $\text{Mg}^{2+}$  mesurés par rapport à la quantité de substrat de départ. <sup>d</sup> Les ratios ont été déterminés par GC des produits bruts.

Premièrement, seulement une faible quantité de magnésium est soluble dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $-78^\circ\text{C}$  (entrée 1). Ensuite, lorsque le substrat est ajouté à la réaction, une solubilisation du magnésium proportionnelle à la quantité de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  ajoutée est notée. Une quantité maximale de 1.63 équivalents de  $\text{Mg}^{2+}$  en solution est observée lorsque 3.0 équivalents de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  sont ajoutés à la réaction. L'obtention d'un ratio de 38 : 1 dans ces conditions indique qu'il est nécessaire d'avoir plus d'un équivalent de  $\text{Mg}^{2+}$  en solution pour obtenir la formation d'un complexe bidentate. Ceci proviendrait du fait qu'il y a équilibre entre la formation des intermédiaires bidentates, monodentates et non-complexés en plus du  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  en solution (Schéma 65).

**Schéma 65.** Compétition entre les intermédiaires bidentates, monodentates et non-complexés<sup>76a</sup>



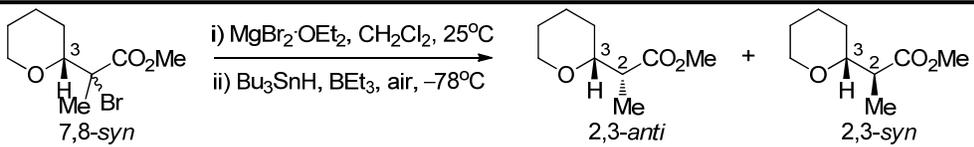
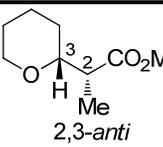
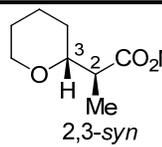
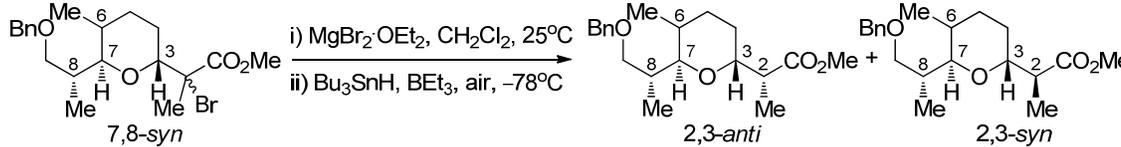
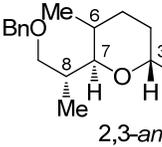
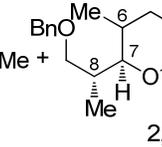
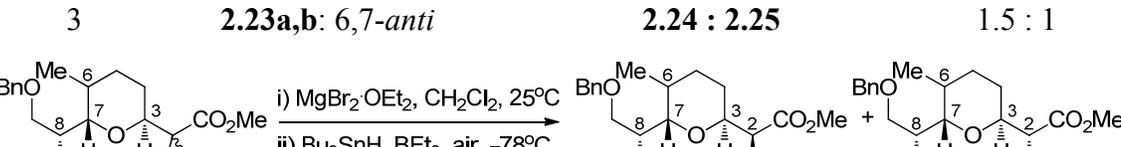
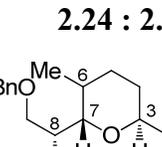
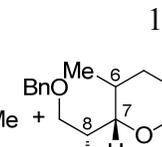
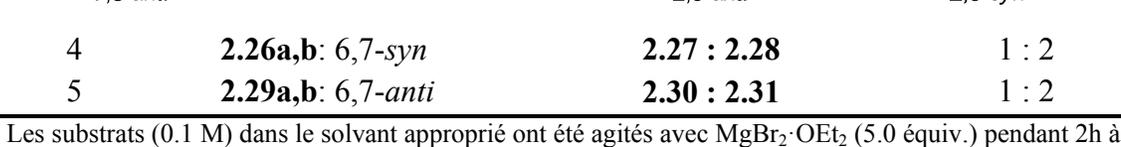
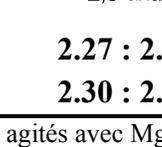
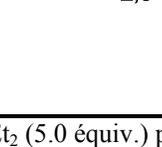
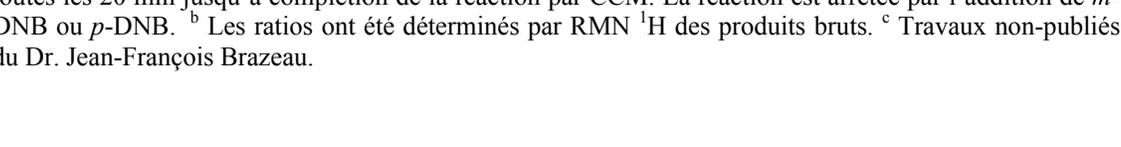
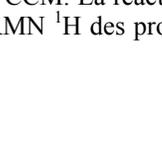
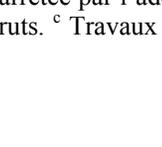
De plus, des études comparatives concernant la vitesse de réactivité entre des substrats ayant un groupe silyloxy et des substrats ayant un groupe méthoxy ont permis de démontrer que les intermédiaires monodentates réagissent légèrement plus rapidement que les intermédiaires bidentates avec le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  démontrant ainsi que les états de transition correspondantes aux voies monodentate acyclique et bidentate cyclique ont une faible différences d'énergies.<sup>79a</sup> En présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , la diastéréosélectivité de la réduction radicalaire proviendrait donc du positionnement de l'équilibre entre les espèces chélatées **3.13**, **3.14** et **3.15**. Il est à noter que la voie bidentate passant par le conformère **3.15** peut être éliminée car l'état de transition **D** ne bénéficie pas de la stabilisation par la donation  $\sigma$  de la part du groupe phényl. Enfin, un excès de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  permettrait de favoriser la formation de l'intermédiaire bidentate **3.14** permettant ainsi la formation du produit 2,3-*syn*.

### 3.2.2. Résultats précédents

L'effet *endocyclique* a par la suite été utilisé pour des substrats ayant un pyrane en  $\alpha$  du centre radicalaire. Le Tableau 18 présente les résultats obtenus lors de la réduction radicalaire sous contrôle *endocyclique* de différents substrats THP.

La réaction de transfert d'hydrure sous contrôle *endocyclique* sur des substrats THP simples a permis l'obtention d'une excellente sélectivité en faveur du produit 2,3-*syn* (entrée 1). Cependant, lorsque la réaction a été effectuée sur des substrats THP plus complexes (entrées 2 à 5), une perte de la sélectivité a été observée. À ce jour, aucune explication n'a été trouvée afin d'expliquer les sélectivités obtenues pour ces substrats.

**Tableau 18.** Résultats du transfert d'hydrure sur différents substrats THP sous contrôle *endocyclique*

Entrée <sup>a</sup>	Substrats	Produits		Ratio <sup>b</sup>
		2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>		2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>
1 <sup>c</sup>	 <p>7,8-<i>syn</i></p>	 2,3- <i>anti</i>	 2,3- <i>syn</i>	1 : 20
2	 <p>7,8-<i>syn</i></p>	 2,3- <i>anti</i>	 2,3- <i>syn</i>	1 : 2
3	 <p>6,7-<i>anti</i></p>	 2,3- <i>anti</i>	 2,3- <i>syn</i>	1.5 : 1
4	 <p>6,7-<i>syn</i></p>	 2,3- <i>anti</i>	 2,3- <i>syn</i>	1 : 2
5	 <p>6,7-<i>anti</i></p>	 2,3- <i>anti</i>	 2,3- <i>syn</i>	1 : 2

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) dans le solvant approprié ont été agités avec MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (5.0 équiv.) pendant 2h à 25°C avant que Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) soit ajouté. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.2 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 20 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. La réaction est arrêtée par l'addition de *m*-DNB ou *p*-DNB. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des produits bruts. <sup>c</sup> Travaux non-publiés du Dr. Jean-François Brazeau.

### 3.2.3. Optimisation de la réaction

Dans la prochaine section, il sera question de l'optimisation de la réduction radicalaire des substrats THP sous contrôle *endocyclique*. Tout d'abord, une étude sur l'effet de la température de la réaction et du solvant sera présentée. Enfin, une étude sur la source de l'hydrure sera abordée. Toutes ces études ont été réalisées sur le substrat modèle **2.91a,b**.

### 3.2.3.1. Effet de la température et du solvant sur la réduction radicalaire sous contrôle *endocyclique*

L'effet de la température et du solvant sur l'issue diastéréomérique de la réduction radicalaire des adduits bromés **2.91a,b** ont premièrement été examinés. Le Tableau 19 présente les résultats obtenus lors de ces études.

**Tableau 19.** Résultats de l'étude de la variation de la température et du solvant sur l'issue diastéréochimique du transfert d'hydrure sur les adduits bromés **2.91a,b**

Entrée <sup>a</sup>	Solvant	Température	Ratio <sup>b</sup> 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78°C	2 : 1
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40°C	1 : 1.5
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C	1 : 3
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25°C	1 : 3
5	THF	0°C	1 : 2.5
6	Toluène	0°C	2 : 1

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) dans le solvant approprié ont été agités avec MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (5.0 équiv.) pendant 2h à la température désirée avant que Bu<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) soit ajouté. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 20 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. La réaction est arrêtée par l'addition de *p*-DNB. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des produits bruts.

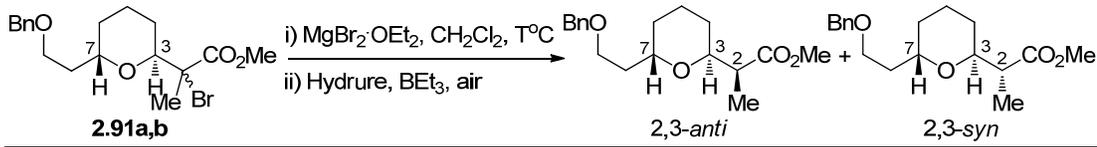
Suite à cette étude, nous avons pu mettre en évidence que l'augmentation de la température de la réaction menait à de meilleures sélectivités (entrées 1 à 3), jusqu'à atteindre un plateau (entrées 3 et 4). Par ailleurs, nous avons noté que CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est le solvant de choix pour la réduction radicalaire sous contrôle *endocyclique* (entrée 3 vs entrées 5 et 6). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a une compétition possible entre la voie non-complexée, monodentate et bidentate (*vide infra*). De plus, il a déjà été démontré qu'une diminution de la température de la réaction et de la polarité du

solvant tend à augmenter la sélectivité envers le produit 2,3-*anti* dans la voie non-complexée et monodentate (*vide infra*). Malgré l'observation de l'inversion de la sélectivité attendue, les ratios restaient décevants et appelaient à une optimisation plus poussées de la réaction.

### 3.2.3.2. Effet de la source d'hydrure sur la réduction radicalaire sous contrôle *endocyclique*

Afin d'optimiser davantage la réaction, une étude sur la source de l'hydrure a été conduite. Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 20.

**Tableau 20.** Résultats de l'étude de la variation de la source d'hydrure sur l'issue diastéréochimique du transfert d'hydrure sur les adduits bromés **2.91a,b**



Entrée	Hydrure	Température	Ratio <sup>a</sup>		Rendement
			2,3- <i>anti</i>	2,3- <i>syn</i>	
1 <sup>c</sup>	Bu <sub>3</sub> SnH	0°C	1	3	-
2 <sup>c</sup>	Bu <sub>3</sub> SnH	25°C	1	3	-
3 <sup>c</sup>	Ph <sub>3</sub> SnH	0°C	1	1	-
4 <sup>c</sup>	Ph <sub>3</sub> SnH	25°C	1	3	-
5 <sup>d</sup>	TTMSS	0°C	1	10-12	-
6 <sup>d</sup>	TTMSS	25°C	1	>20	80%

<sup>a</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des produits bruts. <sup>b</sup> Rendements combinés des deux diastéréoisomères. <sup>c</sup> Les substrats (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ont été agités avec MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (5.0 équiv.) pendant 2h à la température désirée avant que R<sub>3</sub>SnH (1.5 équiv.) soit ajouté. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 20 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>d</sup> Les substrats (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ont été agités avec MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> pendant 5min à la température désirée avant que TTMSS (2.1 équiv.) soit ajouté. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) sous atmosphère d'air a été effectuée toutes les 20 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM.

Les entrées 1 et 2 du Tableau 20 illustrent les sélectivités observées lors de la réduction radicalaire sous contrôle *endocyclique* en présence de Bu<sub>3</sub>SnH. L'utilisation d'hydrure d'étain plus encombré a mené à une perte complète de la sélectivité lorsque

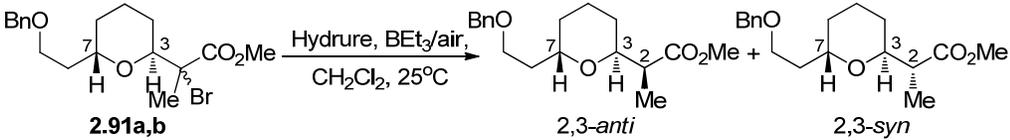
la réaction a été conduite à 0°C (entrée 3), tandis qu'une sélectivité identique à celle obtenue dans le cas de Bu<sub>3</sub>SnH (entrée 2) a été observée lorsqu'elle est réalisée à 25°C (entrée 4). Toutefois, un bon ratio a été obtenu lorsque le TTMSS<sup>81</sup> ((*tris*-triméthylsilyl)silane) a été utilisé à 0°C (entrée 5). Enfin, une excellente sélectivité est obtenue lorsque la réaction est effectuée à 25°C (entrée 6). Il est important de noter qu'une légère modification au protocole expérimental a dû être effectuée à cause de la formation d'un produit secondaire (~10%) lorsque les additions d'air étaient effectuées dans le ballon réactionnel. Ce produit secondaire n'a pas pu être isolé, car il co-éluait avec l'excès de TTMSS. Finalement, la formation de ce produit secondaire a pu être évitée par l'addition d'une solution de BEt<sub>3</sub> préalablement placée sous atmosphère d'air. Afin d'expliquer la sélectivité obtenue avec le TTMSS des études mécanistiques ont été entreprises.

#### 3.2.4. Études mécanistiques

Afin de comprendre le mécanisme de la réaction, différentes études ont été réalisées. Premièrement, des titrages par une solution de EDTA ont été effectués. Pour ce faire, un aliquot d'une solution 0.1 M du mélange des substrats dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en présence de MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (5.0 équiv.) et de TTMSS (2.1 équiv.) ont été prélevés, filtrés et titrés par une solution de EDTA. La valeur obtenue a été soustraite par la valeur déterminée lorsqu'aucun substrat n'était présent en solution. Ainsi, il a été possible de déterminer qu'il y avait 1.33 équivalents de Mg<sup>2+</sup> présents en solution. Malgré le fait que la valeur soit plus petite que la valeur obtenue pour le substrat **3.13** (*vide infra*), elle est plus grande que 1 équivalent et elle vient donc soutenir la présence d'une interaction forte (complexe bidentate) entre le substrat et le Mg<sup>2+</sup>. Il est important de noter que la solution restante a été soumise aux conditions expérimentales optimisées et qu'un ratio >20 : 1 en faveur du produit 2,3-*syn* a été observé. La présence du complexe bidentate a aussi été confirmée par des études RMN <sup>13</sup>C. En effet, une différence de déplacement chimique supérieure à 6 ppm a été observée pour le carbonyle de chaque substrat.<sup>80</sup> Il est important de noter que les atomes de carbone en α de l'atome d'oxygène du THP et de l'atome d'oxygène de la chaîne CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OBn ont

aussi montré des déplacements chimiques différents. Cependant, puisque tous les signaux de ces différents atomes de carbone ont un déplacement chimique similaire en RMN  $^{13}\text{C}$ , il a été impossible de déterminer la différence de déplacement chimique de ces atomes de carbone. Ces derniers changements de déplacement chimique pourraient impliquer la présence d'espèces multidentates. Cependant, il est très difficile de déterminer l'issue diastéréochimique de la réduction de ces espèces. Enfin, une étude de comparaison de l'impact de la source d'hydrure sur la sélectivité du transfert d'hydrure sur les substrats **2.91a,b** a été effectuée à 25°C (sans la présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ). Les résultats obtenus sont présentés au Tableau 21.

**Tableau 21.** Résultats du transfert d'hydrure provenant de différentes sources en absence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$



Entrée <sup>a</sup>	Hydrure	Ratio <sup>b</sup> 2,3-anti : 2,3-syn
1	$\text{Bu}_3\text{SnH}$	2 : 1
2	$\text{Ph}_3\text{SnH}$	4.5 : 1
3	TTMSS	1 : 2

<sup>a</sup> L'hydrure approprié a été ajouté à une solution des substrats (0.1 M) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à la température désirée. Ensuite, une addition de  $\text{BEt}_3$  (0.4 équiv.) et d'air a été effectuée toutes les 20 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN  $^1\text{H}$  des produits bruts.

Dans le cas de l'utilisation d'hydrures d'étain, la réaction conduit à des sélectivités en faveur du produit 2,3-*anti* (entrées 1 et 2). De plus, comme il a été mentionné précédemment (section ), l'utilisation d'un hydrure d'étain plus encombré (entrée 2) mène à une augmentation de la sélectivité du produit 2,3-*anti*. Il est également possible de constater que seul le TTMSS conduit à une sélectivité en faveur du produit 2,3-*syn* lorsque la réaction est conduite en absence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (entrée 3). Ce genre d'inversion de sélectivité a déjà été observé dans la littérature.<sup>81</sup> En effet,

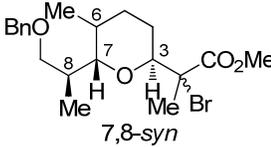
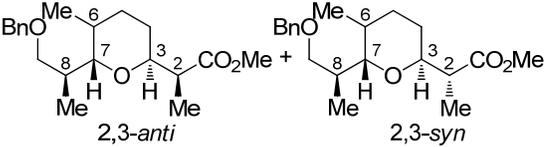
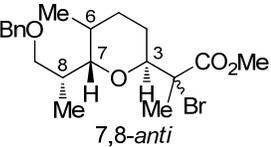
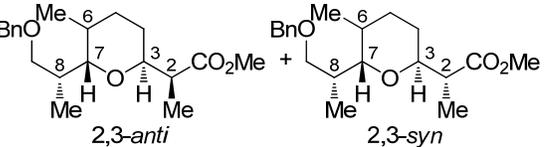
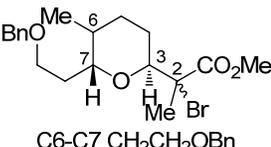
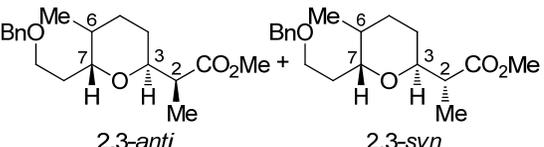
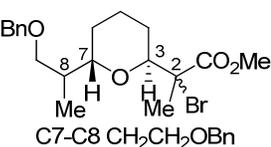
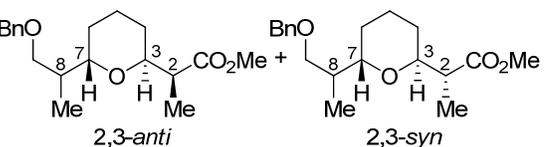
certaines groupes de recherche ont amené l'hypothèse que cette inversion pourrait provenir de la différence de l'arrangement spatial du TTMSS par rapport à celui des hydrures d'étain. Toutefois, cette hypothèse n'est pas soutenue par aucune étude computationnelle ou rationnelle. Malgré tout, cette étude a permis de confirmer l'impact de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  comme élément de contrôle diastéréosélectif lors de la réduction sous contrôle endocyclique.

### 3.2.5. Résultats de la réduction radicalaire des substrats THP en présence du TTMSS

Maintenant que les conditions expérimentales optimisées de la réduction radicalaire sous contrôle *endocyclique* sur les substrats **2.91a,b** ont été trouvées, elles ont été employées pour les autres substrats THP. Les résultats de cette réaction sont présentés au Tableau 22.

Il est important de noter que d'excellents ratios ont été observés pour tous les différents substrats THP. Dans le cas des substrats **2.34a,b**, un mélange 6,7-*anti* : 6,7-*syn* = 10 : 1 a été utilisé pour les réductions radicalaires (entrée 5). Seuls les substrats **2.35a,b**, **2.36a,b** et **2.37a,b** ont démontré de plus faibles ratios (entrées 6, 7 et 8). De plus, dans ces conditions, la réaction semble supporter les interactions *syn*-pentanes présentes dans les substrats **2.17a,b** et **2.26a,b** (entrées 1 et 3). De plus, la complexité du substrat ne semble pas affecter la sélectivité de la réaction.

**Tableau 22.** Résultats de la réduction radicalaire sous contrôle *endocylique* sur les substrats THP

Entrée <sup>a</sup>	Substrats	Ratio <sup>b</sup> 2,3- <i>anti</i> : 2,3- <i>syn</i>
1	 7,8- <i>syn</i>	 2,3- <i>anti</i> + 2,3- <i>syn</i>
2	<b>2.17a,b</b> : 6,7- <i>syn</i> <b>2.23a,b</b> : 6,7- <i>anti</i>	1 : >20 1 : >20
3	 7,8- <i>anti</i>	 2,3- <i>anti</i> + 2,3- <i>syn</i>
4	<b>2.26a,b</b> : 6,7- <i>syn</i> <b>2.29a,b</b> : 6,7- <i>anti</i>	1 : >20 1 : >20
5 <sup>c</sup>	 C6-C7 CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn	 2,3- <i>anti</i> + 2,3- <i>syn</i>
6	<b>2.34a,b</b> : 6,7- <i>anti</i> <b>2.35a,b</b> : 6,7- <i>syn</i>	1 : >20 1 : 15
7	 C7-C8 CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OBn	 2,3- <i>anti</i> + 2,3- <i>syn</i>
8	<b>2.36a,b</b> : 7,8- <i>anti</i> <b>2.37a,b</b> : 7,8- <i>syn</i>	1 : 12 1 : 16

<sup>a</sup> Les substrats (0.1 M) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ont été agités avec MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> pendant 5min à 25°C avant que TTMSS (2.0 équiv.) soit ajouté. Une addition de BEt<sub>3</sub> (0.4 équiv.) sous atmosphère d'air a été effectuée toutes les 20 min jusqu'à complétion de la réaction par CCM. <sup>b</sup> Les ratios ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des produits bruts. <sup>c</sup> Un mélange 6,7-*anti* : 6,7-*syn* = 10 : 1 a été utilisé pour les réductions radicalaires.

### 3.3. Conclusion

Au cours du dernier chapitre, il a été question de différentes études nous ayant permis d'optimiser la réduction radicalaire sous contrôle *endocylique*. L'utilisation

d'un excès de TTMSS en présence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  a permis d'obtenir d'excellentes sélectivités et cela, peu importe la complexité des substrats ou la présence d'interactions déstabilisantes. Des études préliminaires ont également été effectuées afin d'expliquer la sélectivité obtenue. Ainsi, la présence d'un complexe fort entre le carbonyle des substrats et le magnésium en solution a été confirmée par des études RMN  $^{13}\text{C}$  et par des titrages des ions  $\text{Mg}^{2+}$  en solution. Enfin, une étude utilisant TTMSS en l'absence de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  a révélé de faibles sélectivités envers le produit 2,3-*syn*. Cela confirme l'impact de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  comme élément de contrôle diastéréosélectif lors de la réduction sous contrôle endocyclique. D'autres études sont présentement en cours afin d'expliquer la sélectivité observée.

## Chapitre 4 : Preuves de structure

Dans la prochaine section, les preuves de structure des différents substrats réduits seront présentées. Mais avant de présenter ces preuves de structure, voici les déplacements chimiques observés pour les substituants en position C2 des substrats 2,3-*anti* et 2,3-*syn* obtenus lors de la réaction de transfert d'hydrure (Tableau 23).

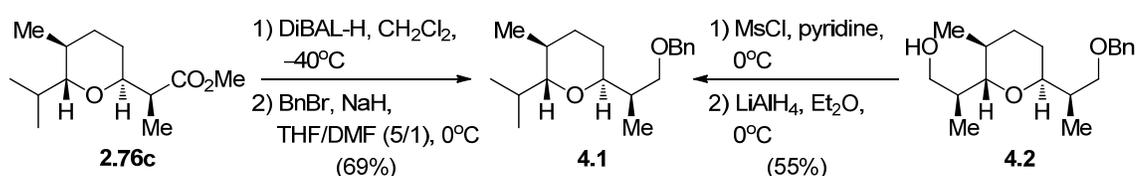
**Tableau 23. Déplacements chimiques ( $\delta$ ) observés pour les substituants en position C2 en RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  des substrats 2,3-*anti* et 2,3-*syn***

Entrée	Substrat	Déplacement chimique en RMN $^1\text{H}$ du substituant méthyle en position C2 (PPM)		Déplacement chimique en RMN $^{13}\text{C}$ l'atome de carbone en position C2 (PPM)	
		c (2,3- <i>anti</i> )	d (2,3- <i>syn</i> )	c (2,3- <i>anti</i> )	d (2,3- <i>syn</i> )
		1	2.76c,d	1.09	1.24
2	2.77c,d	1.09	1.24	40.0	39.4
3	2.78c,d	1.08	1.20	42.2	41.1
4	2.79c,d	1.10	1.17	45.5	44.8
5	2.80c,d	1.09	1.18	43.3	42.0
6	2.81c,d	1.09	1.22	42.6	41.3
7	2.87c,d	1.09	1.24	42.3	42.3
8	2.89c,d	1.09	n.d.	46.1	n.d.
9	2.107c,d	1.09	1.19	43.8	42.3
10	2.108c,d	1.11	n.d.	46.1	n.d.
11	2.112c,d	1.10	n.d.	46.1	n.d.

Deux tendances ont pu être déterminées en observant le Tableau 23 : le substituant méthyle positionné en C2 est toujours à plus bas champ en RMN  $^1\text{H}$  dans le cas des produits 2,3-*anti* que pour les produits 2,3-*syn* correspondants et inversement, l'atome de carbone en C2 est à plus haut champ dans le cas du produit 2,3-*anti* par rapport au produit 2,3-*syn*. Cette dernière tendance a aussi été faite par Heathcock dans le cas des différents propionates.<sup>82</sup> Enfin, une dernière tendance a été observée lors de la vérification de l'avancement de la réaction par chromatographie sur couche mince (CCM), les produits 2,3-*anti* ont démontré une plus grande polarité dans tous les cas.

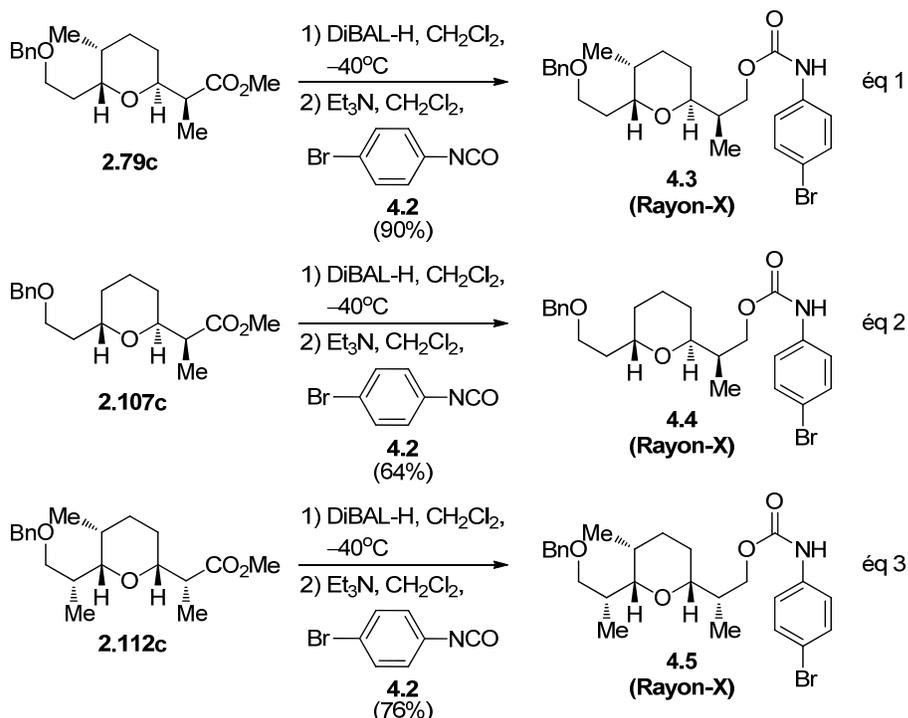
Des preuves de structure ont été effectuées pour compléter ces corrélations empiriques. Les preuves ont été obtenues suite à différentes modifications des substrats réduits. Dans le cas du substrat **2.76c**, l'ester a premièrement été réduit à l'alcool avant qu'il soit protégé par un groupement protecteur benzyle (Schéma 66). Enfin, ses spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été comparés à ceux du produit **4.1** provenant de la réduction de l'alcool primaire du substrat **4.2**. Ce dernier est un des intermédiaires de la synthèse du fragment C1–C9 de la zincophorine dont la structure a déjà été prouvée.<sup>61b</sup>

**Schéma 66.** Transformation de l'ester **2.76c** en l'alcool protégé **4.1**



Dans le cas des substrats **2.79c**, **2.107c** et **2.112c**, leur ester a été réduit puis les alcools primaires ainsi formés ont été protégés par l'isocyanate **4.3** pour mener aux solides **4.4**, **4.5** et **4.6** respectivement (Schéma 67.). Une analyse cristallographique a permis de confirmer leurs structures et en particulier, la relation 2,3-*anti* (voir annexes 1, 2 et 3 respectivement).

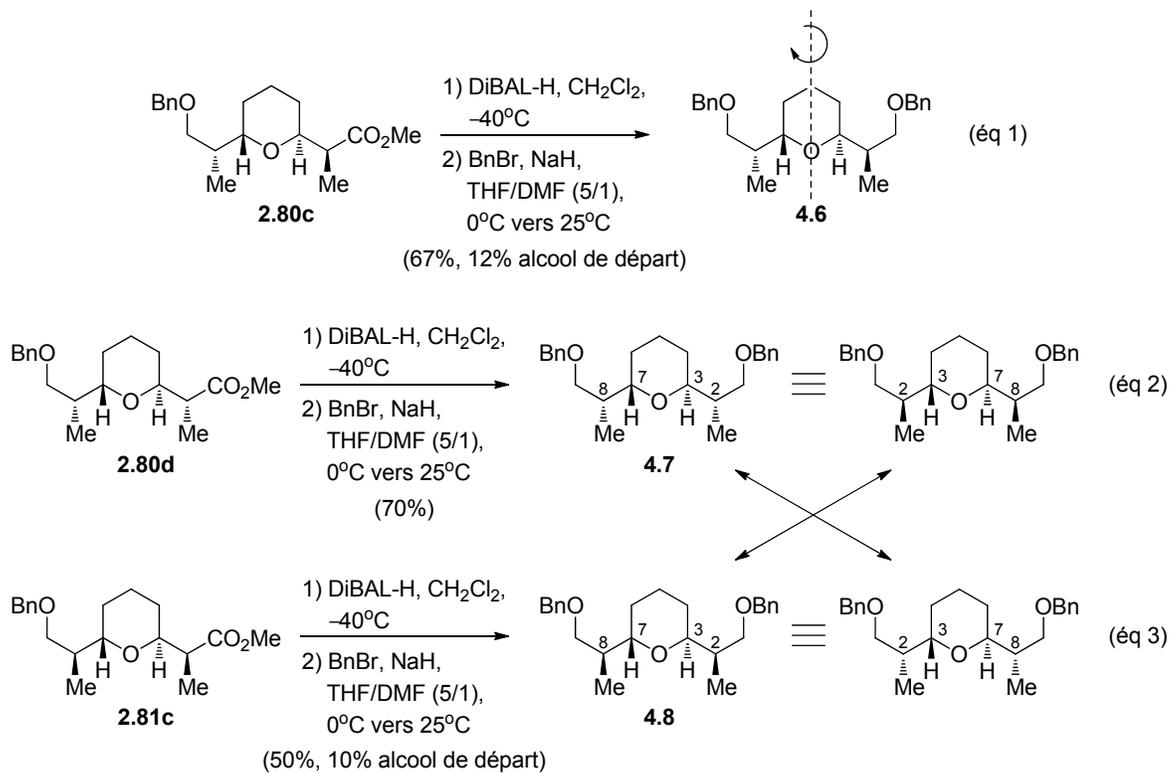
## Schéma 67. Formation des produits 4.4, 4.5 et 4.6



Enfin, en ce qui a trait aux substrats **2.80c**, **2.80d** et **2.81c**, leur ester a été réduit puis les alcools primaires ainsi formés ont été protégés par un groupe protecteur benzyle (Schéma 68.). Enfin, leurs spectres proton et carbone ont été comparés. Dans le cas du substrat **4.6**, seulement la moitié des signaux en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été obtenus. Ceci proviendrait de la symétrie de ce substrat (axe de rotation). De plus, les spectres obtenus pour les substrats **4.7** et **4.8** étaient identiques et donc cela démontre que les relations aux positions C2, C3, C7 et C8 sont identiques. En effet, par une rotation autour d'un axe horizontal il est possible de superposer les composés démontrant ainsi qu'ils sont en fait le même produit.

Ces preuves de structure permettent une corrélation avec l'assignation des différents produits 2,3-*anti* et 2,3-*syn* effectuée à partir des déplacements chimiques sur les spectres <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

**Schéma 68.** Transformation des substrats **2.80c**, **2.80d** et **2.81c** en leurs produits respectifs **4.6**, **4.7** et **4.8**



## Conclusion

En conclusion, dans la première partie de ce document, il a été démontré qu'un positionnement équatorial de la chaîne portant le centre radicalaire est nécessaire à l'obtention d'excellentes sélectivités lors d'un transfert d'hydrure à un  $\alpha$ -bromoester adjacent à un tétrahydropyrane (THP). La diminution de la sélectivité, observée dans certain cas, proviendrait de l'équilibre entre les deux différentes conformations chaises du THP, la chaise positionnant la chaîne portant le centre radicalaire en axial mènerait à de plus faibles sélectivités. De plus, il est possible d'affirmer que le changement conformationnel nécessaire à cet équilibre s'effectuerait au cours de la réaction puisque la chaîne portant les bromures de départ se retrouve en position équatoriale dans tous les cas telle que démontrées par les études conformationnelles.

Dans le cas des THP *3,7-trans*, les changements de conformation proviendraient d'interactions déstabilisantes (e.g. 1,3-diaxiales, *syn*-pentanes) présentes dans la conformation des bromures de départ. Dans le cas des THP *3,7-cis*, ces interactions ne seraient présentes que lorsque le changement de la conformation chaise s'effectue. Ainsi, la conformation où la chaîne portant le radical est en position équatoriale serait favorisé et d'excellentes sélectivités seraient obtenues.

Il a aussi été démontré que l'utilisation d'un acide de Lewis monodentate encombré, tel que le MAD, permet d'amplifier la sélectivité en faveur des produits 2,3-*anti* des substrats dont la réduction radicalaire est problématique. En effet, dans le cas du fragment C1–C9 de la methyl-salinomycine, il a été possible d'obtenir un ratio de 7 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti*.

Dans la deuxième partie de ce document, l'optimisation de la réduction radicalaire sous un contrôle *endocyclique* de ces  $\alpha$ -bromoesters adjacents à un THP, a été réalisée. Nous avons démontré que l'utilisation d'un silane (TTMSS) en présence de

MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> permet d'obtenir d'excellentes sélectivités en faveur du produit 2,3-*syn*. Des études préliminaires RMN <sup>13</sup>C ainsi que le titrage des ions Mg<sup>2+</sup> ont permis de démontrer la forte complexation de l'acide de Lewis avec le substrat de départ. D'autres études sont présentement en cours afin de pouvoir proposer un état de transition expliquant cette réaction.

La compréhension obtenue durant ces travaux permettra la synthèse de polyéthers de type ionophore ainsi que d'autres molécules d'intérêt biologique possédant un centre stéréogénique adjacent (C2) à un tétrahydropyrane.

## Partie expérimentale

### 1. Généralités

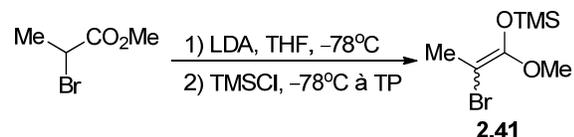
Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'argon dans des montages préalablement séchés selon les méthodes conventionnelles.<sup>83</sup> Le tétrahydrofurane (THF) et le diéthyléther (Et<sub>2</sub>O) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous une atmosphère d'argon avant usage. Le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), l'acétonitrile, le toluène, le DMSO, la DIEA, la *i*Pr<sub>2</sub>NH, et la Et<sub>3</sub>N ont été fraîchement distillés sur CaH<sub>2</sub>, sous une atmosphère d'argon. L'hexane et l'acétate d'éthyle (AcOEt) de grade réactif ACS ont été utilisés tel quel. Le chlorure d'oxalyle, le chlorure de triméthylsilane (TSMCl), le méthyl 2-bromopropionate, le 2-méthyl-1,3-propanediol, le DIBAL-H (1.0 M dans l'hexane), l'iode, l'hydruide de tributylétain, l'hydruide de triphénylétain, la triéthylborane (1.0 M dans l'hexane), le dinitrobenzène (*para* et *mé*ta), le tribromure de bismuth, le *tris*-(triméthylsilyl)silane (TTMSS), la 2,6-lutidine, le tétrabutylammonium fluoride (1.0 M dans THF), le triflate de triéthylsilyl (TESOTf), le triflate d'argent (AgOTf), le bicarbonate de sodium, le (triphénylphosphoranylidène)acétate de méthyle, le (1-carbéthoxyéthylidène) triphénylphosphorane, le palladium sur charbon (10% w/w), la pyridine, les acides de Lewis : MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>Al (2.0 M dans l'hexane), Bu<sub>2</sub>BOTf (1.0 M dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> et TiCl<sub>4</sub> (1.0 M dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ainsi que le MgSO<sub>4</sub> anhydre et le Célite® de grade technique ont été également achetés et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le *n*-butyllithium (2.5 M dans l'hexane) a également été acheté et a été titré avant utilisation (point de virage de l'acide diphenylacétique dans du THF anhydre). Alternativement, une solution de triéthylborane (~2 M dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a aussi été préparée à partir du produit pur à ≥95 % 90

et conservé sous atmosphère d'argon dans une bouteille scellée. Le periodinane de Dess-Martin<sup>84</sup> a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.

Les chromatographies éclaircies ont été effectuées sur un gel de silice (porosité : 60Å, taille : 40–75 µm) en utilisant une pression d'air comprimé. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F254 de gel de silice 60 sur aluminium (EMD Chemicals Inc.). Après élution, les produits sont d'abord révélés des plaques par lampe UV, puis par une solution aqueuse de molybdate d'ammonium ou de permanganate de potassium. Les spectres RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur un spectromètre 500 MHz et à une fréquence de 100 MHz ou 125 MHz pour <sup>13</sup>C en utilisant le pic résiduel de solvant non-deutéié comme référence interne. Les déplacements chimiques des signaux sont reportés en partie par million ( $\delta$ , ppm), auxquels s'ajoutent les données de multiplicité, de constante de couplage en hertz ( $J$ , Hz) et de valeur d'intégration pour les spectres RMN <sup>1</sup>H. Les ratios des produits ont été calculés à partir du signal <sup>1</sup>H du brut réactionnel. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformée de Fourier (FTIR) à partir d'un film de produit purifié sur une pastille de NaCl. Les valeurs de transmittance rapportées en cm<sup>-1</sup> ont été préalablement corrigées par le spectre de la pastille seule. Les spectres de masse de basse (SM) et de haute résolution (SMHR) ont été enregistrés avec un mode d'ionisation par électronébulisateur (ESI).

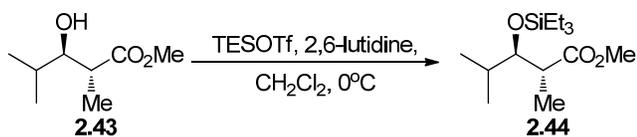
## 2. Protocoles

### (±)-Triméthyl-(1-méthoxy-2-bromo-2-méthylvinyloxy)silane (**2.41**)



La synthèse ainsi que les caractéristiques physiques de l'éther d'énol silylé (E/Z = 4:1) **2.41** ont déjà été rapportés par notre groupe dans la littérature.<sup>21</sup>

### (±)-(2*R*,3*R*)-2,4-Diméthyl-3-(triéthylsilyloxy)pentanoate de méthyle (**2.44**)

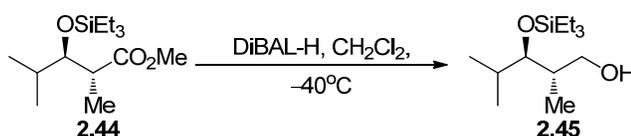


Une solution du propionate **2.43**<sup>85</sup> (0.250 g, 1.56 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 16.0 mL) est refroidie à 0 °C. Le mélange réactionnel est ensuite traité successivement avec de la 2,6-lutidine (0.280 mL, 1.87 mmol) et TESOTf (0.388 mL, 1.72 mmol) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1.5 h à 0 °C, suivi d'une neutralisation par une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener à l'ester **2.44** sous forme d'une huile incolore (0.326 g, 95%).

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 274.47 g/mol ; **IR** (pur) ν<sub>max</sub> 2957, 2912, 2879, 1742, 1058, 786 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

3.81 (dd,  $J = 3.9, 7.5$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.64 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.79 (d sept.,  $J = 4.0, 6.8$  Hz, 1H), 1.10 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (t,  $J = 8.0$  Hz, 6H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.61 (q,  $J = 7.9$  Hz, 9H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.3, 78.7, 51.6, 45.4, 30.6, 20.2, 16.4, 13.6, 7.2, 5.5 ppm; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_3^{28}\text{Si}$  ( $\text{MH}^+$ ): 275.2037, trouvée: 275.2034 (-1.2 ppm).

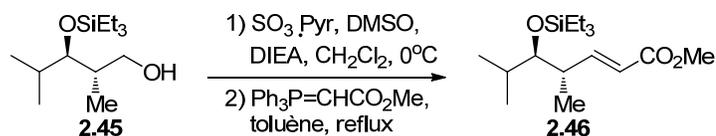
**(±)-(2*S*,3*R*)-2,4-Diméthyl-3-(triéthylsilyloxy)pentan-1-ol (2.45)**



Une solution d'ester **2.44** (0.268 g, 0.98 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 10.0 mL) est refroidie à  $-40^\circ\text{C}$  puis traitée avec une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (2.95 mL, 2.95 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h. La réaction est alors parachevée par MeOH (5 mL), puis par une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (Sel de Rochelle). Le mélange est agité 1 h à température ambiante ou jusqu'à clarification des phases. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 95:5) pour mener à l'alcool primaire **2.45** sous forme d'une huile incolore (0.233 g, 96%).

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$  ; **MW** : 246.46 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  3369, 2958, 2912, 2878, 1054, 736  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (dd,  $J = 3.8, 10.9$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 5.6, 10.9$  Hz, 1H), 3.45 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.90–1.78 (m, 2H), 1.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 1.00 (t,  $J = 8.1$  Hz, 9H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 0.68 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  83.4, 66.1, 37.1, 33.0, 19.3, 18.6, 16.4, 7.2, 5.5 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{O}_2^{28}\text{Si}$  ( $\text{MH}^+$ ): 247.2088, trouvée: 247.2088 (0.04 ppm).

**(±)-(4*S*,5*R*,*E*)- 4,6-Diméthyl-5-(triéthylsilyloxy)hept-2-énoate de méthyle (2.46)**

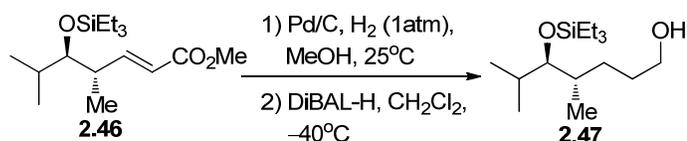


Une solution de l'alcool primaire **2.45** (0.220 g, 0.89 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 9.00 mL) est refroidie à 0 °C. Le mélange réactionnel est ensuite traité successivement avec du DMSO (0.450 mL, 6.25 mmol), de la DIEA (0.777 mL, 4.46 mmol) et le complexe SO<sub>3</sub>·Pyr (0.426 g, 2.68 mmol). Le mélange est agité pendant 0.5 h à 0 °C, suivi d'une neutralisation par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont lavées (3x) avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Une solution de l'aldéhyde brut (0.89 mmol) dans le toluène (0.1 M, 9.00 mL) à t.p. est traitée avec le phosphorane solide (0.448 g, 1.34 mmol), puis le mélange est chauffé à reflux pendant 18 h. Par la suite, la solution est refroidie et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 90:10) pour mener à l'ester α,β-insaturé **2.46** sous forme d'une huile jaune (0.155 g, 60% sur 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formule** : C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 300.51 g/mol ; **IR** (pur) ν<sub>max</sub> 2958, 2913, 2878, 1724 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.06 (dd, *J* = 8.4, 15.8 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.55–2.48 (m, 1H), 1.74–1.66 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 152.8, 120.5, 81.4, 51.6, 40.9, 32.4, 19.9, 18.2, 17.6, 7.3, 5.7 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>28</sup>Si (MNa<sup>+</sup>): 323.2013, trouvée: 323.2015 (0.8 ppm).

(±)-(4*S*,5*R*)-4,6-Diméthyl-5-(triéthylsilyloxy)heptan-1-ol (**2.47**)



L'ester α,β-insaturé **2.46** (1.06 g, 3.53 mmol) est dissous dans MeOH (0.1 M, 35.0 mL) à t.p. sous atmosphère d'argon. La pyridine (0.430 mL, 5.29 mmol) et le palladium sur charbon (0.375 g, 0.10 mol) sont ensuite ajoutés à la solution, puis le système est purgé par 3 cycles de vide / H<sub>2</sub> avant d'agiter le mélange pendant 18 h sous ballon de H<sub>2</sub>. Le mélange est ensuite filtré sur Célite® et lavé par l'hexane. Les solvants sont évaporés menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

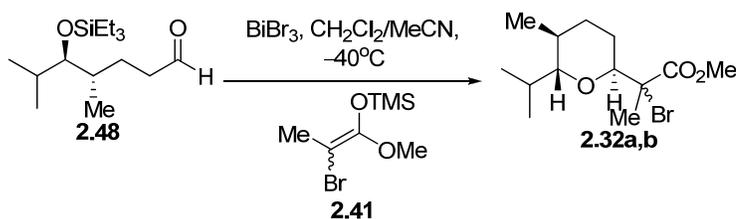
**R<sub>f</sub>** = 0.51 (Hexanes/EtOAc, 80:20) **Formula** : C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 302.53 g/mol ; **IR** (neat)  $\nu_{\max}$  2957, 2913, 2878, 1743, 1052, 737 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.68 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 5.5, 9.8, 15.4 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 6.9, 9.5, 15.8 Hz, 1H), 1.90 (dddd, *J* = 3.5, 6.9, 10.1, 13.4 Hz, 1H), 1.81–1.75 (m, 1H), 1.64–1.57 (m, 1H), 1.45–1.36 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 6H), 0.91–0.88 (m, 9H), 0.64 (q, *J* = 7.9 Hz, 9H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.7, 82.4, 51.7, 36.5, 32.6, 31.4, 27.1, 20.6, 18.4, 16.9, 7.4, 5.8 ppm ; **HRMS** calcd for C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub><sup>28</sup>Si [M+H<sup>+</sup>]: 303.2350, found: 303.2339 (–3.6 ppm); calcd for C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>28</sup>Si [M+Na<sup>+</sup>]: 325.2175, found: 325.2159 (–3.2 ppm)

Le produit **2.47** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.45** à partir d'une solution de l'ester saturé brut (3.53 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 M, 35.0 mL) en utilisant une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (10,6 mL, 10.6 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de



9.79 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.25 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.51 (dddd,  $J = 1.6, 5.6, 9.6, 15.3$  Hz, 1H), 2.41–2.34 (m, 1H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.79 (d sext.,  $J = 6.7, 13.5$  Hz, 1H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.40 (dtd,  $J = 5.6, 9.6, 15.1$  Hz, 1H), 0.99 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.91–0.89 (m, 9H), 0.64 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.3, 82.4, 42.5, 36.5, 31.5, 24.3, 20.6, 18.2, 17.1, 7.4, 5.8 ppm ; SMHR calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{O}_2^{28}\text{Si}$  (M–H) $^+$  : 271.2088, trouvée: 271.2088 (–0.04 ppm).

**(±)-2-Bromo-2-((2*S*,5*S*,6*R*)-6-*iso*-propyl-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (2.32a,b)**



Une solution de l'aldehyde **2.48** (0.643 g, 2.36 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 24.0 mL) est refroidie à  $-40^\circ\text{C}$  avant d'être traitée au goutte à goutte avec une solution de  $\text{BiBr}_3$  (1.06 g, 2.36 mmol) dans MeCN (0.5 M, 5.00 mL), suivi par l'éther d'énol bromé (1.09 mL, 5.90 mmol). Le mélange est agité pendant 1.5 h à  $-40^\circ\text{C}$  avant d'être parachévé par une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le mélange est remonté à température ambiante avant de séparer la phase organique. La phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ , puis les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des diastérisomères-2,3 de 1.5 : 1 et une purification par une chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) suivie par une deuxième chromatographie éclair sur gel de silice suivant un gradient de concentration de 10% (Hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90:10 à 50:50) a séparé les produits bromés **2.32a** ; **2.32b** sous forme de solides blanc (0.48 g, rendement combiné de 67%).

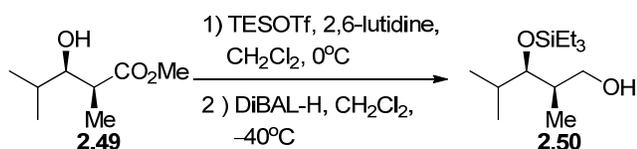
**Diastérisomère 2.32a**

**Rf** = 0.43 (Hexanes/AcOEt, 90:10) ; **Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>3</sub> ; **MW** : 307.22 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  2959, 2872, 1745, 1262, 1048 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.11 (dd,  $J = 4.0, 10.6$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.04 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 2.19–2.09 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.89–1.82 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.52–1.48 (m, 1H), 1.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.7, 86.0, 73.5, 62.5, 53.2, 27.0, 26.9, 24.5, 22.7, 20.1, 19.8, 19.3, 18.7 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>BrO<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 307.0903, trouvée: 307.0914 (3.4 ppm) et pour C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>BrNaO<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>): 329.0728, trouvée: 329.0734 (3.4 ppm).

### Diastériomère 2.32b

**Rf** = 0.56 (Hexanes/AcOEt, 90:10) ; **Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>3</sub> ; **MW** : 307.22 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  2957, 2872, 1741, 1264, 1058 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.91 (dd,  $J = 2.9, 11.5$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.12 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 2.21–2.11 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.86–1.80 (m, 2H), 1.70 (ddd,  $J = 4.4, 12.6, 24.7$  Hz, 1H), 1.48–1.43 (m, 1H), 1.36–1.32 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.3, 85.7, 74.1, 65.8, 53.4, 27.0, 26.9, 24.3, 24.2, 20.8, 20.1, 19.6, 18.8 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>BrO<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 307.0903, trouvée: 307.0912 (2.9 ppm) et pour C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>BrNaO<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>): 329.0728, trouvée: 329.0733 (3.0 ppm).

### (±)-(2*R*,3*R*)-2,4-Diméthyl-3-(triéthylsilyloxy)pentan-1-ol (2.50)



Une solution du propionate **2.49**<sup>86</sup> (0.32 g, 2.00 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 20.0 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être traitée successivement avec de la 2,6-lutidine (0.355 mL, 2.40 mmol) et TESOTf (0.497 mL, 2.20 mmol) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 2 h à 0 °C, suivi d'une neutralisation avec une solution

saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

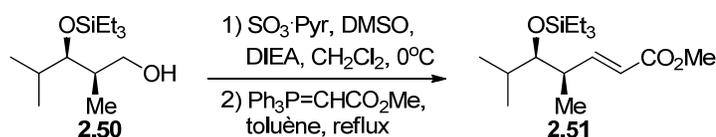
**R<sub>f</sub>** = 0.62 (Hexanes/EtOAc, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$  ; **MW** : 274.47 g/mol ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.81 (t,  $J = 5.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (qd,  $J = 6.9, 12.7\text{ Hz}$ , 1H), 1.68 (m, 1H), 1.17 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H), 0.98 (t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 9H), 0.91 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 6H), 0.62 (q,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 6H)

Une solution de l'ester brut (2.00 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 20.0 mL) est refroidie à  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  puis traitée avec une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (6.00 mL, 6.00 mmol). Le mélange est agité pendant 1 h ou jusqu'à l'indication que la conversion de l'ester en alcool est complétée par CCM (**R<sub>f</sub> ester** = 0.62, Hexanes/AcOEt, 80:20). La réaction est alors parachevée par MeOH (6 mL), puis par une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (Sel de Rochelle). Le mélange est agité 1 h à température ambiante ou jusqu'à clarification des phases. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 90:10) pour mener à l'alcool primaire **2.50** sous forme d'une huile incolore (0.385 mg, 78% sur 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$  ; **MW** : 246.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3336, 2958, 2912, 2878, 1101, 1051, 1028  $\text{cm}^{-1}$  ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.63 (ddd,  $J = 4.8, 7.8, 10.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.54 (dd,  $J = 3.1, 6.1\text{ Hz}$ , 1H), 3.50 (dd,  $J = 5.7, 10.5\text{ Hz}$ , 1H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.85 (t,  $J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 1.80 (ddd,  $J = 6.8, 13.4, 20.1\text{ Hz}$ , 1H), 0.99 (t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 9H), 0.95 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 3H), 0.91 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 3H), 0.88 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H), 0.65 (q,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  79.0, 66.5, 39.3, 31.7, 20.3, 19.3, 11.7, 7.2, 5.6 ppm ; **SMHR** calculée pour

$C_{13}H_{31}O_2^{28}Si$  ( $MH^+$ ): 247.2088, trouvée: 247.2090 (0.7 ppm) et pour  $C_{13}H_{30}NaO_2^{28}Si$  ( $MNa^+$ ): 269.1907, trouvée: 269.1911 (1.4 ppm).

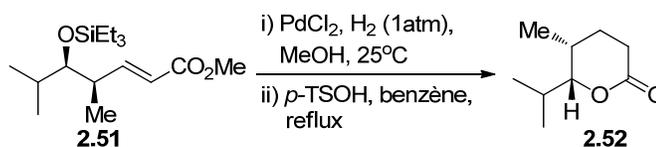
**(±)-(4*R*,5*R*,*E*)-4,6-Diméthyl-5-(triéthylsilyloxy)hept-2-énoate de méthyle (2.51)**



Le produit **2.51** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.46** à partir l'alcool **2.50** (0.38 g, 1.53 mmol) en utilisant  $CH_2Cl_2$  (15.3 mL), le complexe  $SO_3 \cdot Pyr$  (0.73 g, 4.60 mmol), DIEA (1.34 mL, 7.67 mmol), DMSO (0.76 mL, 10.7 mmol) puis, dans un deuxième temps, le toluène (15.3 mL) et le phosphorane solide (0.77 g, 2.30 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener à l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.51** sous forme d'une huile jaune (0.46 g, 82% sur 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $C_{16}H_{32}O_3Si$  ; **MW** : 300.51 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{max}$  2958, 2913, 2878, 1728, 1460, 1270, 1176, 1058, 1012, 735  $cm^{-1}$  ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.98 (dd,  $J = 8.1, 15.8$  Hz, 1H), 5.82 (dd,  $J = 0.9, 15.8$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (dd,  $J = 4.8, 5.5$  Hz, 1H), 2.54–2.47 (m, 1H), 1.76–1.67 (m, 1H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.63 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.7, 153.3, 120.1, 80.8, 51.7, 41.2, 32.1, 20.4, 17.4, 15.3, 7.3, 5.7 ppm ; **SMHR** calculée pour  $C_{16}H_{33}O_3^{28}Si$  ( $MH^+$ ): 301.2193, trouvée: 301.2198 (1.5 ppm) et pour  $C_{16}H_{32}O_3Na^{28}Si$  ( $MNa^+$ ): 323.2013, trouvée: 323.2019 (1.8 ppm).

**(±)-(5*R*,6*R*)-6-Iso-propyl-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-one (2.52)**

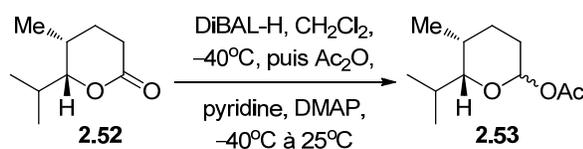


L'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.51** (0.345 g, 1.15 mmol) est dissous dans MeOH (0.1 M, 11.5 mL) à t.p. sous atmosphère d'argon. Le PdCl<sub>2</sub> (41 mg, 0.23 mmol) est ensuite ajouté à la solution, puis le système est purgé par 3 cycles de vide / H<sub>2</sub> avant d'être agité pendant 18 h sous un ballon de H<sub>2</sub>. Le mélange est ensuite filtré sur Célite® et lavé avec de l'hexane. Les solvants sont évaporés menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Le produit brut est dissous dans le benzène (0.1 M, 11.5 mL) à t.p, puis *p*-TSOH (0.22 g, 1.15 mmol) est ensuite ajouté à la solution. Le mélange est agité à reflux pendant 1h. Le mélange est refroidi, filtré sur une petite quantité de silice et lavé avec Et<sub>2</sub>O. Les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 90:10) pour mener à la lactone **2.52** sous forme d'une huile incolore (0.12 g, 69% sur 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> ; **MW** : 156.22 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  2965, 2877, 1738, 1244, 1063, 986 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.82 (dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 6.3, 8.6 Hz, 2H), 2.23–2.16 (m, 1H), 2.07 (dtd, *J* = 6.0, 8.7, 14.4 Hz, 1H), 1.88 (tdd, *J* = 6.6, 10.0, 13.2 Hz, 1H), 1.69 (dtd, *J* = 3.1, 6.3, 13.5 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.4, 88.6, 30.0, 27.1, 26.9, 26.4, 20.0, 18.3, 11.7 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): 157.1223, trouvée: 157.1223 (0.03 ppm) et pour C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub> (MNa<sup>+</sup>): 179.1043, trouvée: 179.1043 (0.3 ppm).

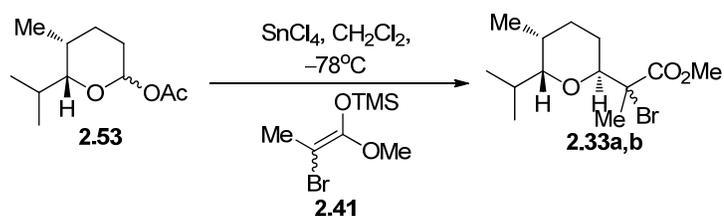
**Acétate de (±)-(5*R*,6*R*)-6-*iso*-propyl-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yle (2.53)**



Une solution de la lactone **2.52** (0.120 g, 0.77 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 7.75 mL) est refroidie à  $-40^\circ\text{C}$  puis traitée avec une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexanes (0.930 mL, 0.93 mmol). Le mélange est agité pendant 1.25 h ou jusqu'à l'indication que la conversion de lactone en lactol est complétée par CCM (**Rf** **2.52** = 0.16, Hexanes/AcOEt, 80:20). Ensuite, le mélange est traité successivement avec de la pyridine (0.250 mL, 3.10 mmol), DMAP (0.114 g, 0.93 mmol) et  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.365 mL, 3.87 mmol). Le mélange est agité pendant 18 h à t.p. suivi d'une neutralisation avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 90:10) pour mener au lactol protégé **2.53** sous forme d'une huile jaune clair (0.100 g, 64%).

**Rf** = 0.49 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$  ; **MW** : 200.27 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  2961, 2875, 1754, 1233, 1043, 989  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.59 (dd,  $J = 2.6, 9.4$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 2.0, 9.9$  Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.86–1.80 (m, 1H), 1.79–1.67 (m, 4H), 1.63–1.59 (m, 1H), 1.00 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.6, 96.0, 85.6, 29.9, 27.7, 25.3, 21.5, 20.2, 18.3, 11.4 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$  ( $\text{MNa}^+$ ): 223.1305, trouvée: 223.1299 ( $-2.6$  ppm).

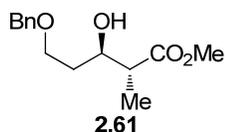
**(±)-2-Bromo-2-((2*S*,5*R*,6*R*)-6-*iso*-propyl-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (2.33a,b)**



Le lactol protégé **2.53** (0.18 g, 0.77 mmol) est dissous dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 11.0 mL) à t.p. puis la solution est refroidie à  $-40^\circ\text{C}$ . Ensuite, cette solution est traitée avec l'éther d'énol silylé **2.41** (0.40 mL, 2.18 mmol) et une solution 1 M de  $\text{SnCl}_4$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.14 mL, 1.14 mmol) au goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1.5 h ou jusqu'à l'indication que la disparition totale du lactol protégé est observé par CCM (**Rf** **2.53** = 0.49, Hexanes/AcOEt, 80:20). Enfin, le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des diastéroisomères-2,3 de 1.1 : 1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) a mené à un mélange inséparable de produits bromés **2.33a** ; **2.33b** sous forme d'une huile jaune clair (0.25 g, 93%) dans un ratio de 1.1 : 1.

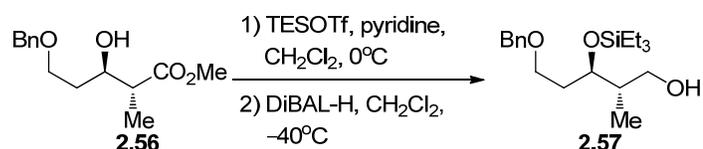
**Rf** **2.33a**; **2.33b** = 0.52; 0.57 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BrO}_3$  ; **MW** : 307.22 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  2957, 2873, 1742, 1263, 1051  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.29 (dd,  $J = 4.3, 10.1$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 4.05 (dd,  $J = 4.3, 10.6$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 3.79 (s,  $3\text{H}_b$ ), 3.78 (s,  $3\text{H}_a$ ), 3.43 (dd,  $J = 4.0, 9.5$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 3.33 (dd,  $J = 3.5, 9.3$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 2.01–1.82 (m,  $3\text{H}_a+3\text{H}_b$ ), 1.92 (s,  $3\text{H}_b$ ), 1.88 (s,  $3\text{H}_a$ ), 1.79–1.70 (m,  $1\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 1.65 (qd,  $J = 4.3, 13.2$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 1.39–1.30 (m,  $1\text{H}_a+1\text{H}_b$ ), 1.02 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $3\text{H}_a$ ), 0.94–0.91 (m,  $3\text{H}_a+6\text{H}_b$ ), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $3\text{H}_a$ ), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $3\text{H}_b$ ) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4 $_{(b)}$ , 171.1 $_{(a)}$ , 80.6 $_{(a)}$ , 80.5 $_{(b)}$ , 76.9 $_{(a)}$ , 76.2 $_{(b)}$ , 65.8 $_{(a)}$ , 62.9 $_{(b)}$ , 53.1 $_{(a)}$ , 53.0 $_{(b)}$ , 30.9 $_{(a)}$ , 29.9 $_{(b)}$ , 28.7 $_{(b)}$ , 28.1 $_{(a)}$ , 27.5 $_{(b)}$ , 27.3 $_{(a)}$ , 24.9 $_{(a)}$ , 23.3 $_{(a+b)}$ , 21.2 $_{(b)}$ , 20.4 $_{(a)}$ , 20.1 $_{(b)}$ , 19.9 $_{(a)}$ , 19.4 $_{(b)}$ , 16.8 $_{(a)}$ , 15.9 $_{(b)}$  ppm; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{BrO}_3$  ( $\text{MH}^+$ ): 307.0903, trouvée pour 307.0908 (1.6 ppm).

**(±)-(2*R*,3*R*)-5-(Benzyloxy)-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (2.61)**



La synthèse ainsi que les caractéristiques physiques de l'alcool **2.61** ont déjà été rapportés par notre groupe dans la littérature.<sup>87</sup>

**(±)-(2*S*,3*R*)-5-(Benzyloxy)-2-méthyl-3-(triéthylsilyloxy)pentan-1-ol (2.57)**

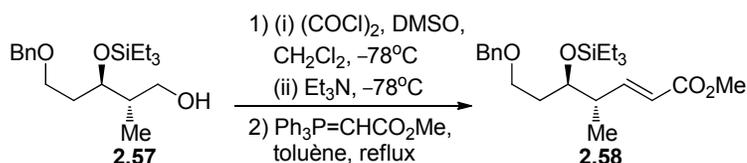


Le produit **2.57** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.50** à partir d'une solution de l'alcool **2.56** (1.97 g, 7.81 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 80.0 mL) en utilisant TESOTf (1.94 mL, 8.59 mmol) et la pyridine (0.76 mL, 9.37 mmol) puis, dans un deuxième temps, une solution de l'alcool protégé brut (2.37 g, 8.89 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80.0 mL) est réduite en utilisant une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (25.4 mL, 25.4 mmol). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 2,3-*anti* (**2.57**); 2,3-*syn* (**2.62**) de 9 : 1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 80:20) a mené au mélange d'alcool primaire inséparable 2,3-*anti* et 2,3-*syn* (2.32 g, 81% sur 2 étapes) dans un ratio de 9 : 1 en faveur du produit 2,3-*anti* (**2.57**).

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (Hexanes/AcOEt, 70:30) ; **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 338.56 g/mol ; **IR** (pur) ν<sub>max</sub> 3435, 2956, 2877, 1100, 1012, 734 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.36–7.27 (m, 5H), 4.52–4.46 (m, 2H), 3.91 (dd,  $J = 5.7, 10.4$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 3.8, 11.0$  Hz, 1H), 3.53 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.62 (bs, 1H), 1.87 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.78–1.71 (m, 1H), 0.99 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.62 (q,  $J = 7.8$  Hz, 6H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5, 128.6, 127.9, 127.8, 74.6, 73.3, 67.0, 65.8, 39.3, 35.0, 14.3, 7.1, 5.2 ppm ; SMHR calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_3^{28}\text{Si}$  ( $\text{MH}^+$ ): 339.2350, trouvée: 339.2357 (2.0 ppm).

**(±)-(4*S*,5*R*,*E*)- 7-(Benzyloxy)-4-méthyl-5-(triéthylsilyloxy)hept-2-énoate de méthyle (2.58)**

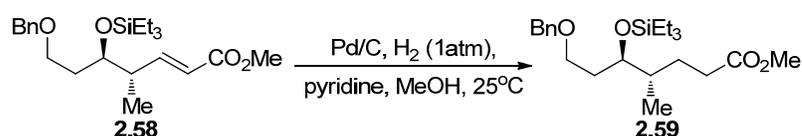


Le produit **2.58** (2.98 mmol) est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.46** à partir du mélange d'alcool **2.57** ; **2.62** (1.01 g, 2.98 mmol) en utilisant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 30.0 mL),  $(\text{COCl})_2$  (0.30 mL, 3.43 mmol), DMSO (0.44 mL, 6.86 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.10 mL, 15.0 mmol) puis, dans un deuxième temps, toluène (0.1 M, 30.0 mL) et le phosphonate solide (1.50 g, 4.47 mmol). L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 4,5-*anti* (**2.58**); 4,5-*syn* (**2.63**) de 9 : 1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 85:15) a mené à un mélange inséparable d'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé 4,5-*anti* ; 4,5-*syn* sous forme d'une huile jaune clair (0.947 g, 81% sur 2 étapes) dans un ratio de 9 : 1 en faveur du produit 4,5-*anti* (**2.58**).

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$  ; **MW** : 392.60 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2873, 1725, 1103, 734  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.23 (m, 5H), 6.95 (dd,  $J = 7.8, 15.8$  Hz, 1H), 5.80 (dd,  $J = 1.2, 15.8$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.87 (td,  $J = 4.8, 7.3$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.48–2.42 (m, 1H), 1.73–1.65 (m, 2H), 1.06 (d,  $J = 6.9$  Hz,

3H), 0.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.59 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 151.4, 138.6, 128.6, 127.9, 127.8, 121.2, 73.2, 72.4, 67.1, 51.6, 42.7, 34.4, 14.9, 7.2, 5.6 ppm ; SMHR calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_4^{28}\text{Si}$  ( $\text{MH}^+$ ): 393.2456, trouvée: 393.2468 (3.0 ppm).

**(±)-(4*S*,5*R*)-7-(Benzyloxy)-4-méthyl-5-(triéthylsilyloxy)heptanoate de méthyle (2.59)**

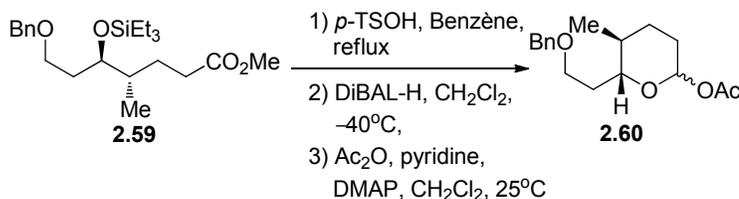


Le mélange d'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.58** ; **2.63** (1.03 g, 1.80 mmol) est dissous dans MeOH (0.1 M, 20.0 mL) à t.p. sous atmosphère d'argon puis la pyridine (0.218 mL, 2.70 mmol) et le palladium sur charbon (0.370 g, 10% mol) sont ajoutées à la solution. Enfin, le système est purgé par 3 cycles de vide /  $\text{H}_2$  avant d'agiter le mélange pendant 18 h sous un ballon de  $\text{H}_2$ . Le mélange est ensuite filtré sur Célite® et lavé par l'hexane. Les solvants sont évaporés menant à une huile incolore. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 4,5-*anti* (**2.59**); 4,5-*syn* (**2.63a**) de 9 : 1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 85:15) a mené à un mélange inséparable d'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé 4,5-*anti* ; 4,5-*syn* sous forme d'une huile incolore (0.86 g, 83%) dans un ratio de 9 : 1 en faveur du produit 4,5*anti* (**2.59**).

**Rf** = 0.43 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$  ; **MW** : 394.62 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2877, 1741, 1101, 735  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.22 (m, 5H), 4.52–4.46 (m, 2H), 3.78–3.75 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.55–3.20 (m, 2H), 2.40–2.23 (m, 2H), 1.73–1.62 (m, 3H), 1.60–1.48 (m, 1H), 1.44–1.37 (m, 1H), 0.94 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.88 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.57 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.5, 138.8, 128.6, 127.9, 127.7, 73.2, 72.8, 67.7, 51.8, 38.7, 32.5,

28.1, 14.2, 7.2, 5.3 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub><sup>28</sup>Si (MH<sup>+</sup>): 395.2612, trouvée: 395.2610 (−0.5 ppm).

**Acétate de (±)-(5*S*,6*R*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yle (2.60)**



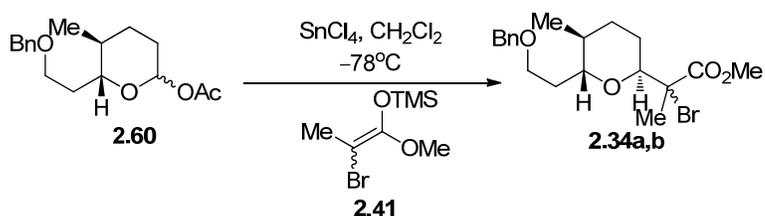
L'ester **2.59** (0.453 g, 1.15 mmol) est dissous dans le benzène (0.1 M, 12.0 mL) à t.p, puis *p*-TSOH (0.241 g, 1.26 mmol) est ajouté à la solution. Ensuite, le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 1h. Enfin, le mélange est refroidi, filtré sur une petite quantité de silice et lavé avec Et<sub>2</sub>O. Les solvants sont évaporés menant à une huile incolore. Les isomères 5,6-*anti* : 5,6-*syn* (50 mg) n'ont pas pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5). Ils ont donc été utilisés sans purification dans la prochaine étape.

Le produit brut (0.265 g, 1.07 mmol) est dissous dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 10.7 mL) à t.p. puis la solution est refroidie à −40 °C avant d'être traitée avec une solution 1 M de DIBAL-H dans le toluène (1.60 mL, 1.60 mmol). Le mélange est agité pendant 1.5 h avant d'être parachevé par MeOH (2 mL), puis par une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (Sel de Rochelle). Le mélange est agité 1 h à température ambiante ou jusqu'à clarification des phases. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Les isomères 5,6-*anti* : 5,6-*syn* (50 mg) n'ont pas pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5). Ils ont donc été utilisés sans purification dans la prochaine étape.

Une solution du mélange brut (0.168 g, 0.67 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 6.70 mL) à t.p. est traité successivement avec la pyridine (0.215 mL, 2.68 mmol), DMAP (0.098 g, 0.80 mmol) et Ac<sub>2</sub>O (0.316 mL, 3.35 mmol). Le mélange est agité pendant 18 h à t.p. suivi d'une neutralisation avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 4,5-*anti* (**2.60**); 4,5-*syn* (**2.64**) de 9 : 1 et une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/Acétone, 95:5) a mené à un premier mélange de lactol protégé 5,6-*anti* ; 5,6-*syn* sous forme d'une huile jaune clair (m = 110 mg, 56% sur 3 étapes) dans un ratio 10 : 1 en faveur du produit 5,6-*anti* (**2.60**) et à un deuxième mélange de lactol 5,6-*anti* ; 5,6-*syn* sous forme d'une huile jaune clair (m = 46 mg, 23% sur 3 étapes) dans un mélange 4 : 1 en faveur du produit 5,6-*anti* (**2.60**). Seul le mélange de lactol 5,6-*anti* ; 5,6-*syn* avec un ratio 10 : 1 a été utilisé pour la prochaine étape.

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (Hexanes/Acétone, 95:5) ; **Formula** : C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 292.37 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3068, 3033, 2956, 2930, 2866, 1746, 1456, 1221, 951, 737 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.65–3.56 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (ddd, *J* = 2.5, 7.7, 15.5 Hz, 1H), 1.85–1.74 (m, 2H), 1.66–1.59 (m, 2H), 1.56–1.45 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.1, 139.0, 128.6, 127.8, 127.7, 92.3, 73.9, 73.3, 67.0, 34.9, 33.3, 29.3, 27.0, 21.5, 18.2 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 315.1572, trouvée: 315.1564 (-0.8 ppm).

**(±)-2-((2*S*,5*S*,6*R*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-bromopropanoate de méthyle (2.34a,b)**



Le produit **2.34a,b** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.33a,b** à partir d'une solution du mélange de lactols protégés **2.60** ; **2.64** (0.106 g, 0.36 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 3.60 mL) en utilisant l'éther d'énol silylé tétrasubstitué **2.41** (0.17 mL, 0.90 mmol) et une solution 1 M de SnCl<sub>4</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.47 mL, 0.47 mmol). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer les ratios des produits 6,7-*anti* (**2.34**); 6,7-*syn* (**2.35**) de 10 : 1 et des diastérisomères-2,3 de 1.2 : 1. Une purification par deux chromatographies éclair sur gel de silice consécutives (Hexanes/AcOEt, 95:5) a mené à des mélanges de produits bromés 6,7-*anti* ; 6,7-*syn* sous forme d'huile jaune clair (0.120 g, rendement combiné de 83%) dans un ratio de 10 : 1 en faveur des produits bromés 6,7-*anti* (**2.34a,b**).

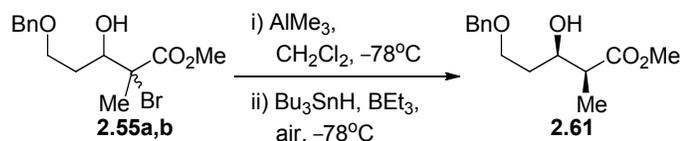
#### Composé **2.34a**

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 399.32 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3056, 3030, 2953, 2866, 1738, 1452, 1267, 1113, 1058, 738 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 4.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 2.8, 11.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 1.8, 9.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66–3.62 (m, 2H), 2.29–2.21 (m, 1H), 1.91 (tt, *J* = 4.6, 13.6 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.75–1.67 (m, 2H), 1.64–1.57 (m, 1H), 1.50 (ddd, *J* = 3.6, 7.3, 13.1 Hz, 1H), 1.38 (ddd, *J* = 3.5, 7.2, 12.1 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.2, 138.8, 128.6, 128.0, 127.8, 75.6, 73.8, 73.4, 67.6, 65.5, 53.4, 31.6, 30.7, 24.8, 23.9, 21.4, 18.6 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 399.1165, trouvée: 399.1162 (-1.0 ppm) et pour C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrNaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 421.0990, trouvée: 421.0979 (-1.5 ppm).

#### Composé **2.34b**

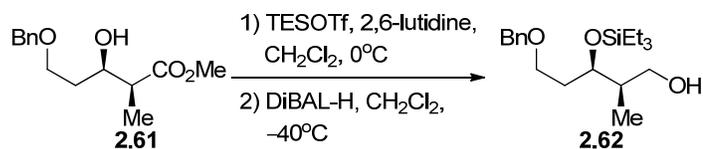
**R<sub>f</sub>** = 0.41 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 399.32 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2953, 2867, 1742, 1451, 1264, 1096, 1049, 738 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 4.54–4.48 (m, 2H), 4.16 (dd, *J* = 3.0, 11.5 Hz, 1H), 3.77–3.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55–3.47 (m, 2H), 2.17 (ddd, *J* = 5.6, 10.9, 20.6 Hz, 1H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.74–1.68 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.6, 138.8, 128.6, 127.84, 127.78, 76.9, 73.3, 73.2, 67.4, 61.7, 53.2, 31.7, 30.8, 25.0, 22.3, 20.0, 18.6 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 399.1165, trouvée: 399.1166 (0.2 ppm) et pour C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrNaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 421.0990, trouvée: 421.0987 (0.4 ppm).

**(±)-(2*S*,3*R*)-5-(Benzyloxy)-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (2.61)**



La synthèse ainsi que les caractéristiques physiques de l'alcool **2.61** ont déjà été rapportés par notre groupe dans la littérature.<sup>87</sup>

**(±)-(2*R*,3*R*)-5-(Benzyloxy)-2-méthyl-3-(triéthylsilyloxy)pentan-1-ol (2.62)**

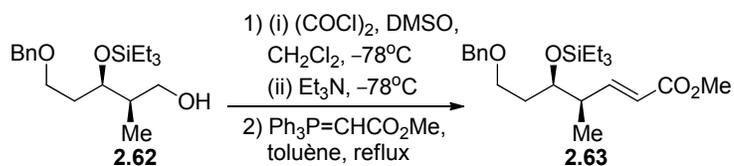


Le produit **2.62** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.50** à partir de l'alcool **2.61** (1.54 g, 6.10 mmol) en utilisant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 60.0 mL), TESOTf (1.52 mL, 6.71 mmol), la pyridine (0.59 mL, 7.32 mmol) puis, dans un deuxième temps, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 60.0 mL) et une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (18.3 mL, 18.3 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie

éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 80:20) pour mener à l'alcool primaire **2.62** sous forme d'huile incolore (1.09 g, 89% sur 2 étapes).

**Rf** = 0.36 (Hexanes/AcOEt, 70 :30) ; **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 338.56 g/mol **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3442, 2953, 2879, 1096, 1012, 736 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.24 (m, 5H), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.00–3.96 (m, 1H), 3.72–3.68 (m, 1H), 3.58–3.50 (m, 3H), 2.76 (dd, *J* = 3.4, 6.8 Hz, 1H), 2.01–1.94 (m, 1H), 1.86–1.74 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.61 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.6, 128.6, 128.0, 127.8, 73.4, 73.3, 67.4, 66.2, 40.2, 32.5, 12.7, 7.1, 5.2 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub><sup>28</sup>Si (MH<sup>+</sup>): 339.2350, trouvée: 339.2348 (–0.5 ppm).

(±)-(4*R*,5*R*,*E*)-7-(Benzyloxy)-4-méthyl-5-(triéthylsilyloxy)hept-2-énoate de méthyle (**2.63**)

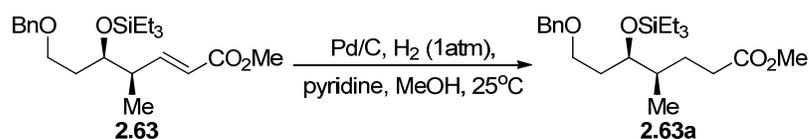


Le produit **2.63** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.46** à partir de l'alcool **2.62** (1.09 g, 3.22 mmol) en utilisant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 35.0 mL), (COCl)<sub>2</sub> (0.32 mL, 3.70 mmol), DMSO (0.49 mL, 7.40 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.25 mL, 16.1 mmol) puis, dans un deuxième temps, le toluène (0.1 M, 30.0 mL) et le phosphonate solide (1.61 g, 4.83 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 85:15) pour mener à l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.63** sous forme d'huile jaune clair (0.95 g, 77% sur 2 étapes).

**Rf** = 0.42 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 392.60 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  2953, 2880, 1726, 1098, 733 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.26 (m, 5H), 7.05 (dd, *J* = 7.1, 15.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 1.4, 15.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* =

11.9 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.85 (td, 4.2, 8.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53–3.50 (m, 2H), 2.50–2.43 (m, 1H), 1.79–1.73 (m, 1H), 1.62 (tdd,  $J = 5.8, 8.1, 14.0$  Hz, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.59 (m, 6H) ppm ;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.3, 151.8, 138.6, 128.6, 127.9, 127.8, 121.0, 73.2, 72.6, 67.1, 51.6, 42.6, 34.1, 14.5, 7.2, 5.3 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_4^{28}\text{Si}$  ( $\text{MH}^+$ ): 393.2456, trouvée: 393.2469 (3.5 ppm)

**(±)-(4*R*,5*R*)-7-(Benzyloxy)-4-méthyl-5-((triéthylsilyl)oxy)heptanoate de méthyle (2.63a)**

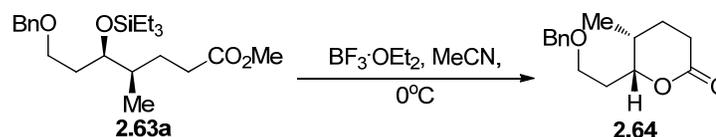


L'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.63** (1.01 g, 2.57 mmol) est dissous dans MeOH (0.1 M, 25.0 mL) à t.p. sous atmosphère d'argon puis la pyridine (0.315 mL, 3.86 mmol) et le palladium sur charbon (0.275 g, 10% mol.) sont ajoutés à la solution. Enfin, le mélange réactionnel est purgé par 3 cycles de vide /  $\text{H}_2$  et agiter pendant 18 h sous un ballon de  $\text{H}_2$ . Le mélange est ensuite filtré sur Célite® et lavé avec de l'hexanes et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 80:20) pour mener à l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.63a** sous forme d'huile incolore. (0.906 g, 90%).

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$  ; **MW** : 394.62 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  2955, 2877, 1740, 1093, 735  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.26 (m, 5H), 4.51 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.76 (td,  $J = 3.9, 7.9$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52–3.50 (m, 2H), 2.40–2.24 (m, 2H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.78–1.63 (m, 2H), 1.57–1.49 (m, 2H), 1.44–1.35 (m, 1H), 0.94 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.57 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm ;  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.5, 138.8, 128.6, 127.9, 127.7, 73.2, 73.1, 67.7, 51.6, 38.5, 33.3, 32.7, 27.4, 14.8, 7.2, 5.4

ppm ; **SMHR** calculée pour  $C_{22}H_{39}O_4^{28}Si$  ( $MH^+$ ): 395.2612, trouvée: 395.2615 (0.6 ppm).

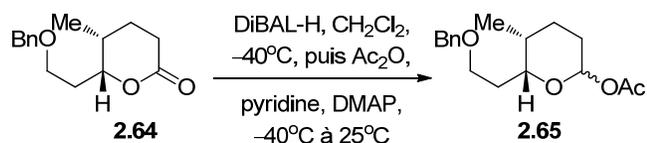
**(±)-(5*R*,6*R*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2*H*-pyran-2-one (2.64)**



L'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.63a** (1.11 g, 2.81 mmol) est dissous dans MeCN (0.1 M, 28.0 mL) à t.p. puis la solution est refroidie à 0 °C. Le mélange réactionnel est ensuite traité avec  $BF_3 \cdot OEt_2$  (0.713 mL, 5.63 mmol). Le mélange est agité à 0 °C pendant 1h avant d'être parachévé avec une solution saturée de  $NH_4Cl$ . Le mélange est ensuite réchauffé lentement à température ambiante avant de séparer la phase organique. La phase aqueuse est extraite (3x) avec  $Et_2O$ , puis les phases organiques sont combinées, séchées sur  $MgSO_4$  anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en suivant un gradient de concentration de 10% (Hexanes/AcOEt, 90:10 à 50:50) pour mener à la lactone **2.64** sous forme d'huile jaune claire ( $m = 698$  mg, 79%).

**Rf** = 0.26 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $C_{15}H_{20}O_3$  ; **MW** : 248.32 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{max}$  2961, 2877, 1734, 1241, 1109, 1078  $cm^{-1}$ ;  **$^1H$  RMN** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39–7.29 (m, 5H), 4.57 (dt,  $J = 3.2, 9.6$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.72–3.64 (m, 2H), 2.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.10–2.03 (m, 2H), 1.95 (tdd,  $J = 4.9, 9.7, 14.5$  Hz, 1H), 1.87–1.81 (m, 1H), 1.72–1.65 (m, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.1, 138.4, 128.7, 128.0, 127.9, 79.7, 73.5, 66.4, 32.8, 29.7, 27.0, 26.3, 12.9 ppm ; **SMHR** calculée pour  $C_{15}H_{21}O_3$  ( $MH^+$ ): 249.1485, trouvée: 249.1483 (–1.0 ppm).

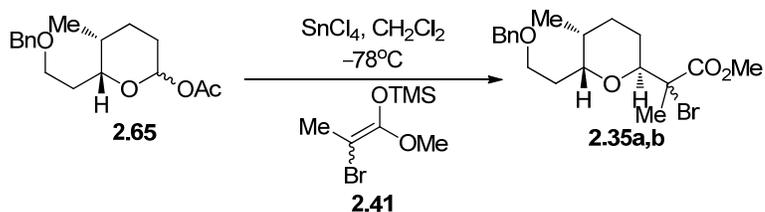
**Acétate de (±)-(5*R*,6*R*)-6-(2-(benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yle (2.65)**



Le produit **2.65** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.53** à partir d'une solution de la lactone **2.64** (0.70 g, 2.82 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 28.0 mL) en utilisant une solution 1 M de DIBAL-H dans le toluène (3.38 mL, 3.38 mmol), Ac<sub>2</sub>O (1.33 mL, 14.1 mmol), la pyridine (0.91 mL, 11.3 mmol) et DMAP (0.41 g, 3.38 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en suivant un gradient de concentration de 5% (Hexanes/AcOEt, 95:5 à 80:20) pour mener à un mélange inséparable des lactols protégés 1,5-*cis* : 1,5-*trans* sous forme d'huile jaune clair (0.41 g, 50%) dans un ratio de 10:1 (déterminé par l'analyse RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel).

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 292.37 g/mol ; **IR** (pur) ν<sub>max</sub> 2956, 2864, 1749, 1235, 1036 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.27 (m, 6H<sub>a+b</sub>), 6.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H<sub>b</sub>), 5.68 (dd, *J* = 2.9, *J* = 8.7 Hz, 1H<sub>a</sub>), 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H<sub>a</sub>), 4.52–4.48 (m, 2H<sub>b</sub>), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H<sub>a</sub>), , 4.16 (ddd, *J* = 2.8, 3.5, 9.6 Hz, 1H<sub>b</sub>), 3.84 (ddd, *J* = 2.6, 3.8, 9.4 Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.65–3.60 (m, 1H<sub>b</sub>), 3.60–3.57 (m, 2H<sub>a</sub>), 3.56–3.54 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.12 (s, 3H<sub>a</sub>), 2.06 (s, 3H<sub>b</sub>), 1.89 (tdd, *J* = 5.4, 9.5, 14.9 Hz, 1H<sub>a</sub>), 1.83–1.78 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.75–1.62 (m, 5H<sub>a+b</sub>), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H<sub>a</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H<sub>b</sub>) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2<sub>b</sub>, 169.6<sub>a</sub>, 138.8<sub>a</sub>, 128.6<sub>a</sub>, 127.9<sub>a</sub>, 127.8<sub>a</sub>, 95.60<sub>a</sub>, 95.58<sub>a</sub>, 95.13<sub>b</sub>, 95.11<sub>b</sub>, 79.7<sub>b</sub>, 76.2<sub>a</sub>, 73.4<sub>a</sub>, 69.8<sub>b</sub>, 67.2<sub>a</sub>, 67.0<sub>b</sub>, 34.7<sub>b</sub>, 33.3<sub>a</sub>, 31.3<sub>b</sub>, 30.5<sub>b</sub>, 30.4<sub>a</sub>, 29.1<sub>a</sub>, 25.6<sub>a</sub>, 23.6<sub>b</sub>, 21.5<sub>a</sub>, 17.3<sub>b</sub>, 12.2<sub>a</sub>, 11.4<sub>b</sub> ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 315.1567, trouvée: 315.1569 (0.8 ppm).

**(±)-2-((2*S*,5*R*,6*R*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-bromopropanoate de méthyle (2.35a,b)**



Le produit **2.35a,b** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.33a,b** à partir d'une solution du produit **2.65** (0.41 g, 1.40 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 14.0 mL) en utilisant l'éther d'énol silylé **2.41** (0.65 mL, 3.51 mmol) et une solution 1 M de SnCl<sub>4</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.82 mL, 1.82 mmol). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des diastérisomères-2,3 de 1.2 : 1 et une purification purifiée par une chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) a mené aux composés **2,35a** et **2,35b** sous forme d'huile jaune clair (0.53 g, rendement combiné de 95%).

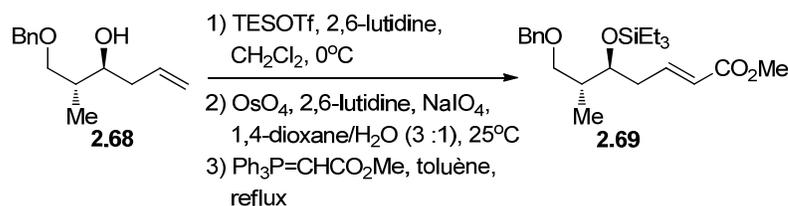
**Composé 2.35a**

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formule** : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 399.32 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3063, 3030, 2956, 2870, 1742, 1452, 1263, 1101 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 4.55–4.50 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 2.2, 11.2 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J* = 2.6, 5.2, 11.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60–3.56 (m, 1H), 3.50 (td, *J* = 7.5, 9.0 Hz, 1H), 2.09–2.01 (m, 2H), 1.96–1.90 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.69–1.58 (m, 2H), 1.52–1.38 (m, 2H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.6, 138.9, 128.6, 127.8, 127.7, 76.0, 73.3, 72.5, 67.5, 61.7, 53.1, 33.6, 26.8, 26.0, 24.8, 22.5, 17.7 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 399.1165, trouvée: 399.1156 (–2.4 ppm).

**Composé 2.35b**

**Rf** = 0.31 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 399.32 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3056, 3030, 2953, 2870, 1738, 1452, 1266, 1113, 1087 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.27 (m, 5H), 4.57 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 3.0, 5.0, 12.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (dt, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.68–1.54 (m, 3H), 1.50–1.38 (m, 2H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.2, 138.8, 128.6, 128.0, 127.8, 75.7, 73.5, 73.1, 67.6, 65.0, 53.4, 33.4, 27.1, 26.7, 24.7, 23.8, 17.7 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 399.1165, trouvée: 399.1160 (-1.4 ppm).

**(±)-(5*S*,6*R*,*E*)-7-(Benzyloxy)-6-méthyl-5-((triéthylsilyl)oxy)hept-2-énoate de méthyle (2.69)**



Une solution de l'alcool **2.68**<sup>70</sup> (1.33 g, 6.04 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 60 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être successivement traitée avec la 2,6-lutidine (1.10 mL, 7.25 mmol) et TESOTf (1.50 mL, 6.64 mmol) au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 1.5 h à 0 °C, suivi d'une neutralisation avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

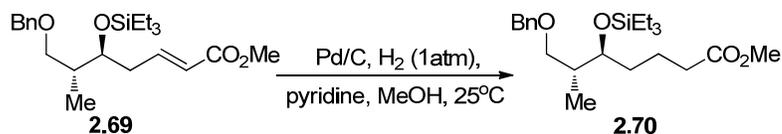
Une solution du produit brut (6.04 mmol) dans un mélange (0.1 M) 3 : 1 de 1,4-dioxane (45.0 mL) et H<sub>2</sub>O (15.0 mL) à t.p. est traitée successivement avec la 2,6-lutidine (1.40 mL, 12.1 mmol), OsO<sub>4</sub> (0.74 mL, 1.21 mmol) et NaIO<sub>4</sub> (5.17 g, 24.2 mmol) avant d'être agitée pendant 1.5 h à 0 °C. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur Célite®

et lavé avec Et<sub>2</sub>O avant d'être traité avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Le mélange réactionnel est agité pendant 1h à t.p. puis la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut est filtré sur silice (Hexanes/AcOEt, 90:10) puis concentré.

L'aldéhyde brut (1.50 g, 4.46 mmol) est dissous dans le toluène (0.1M, 45 mL) à t.p. puis la solution est traitée avec le phosphorane solide (2.24 g, 6.68 mmol). Ensuite, le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 h. Par la suite, la solution est refroidie et les solvants sont évaporés. Le résidu solide orangé est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener à l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.69** sous forme d'huile jaune (1.64 g, 78% sur 3 étapes).

**Rf** = 0.44 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 392.60 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3065, 3027, 2954, 2877, 1726, 1269, 1078 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.27 (m, 5H), 7.00 (td,  $J = 7.4, 15.4$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 5.5, 11.1$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (dd,  $J = 6.1, 9.2$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 6.2, 9.2$  Hz, 1H), 2.34–2.32 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 1H), 0.94 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.58 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.0, 146.9, 138.8, 128.6, 127.73, 127.69, 123.0, 73.2, 72.8, 72.4, 51.6, 39.4, 36.8, 13.1, 7.2, 5.2 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub><sup>28</sup>Si (MH<sup>+</sup>): 393.2456, trouvée: 393.2450 (-1.4 ppm).

**(±)-(5*S*,6*R*)-7-(Benzyloxy)-6-méthyl-5-(triéthylsilyloxy)heptanoate de méthyle (2.70)**

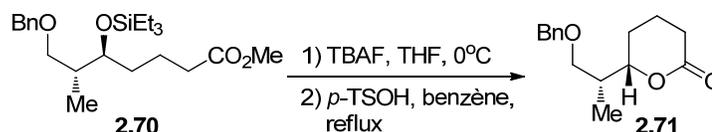


Le produit **2.70** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.59** à partir d'une solution de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.69** (1.63 g, 4.15

mmol) dans le MeOH (0.1 M, 42 mL) en utilisant la pyridine (0.503 mL, 6.23 mmol) et le palladium sur charbon (0.442 g, 10% mol). Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener à l'ester saturé **2.70** sous forme d'huile incolore (1.41 g, 86%).

**Rf** = 0.44 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 394.62 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3065, 3030, 2954, 2911, 2876, 1741, 1456, 1089 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.29 (m, 5H), 4.52 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.76 (td, *J* = 4.7, 6.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 6.7, 9.1 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 1.9, 7.6 Hz, 2H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.68–1.59 (m, 1H), 1.48–1.35 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.9, 9H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.61 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.3, 139.0, 128.5, 127.7, 127.6, 73.4, 73.2, 72.9, 51.7, 39.1, 34.5, 32.6, 21.1, 13.0, 7.2, 5.3 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub><sup>28</sup>Si (MH<sup>+</sup>): 395.2612, trouvée: 395.2614 (0.3 ppm) et pour C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>3</sub><sup>28</sup>Si (MNa<sup>+</sup>): 417.2432, trouvée: 417.2433 (0.3 ppm).

**(±)-(S)-6-((R)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2H-pyran-2-one (2.71)**

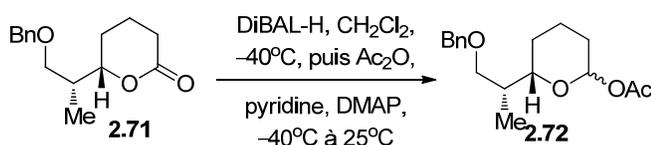


Une solution de l'ester saturé **2.70** (0.10 g, 0.25 mmol) dans le THF (0.1 M, 2.50 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être traitée avec TBAF (88  $\mu$ L, 0.30 mmol) puis agitée pendant 18 h à 0 °C. Le mélange réactionnel est parachevé par l'addition de NaHCO<sub>3</sub> solide puis filtré sur une petite quantité de silice (Hexanes/AcOEt, 50:50) avec d'être concentrée sous pression réduite menant ainsi à un mélange de l'alcool déprotégé et de lactone **2.71** sous forme d'huile jaune claire dans un ratio de 2 : 1 en faveur de la lactone **2.71**. Ce mélange est dissous dans le benzène (0.1 M, 2.5 mL) à t.p puis *p*-TSOH (29 mg, 0.60 mmol) est ajouté à la solution. Le mélange réactionnel est ensuite

agité à reflux pendant 1h avant d'être refroidi et concentré. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice suivant un gradient de 10% (Hexanes/AcOEt 80:20 à Hexanes/AcOEt, 60:40) pour mener à la lactone **2.71** sous forme d'huile incolore (40 mg, 64% sur deux étapes).

**Rf** = 0.16 (Hexanes/AcOEt, 60:40) ; **Formule** : C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 248.32 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3062, 3030, 2963, 2935, 2912, 2880, 1734, 1455, 1240, 1050 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.27 (m, 5H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.36 (ddd, *J* = 2.8, 6.4, 11.3 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.62–2.56 (m, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 7.1, 8.7, 17.6 Hz, 1H), 2.16–2.08 (m, 1H), 1.95–1.77 (m, 3H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.3, 138.6, 128.6, 127.84, 127.80, 81.8, 73.4, 71.5, 38.5, 29.7, 24.5, 18.7, 13.0 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 249.1485, trouvée: 249.1488 (1.3 ppm).

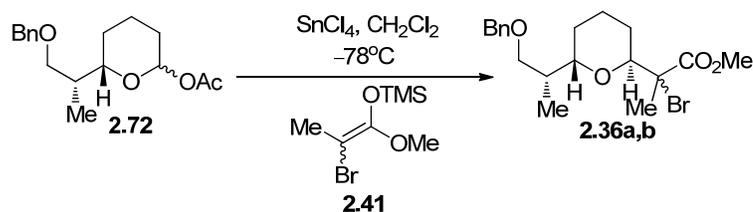
**Acétate de (±)-(S)-6-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2H-pyran-2-yle (2.72)**



Le produit **2.72** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.53** à partir d'une solution de la lactone **2.71** (0.14 g, 0.58 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 5.80 mL) en utilisant une solution 1 M de DIBAL-H dans le toluène (0.69 mL, 0.69 mmol), Ac<sub>2</sub>O (0.271 mL, 2.88 mmol), la pyridine (0.185 mL, 2.30 mmol) et DMAP (0.084 g, 0.69 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en suivant un gradient de concentration de 5% (Hexanes/AcOEt, 95:5 à 90:10) pour mener à un mélange inséparable de lactol protégé *cis:trans* sous forme d'huile incolore (0.168 g, 99%) dans un ratio de 10:1 (déterminé par l'analyse RMN <sup>1</sup>H du mélange purifié).

**Rf** = 0.41 (Hexanes/AcOEt, 70:30) ; **Formula** : C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 292.37 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3062, 3030, 2949, 2860, 1754, 1455, 1234, 1052 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.29 (m, 5H<sub>a+b</sub>), 6.14 (s, 1H<sub>b</sub>), 5.64 (dd, *J* = 1.5, 9.7 Hz, 1H<sub>a</sub>), 4.51 (s, 2H<sub>a</sub>), 4.50 (s, 2H<sub>b</sub>), 3.82 (dd, *J* = 7.4, 11.8 Hz, 1H<sub>b</sub>), 3.62 (dd, *J* = 4.6, 11.3 Hz, 1H<sub>b</sub>), 3.56 (dd, *J* = 4.8, 9.1 Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.51 (dd, *J* = 7.3, 10.6 Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.42 (dd, *J* = 6.7, 8.9 Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.38 (dd, *J* = 5.8, 9.1 Hz, 1H<sub>b</sub>), 2.12 (s, 3H<sub>a</sub>), 2.04 (s, 3H<sub>b</sub>), 2.02–1.90 (m, 2H<sub>a</sub>+2H<sub>b</sub>), 1.84–1.78 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.74–1.66 (m, 2H<sub>b</sub>), 1.64–1.58 (m, 2H<sub>a</sub>), 1.50–1.41 (m, 1H<sub>a</sub>+1H<sub>b</sub>), 1.40–1.33 (m, 1H<sub>b</sub>), 1.29–1.21 (m, 1H<sub>a</sub>+1H<sub>b</sub>), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.1<sub>b</sub>, 169.5<sub>a</sub>, 139.1<sub>a</sub>, 128.5<sub>a</sub>, 127.8<sub>a</sub>, 127.6<sub>a</sub>, 95.3<sub>a</sub>, 92.7<sub>b</sub>, 78.6<sub>a</sub>, 77.6<sub>b</sub>, 73.3<sub>a</sub>, 73.2<sub>b</sub>, 72.3<sub>a</sub>, 72.2<sub>b</sub>, 72.1<sub>b</sub>, 38.8<sub>a</sub>, 38.7<sub>b</sub>, 30.2<sub>a</sub>, 28.8<sub>b</sub>, 27.4<sub>b</sub>, 27.0<sub>a</sub>, 22.0<sub>a</sub>, 21.5<sub>a</sub>, 21.4<sub>b</sub>, 18.1<sub>b</sub>, 13.6<sub>a</sub>, 13.4<sub>b</sub> ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 315.1572, trouvée: 315.1577 (3.1 ppm).

**(±)-2-((2*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-bromopropanoate de méthyle (2.36a,b)**



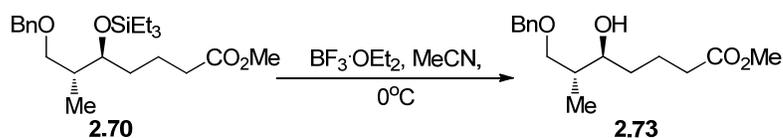
Le produit **2.36a,b** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.33a,b** à partir d'une solution du produit **2.72** (0.16 g, 0.55 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 5.50 mL) en utilisant l'éther d'énol silylé **2.41** (0.252 mL, 1.37 mmol) et une solution 1 M de SnCl<sub>4</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.71 mL, 0.71 mmol). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des diastérisomères-2,3 de 1.2 : 1. Le produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener aux composés **2,36a** ; **2,36b** sous forme d'huile jaune clair (0.14 g, rendement combiné de 64%).

Composé **2.36a**

**Rf** = 0.27 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 399.32 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3062, 3026, 2949, 2855, 1738, 1449, 1263, 1051, 739 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.24 (m, 5H), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 1.5, 11.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78–3.74 (m, 1H), 3.38 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.41–2.32 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.71–1.53 (m, 5H), 1.42 (dd, *J* = 3.8, 11.4 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.2, 139.1, 128.5, 127.8, 127.6, 75.9, 74.2, 73.5, 72.7, 65.1, 53.4, 32.2, 26.5, 25.4, 23.6, 18.2, 14.8 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 399.1165, trouvée: 399.1160 (–1.3 ppm).

Composé **2.36b**

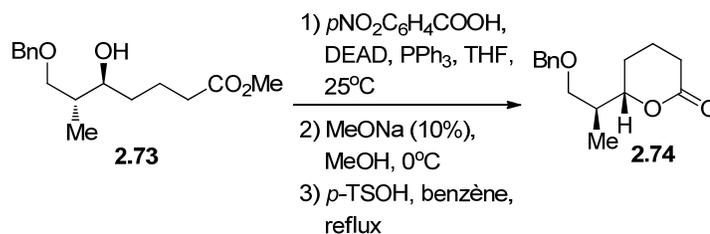
**Rf** = 0.35 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 399.32 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3062, 3026, 2952, 2864, 1742, 1449, 1261, 1096, 737 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.29 (m, 5H), 4.53 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, 1.8, 11.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.73–3.68 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 2.8, 8.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, 7.5, 8.6 Hz, 1H), 2.31 (dtd, 2.8, 6.6, 9.4 Hz, 1H), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.77–1.66 (m, 4H), 1.54–1.43 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.5, 139.0, 128.4, 127.54, 127.50, 75.6, 73.8, 73.2, 72.5, 62.0, 53.0, 32.5, 25.5, 25.2, 22.5, 18.2, 14.6 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 399.1165, trouvée: 399.1160 (–1.3 ppm).

**(±)-(5*S*,6*R*)-7-(Benzyloxy)-5-hydroxy-6-méthylheptanoate de méthyle (2.73)**

Une solution de l'ester saturé **2.70** (50 mg, 0.13 mmol) dans le MeCN (0.1 M, 1.30 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être traitée avec BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (28 µL, 0.25 mmol) puis agitée pendant 1 h à 0 °C. Le mélange réactionnel est alors parachevé avec NaHCO<sub>3</sub> solide puis filtré sur Célite® et lavé par Et<sub>2</sub>O avant d'être concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en suivant un gradient de concentration de 5% (Hexanes/AcOEt, 90:20 à 70:30) pour mener à l'alcool **2.73** sous forme d'huile jaune clair. (29 mg, 80%).

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (Hexanes/AcOEt, 60:40) ; **Formula** : C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 280.36 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3486, 3062, 3030, 2952, 2872, 1737, 1454, 1097, 739 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.30 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 4.1, 9.2 Hz, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 3.4, 7.7, 11.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 7.6, 9.1 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.91–1.82 (m, 2H), 1.78–1.69 (m, 1H), 1.60–1.53 (m, 1H), 1.45 (dddd, *J* = 5.0, 8.8, 10.0, 13.7 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.5, 138.0, 128.7, 128.0, 127.9, 76.0, 75.4, 73.7, 51.7, 38.4, 34.4, 34.2, 20.9, 14.2 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 281.1747, trouvée: 281.1789 (0.5 ppm).

**(±)-(S)-6-((S)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2H-pyran-2-one (2.74)**



Une solution de l'alcool **2.73** (0.26 g, 0.93 mmol) dans le THF (0.1 M, 9.30 mL) à t.p. est traitée avec des additions successives de l'acide *p*-nitrobenzoïque (0.31 g, 1.85 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.486 g, 1.85 mmol) et DEAD (0.292 mL, 1.85 mmol) au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 18 h à t.p. avant d'être concentré sous

pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en suivant un gradient de concentration de 5% (Hexanes/AcOEt, 80:20 à 65:35) pour mener à l'alcool protégé **E1** sous forme d'huile jaune (0.287 g, 72%).

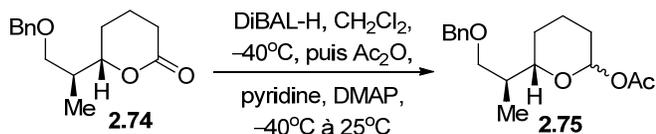
**Rf** = 0.53 (Hexanes/AcOEt, 50:50) ; **Formula** :  $C_{23}H_{27}O_7N$  ; **MW** : 429.46 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3060, 3030, 2952, 2866, 1729, 1529, 1348, 1276, 1102, 721  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  RMN** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.22 (m, 4H), 7.29–7.22 (m, 5H), 5.40 (td,  $J = 3.9, 8.0$  Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J = 1.9, 6.3$  Hz, 2H), 2.37 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.21–2.13 (m, 1H), 1.87–1.78 (m, 1H), 1.76–1.65 (m, 3H), 1.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.8, 164.5, 150.6, 138.4, 136.1, 130.9, 128.5, 127.9, 127.7, 123.7, 76.2, 73.4, 72.4, 51.8, 37.3, 33.8, 31.4, 21.3, 11.9 ppm ; **SMHR** calculée pour  $C_{23}H_{28}O_7N$  ( $MH^+$ ): 430.1860, trouvée: 430.1851 (–2.1 ppm) et pour  $C_{23}H_{27}NaO_7N$  ( $MNa^+$ ): 452.1685, trouvée: 452.1673 (–1.6 ppm).

Une solution de l'alcool protégé **E1** (0.27 g, 0.63 mmol) dans le MeOH (0.1 M, 6.00 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être traitée avec une solution 1 M de MeONa dans le MeOH fraîchement préparée (0.69 mL, 0.69 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 18 h à 0 °C avant d'être parachévé avec l'addition de  $NH_4Cl$  solide. Le mélange est concentré sous pression réduite puis filtré sur une petite quantité de silice suivant un gradient de concentration de 10% (Hexanes/AcOEt, 80:20 à 50:50). Le mélange de produit acyclique : cyclique ainsi obtenu (0.63 mmol) est dissous dans le benzène (6.00 mL) à t.p puis *p*-TSOH (0.132 g, 0.69 mmol) est ajouté à la solution. Le mélange réactionnel est ensuite agité à reflux pendant 2h avant d'être refroidi et concentré. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice suivant un gradient de concentration de 10% (Hexanes/AcOEt, 90:10 à 60:40) pour mener à la lactone **2.74** sous forme d'huile jaune clair (45 mg, 30% sur deux étapes).

**Rf** = 0.36 (Hexanes/AcOEt, 50:50) ; **Formula** :  $C_{15}H_{20}O_3$  ; **MW** : 248.32 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3061, 3030, 2941, 2870, 1731, 1453, 1240, 1102  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  RMN** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36–7.27 (m, 5H), 4.50 (m, 2H), 4.48 (dt,  $J = 3.4, 11.6$  Hz, 1H), 3.54

(dd,  $J = 7.7, 9.1$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 5.3, 9.2$  Hz, 1H), 2.63–2.57 (m, 1H), 2.42 (ddd,  $J = 7.4, 9.1, 17.6$  Hz, 1H), 2.02–1.78 (m, 4H), 1.66 (dtd,  $J = 6.3, 11.8, 13.7$  Hz, 1H), 1.00 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.4, 138.5, 128.6, 127.9, 80.7, 73.5, 71.9, 38.4, 29.8, 25.6, 18.9, 11.4 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ ): 249.1485, trouvée: 249.1488 (1.1 ppm) et pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$  ( $\text{MNa}^+$ ): 271.1310, trouvée: 271.1309 (1.5 ppm).

**Acétate de (±)-(S)-6-((S)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2H-pyran-2-yle (2.75)**

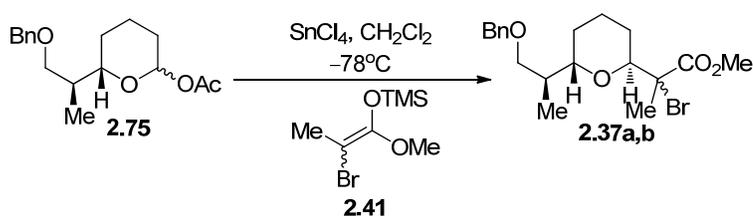


Le produit **2.75** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.53** à partir d'une solution de la lactone **2.74** (64 mg, 0.26 mmol) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 2.66 mL) en utilisant une solution 1 M de DIBAL-H dans le toluène (0.32 mL, 0.32 mmol),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (125  $\mu\text{L}$ , 1.33 mmol), la pyridine (85  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol) et DMAP (39 mg, 0.32 mmol). L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des lactols protégés *cis* : *trans* de 4 : 1. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 95:5, puis Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 30:70) pour mener à un mélange inséparable de lactols protégés *cis* : *trans* sous forme d'huile jaune clair (38 mg, 50%, 10 mg (16%) de produit de départ a aussi été récupéré) dans un ratio de 4:1.

**Rf** = 0.39 (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 70:30) ; **Formula** :  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$  ; **MW** : 292.37 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3063, 3030, 2944, 2863, 1750, 1455, 1236, 1101, 1035, 738  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.29 (m,  $5\text{H}_a+5\text{H}_b$ ), 6.14 (s,  $1\text{H}_b$ ), 5.64 (dd,  $J = 2.2, 9.8$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 4.55–4.46 (m,  $2\text{H}_a+2\text{H}_b$ ), 3.98 (td,  $J = 3.4, 11.2$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 3.62 (ddd,  $J = 1.9, 4.9, 11.4$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 3.50 (dd,  $J = 6.4, 9.1$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 3.46 (dd,  $J = 7.4, 9.0$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 3.38 (dd,

$J = 5.9, 9.1$  Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.34 (dd,  $J = 5.9, 9.0$  Hz, 1H<sub>b</sub>), 2.12 (s, 3H<sub>a</sub>), 2.05 (s, 3H<sub>b</sub>), 1.95–1.78 (m, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 1.73–1.68 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.65–1.41 (m, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 1.35 (ddd,  $J = 4.1, 12.9, 24.7$  Hz, 1H<sub>a</sub>), 1.29–1.20 (m, 1H<sub>b</sub>), 1.01 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H<sub>a</sub>), 0.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H<sub>b</sub>) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.1<sub>b</sub>, 169.5<sub>a</sub>, 138.81<sub>b</sub>, 138.79<sub>a</sub>, 128.4<sub>a</sub>, 127.7<sub>a</sub>, 127.58<sub>a</sub>, 127.56<sub>b</sub>, 95.4<sub>a</sub>, 92.8<sub>b</sub>, 78.0<sub>a</sub>, 73.3<sub>a</sub>, 73.2<sub>b</sub>, 72.54<sub>a</sub>, 72.48<sub>b</sub>, 71.0<sub>b</sub>, 38.5<sub>a</sub>, 38.2<sub>b</sub>, 30.2<sub>a</sub>, 28.8<sub>b</sub>, 27.7<sub>b</sub>, 27.5<sub>a</sub>, 22.1<sub>a</sub>, 21.45<sub>a</sub>, 21.36<sub>b</sub>, 18.2<sub>b</sub>, 12.5<sub>a</sub>, 11.7<sub>b</sub> ppm ; SMHR calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 315.1572, trouvée: 315.1564 (–0.8 ppm).

**(±)-2-((2*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-bromopropanoate de méthyle (2.37a,b)**



Le produit **2.37a,b** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.33a,b** à partir d'une solution du mélange **2.75** (43 mg, 0.12 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 1.20 mL) en utilisant l'éther d'énol silylé **2.41** (55  $\mu$ L, 0.30 mmol) et une solution 1 M de SnCl<sub>4</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.16 mL, 0.16 mmol). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des diastéréoisomères-2,3 de 1.4 : 1. Le mélange brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener aux composés **2.37a** et **2.37b** sous forme d'huile jaune clair (0.04 g, rendement combiné de 90%).

**Composé 2.37a**

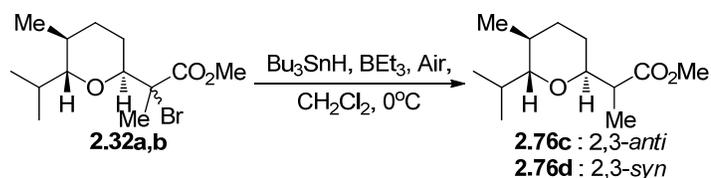
**R<sub>f</sub>** = 0.24 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formule** : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 399.32 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3063, 3029, 2950, 2866, 1742, 1450, 1261, 1098, 738 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.30 (m, 5H), 4.50 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 2.6, 11.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73–3.68 (m, 1H), 3.36 (dd,  $J = 5.0,$

9.3 Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 5.3, 9.3$  Hz, 1H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.75–1.60 (m, 4H), 1.48 (dq,  $J = 4.6, 11.7$  Hz, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6, 138.6, 128.4, 127.6, 127.5, 76.9, 73.9, 73.3, 73.2, 61.9, 53.1, 32.8, 26.1, 25.0, 22.5, 18.6, 14.4 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrO}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 399.1165, trouvée: 399.1159 (–1.6 ppm) et pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NaBrO}_4$  ( $\text{MNa}^+$ ): 421.0985, trouvée: 421.0977 (–1.8 ppm).

### Composé **2.37b**

**Rf** = 0.18 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrO}_4$  ; **MW** : 399.32 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3062, 3026, 2949, 2865, 1738, 1450, 1263, 1110, 1054, 738  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.29 (m, 5H), 4.51 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 2.5, 11.1$  Hz, 1H), 3.82–3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (dd,  $J = 5.0, 9.3$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 5.3, 9.3$  Hz, 1H), 2.34 (ddd,  $J = 5.2, 10.5, 11.8$  Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.76–1.66 (m, 4H), 1.62–1.57 (m, 1H), 1.53–1.44 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2, 138.6, 128.5, 127.6, 127.5, 77.4, 74.3, 73.5, 73.2, 65.5, 53.4, 32.5, 26.4, 26.0, 24.1, 18.5, 14.7 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrO}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 399.1165, trouvée: 399.1173 (2.0 ppm).

### (±)-2-((2*S*,5*S*,6*R*)-6-*Iso*-propyl-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (**2.76c**)



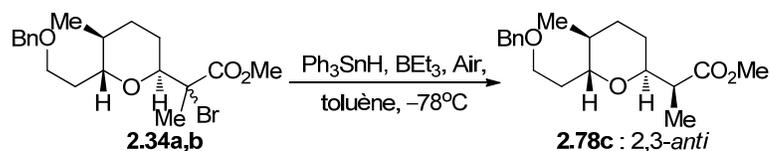
Une solution du mélange de bromures **2.32a,b** (0.10 g, 0.34 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 3.40 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être traitée successivement avec  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (70  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol), une solution 1 M de  $\text{BEt}_3$  dans l'hexane (70  $\mu\text{L}$ , 0.07 mmol) et de l'air (2.00 mL). Des ajouts supplémentaires de  $\text{BEt}_3$  et d'air sont réalisés toutes les 30 min. Après 2.5 h de réaction, la CCM indique que la réaction est terminée (**Rf 2.32a; 2.32b**

= 0.43; 0.56, Hexanes/AcOEt, 90:10). Le mélange réactionnel est parachevé avec l'addition de *p*-DNB et agité pendant 15 min à 0 °C, puis est concentré sous pression réduite jusqu'à une huile orangée. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des diastéréoisomères-2,3 de 2 : 1. Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclairés sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au produit majoritaire **2.76c** (53 mg, 35%) sous forme d'une huile jaune claire, dans un ratio de >20 : 1 des produits 2,3-*anti* (**2.76c**) : 2,3-*syn* (**2.76d**).

#### Composé **2.76c**

**Rf** = 0.25 (Hexanes/AcOEt, 90:10) ; **Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 228.33 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  2955, 2932, 2875, 1740 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.84 (td, *J* = 5.3, 10.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.85 (qd, *J* = 6.9, 9.7 Hz, 1H), 1.99 (qd, *J* = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 1.72–1.54 (m, 4H), 1.36–1.30 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.861 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.858 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.1, 82.2, 73.7, 51.8, 42.7, 30.1, 27.9, 26.5, 24.4, 20.2, 18.4, 16.6, 14.3 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 229.1798, trouvée: 229.1794 (-2.0 ppm) et pour C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>): 251.1618, trouvée: 251.1613 (-1.7 ppm).

#### (±)-(S)-2-((2S,5S,6R)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (**2.78c**)

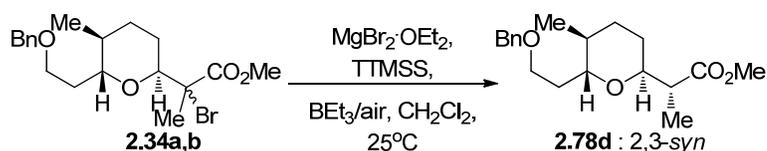


Une solution du mélange de bromures **2.34a,b** (50 mg, 0.12 mmol) dans le toluène (0.1 M, 1.25 mL) est refroidie à -78 °C avant d'être traitée successivement avec Ph<sub>3</sub>SnH (55 mg, 0.16 mmol), une solution 1 M de BEt<sub>3</sub> dans l'hexane (0.05 mL, 0.05 mmol) et de l'air (1.00 mL). Des ajouts supplémentaires de BEt<sub>3</sub> et d'air sont réalisés toutes les 0.5

h. Après 3.5 h de réaction, la CCM indique que la réaction est terminée (**Rf** **2.34a**; **2.34b** = 0.36; 0.41, Hexanes/AcOEt, 80:20). Le mélange réactionnel est alors parachevé avec l'addition de *p*-DNB et agité pendant 15 min à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , puis est concentré sous pression réduite jusqu'à une huile orangée. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 2,3-*anti* (**2.78c**) : 2,3-*syn* (**2.78d**) de 6 : 1. Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclairés sur gel de silice consécutives (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au produit 2,3-*anti* sous forme d'huile jaune clair (28 mg, 70%), dans un ratio de  $>20 : 1$  des produits 2,3-*anti* (**2.78c**) : 2,3-*syn* (**2.78d**). Le produit **2.78c** a été obtenu dans un mélange 6,7-*anti* ; 6,7-*syn* dans un ratio de 10 : 1 en faveur des produits bromés 6,7-*anti* (**2.78c**).

**Rf** = 0.26 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$  ; **MW** : 320.42 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3026, 2950, 2935, 2868, 1738, 1456, 1092, 738  $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 4.54–4.48 (m, 2H), 4.16 (dd,  $J = 3.0, 11.5$  Hz, 1H), 3.77–3.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55–3.47 (m, 2H), 2.17 (ddd,  $J = 5.6, 10.9, 20.6$  Hz, 1H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.74–1.68 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 2H), 1.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6, 138.8, 128.6, 127.84, 127.78, 76.9, 73.3, 73.2, 67.4, 61.7, 53.2, 31.7, 30.8, 25.0, 22.3, 20.0, 18.6 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 321.2060, trouvée: 321.2058 (–0.8 ppm) et pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$  ( $\text{MNa}^+$ ): 343.1885, trouvée: 343.1881 (0.3 ppm).

(±)-(*R*)-2-((2*S*,5*S*,6*R*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (**2.78d**)

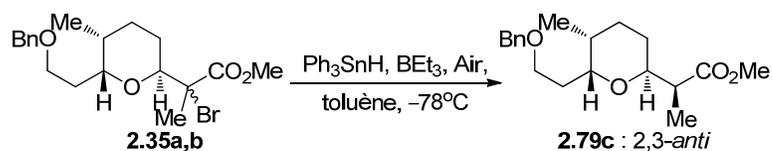


Le mélange de bromures **2.34a,b** (25 mg, 0.06 mmol) est dissous dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 0.63 mL) à t.p. puis  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (0.09 g, 0.31 mmol) est ajouté à la solution. Le

mélange réactionnel est ensuite traité avec une addition successive de TTMSS (41  $\mu\text{L}$ , 0.13 mmol), d'une solution 1 M de  $\text{BEt}_3$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sous atmosphère d'air (25  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol). Des ajouts supplémentaires de  $\text{BEt}_3$  sont ensuite réalisés à toutes les 0.5 h. Après 3.5 h de réaction, le mélange réactionnel est parachevé avec l'addition de *p*-DNB et agité pendant 15 min à t.p. avant l'addition d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le mélange est agité 1 h ou jusqu'à clarification des phases. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a permis de déterminer les ratios des produits 2,3-*anti* (**2.78c**) : 2,3-*syn* (**2.78d**) de  $>20 : 1$  et des produits 6,7-*anti* ; 6,7-*syn* de  $10 : 1$ . Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclair sur gel de silice suivant un gradient de concentration de 10% ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ , 100:0 à 80:20) pour mener au mélange de produits majoritaires 2,3-*syn* sous forme d'huile incolore (14 mg, 70%). Le produit **2.78d** a été obtenu dans un mélange 6,7-*anti* ; 6,7-*syn* dans un ratio de  $10 : 1$  en faveur des produits bromés 6,7-*anti* (**2.78d**).

**Rf** = 0.31 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$  ; **MW** : 320.42 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3062, 3030, 2950, 2932, 2861, 1736, 1455, 1112, 1048, 738  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.37–7.27 (m, 5H), 4.54–4.48 (m, 2H), 3.84 (td,  $J = 4.2, 9.0$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65–3.56 (m, 2H), 3.39–3.34 (m, 1H), 2.92 (qd,  $J = 6.9, 9.6$  Hz, 1H), 1.93 (dtd,  $J = 2.7, 8.5, 15.1$  Hz, 1H), 1.76 (ddd,  $J = 5.4, 10.3, 20.0$  Hz, 1H), 1.72–1.63 (m, 2H), 1.54–1.35 (m, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.9, 138.8, 128.6, 128.0, 127.8, 73.5, 73.3, 73.2, 67.3, 51.9, 41.1, 34.3, 33.3, 27.0, 26.6, 18.4, 14.0 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 321.2060, trouvée: 321.2056 (–1.4 ppm) et pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$  ( $\text{MNa}^+$ ): 343.1885, trouvée: 343.1872 (–2.2 ppm).

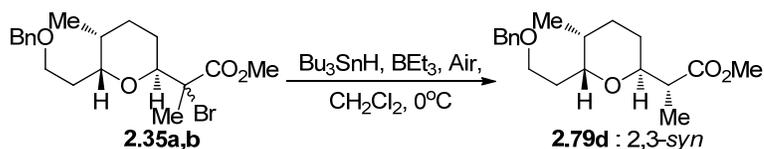
(±)-(*S*)-2-((2*S*,5*R*,6*R*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (**2.79c**)



Le produit **2.79c** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.78c** à partir d'une solution des bromures **2.35a,b** (0.05 g, 0.12 mmol) dans le toluène (0.1 M, 1.20 mL) en utilisant  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  (56 mg, 0.16 mmol), une solution 1 M de  $\text{BEt}_3$  dans l'hexane (48  $\mu\text{L}$ , 0.05 mmol) et de l'air (1.00 mL). L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 2,3-*anti* (**2.79c**) : 2,3-*syn* (**2.79d**) de 15 : 1. Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclairées sur gel de silice consécutives (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 95:5) pour mener au produit majoritaire **2.79c** (80%) dans un ratio de  $>20 : 1$  des produits 2,3-*anti* (**2.79c**) : 2,3-*syn* (**2.79d**).

**Rf** = 0.25 (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$  ; **MW** : 320.42 g/mol **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  3062, 3030, 2950, 2872, 1738, 1089  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.27 (m, 5H), 4.53 (dd,  $J = 12.0, 13.0$  Hz, 2H), 3.96 (ddd,  $J = 3.5, 4.6, 11.8$  Hz, 1H), 3.68–3.58 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (td,  $J = 7.5, 9.1$  Hz, 1H), 2.52 (qd,  $J = 7.0, 8.9$  Hz, 1H), 2.05 (dddd,  $J = 4.6, 7.4, 12.0, 14.1$  Hz, 1H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.76 (ddd,  $J = 3.5, 6.7, 12.8$  Hz, 1H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.53–1.35 (m, 1H), 1.27 (ddt,  $J = 4.1, 10.8, 12.5$  Hz, 1H), 1.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.0, 138.8, 128.4, 127.7, 127.5, 74.3, 73.9, 70.9, 67.4, 51.5, 45.4, 33.1, 28.2, 26.6, 25.3, 17.1, 13.5 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 321.2060, trouvée: 321.2054 (–1.8 ppm).

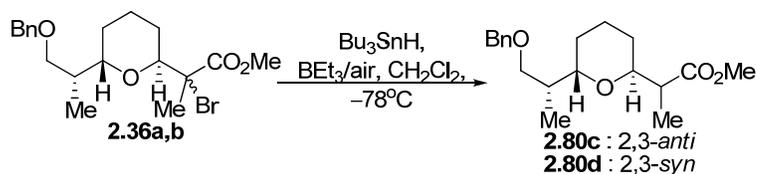
**(±)-(R)-2-((2S,5R,6R)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (2.79d)**



Le produit **2.79d** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.76c,d** à partir d'une solution des bromures **2.35a,b** (80 mg, 0.25 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 2.50 mL) en utilisant Bu<sub>3</sub>SnH (87 µL, 0.32 mmol), une solution 1 M de BEt<sub>3</sub> dans l'hexane (50 µL, 0.05 mmol) et de l'air (3.00 mL). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 2,3-*anti* (**2.79c**) : 2,3-*syn* (**2.79d**) de 1.1 : 1. Le mélange brut est purifié par deux chromatographies éclairées sur gel de silice consécutives (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au produit **2.79d** sous forme d'huile jaune clair (20 mg, 25%) dans un ratio de 1 : >20 des produits 2,3-*anti* (**2.79c**) : 2,3-*syn* (**2.79d**) et d'un mélange de produit **2.79c** : **2.79d** sous forme d'huile jaune clair (44 mg, 55%).

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 320.42 g/mol **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3062, 3030, 2951, 2873, 1737, 1455, 1093 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.28 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.93 (ddd, *J* = 3.8, 4.2, 11.6 Hz, 1H), 3.69–1.65 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62–3.54 (m, 2H), 2.55 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.04 (dddd, *J* = 4.9, 6.9, 11.8, 14.0 Hz, 1H), 1.93–1.86 (m, 1H), 1.66–1.60 (m, 3H), 1.45–1.27 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.6, 138.8, 128.6, 128.0, 127.8, 74.0, 73.5, 70.4, 67.6, 51.8, 44.8, 33.2, 28.8, 26.9, 26.0, 16.9, 13.5 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 321.2060, trouvée: 321.2057 (-1.1 ppm).

**(±)-2-((2*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (**2.80c,d**)**



Une solution du mélange de bromures **2.36a,b** (0.14 g, 0.35 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 3.50 mL) est refroidie à -78 °C avant d'être successivement traitée avec Bu<sub>3</sub>SnH

(0.124 mL, 0.46 mmol), une solution 1 M de  $\text{BEt}_3$  dans l'hexane (0.07 mL, 0.07 mmol) et de l'air (1.00 mL). Des ajouts supplémentaires de  $\text{BEt}_3$  et d'air sont réalisés toutes les 0.5 h. Après 1.5 h de réaction, la CCM indique que la réaction est terminée (**Rf** **2.36a**; **2.36b** = 0.27; 0.35, Hexanes/AcOEt, 80:20). Le mélange réactionnel est alors parachevé avec l'addition de *p*-DNB, agité pendant 15 min à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  puis concentré sous pression réduite jusqu'à une huile orangée. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 2,3-*anti* (**2.80c**) : 2,3-*syn* (**2.80d**) de 1 : 1. Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclairés sur gel de silice consécutives (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener aux produits **2.80c** (41 mg, 37%) et **2.80d** (38 mg, 34%), et au mélange **2.80c** : **2.80d** sous forme d'huile incolore (15 mg, 14%).

#### Composé **2.80c**

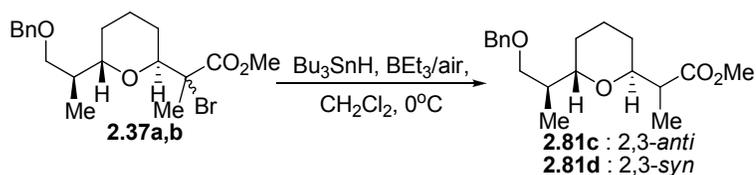
**Rf** = 0.33 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$  ; **MW** : 320.42 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3056, 3030, 2945, 2862, 1738, 1455, 1106, 1039, 738  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 4.55–4.49 (m, 2H), 3.83 (ddd,  $J = 4.2, 6.8, 10.3$  Hz, 1H), 3.69–3.57 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.24 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.77 (qd,  $J = 6.9, 9.7$  Hz, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.74–1.58 (m, 4H), 1.53–1.48 (m, 1H), 1.45–1.39 (m, 1H), 1.09 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.1, 139.2, 128.5, 127.7, 127.5, 73.9, 73.7, 73.3, 72.7, 51.7, 43.3, 35.3, 27.1, 27.0, 18.4, 14.4, 14.1 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 321.2060, trouvée: 321.2056 (–1.4 ppm).

#### Composé **2.80d**

**Rf** = 0.40 (Hexanes/AcOEt, 80:20); **Formula** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$  ; **MW** : 320.42 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3062, 3026, 2941, 2855, 1737, 1455, 1109, 1038, 737  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.30 (m, 5H), 4.54–4.49 (m, 2H), 3.85–3.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (dd,  $J = 3.9, 9.0$  Hz, 1H), 3.50–3.45 (m, 1H), 3.41 (dd,  $J = 6.9, 8.8$  Hz, 1H), 2.85 (qd,  $J = 6.9, 9.2$  Hz, 1H), 2.09–2.01 (m, 1H), 1.69–1.61 (m, 4H), 1.49–1.36 (m, 2H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.9, 139.0, 128.5, 127.8, 127.6, 73.3, 73.2, 72.7, 72.4, 51.8, 42.0, 36.3, 28.2, 27.4, 18.7, 14.3, 14.0 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 321.2060, trouvée: 321.2054 (-1.8 ppm).

**(±)-2-((2*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (2.81c,d)**



Les produits **2.81c,d** ont été préparés selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.76c,d** à partir d'une solution des bromures **2.37a,b** (0.12 g, 0.38 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 3.80 mL) en utilisant Bu<sub>3</sub>SnH (0.13 mL, 0.49 mmol), une solution 1 M de BEt<sub>3</sub> dans l'hexane (0.15 mL, 0.15 mmol) et de l'air (2.00 mL). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 2,3-*anti* (**2.81c**) : 2,3-*syn* (**2.81d**) de 2 : 1. Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclaircies sur gel de silice consécutives (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener aux produits **2.81c** (46 mg, 38%) et **2.81d** (35 mg, 29%) sous forme d'huile jaune clair et, au mélange de **2.81c** : **2.81d** sous forme d'huile jaune clair (21 mg, 17%).

**Composé 2.81c**

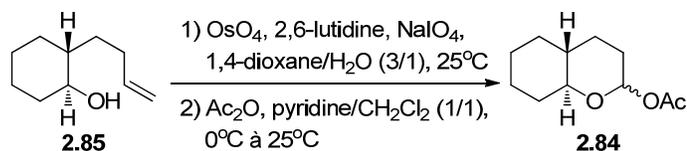
**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Hexanes/AcOEt, 70:30) ; **Formula** : C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 320.42 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  3063, 3029, 2944, 2935, 2864, 1738, 1455, 1108, 1039, 737 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.29 (m, 5H), 4.52 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.86–3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (dt, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.86 (qd, *J* = 6.9, 10.0 Hz, 1H), 2.04–1.96 (m, 1H), 1.73–1.43 (m, 6H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.0, 138.8, 128.4, 127.59, 127.55, 74.0,

73.7, 73.4, 73.2, 51.6, 42.6, 36.1, 27.7, 26.6, 18.6, 14.1, 13.5 ppm ; **SMHR** calculée pour  $C_{19}H_{29}O_4$  ( $MH^+$ ): 321.2060, trouvée: 321.2066 (1.8 ppm).

### Composé **2.81d**

**Rf** = 0.54 (Hexanes/AcOEt, 70:30) ; **Formula** :  $C_{19}H_{28}O_4$  ; **MW** : 320.42 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{max}$  3062, 3030, 2963, 2938, 2861, 1736, 1454, 1039, 737  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  RMN** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38–7.30 (m, 5H), 4.52 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.86–3.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (ddd,  $J = 3.4, 6.7, 9.5$  Hz, 1H), 3.46 (dd, 6.2, 9.1 Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 5.7, 9.1$  Hz, 1H), 2.95 (qd,  $J = 6.9, 9.6$  Hz, 1H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.70–1.63 (m, 3H), 1.55–1.47 (m, 2H), 1.44–1.36 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  176.0, 138.8, 128.6, 127.82, 127.75, 73.6, 73.4, 73.1, 71.8, 51.8, 41.3, 37.0, 28.13, 28.08, 19.0, 14.1, 13.0 ppm ; **SMHR** calculée pour  $C_{19}H_{29}O_4$  ( $MH^+$ ): 321.2060, trouvée: 321.2066 (1.6 ppm) et pour  $C_{19}H_{28}NaO_4$  ( $MNa^+$ ): 343.1880, trouvée: 343.1885 (1.5 ppm).

### Acétate de ( $\pm$ )-(4a*R*,8a*S*)-Octahydro-2H-chromèn-2-yle (**2.84**)

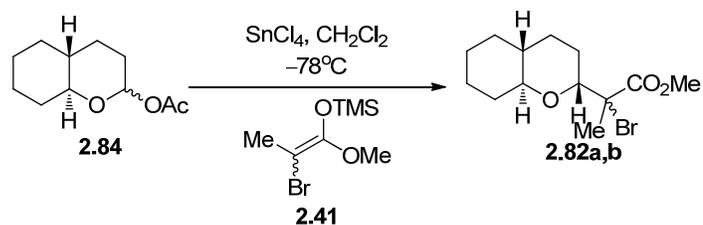


Une solution de l'alcool **2.85**<sup>88</sup> (1.00 g, 6.48 mmol) dans un mélange (0.1 M) 3 : 1 de 1,4-dioxane (49.0 mL) et  $H_2O$  (16.0 mL) à t.p. est traitée successivement avec la 2,6-lutidine (1.50 mL, 13.0 mmol),  $OsO_4$  (0.40 mL, 0.06 mmol) et  $NaIO_4$  (5.56 g, 25.9 mmol) avant d'être agitée pendant 1.25 h à t.p. Le mélange est ensuite filtré sur Célite® et lavé avec  $Et_2O$  avant d'être traité par une solution saturée de  $Na_2S_2O_3$ . Le mélange réactionnel est agité pendant 18 h à t.p. puis la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $Et_2O$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $MgSO_4$  anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore.

Le produit brut (0.38 g, 3.23 mmol) est dissous dans un mélange (0.1 M) 1 : 1 de pyridine (4.30 mL) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.3 mL) à t.p. puis la solution est refroidie à 0 °C. Le mélange réactionnel est ensuite traité avec Ac<sub>2</sub>O (0.81 mL, 6.46 mmol) et agité pendant 2 h à 0°C avant d'être réchauffé jusqu'à t.p. Le mélange réactionnel est agité 18 h à t.p. puis concentré. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits *cis* : *trans* de 3 : 1 qui n'a pas pu être séparé par chromatographie éclair sur gel de silice en suivant un gradient de concentration de 5% (Hexanes/AcOEt, 95:5 à 85:15). Un mélange de lactols protégés *cis* : *trans* sous forme d'huile incolore (0.16 g, 33 % sur 2 étapes) dans un ratio 3 : 1 a été obtenu.

**Rf** = 0.40 (Hexanes /AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 199.26 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  2932, 2860, 1749 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.16 (s, 1H<sub>b</sub>), 5.69 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.46 (dt, *J* = 4.1, 10.3 Hz, 1H<sub>b</sub>), 3.15 (dt, *J* = 4.1, 10.3 Hz, 1H<sub>a</sub>), 2.12 (s, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 1.95 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.84 (m, 3H<sub>a</sub>+4H<sub>b</sub>), 1.63 (m, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 1.35 (m, 5H<sub>a</sub>+5H<sub>b</sub>), 1.07 (m, 1H<sub>b</sub>), 0.97 (m, 1H<sub>a</sub>) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.1<sub>b</sub>, 169.6<sub>a</sub>, 95.0<sub>a</sub>, 92.7<sub>b</sub>, 80.8<sub>a</sub>, 75.6<sub>b</sub>, 41.4<sub>b</sub>, 40.9<sub>a</sub>, 32.34<sub>b</sub>, 32.26<sub>a</sub>, 31.9<sub>b</sub>, 31.2<sub>a</sub>, 30.9<sub>a</sub>, 29.6<sub>b</sub>, 29.3<sub>a</sub>, 25.9<sub>b</sub>, 25.8<sub>a</sub>, 25.2<sub>b</sub>, 25.0<sub>b</sub>, 24.8<sub>a</sub>, 21.52<sub>b</sub>, 21.48<sub>a</sub> ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>): 301.1416, trouvée: 221.1140 (-3.7 ppm).

**(±)-2-Bromo-2-((2*R*,4*aR*,8*aS*)-octahydro-2*H*-chromèn-2-yl)propanoate de méthyle (2.82a,b)**



Le produit **2.82a,b** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.33a,b** à partir d'une solution des produits **2.84** (0.16 g, 0.81 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 8.10 mL) en utilisant l'éther d'énol silylé **2.41** (0.38 mL,

2.02 mmol) et une solution 1 M de SnCl<sub>4</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.05 mL, 1.05 mmol). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des diastéréoisomères-2,3 de 1.2 : 1. Le produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener à aux composés **2,82a** et **2,82b** sous forme d'huiles jaune clair (0.20 g, rendement combiné de 80%).

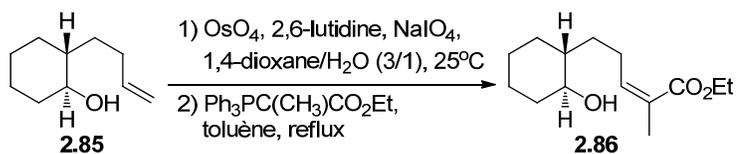
#### Composé **2.82a**

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>Br ; **MW** : 305.21 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2930, 2860, 1744, 1251, 1104 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.41 (dd, *J* = 5.5, 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (dt, *J* = 4.1, 10.2 Hz, 1H), 2.06–1.94 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.81–1.67 (m, 4H), 1.63–1.58 (m, 1H), 1.44–1.33 (m, 2H), 1.28–1.10 (m, 3H), 1.00–0.91 (m, 1H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.7, 76.6, 75.8, 63.6, 53.3, 38.8, 33.2, 32.6, 26.2, 26.0, 25.0, 24.5, 22.1 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Br (MH<sup>+</sup>): 305.0747, trouvée: 305.0723 (–1.0 ppm).

#### Composé **2.82b**

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>Br ; **MW** : 305.21 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  2930, 2860, 1738, 1448, 1264, 1101, 1060 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.21 (dd, *J* = 5.3, 7.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (dt, *J* = 3.9, 10.1 Hz, 1H), 2.06–1.98 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.91–1.87 (m, 1H), 1.83–1.60 (m, 5H), 1.48–1.38 (m, 2H), 1.32–1.16 (m, 3H), 1.01–0.92 (m, 1H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.6, 76.9, 76.0, 66.5, 53.4, 38.8, 33.2, 32.7, 26.3, 26.0, 25.9, 25.0, 23.4 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Br (MH<sup>+</sup>): 305.0747, trouvée: 305.0743 (–1.3 ppm).

#### (±)-(Z)-5-((1*R*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl)-2-méthylpent-2-énoate d'éthyle (**2.86**)

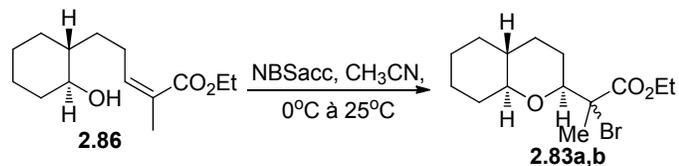


Une solution de l'alcool **2.85**<sup>88</sup> (0.10 g, 0.65 mmol) dans un mélange (0.1 M) 3 : 1 de 1,4-dioxane (4.86 ml) et H<sub>2</sub>O (1.62 mL) à t.p. est traitée successivement avec la 2,6-lutidine (0.15 mL, 1.30 mmol), OsO<sub>4</sub> (16 µL, 0.06 mmol) et NaIO<sub>4</sub> (0.556 g, 2.59 mmol) avant d'être agitée pendant 1.5 h à t.p. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et lavé avec Et<sub>2</sub>O avant d'être traité avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 h à t.p.; ensuite la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore.

Une solution du produit brut (0.65 mmol) dans le toluène (0.1 M, 6.50 mL) à t.p. est traitée avec le phosphorane solide (0.352 g, 0.97 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 18 h. Par la suite, la solution est refroidie et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 90:10) pour mener à un mélange *Z* : *E* inséparable de l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.86** sous forme d'huile jaune clair (0.125 g, 80 % sur 2 étapes) dans un ratio de 10 : 1.

**Rf** = 0.11 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 240.34 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3443, 2980, 2930, 2858, 1709, 1272, 746 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.78 (td, *J* = 0.9, 7.4 Hz, 1H<sub>a</sub>), 5.99 (td, *J* = 0.9, 7.7 Hz, 1H<sub>b</sub>), 4.21 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H<sub>b</sub>), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H<sub>a</sub>), 3.30–3.20 (m, 1H<sub>a</sub>+1H<sub>b</sub>), 2.63–2.55 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.41–2.34 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.33–2.25 (m, 1H<sub>a</sub>), 2.16 (dt, *J* = 7.6, 15.1 Hz, 1H<sub>a</sub>), 1.99–1.90 (m, 2H<sub>a</sub>), 1.90 (s, 3H<sub>b</sub>), 1.89–1.86 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.85 (s, 3H<sub>a</sub>), 1.79–1.61 (m, 2H<sub>a</sub>), 1.34–1.36 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H<sub>a</sub>), 1.29–1.15 (m, 5H<sub>a</sub>), 0.95 (ddd, *J* = 3.5, 13.2, 15.9 Hz, 1H<sub>a</sub>) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.5<sub>a</sub>, 168.4<sub>b</sub>, 143.8<sub>b</sub>, 142.8<sub>a</sub>, 127.8<sub>a</sub>, 127.3<sub>b</sub>, 74.8<sub>a</sub>, 74.5<sub>b</sub>, 60.6<sub>a</sub>, 60.3<sub>b</sub>, 45.04<sub>b</sub>, 45.00<sub>a</sub>, 36.1<sub>a</sub>, 35.8<sub>b</sub>, 32.1<sub>b</sub>, 31.4<sub>a</sub>, 30.4<sub>b</sub>, 30.3<sub>a</sub>, 26.7<sub>b</sub>, 26.1<sub>a</sub>, 25.8<sub>b</sub>, 25.7<sub>a</sub>, 25.2<sub>b</sub>, 25.1<sub>a</sub>, 20.8<sub>b</sub>, 14.5<sub>a</sub>, 12.5<sub>a</sub> ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 241.1798, trouvée: 241.1803 (1.8 ppm) et pour C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>): 263.1618, trouvée: 263.1623 (2.1 ppm).

**(±)-2-Bromo-2-((2*S*,4*aR*,8*aS*)-octahydro-2*H*-chromèn-2-yl)propanoate d'éthyle (2.83a,b)**



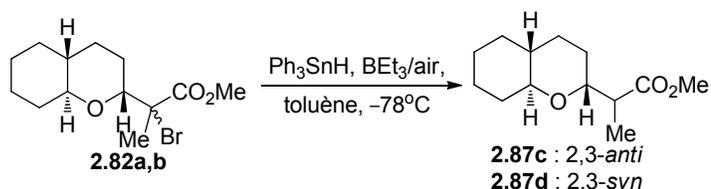
Une solution de l'alcool **2.86** (0.13 g, 0.56 mmol) dans le MeCN (0.1 M, 6.00 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être traitée avec NBSacc (0.294 g, 1.12 mmol) et agitée pendant 18 h à t.p. Le mélange réactionnel est alors parachévé avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des bromures **2.83a** : **2.83b** de 13 : 1. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au mélange inséparable de bromures **2.83a** : **2.83b** sous forme d'huile incolore (0.107 g, 60%) dans un ratio de 13 :1.

**Composé 2.83a,b**

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formule** : C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>3</sub> ; **MW** : 319.23 g/mol ; **IR** (film) ν<sub>max</sub> 2932, 2859, 1741, 1449, 1260, 1099, 1072, 1028 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.32 (qd, *J* = 7.1, 10.7 Hz, 1H<sub>a</sub>), 4.28–4.25 (m, 2H<sub>b</sub>), 4.21 (qd, *J* = 7.1, 10.7 Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.98 (dd, *J* = 1.7, 11.4 Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.80 (dd, *J* = 1.8, 11.2 Hz, 1H<sub>b</sub>), 3.02 (dt, *J* = 4.2, 10.1 Hz, 1H<sub>b</sub>), 2.96 (dt, *J* = 3.9, 10.0 Hz, 1H<sub>a</sub>), 2.10–2.05 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.86–1.84 (m, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 1.84–1.80 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.78–1.73 (m, 2H<sub>a</sub>), 1.66–1.60 (m, 2H<sub>a</sub>), 1.47 (ddd, *J* = 3.9, 12.7, 24.4 Hz, 1H<sub>a</sub>), 1.33–1.28 (m, 3H<sub>a</sub>+3H<sub>b</sub>), 1.28–1.08 (m, 5H<sub>a</sub>+5H<sub>b</sub>), 1.01–0.91 (m, 1H<sub>a</sub>) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1<sub>a</sub>, 170.6<sub>b</sub>, 83.0<sub>a</sub>, 82.9<sub>b</sub>, 81.9<sub>b</sub>, 81.3<sub>a</sub>, 76.6<sub>b</sub>, 62.3<sub>b</sub>, 62.0<sub>a</sub>, 60.9<sub>a</sub>, 42.0<sub>a</sub>, 41.8<sub>b</sub>, 32.60<sub>a</sub>, 32.58<sub>b</sub>, 31.65<sub>a</sub>, 31.64<sub>b</sub>, 30.8<sub>a</sub>, 30.6<sub>b</sub>, 27.3<sub>b</sub>, 25.97<sub>a</sub>, 25.96<sub>b</sub>, 25.8<sub>a</sub>, 25.2<sub>a</sub>, 23.8<sub>b</sub>, 22.3<sub>a</sub>, 22.2<sub>b</sub>, 14.23<sub>a</sub>,

14.19<sub>b</sub> ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>BrO<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 319.0903, trouvée: 319.0901 (–0.9 ppm) et pour C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NaBrO<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>): 341.0728, trouvée: 341.0720 (–0.9 ppm).

**(±)-2-((2*R*,4*aR*,8*aS*)-Octahydro-2H-chromèn-2-yl)propanoate de méthyle (2.87c,d)**



Les produits **2.87c,d** ont été préparés selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.78c** à partir d'une solution des bromures **2.82a,b** (50 mg, 0.16 mmol) dans le toluène (0.1 M, 1.60 mL) en utilisant Ph<sub>3</sub>SnH (75 mg, 0.21 mmol), une solution 1 M de BEt<sub>3</sub> dans l'hexane 70 µL, 0.07 mmol) et de l'air (1.00 mL). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 2,3-*anti* (**2.87c**) : 2,3-*syn* (**2.87d**) de 2 : 1. Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclaircies sur gel de silice consécutives (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener aux produits **2.87c** (18 mg, 49%) et **2.87d** sous forme d'huile incolore dans un ratio de >20 : 1 des produits 2,3-*anti* (**2.87c**) : 2,3-*syn* (**2.87d**) (10 mg, 27%) et au sous forme d'huiles incolores.

**Composé 2.87c**

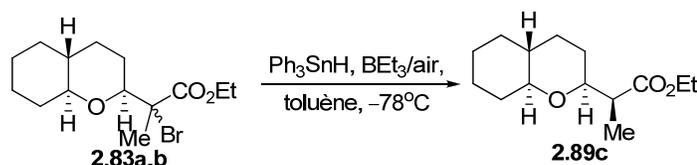
**R<sub>f</sub>** = 0.33 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 226.31 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$  2929, 2859, 1741, 1436, 1357, 1109 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.96 (dd, *J* = 5.7, 11.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (dt, *J* = 4.0, 10.1 Hz, 1H), 3.19 (qd, *J* = 6.8, 11.1 Hz, 1H), 1.85 (tt, *J* = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 1.79–1.68 (m, 3H), 1.67–1.57 (m, 2H), 1.55–1.50 (m, 1H), 1.33 (tdd, *J* = 3.3, 12.6, 25.5 Hz, 1H), 1.27–1.16 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (ddd, *J* = 3.4, 12.7, 24.3 Hz, 1H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.9, 76.1, 75.0, 51.8, 42.3, 39.9, 33.0, 32.0, 26.1, 25.8, 25.7, 25.3, 14.8

ppm; **SMHR** calculée pour  $C_{13}H_{23}O_3$  ( $MH^+$ ): 227.1642, trouvée: 227.1637 (-1.9 ppm) et pour  $C_{13}H_{22}NaO_3$  ( $MNa^+$ ): 249.1461, trouvée: 249.1458 (-1.2 ppm).

#### Composé **2.87d**

**Rf** = 0.42 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $C_{13}H_{22}O_3$  ; **MW** : 226.31 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{max}$  2930, 2860, 1737, 1456, 1108, 1046  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  RMN** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.93 (dd,  $J = 5.7, 11.0$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.16 (qd,  $J = 6.8, 11.0$  Hz, 1H), 2.99 (dt,  $J = 3.4, 9.8$  Hz, 1H), 1.90 (tt,  $J = 5.3, 13.8$  Hz, 1H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.68–1.58 (m, 2H), 1.56–1.48 (m, 2H), 1.39–1.18 (m, 6H), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.99 (dq,  $J = 3.4, 12.6$  Hz, 1H) ppm ;  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  176.1, 74.7, 74.4, 51.9, 42.3, 39.2, 33.0, 32.0, 28.0, 26.2, 26.0, 25.4, 14.7 ppm ; **SMHR** calculée pour  $C_{13}H_{23}O_3$  ( $MH^+$ ): 227.1642, trouvée: 227.1638 (-1.6 ppm) et pour  $C_{13}H_{22}NaO_3$  ( $MNa^+$ ): 249.1461, trouvée: 249.1459 (-0.9 ppm).

#### (±)-**(S)**-2-((**2S,4aR,8aS**)-Octahydro-2H-chromèn-2-yl)propanoate d'éthyle (**2.89c**)

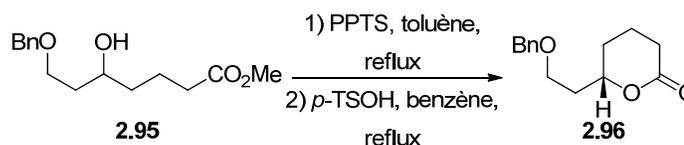


Le produit **2.89c** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.78c** à partir d'une solution des bromures **2.83a,b** (15 mg, 0.05 mmol) dans le toluène (0.1 M, 0.50 mL) en utilisant  $Ph_3SnH$  (23 mg, 0.06 mmol), une solution 1 M de  $BEt_3$  dans l'hexane (20  $\mu L$ , 0.02 mmol) et de l'air (0.05 mL). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1H$  du brut réactionnel. Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclairés sur gel de silice consécutives (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au produit majoritaire **2.89c** (9 mg, 72%).

**Rf** = 0.39 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** :  $C_{14}H_{24}O_3$  ; **MW** : 240.34 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{max}$  2930, 2856, 1737, 1106, 1084  $cm^{-1}$  ;  **$^1H$  RMN** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$

4.22–4.11 (m, 2H), 3.53 (ddd,  $J = 1.9, 8.5, 10.8$  Hz, 1H), 2.93 (dt,  $J = 4.1, 10.1$  Hz, 1H), 2.53 (qd,  $J = 7.1, 8.2$  Hz, 1H), 1.84–1.79 (m, 1H), 1.78–1.69 (m, 3H), 1.65–1.58 (m, 2H), 1.53–1.14 (m, 6H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99–0.90 (m, 1H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.7, 82.3, 79.7, 60.4, 45.9, 41.8, 32.6, 31.9, 30.9, 28.9, 26.0, 25.2, 14.5, 13.2 ppm ; SMHR calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ ): 241.1798, trouvée: 241.1792 (–2.4 ppm) et pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$  ( $\text{MNa}^+$ ): 263.1618, trouvée: 263.1609 (–3.2 ppm).

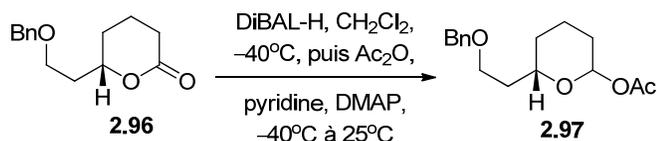
**(±)-(S)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)tétrahydro-2H-pyran-2-one (2.96)**



Une solution de l'ester saturé **2.95**<sup>87</sup> (1.41 g, 5.29 mmol) est dissous dans le benzène (0.1 M, 53.0 mL) à t.p. Par la suite, la solution est traitée avec *p*-TSOH (0.55 g, 2.65 mmol) avant d'être agitée à reflux pendant 1 h puis refroidie et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice suivant un gradient de concentration de 10% (Hexanes/AcOEt, 90:10 à 70:30) pour mener à la lactone **2.96** sous forme d'huile jaune (0.547 g, 94%).

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (Hexanes/AcOEt, 70:30) ; **Formula** :  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$  ; **MW** : 234.29 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  2946, 2861, 1731, 1239, 1104, 1073  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.29 (m, 5H), 4.56–4.50 (m, 2H), 4.53 (q,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 3.71 (ddd,  $J = 5.0, 8.3, 9.3$  Hz, 1H), 3.63 (td,  $J = 5.4, 9.5$  Hz, 1H), 2.64–2.58 (m, 1H), 2.47 (ddd,  $J = 7.0, 8.4, 17.5$  Hz, 1H), 2.02–1.83 (m, 5H), 1.62–1.53 (m, 1H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1, 138.5, 128.7, 127.94, 127.92, 77.8, 73.4, 66.1, 36.3, 29.6, 28.2, 18.7 ppm ; SMHR calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ ): 235.1329, trouvée: 235.1325 (–1.7 ppm).

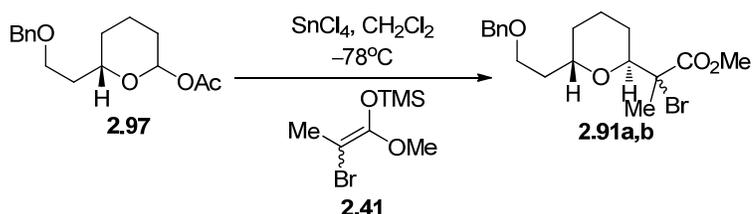
**Acétate de (±)-(S)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)tétrahydro-2H-pyran-2-yle (2.97)**



Le produit **2.97** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.53** à partir d'une solution de la lactone **2.96** (0.50 g, 2.13 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 21.0 mL) en utilisant une solution 1 M de DIBAL-H dans le toluène (2.56 mL, 2.56 mmol), Ac<sub>2</sub>O (1.01 mL, 10.7 mmol), DMAP (0.31 g, 2.56 mmol) et de la pyridine (0.69 mL, 8.54 mmol). Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au lactol protégé **2.97** sous forme d'huile jaune (0.66 g, 95%).

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 278.34 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3063, 3030, 2945, 2863, 1751, 1234, 1038 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.29 (m, 5H), 5.67 (dd, *J* = 2.3, 9.7 Hz, 1H), 4.55–4.49 (m, 2H), 3.74 (dddd, *J* = 1.9, 4.3, 7.9, 10.6 Hz, 1H), 3.64–3.56 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.93–1.86 (m, 2H), 1.84–1.78 (m, 2H), 1.66–1.57 (m, 2H), 1.52–1.44 (m, 1H), 1.31–1.22 (m, 1H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 138.8, 128.6, 127.9, 127.8, 95.2, 74.5, 73.3, 66.8, 36.3, 30.6, 30.2, 21.9, 21.5 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 301.1416, trouvée: 301.1419 (2.8 ppm).

**(±)-2-((2*S*,6*S*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-bromopropanoate de méthyle (2.91a,b)**



Le produit **2.91a,b** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.33a,b** à partir d'une solution du produit **2.97** (0.54 g, 1.93 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 20.0 mL) en utilisant l'éther d'énol silylé **2.41** (1.02 mL, 4.82 mmol) et une solution 1 M de SnCl<sub>4</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.51 mL, 2.51 mmol). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des diastéréoisomères-2,3 de 1.3 : 1. Le produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener aux composés **2.91a** et **2.91b** sous forme d'huiles incolores (0.67 g, rendement combiné de 90%).

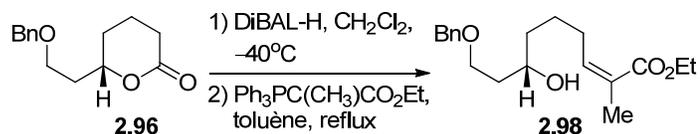
#### Composé **2.91a**

**Rf** = 0.54 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 385.29 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3062, 3029, 3001, 2945, 2851, 1742, 1263, 1097 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.29 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 4.17–4.14 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 2.2, 11.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54–3.47 (m, 2H), 2.19 (tdd, *J* = 5.7, 9.7, 14.9 Hz, 1H), 2.06–2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.80–1.64 (m, 4H), 1.48–1.37 (m, 2H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.6, 138.7, 128.6, 127.8, 73.32, 73.28, 71.4, 67.4, 61.5, 53.1, 30.7, 28.6, 25.4, 22.3, 18.7 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 385.1009, trouvée: 385.1005 (–0.9 ppm).

#### Composé **2.91b**

**Rf** = 0.46 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 385.29 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3062, 3031, 2946, 2866, 1738, 1267, 1112, 1053 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.27 (m, 5H), 4.57–4.51 (m, 2H), 4.27 (td, *J* = 4.8, 9.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 2.1, 11.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66–3.63 (m, 2H), 2.32–2.24 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.73–1.64 (m, 3H), 1.64–1.52 (m, 1H), 1.49–1.38 (m, 2H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.1, 138.8, 128.6, 127.9, 127.8, 73.9, 73.4, 71.2, 67.5, 65.3, 53.4, 30.5, 28.4, 26.8, 23.9, 18.6 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 385.1009, trouvée: 385.1003 (–1.6 ppm).

(±)-(S,Z)-9-(Benzyloxy)-7-hydroxy-2-méthylnon-2-énoate d'éthyle (**2.98**)

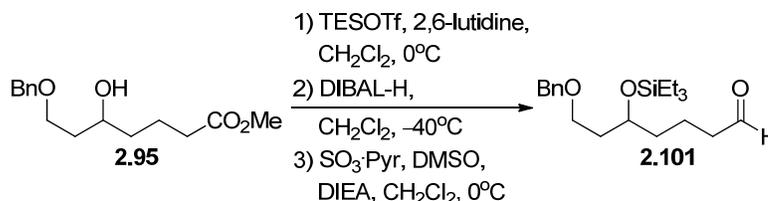


Une solution de la lactone **2.96** (0.10 g, 0.43 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 4.30 mL) est refroidie à  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  avant d'être traitée avec une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (0.51 mL, 0.51 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h avant d'être parachevé avec MeOH (5 mL), puis avec une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (Sel de Rochelle). Le mélange est agité 1 h à température ambiante ou jusqu'à clarification des phases. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification. Une solution du lactol brut (0.43 mmol) dans le toluène (4.30 mL) à t.p. est traitée avec le phosphorane solide (0.23 g, 0.64 mmol) avant d'être chauffée à reflux pendant 18 h. Par la suite, la solution est refroidie et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice suivant un gradient de concentration de 10% (Hexanes/AcOEt, 80:20 à 60:40) pour mener au produit **2.98** sous forme d'huile jaune (0.10 g, 73% sur 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (Hexanes/AcOEt, 60:40) ; **Formula** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$  ; **MW** : 320.42 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  3493, 3030, 2937, 2863, 1707, 1261, 1097  $\text{cm}^{-1}$  ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.29 (m, 5H), 6.77 (dt,  $J = 1.3, 7.4$  Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.86–3.81 (m, 1H), 3.75 (td,  $J = 5.1, J = 10.0$  Hz, 1H), 3.69–3.65 (m, 1H), 2.89 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 2.21 (dd,  $J = 6.8, 13.6$  Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.68–1.58 (m, 1H), 1.55–1.45 (m, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 142.2, 138.2, 128.7, 128.2, 127.9, 127.8, 73.5, 71.2, 69.3,

60.6, 37.2, 36.7, 28.8, 24.9, 14.5, 12.6 ppm ; **SMHR** calculée pour  $C_{19}H_{29}O_4$  ( $MH^+$ ): 321.2060, trouvée: 321.2052 (-2.5 ppm).

**(±)-7-(Benzyloxy)-5-(triéthylsilyloxy)heptanal (2.101)**



Une solution de l'alcool **2.95**<sup>87</sup> (1.50 g, 5.63 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 56.0 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être successivement traitée avec la 2,6-lutidine (1.00 mL, 6.75 mmol) puis TESOTf (1.40 mL, 6.19 mmol) au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 1.5 h à 0 °C avant d'être parachevé avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

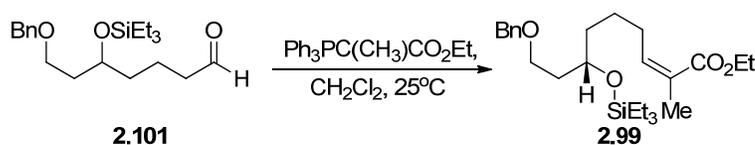
Une solution du produit brut (5.63 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 56.0 mL) est refroidie à -40 °C avant d'être traitée avec une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (16.9 mL, 16.9 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 1.5 h avant d'être parachevé avec MeOH (5 mL), puis avec une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (Sel de Rochelle). Le mélange est agité 1 h à température ambiante ou jusqu'à clarification des phases. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Une solution de l'alcool primaire brut (5.63 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 56.0 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être successivement traitée avec DMSO (2.80 mL, 39.4 mmol), la DIEA (4.90 mL, 28.2 mmol) et le complexe  $\text{SO}_3\cdot\text{Pyr}$  (2.69 g, 16.9 mmol). Le

mélange réactionnel est agité pendant 0.25 h à 0 °C, suivi d'une neutralisation avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont lavées (3x) avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice suivant un gradient de concentration de 5% (Hexanes/AcOEt, 95:5 à 85:15) pour mener au produit **2.101** sous forme d'huile incolore (1.10 g, 51% sur 3 étapes).

**Rf** = 0.50 (Hexanes/AcOEt, 60:40) ; **Formula** : C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si ; **MW** : 350.57 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3064, 3031, 2953, 2913, 2876, 1726, 1101, 738 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.76 (s, 1H), 7.38–7.29 (m, 5H), 4.54–4.47 (m, 2H), 3.92–3.87 (m, 1H), 3.59–3.51 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.80–1.76 (m, 2H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.54–1.43 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.61 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.8, 138.7, 128.6, 127.9, 127.8, 73.2, 69.3, 67.2, 44.2, 37.2, 37.1, 18.0, 7.2, 5.2 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub><sup>28</sup>Si (M-H)<sup>+</sup>: 349.3193, trouvée: 349.2199 (1.6 ppm).

**(±)-(Z)-9-(Benzyloxy)-2-méthyl-7-(triethylsilyloxy)non-2-énoate d'éthyle (2.99)**

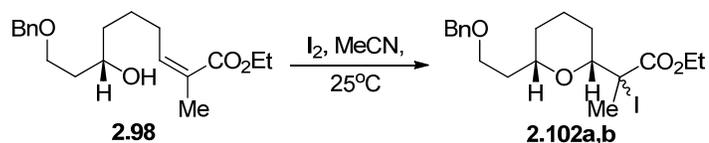


Une solution de l'aldéhyde **1.101** (0.20 g, 0.57 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 5.70 mL) à t.p. est traitée avec le phosphorane solide (0.31 g, 0.86 mmol) avant d'être agitée pendant 18 h à t.p. Par la suite, les solvants sont évaporés et le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 90:10) pour mener au produit **2.99** sous forme d'huile jaune clair (0.205 g, 83%).

**Rf** = 0.49 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 434.68 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3062, 3030, 2952, 2875, 1710, 1259, 1098, 738 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.29 (m, 5H), 6.76 (dt,  $J = 1.2, 7.4$  Hz, 1H), 4.50 (q,  $J = 11.9$  Hz, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.87 (dd,  $J = 5.0, 6.4$  Hz, 1H), 3.59–3.52 (m, 2H), 2.20–2.15 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.81–1.71 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.60 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H) ppm ; <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.4, 142.2, 138.8, 128.6, 128.2, 127.9, 127.7, 73.2, 69.5, 67.3, 60.6, 37.5, 37.3, 29.0, 24.4, 14.5, 12.6, 7.2, 5.3 ppm ; SMHR calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>-TES): 321.2060, trouvée: 321.2058 (−0.8 ppm) et pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>-TES): 343.1880, trouvée: 343.1877 (−0.8 ppm).

**(±)-2-((2*R*,6*S*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-iodopropanoate d'éthyle (2.102a,b)**



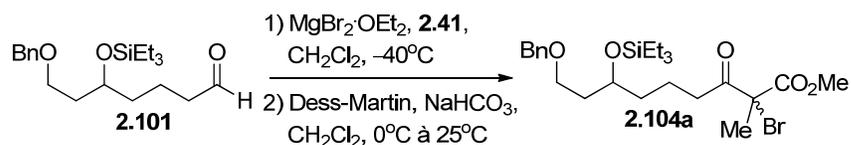
Une solution de l'alcool **2.98** (20 mg, 0.05 mmol) dans le MeCN (0.1 M, 0.50 mL) à t.p. est traitée avec I<sub>2</sub> (71 mg, 0.28 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 7 jours à t.p. avant d'être parachévé avec AcOEt puis avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Le mélange réactionnel est agité pendant 0.5 h à t.p. avant que la phase organique soit séparée et la phase aqueuse extraite (3x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au mélange à l'iodure **2.102a** (10 mg, 48%) dans un ratio de >20 : 1 des produits **2.102a** : **2.102b**.

Composé **2.102a** :

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formule** : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>IO<sub>4</sub> ; **MW** : 446.32 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3062, 3025, 2935, 2860, 1732, 1450, 1250, 1096, 1048, 737 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.30 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.25 (qd,  $J = 7.1, 10.9$  Hz, 1H),

4.15 (dd,  $J = 2.0, 11.7$  Hz, 1H), 4.11 (qd,  $J = 7.1, 10.8$  Hz, 1H), 3.52 (ddd,  $J = 3.3, 5.8, 7.7$  Hz, 2H), 2.23–2.12 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.79–1.65 (m, 5H), 1.46–1.37 (m, 3H), 1.31–1.27 (m, 4H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.6, 138.7, 128.5, 127.74, 127.66, 82.2, 75.8, 73.2, 67.1, 61.8, 42.4, 36.4, 31.3, 26.2, 24.8, 23.9, 14.0 ppm ; SMHR calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{IO}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 447.1011, trouvée: 447.1032 (1.1 ppm) et pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{INaO}_4$  ( $\text{MNa}^+$ ): 469.0846, trouvée: 469.0846 (–0.1 ppm).

**(±)-9-(Benzyloxy)-2-bromo-2-méthyl-3-oxo-7-(triéthylsilyloxy)nonanoate de méthyle (2.104a,b)**



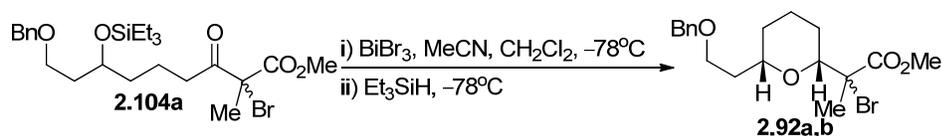
Une solution de l'aldéhyde **2.101** (0.50 g, 1.42 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 14.2 mL) est refroidie à  $-40^\circ\text{C}$  puis l'éther d'énol silylé **2.41** (0.66 mL, 3.56 mmol) est ajouté à la solution. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 min à  $-40^\circ\text{C}$  avant d'être traité avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (2.58 g, 9.99 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1.5 h à  $-40^\circ\text{C}$ , puis parachevée avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le mélange est réchauffé à température ambiante avant de séparer la phase organique. La phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 85:15) pour mener à un mélange de produits bromés inséparables sous forme d'huile incolore (0.43 g, 59%).

Une solution du mélange de bromures inséparables (0.43 g, 0.83 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.30 mL) est refroidie à  $0^\circ\text{C}$  avant d'être traitée avec  $\text{NaHCO}_3$  (0.698 g, 8.31 mmol) puis avec le periodinane de Dess-Martin (0.528 g, 1.25 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à t.p., filtré sur un pad de silice puis concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice

(Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au seul bromure **2.104a** sous forme d'huile jaune clair (0.39 g, 91%) dans un ratio de >20 : 1.

**Rf** = 0.35 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>5</sub>BrSi ; **MW** : 515.55 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3064, 3030, 2953, 2913, 2876, 1753, 1728, 739 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.29 (m, 5H), 4.54–4.47 (m, 2H), 3.91–3.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59–3.52 (m, 2H), 2.89–2.81 (m, 1H), 2.75–2.67 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.84–1.63 (m, 4H), 1.52–1.42 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.61 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.8, 169.1, 138.7, 128.6, 127.9, 127.7, 73.2, 69.4, 67.2, 62.8, 54.0, 38.3, 37.3, 36.9, 25.7, 20.4, 7.2, 5.2 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Br<sup>28</sup>Si (MH<sup>+</sup>): 515.1823, trouvée: 515.1830 (1.3 ppm) .

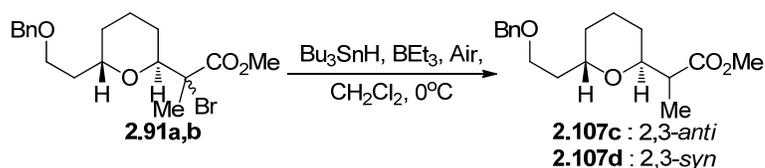
**(±)-2-((2*R*,6*S*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-bromopropanoate de méthyle (2.92a,b)**



Une solution de la cétone **2.104a** (0.10 g, 0.19 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 2.00 mL) est refroidie à -78 °C avant d'être traitée au goutte à goutte avec une solution de BiBr<sub>3</sub> (87 mg, 0.19 mmol) dans MeCN (0.5 M, 0.40 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 0.1 h puis Et<sub>3</sub>SiH (62 µL, 0.39 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 0.25 h à -78 °C, puis pendant 18 h à t.p. avant d'être parachévé avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est séparée puis la phase aqueuse est extraite (3x) avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en suivant un gradient de concentration de 5% (Hexanes/AcOEt, 95:5 à 80:20) pour un produits bromés **2.92a** sous forme d'huile jaune clair (16 mg, 22%). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN <sup>1</sup>H.

**Rf** = 0.38 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>4</sub> ; **MW** : 385.29 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3030, 2943, 2860, 1743, 1264, 1098 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.29 (m, 5H), 4.50–4.45 (m, 2H), 3.95 (dd, *J* = 1.5, 11.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.05–1.99 (m, 1H), 1.98–1.92 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.74–1.69 (m, 2H), 1.64–1.53 (m, 2H), 1.39–1.30 (m, 1H), 1.25–1.17 (m, 1H) ppm ; **<sup>13</sup>C RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.7, 138.7, 128.6, 127.84, 127.78, 81.3, 75.9, 73.3, 67.1, 60.5, 53.1, 36.5, 31.6, 24.5, 23.6, 22.3 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 385.1009, trouvée: 385.1009 (0.1 ppm) et pour C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrNaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 407.0834, trouvée: 407.0828 (0.02 ppm).

**(±)-2-((2*S*,5*R*,6*R*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (2.107c,d)**



Les produits **2.107c,d** sont préparés selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.76c,d** à partir d'une solution des bromures **2.91a,b** (0.10 g, 0.26 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 2.60 mL) en utilisant Bu<sub>3</sub>SnH (91  $\mu$ L, 0.34 mmol), une solution 1 M de BEt<sub>3</sub> dans l'hexane (0.10 mL, 0.10 mmol) et de l'air (3.00 mL). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel a permis de déterminer le ratio des produits 2,3-*anti* (**2.107c**) : 2,3-*syn* (**2.107d**) de 1.5 : 1. Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclairés sur gel de silice consécutives (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener aux produits **2.107c** (30 mg, 38%) et **2.107d** (25 mg, 31%) sous forme d'huiles incolores.

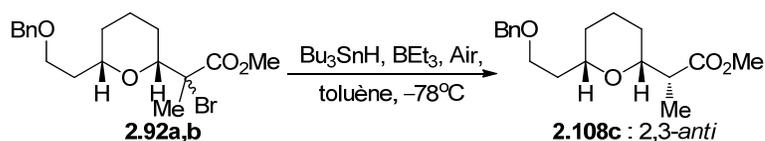
Composé **2.107c**

**Rf** = 0.13 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 306.40 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3056, 3029, 2942, 2860, 1738, 1102 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.26 (m, 5H), 4.54–4.49 (m, 2H), 4.02 (dddd, *J* = 4.5, 4.5, 4.6, 9.3 Hz, 1H), 3.79 (dt, *J* = 3.4, 9.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.57–3.48 (m, 2H), 2.72 (qd, *J* = 7.0, 9.4 Hz, 1H), 2.11–2.04 (m, 1H), 1.77–1.69 (m, 2H), 1.68–1.61 (m, 3H), 1.41–1.34 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.9, 138.8, 128.4, 127.7, 127.6, 73.2, 72.8, 69.4, 67.4, 51.6, 43.8, 32.7, 29.7, 27.3, 18.5, 13.8 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 307.1904, trouvée: 307.1909 (1.7 ppm) et pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 329.1729, trouvée: 329.1730 (1.9 ppm).

#### Composé **2.107d**

**Rf** = 0.22 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> ; **MW** : 306.40 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3063, 3030, 2940, 2864, 1736, 1106 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.29 (m, 5H), 4.54–4.49 (m, 2H), 3.89–3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62–3.52 (m, 2H), 2.82 (qd, *J* = 6.2, 9.0 Hz, 1H), 2.01–1.94 (m, 1H), 1.77–1.62 (m, 5H), 1.43–1.31 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.8, 138.7, 128.6, 128.0, 127.8, 73.4, 72.6, 68.3, 67.2, 51.9, 42.3, 33.9, 30.4, 28.4, 18.9, 13.8 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 307.1904, trouvée: 307.1901 (–0.9 ppm) et pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 329.1729, trouvée: 329.1720 (–0.8 ppm).

#### (±)-(*R*)-2-((2*S*,6*S*)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate de méthyle (**2.108c**)

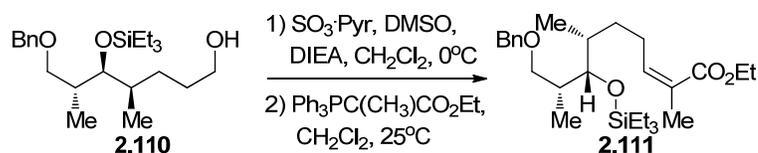


Le produit **2.108c** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.80c,d** à partir d'une solution des bromures **2.92a,b** (15 mg, 0.04 mmol) dans le toluène (0.1 M, 0.40 mL) en utilisant Bu<sub>3</sub>SnH (13  $\mu$ L, 0.05 mmol), une

solution 1 M de  $\text{BEt}_3$  dans l'hexane (15  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) et de l'air (1.00 mL). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN 1H du brut réactionnel. Le produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au produit majoritaire **2.108c** sous forme d'huile jaune clair (10 mg, 83%).

**Rf** = 0.32 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formule** :  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$  ; **MW** : 306.40 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  3026, 2941, 2857, 1739, 1456, 1360, 1198, 1090, 738  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.27 (m, 5H), 4.50 (q,  $J = 11.9$  Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.50–3.44 (m, 2H), 2.52 (qd,  $J = 7.1, 8.5$  Hz, 1H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.80–1.66 (m, 3H), 1.61–1.48 (m, 2H), 1.28–1.14 (m, 2H), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.1, 138.9, 128.6, 127.9, 127.7, 79.8, 75.2, 73.3, 67.2, 51.7, 46.1, 36.7, 31.8, 28.5, 23.6, 13.4 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 307.1898, trouvée: 307.1898 (–2.0 ppm) et pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$  ( $\text{MNa}^+$ ): 329.1714, trouvée: 329.1714 (–2.8 ppm).

**(±)-(Z)-(6S,7S,8R,E)-9-(Benzyloxy)-2,6,8-triméthyl-7-(triéthylsilyloxy)non-2-énoate d'éthyle (2.111)**



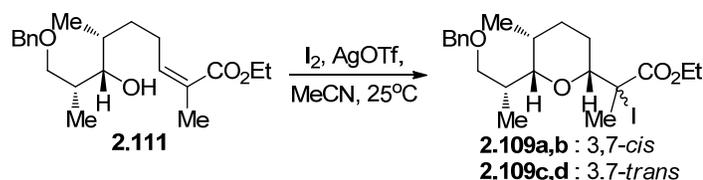
Une solution de l'alcool primaire **2.110**\_ENREF\_55 (37 mg, 0.10 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 1.05 mL) est refroidie à  $0^\circ\text{C}$  avant d'être traitée successivement avec DMSO (52  $\mu\text{L}$ , 0.74 mmol), DIEA (92  $\mu\text{L}$ , 0.52 mmol) et le complexe  $\text{SO}_3 \cdot \text{Pyr}$  (50 mg, 0.32 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 0.75 h à  $0^\circ\text{C}$ , suivi d'une neutralisation avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont lavées (3x) avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et

éaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Une solution l'aldéhyde brut (0.10 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 1.05 mL) à t.p. est traitée avec le phosphorane solide (57 mg, 0.16 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 18 h à t.p. Par la suite, les solvants sont évaporés et le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener au produit **2.111** sous forme d'huile jaune (40 mg, 82% sur 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si ; **MW** : 462.73 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3030, 2958, 2877, 1712, 1456, 1267, 1098, 737 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.27 (m, 5H), 6.75 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (dd, *J* = 4.2, 8.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 3.1, 6.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 7.5, 8.8 Hz, 1H), 2.26–2.10 (m, 2H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.55–1.49 (m, 1H), 1.35–1.28 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.59 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.5, 142.5, 139.0, 128.5, 128.0, 127.8, 127.6, 78.0, 73.3, 73.2, 60.6, 38.0, 36.3, 33.4, 27.0, 15.5, 14.5, 14.0, 12.6, 7.4, 5.8 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>O<sub>4</sub>Si (MH<sup>+</sup>): 463.3238, trouvée: 463.3234 (-1.0 ppm) et pour C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>NaO<sub>4</sub>Si (MNa<sup>+</sup>): 485.3063, trouvée: 485.3051 (-1.4 ppm).

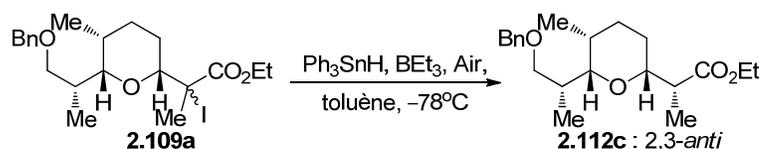
**(±)-2-((2*R*,5*R*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2-iodopropanoate d'éthyle (2.102a,b)**



Une solution de l'alcool **2.111** (40 mg, 0.09 mmol) dans le MeCN (0.1 M, 0.86 mL) à t.p. est traitée avec I<sub>2</sub> (66 mg, 0.26 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 5 h à t.p. avant que AgOTf (33 mg, 0.13 mmol) soit ajouté au mélange. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 18 h à t.p. avant d'être parachevé avec AcOEt puis avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à t.p. avant que la phase organique soit séparée et que la phase aqueuse soit extraite (4x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut (mélange 6 : 1 de **2.109a,b** : **2.109c,d**) est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/AcOEt, 95:5) pour mener à l'iodure **2.109a** sous forme d'huile incolore (22 mg, 54%) dans un ratio >20 :1 des produits **2.109a,b** : **2.109c,d** et dans un ratio >20 :1 des produits **2.109a** : **2.109b**.

**Rf** = 0.25 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>IO<sub>4</sub> ; **MW** : 474.37 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3062, 3026, 2964, 2857, 1732, 1453, 1253, 1094, 1055, 736 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (qd, *J* = 7.1, 10.7 Hz, 1H), 4.05 (qd, *J* = 7.1, 10.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 3.22–3.16 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98–1.93 (m, 1H), 1.86–1.75 (m, 3H), 1.74–1.67 (m, 1H), 1.66–1.56 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.6, 139.1, 128.5, 127.7, 127.6, 82.8, 82.4, 73.3, 73.2, 62.0, 42.6, 35.9, 31.5, 27.6, 24.9, 21.2, 14.0, 13.3, 11.5 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>IO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): 475.1334, trouvée: 475.1334 (–1.2 ppm) et pour C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>INaO<sub>4</sub> (MNa<sup>+</sup>): 497.1151, trouvée: 497.1151 (–1.7 ppm).

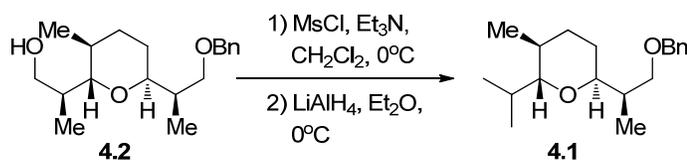
**(±)-(S)-2-((2R,5R,6R)-6-(2-(Benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propanoate d'éthyle (2.112c)**



Le produit **2.112c** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **2.78c** à partir d'une solution du bromure **2.109a** (20 mg, 0.04 mmol) dans le toluène (0.1 M, 0.50 mL) en utilisant  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  (20 mg, 0.05 mmol), une solution 1 M de  $\text{BEt}_3$  dans l'hexane (16  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) et de l'air (0.50 mL). Un seul diastéréoisomère est observé selon l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel. Le produit brut est purifié par deux chromatographies éclairés sur gel de silice consécutives (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 95:5) pour mener au produit majoritaire **2.112c** sous forme d'huile jaune clair (13 mg, 87%).

**Rf** = 0.15 (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$  ; **MW** : 348.48 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  3062, 3026, 2970, 2856, 1735, 1454, 1176, 1067, 736  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.25 (m, 5H), 4.51–4.46 (m, 2H), 4.14–4.04 (m, 2H), 3.62 (dd,  $J = 3.2, 8.9$  Hz, 1H), 3.46 (ddd,  $J = 3.5, 8.9, 12.1$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 7.7, 8.6$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 1.9, 10.2$  Hz, 1H), 2.49 (qd, 7.1, 8.3 Hz, 1H), 1.87–1.76 (m, 2H), 1.72 (td,  $J = 4.3, 7.5$  Hz, 2H), 1.52–1.36 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm ;  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.6, 139.4, 128.5, 127.7, 127.5, 81.6, 80.3, 73.33, 73.30, 60.4, 46.1, 36.0, 31.2, 28.1, 23.4, 14.6, 13.4, 13.3, 11.5 ppm ; **SMHR** calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 249.2366, trouvée: 249.2366 (–2.0 ppm) et pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$  ( $\text{MNa}^+$ ): 371.2182, trouvée: 371.2182 (–2.8 ppm).

**(±)-(2*R*,3*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-(Benzyloxy)propan-2-yl)-2-*iso*-propyl-3-méthyltétrahydro-2H-pyrane (4.1)**



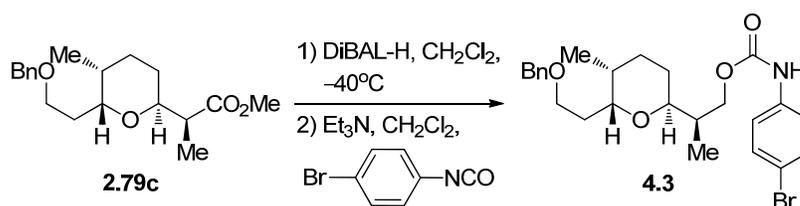
Une solution de l'alcool primaire **4.2** (10 mg, 0.03 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.06 M, 0.50 mL) est refroidie à  $0^\circ\text{C}$  avant d'être traitée successivement avec  $\text{Et}_3\text{N}$  (14  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) et  $\text{MsCl}$  (3  $\mu\text{L}$ , 0.04 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à  $0^\circ\text{C}$  puis parachevé avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Une solution de l'alcool protégé brut (0.03 mmol) dans  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.06 M, 0.50 mL) est refroidie à  $0^\circ\text{C}$  avant d'être traitée avec une solution 1 M de  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF (36  $\mu\text{L}$ , 0.04 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 18 h à  $0^\circ\text{C}$ , suivi d'une neutralisation avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. Une conversion de 50% est observée par RMN  $^1\text{H}$  du produit brut. La réaction est recommencée en utilisant les mêmes quantités. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 jours avant d'être parachevé avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 95:5) pour mener au produit majoritaire **4.1** sous forme d'huile incolore (5 mg, 56% sur 2 étapes).

**Rf** = 0.35 (Hexanes/ $\text{AcOEt}$ , 80:20) ; **Formula** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$  ; **MW** : 290.44 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\text{max}}$  3062, 3030, 2957, 2928, 2872, 1456, 1363, 1096, 735  $\text{cm}^{-1}$  ;  **$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37–7.26 (m, 5H), 4.55–4.49 (m, 2H), 3.66 (dd,  $J = 3.8, 9.0$  Hz, 1H), 3.50 (ddd,  $J = 4.4, 6.4, 9.4$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 7.6, 8.9$  Hz, 1H), 2.99 (t,  $J = 5.8$  Hz,

1H), 2.15–2.06 (m, 1H), 2.01 (qd,  $J = 6.7, 13.4$  Hz, 1H), 1.72–1.50 (m, 4H), 1.38–1.31 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.2, 128.5, 127.8, 127.6, 82.3, 73.3, 72.8, 72.7, 35.7, 29.9, 27.8, 26.5, 24.6, 20.5, 18.6, 17.1, 14.4 ppm ; SMHR calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): 291.2319, trouvée: 291.2313 (–1.9 ppm) et pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$  ( $\text{MNa}^+$ ): 313.2138, trouvée: 313.2134 (–1.1 ppm).

**4-Bromophénylcarbamate de (±)-(R)-2-((2S,5R,6R)-6-(2-(benzyloxy)éthyl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propyle (4.3)**

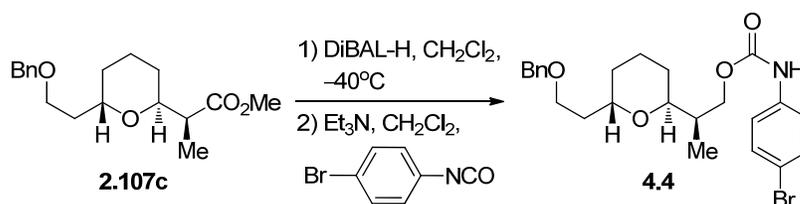


Une solution de l'ester **2.79c** (32 mg, 0.11 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 1.10 mL) est refroidie à  $-40$  °C avant d'être traitée avec une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (0.32 mL, 0.32 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 1.5 h avant d'être parachévé avec MeOH (5 mL), puis avec une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (Sel de Rochelle). Le mélange est agité 1 h à température ambiante ou jusqu'à clarification des phases. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification. Une solution de l'alcool brut (0.11 mmol) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M, 1.10 mL) est refroidie à  $0$  °C avant d'être traitée avec  $\text{Et}_3\text{N}$  (15  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol) puis avec *p*-bromophenyl isocyanate (22 mg, 0.11 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à  $0$  °C avant d'être parachévé avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et évaporées. Le

produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice suivant un gradient de concentration de 5% (Hexanes/AcOEt, 90:10 à 80:20) pour mener au produit majoritaire **4.3** sous forme d'un solide blanc (48 mg, 90% sur 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>4</sub> ; **MW** : 490.43 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3312, 3062, 3032, 2954, 2872, 1732, 1707, 1533, 1220, 1077 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32–7.16 (m, 9H), 6.60 (s, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.8, 27.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, *J* = 4.0, 10.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 6.0, 10.5 Hz, 1H), 3.86–3.82 (m, 1H), 3.55 (dt, *J* = 4.6, 8.9 Hz, 1H), 3.49 (dt, *J* = 7.8, 8.9 Hz, 1H), 3.34–3.30 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.86–1.80 (m, 2H), 1.68–1.64 (m, 1H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.34–1.19 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.7, 138.6, 137.4, 132.2, 128.6, 128.0, 127.8, 120.2, 115.9, 74.0, 73.4, 70.0, 67.7, 67.6, 37.6, 33.3, 28.3, 27.0, 25.8, 17.1, 14.0 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>NBr (MH<sup>+</sup>): 490.1587, trouvée: 490.1589 (0.3ppm) et pour C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>NBrNa (MNa<sup>+</sup>): 512.1412, trouvée: et 512.1410 (0.5ppm).

#### 4-Bromophénylcarbamate de (±)-(R)-2-((2S,6S)-6-(2-(benzyloxy)éthyl)tétrahydro-2H-pyran-2-yl)propyle (4.4)

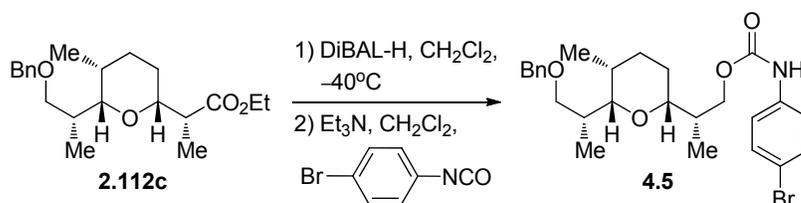


Le produit **4.4** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **4.3** à partir du produit **2.107c** (31 mg, 0.10 mmol), de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 1.00 mL) et d'une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (0.29 mL, 0.29 mmol) puis, en second lieu, de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 1.00 mL), Et<sub>3</sub>N (15 μL, 0.11 mmol) et de *p*-bromophenyl isocyanate (22 mg, 0.11 mmol). Le produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice suivant un gradient de concentration de 5%

(Hexanes/AcOEt, 90:10 à 80:20) pour mener au produit majoritaire **4.4** sous forme d'un solide blanc (30 mg, 64% sur deux étapes).

**Rf** = 0.19 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>4</sub> ; **MW** : 476.40 g/mol ; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3304, 3068, 2937, 2855, 1726, 1708, 1594, 1530, 1220, 1077, 1042, 733 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40–7.24 (m, 9H), 6.79 (s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 11.8, 33.1 Hz, 2H), 4.30 (dd, *J* = 4.2, 10.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 6.1, 10.5 Hz, 1H), 3.98–3.94 (m, 1H), 3.64 (dt, *J* = 6.1, 8.6 Hz, 1H), 3.59–3.52 (m, 2H), 2.22–2.14 (m, 1H), 1.98 (dq, *J* = 5.5, 10.8 Hz, 1H), 1.73–1.62 (m, 5H), 1.58–1.46 (m, 1H), 1.36 (dt, *J* = 5.5, 11.2 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.8, 138.6, 137.5, 132.2, 128.6, 128.0, 127.8, 120.3, 115.9, 73.3, 73.0, 68.4, 68.0, 67.2, 34.8, 33.8, 30.5, 27.5, 18.8, 14.4 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>NBr (MH<sup>+</sup>): 476.1431, trouvée: 476.1434 (0.6 ppm) et pour C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>4</sub>NBr (MNa<sup>+</sup>): 498.1256, trouvée: 498.1254 (0.7 ppm).

#### 4-Bromophénylcarbamate de (±)-(S)-2-((2*R*,5*R*,6*S*)-6-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-méthyltétrahydro-2H-pyran-2-yl)propyle (4.4)

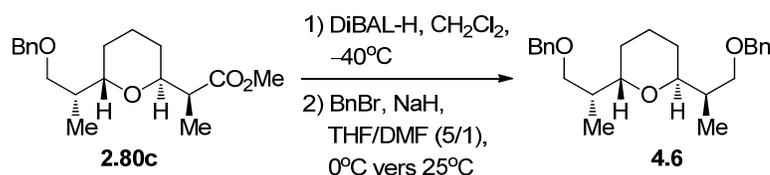


Le produit **4.5** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **4.3** à partir du produit **2.112c** (10 mg, 0.03 mmol), de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 0.50 mL) et d'une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (0.10 mL, 0.10 mmol) puis, en second lieu, de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 0.50 mL), Et<sub>3</sub>N (6 μL, 0.04 mmol) et de *p*-bromophenyl isocyanate (8 mg, 0.04 mmol). Le produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice suivant un gradient de concentration de 5% (Hexanes/AcOEt,

95:5 à 90:10) pour mener au produit majoritaire **4.5** sous forme d'un solide blanc (12 mg, 76% sur deux étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>BrNO<sub>4</sub> ; **MW** : 504.46 g/mol; **IR** (pur)  $\nu_{\max}$  3319, 3068, 3038, 2965, 2855, 1797, 1595, 1532, 1221, 1175, 1059, 735 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41–7.24 (m, 9H), 6.52 (s, 1H), 4.52–4.46 (m, 2H), 4.31 (dd, *J* = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 6.4, 10.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 6.4, 8.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 1.3, 10.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 7.5, 13.9 Hz, 1H), 1.92–1.85 (m, 1H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.74–1.70 (m, 2H), 1.47–1.42 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.8, 139.4, 137.4, 132.2, 128.5, 127.7, 127.5, 120.3, 115.9, 81.2, 79.7, 73.3, 73.1, 67.6, 38.8, 36.3, 31.5, 28.1, 24.1, 13.8, 13.5, 11.5 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>NBr (MH<sup>+</sup>): 504.1744, trouvée: 504.1734 (–2.0 ppm) et pour C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>4</sub>NBr (MNa<sup>+</sup>): 526.1563, trouvée: 526.1550 (–2.5 ppm).

**(±)-(2*S*,6*S*)-2,6-Bis((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2H-pyrane (**4.6**)**

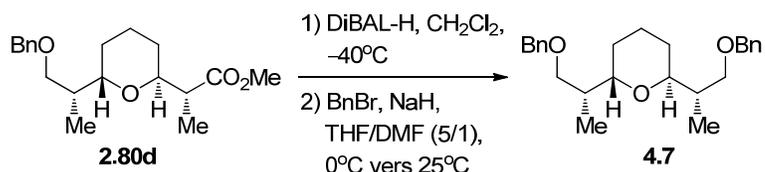


Une solution de l'ester **2.80c** (19 mg, 0.06 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 0.60 mL) est refroidie à –40 °C avant d'être traitée avec une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (0.19 mL, 0.19 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h avant d'être parachevé avec MeOH (1 mL), puis avec une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (Sel de Rochelle). Le mélange est agité 1 h à température ambiante ou jusqu'à clarification des phases. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (3x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées menant à une huile incolore. Le produit brut obtenu est suffisamment propre pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Une solution du produit brut (0.06 mmol) dans un mélange (0.1 M) 5 : 1 de THF (0.50 mL) et DMF (0.10 mL) est refroidie à 0 °C avant d'être traitée avec BnBr (7 µL, 0.09 mmol) puis avec NaH (3 mg, 0.07 mmol). Le mélange est agité pendant 3 jours à t.p., suivi d'une neutralisation par une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite (4x) avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 95:5) pour mener au produit majoritaire **4.6** sous forme d'huile incolore (15 mg, 67% sur 2 étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 382.54 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3063, 3030, 2933, 2855, 1453, 1360, 1202, 1098, 735 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36–7.26 (m, 10H), 4.47 (s, 4H), 3.58 (dd, *J* = 3.8, 9.0 Hz, 2H), 3.56–3.51 (m, 2H), 3.33 (dd, *J* = 7.4, 8.9 Hz, 2H), 2.13–2.05 (m, 2H), 1.78–1.58 (m, 4H), 1.51–1.45 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm ; **<sup>13</sup>C RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.9, 128.3, 127.4, 127.3, 73.0, 72.8, 72.4, 35.4, 27.2, 14.2 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 383.2581, trouvée: 383.2574 (–1.7 ppm) et pour C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>): 405.2406, trouvée: 405.2392 (–2.0 ppm).

**(±)-(2*S*,6*S*)-2,6-Bis((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)tétrahydro-2H-pyrane (**4.7**)**



Le produit **4.7** est préparé selon le protocole expérimental décrit précédemment pour la synthèse de **4.6** à partir du produit **2.80d** (19 mg, 0.06 mmol), de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M, 0.60 mL) et d'une solution 1 M de DIBAL-H dans l'hexane (0.18 mL, 0.18 mmol) puis, en second lieu, de THF (0.55 mL), DMF (0.05 mL), BnBr (11 µL, 0.09 mmol) et NaH (3 mg, 0.06 mmol). Le produit brut est purifié par une chromatographie éclair sur gel de

silice (Hexanes/AcOEt, 90:10) pour mener au produit majoritaire **4.7** sous forme d'huile incolore (11 mg, 70% sur deux étapes).

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (Hexanes/AcOEt, 80:20) ; **Formula** : C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> ; **MW** : 382.54 g/mol ; **IR** (film)  $\nu_{\max}$  3063, 3030, 2934, 2856, 1453, 1362, 1203, 1098, 10.40, 735 cm<sup>-1</sup> ; **<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37–7.27 (m, 10H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 12.0, 30.4 Hz, 2H), 3.63 (dd, *J* = 3.7, 9.0 Hz, 1H), 3.60 (dt, *J* = 3.5, 7.4 Hz, 1H), 3.57–3.53 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.5, 9.1 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 7.4, 8.9 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 6.1, 9.1 Hz, 1H), 2.19 (dtd, *J* = 3.6, 6.9, 10.3 Hz, 1H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.67–1.46 (m, 6H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm ; **<sup>13</sup>C RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.0, 138.7, 128.45, 128.40, 127.64, 127.61, 127.57, 127.47, 73.4, 73.22, 73.18, 73.16, 72.6, 72.3, 36.4, 34.5, 28.1, 26.9, 18.8, 14.4, 13.4 ppm ; **SMHR** calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 383.2581, trouvée: 383.2573 (–1.9 ppm) et pour C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>): 405.2406, trouvée: 405.2392 (–2.0 ppm).

## Bibliographie

1. Westley, J. W.; *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 35.
2. (a) Faul, M. M.; Huff, B. E.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407. (b) Dutton, C. J.; Banks, B. J.; Cooper, C. B.; *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 165.
3. Kevin, D. A.; Meujo, D. A. F.; Hamann, M. T.; *Expert Opin. Drug. Dis.* **2009**, *4*, 109.
4. Butaye, P.; Devriese, L. A.; Haesebrouck, F.; *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, *16*, 175.
5. Russell, J. B.; Houlihan, A. J.; *FEMS Microbiol. Rev.* **2003**, *27*, 65.
6. Day, L. E.; Chamberl.Jw; Gordee, E. Z.; Chen, S.; Gorman, M.; Hamill, R. L.; Ness, T.; Weeks, R. E.; Stroschan.R; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1973**, *4*, 410.
7. Cane, D. E.; Liang, T. C.; Hasler, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5962.
8. (a) Ajaz, A. A.; Robinson, J. A.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 679. (b) Ajaz, A. A.; Robinson, J. A.; Turner, D. L.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 27.
9. Cane, D. E.; Celmer, W. D.; Westley, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3594.
10. Bhatt, A.; Stark, C. B. W.; Harvey, B. M.; Gallimore, A. R.; Demydchuk, Y. A.; Spencer, J. B.; Staunton, J.; Leadlay, P. F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7075.
11. (a) Chan, Y. A.; Podevels, A. M.; Kevany, B. M.; Thomas, M. G.; *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 90. (b) Gallimore, A. R.; *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 266.
12. (a) Porter, N. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W. X.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7788. (b) Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P.; *Acc. Chem.*

*Res.* **1991**, *24*, 296. (c) Porter, N. A.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W. X.; McPhail, A. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7664. (d) Radinov, R.; Mero, C. L.; McPhail, A. T.; Porter, N. A.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8183. (e) Sibi, M. P.; Ji, J. G.; Wu, J. H.; Gurtler, S.; Porter, N. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200. (f) Sibi, M. P.; Porter, N. A.; *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163.

13. (a) Giese, B.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, R13. (b) Giese, B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 969. (c) Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H. G.; Rancourt, J.; Gulndon, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5885. (d) Giese, B.; Damm, W.; Witzel, T.; Zeitz, H. G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7053. (e) Giese, B.; Hoffmann, U.; Roth, M.; Velt, A.; Wyss, C.; Zehnder, M.; Zipse, H.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2445.

14. (a) Stack, J. G.; Curran, D. P.; Rebek, J.; Ballester, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5918. (b) Curran, D. P.; Yoo, B. W.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6931. (c) Stack, J. G.; Curran, D. P.; Geib, S. V.; Rebek, J.; Ballester, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7007. (d) Curran, D. P.; Demello, N. C.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 1314. (e) Curran, D. P.; Ramamoorthy, P. S.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4841.

15. Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallee, J. F.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845.

16. (a) Guindon, Y.; Lavallee, J. F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 27. (b) Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.; Lavallee, J. F.; Boisvert, L.; Guindon, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4912. (c) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallee, J. F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J.; Durkin, K.; Liotta, D.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166. (d) Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghiron, E.; Jung, G.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288.

17. (a) Guindon, Y.; Prevost, M.; Mochirian, P.; Guerin, B.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1019. (b) Guindon, Y.; Houde, K.; Prevost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guerin, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 168.

18. (a) Mukaiyam, T.; Narasaka, K.; Banno, K.; *Chem. Lett.* **1973**, 1011. (b) Mukaiyam, T.; Banno, K.; Narasaka, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. (c) Banno, K.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1975**, 741. (d) Kitazawa, E.; Imamura, T.; Saigo, K.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1975**, 569.
19. (a) Mochirian, P.; Cardinal-David, B.; Guerin, B.; Prevost, M.; Guindon, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7067. (b) Guindon, Y.; Brazeau, J. F.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2599. (c) Brazeau, J. F.; Mochirian, P.; Prevost, M.; Guindon, Y.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 64.
20. Paterson, I.; Tillyer, R. D.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4182.
21. Guindon, Y.; Houde, K.; Prevost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guerin, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496.
22. (a) Guindon, Y.; Lavallee, J. F.; Llinasbrunet, M.; Horner, G.; Rancourt, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701. (b) Guindon, Y.; Guerin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; *Synlett* **1995**, 449. (c) Guindon, Y.; Guerin, B.; Chabot, C.; Ogilvie, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12528. (d) Guindon, Y.; Guerin, B.; Rancourt, J.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 89.
23. (a) Bouvier, J. P.; Jung, G.; Liu, Z. P.; Guerin, B.; Guindon, Y.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1391. (b) Guindon, Y.; Liu, Z. P.; Jung, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9289. (c) Guindon, Y.; Faucher, A. M.; Bourque, E.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S. R.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276.
24. Godin, F. Mémoire de maîtrise. Université de Montréal, Montréal, **2009**.
25. Brazeau, J.-F. Thèse de doctorat. Université de Montréal, Montréal, **2009**.
26. (a) Duggan, A. J.; Adams, M. A.; Brynes, P. J.; Meinwald, J.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4323. (b) Rios, M. Y.; Velazquez, F.; Olivo, H. F.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6531. (c) Lee, E.; *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2073. (d) Mitchell, T. A.; Zhao, C. X.; Romo,

- D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5026. (e) Lee, K.; Kim, H.; Hong, J. Y.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5202.
27. (a) Cardillo, G.; Orena, M.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321. (b) Kiyota, H.; Fujiwara, K., *Marine natural products*. Springer: Berlin ; New York, 2006; p x.
28. Baldwin, J. E.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734.
29. (a) Williamson, A. W.; *J. Chem. Soc.* **1852**, *4*. (b) Williamson, A. W., *Papers on etherification and on the constitution of salts : 1850-1856*. The Alembic club: Edinburgh,, 1902; p IV.
30. Tino, J. A.; Lewis, M. D.; Kishi, Y.; *Heterocycles* **1987**, *25*, 97.
31. Mulzer, J.; Sieg, A.; Brucher, C.; Muller, D.; Martin, H. J.; *Synlett* **2005**, 685.
32. (a) Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Papahatjis, D. P.; Magolda, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6969. (b) Nicolaou, K. C.; Papahatjis, D. P.; Claremon, D. A.; Dolle, R. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6967. (c) Nicolaou, K. C.; Papahatjis, D. P.; Claremon, D. A.; Magolda, R. L.; Dolle, R. E.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1440.
33. (a) Horita, K.; Oikawa, Y.; Nagato, S.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5143. (b) Horita, K.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O.; *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1698. (c) Oikawa, Y.; Horita, K.; Noda, I.; Yonemitsu, O.; *Heterocycles* **1985**, *23*, 231.
34. (a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. (b) Katsuki, T.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
35. (a) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330. (b) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335.
36. (a) Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L.; Kahn, S. D.; Hehre, W. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672. (b) Kahn, S. D.; Hehre, W. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 666.

- (c) Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Chamberlin, A. R.; Hehre, W. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 650. (d) Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Hehre, W. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7396.
37. (a) Boivin, T. L. B.; *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309. (b) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506. (c) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290. (d) Cossy, J.; Blanchard, N.; Defosseux, M.; Meyer, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2144. (e) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4626.
38. (a) Bartlett, P. A., *Olefin Cyclization Processes that Form Carbon-Heteroatom Bonds*. Academic Press, Inc: New York, 1984; Vol. Volume 3, p 411. (b) Trost, B. M.; Fleming, I.; Knovel (Firm), *Comprehensive organic synthesis selectivity, strategy, and efficiency in modern organic chemistry*. 1st ed.; Pergamon Press: Oxford, England ; New York, 1991. <http://www.knovel.com/knovel2/Toc.jsp?BookID=1726>.
39. Petragnani, N.; Stefani, H. A.; Valduga, C. J.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411.
40. (a) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7632. (b) Meyer, C.; Blanchard, N.; Defosseux, M.; Cossy, J.; *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 766.
41. (a) Yang, C. G.; Reich, N. W.; Shi, Z. J.; He, C.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4553. (b) Coulombel, L.; Favier, I.; Dunach, E.; *Chem. Commun.* **2005**, 2286. (c) Qian, H.; Han, X. Q.; Widenhoefer, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9536. (d) Marotta, E.; Foresti, E.; Marcelli, T.; Peri, F.; Righi, P.; Scardovi, N.; Rosini, G.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4451.
42. (a) Muzart, J.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9423. (b) Muzart, J.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5955. (c) Tsuji, J., *Palladium reagents and catalysts new perspectives for the 21st century*. 2nd ed.; J. Wiley: Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ, 2004; pp. xiv. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/booktoc/109871216>.
43. Semmelhack, M. F.; Bodurow, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1496.
44. James, D. E.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1810.

45. Holmes, C. P.; Bartlett, P. A.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 98.
46. (a) Uenishi, J.; Ohmi, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 2756. (b) Kawai, N.; Lagrange, J. M.; Ohmi, M.; Uenishi, J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4530. (c) Uenishi, J.; Vikhe, Y. S.; Kawai, N.; *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 473. (d) Vikhe, Y. S.; Hande, S. M.; Kawai, N.; Uenishi, J.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5174. (e) Palimkar, S. S.; Uenishi, J.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4160.
47. (a) Hanessian, S.; Focken, T.; Oza, R.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3172. (b) Hanessian, S.; Focken, T.; Mi, X.; Oza, R.; Chen, B.; Ritson, D.; Beaudegnies, R.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5601. (c) Hanessian, S. Focken, T.; Oza, R.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9870.
48. Reiter, M.; Turner, H.; Gouverneur, V.; *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 7190.
49. Castro, A. M. M.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939.
50. Maruoka, K.; Itoh, T.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 310.
51. Kocienski, P. J.; Brown, R. C. D.; Pommier, A.; Procter, M.; Schmidt, B.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 9.
52. Danishefsky, S. J.; Deninno, S.; Lartey, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2082.
53. (a) Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Deninno, M. P.; Zelle, R. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1572. (b) Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Zelle, R. E.; Deninno, M. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4368.
54. (a) Danishefsky, S. J.; Armistead, D. M.; Wincott, F. E.; Selnick, H. G.; Hungate, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8117. (b) Danishefsky, S. J.; Selnick, H. G.; Armistead, D. M.; Wincott, F. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8119. (c) Danishefsky, S. J.; Armistead, D. M.; Wincott, F. E.; Selnick, H. G.; Hungate, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2967.
55. Panek, J. S.; Schaus, J. V.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10971.

56. Komatsu, K.; Tanino, K.; Miyashita, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4341.
57. Masse, C. E.; Panek, J. S.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293.
58. (a) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpi, F.; Balsells, D.; Vilarrasa, J.; Font-Bardia, M.; Solans, X.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4651. (b) Galvez, E.; Larrosa, I.; Romea, P.; Urpi, F.; *Synlett* **2009**, 2982.
59. Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.
60. Larrosa, I.; Romea, P.; Urpi, R.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 527.
61. (a) Brazeau, J. F.; Guilbault, A. A.; Kochuparampil, J.; Mochirian, P.; Guindon, Y.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 36. (b) Mochirian, P. Université de Montréal, **2007**. (c) Guindon, Y.; Murtagh, L.; Caron, V.; Landry, S. R.; Jung, G.; Bencheqroun, M.; Faucher, A. M.; Guerin, B.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5427.
62. Lambert, J. B.; Mazzola, E. P., *Nuclear magnetic resonance spectroscopy : an introduction to principles, applications, and experimental methods*. Pearson Education: Upper Saddle River, N.J., 2004; p 1 v. (various pagings).
63. Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Hinkle, R. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11456.
64. Duplessis, M.; Waltz, M. E.; Bencheqroun, M.; Cardinal-David, B.; Guindon, Y.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3148.
65. Parikh, J. R.; Doering, W. V. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
66. Evans, D. A.; Kvaerno, L.; Dunn, T. B.; Beauchemin, A.; Raymer, B.; Mulder, J. A.; Olhava, E. J.; Juhl, M.; Kagechika, K.; Favor, D. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16295.

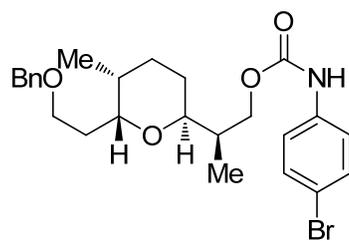
67. (a) Stevens, R. V.; Lee, A. W. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7032. (b) Deslongchamps, P., *Stereoelectronic effects in organic chemistry*. 1st ed.; Pergamon Press: Oxford Oxfordshire ; New York, 1983; p xi.
68. Nguyen, M. Mémoire de maîtrise. Université de Montréal, Montréal, **2005**.
69. Czech, B. P.; Bartsch, R. A.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4076.
70. Keck, G. E.; Abbott, D. E.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1883.
71. Keck, G. E.; Park, M.; Krishnamurthy, D.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3787.
72. (a) Bartlett, P. A.; Ting, P. C.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2230. (b) Hon, Y. S.; Liu, Y. W.; Hsieh, C. H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4837.
73. (a) Guindon, Y.; Slassi, A.; Ghire, E.; Bantle, G.; Jung, G.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4257. (b) Guindon, Y.; Soucy, F.; Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Plamondon, L.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8992.
74. Dess, D. B.; Martin, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
75. (a) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3883. (b) Evans, P. A.; Andrews, W. J.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5625.
76. Denissova, I.; Maretti, L.; Wilkes, B. C.; Scaiano, J. C.; Guindon, Y.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2438.
77. Roduner, E.; Strub, W.; Burkhard, P.; Hochmann, J.; Percival, P. W.; Fischer, H.; Ramos, M.; Webster, B. C.; *Chem. Phys.* **1982**, *67*, 275.
78. Spichty, M.; Giese, B.; Matsumoto, A.; Fischer, H.; Gescheidt, G.; *Macromolecules* **2001**, *34*, 723.

79. (a) Guindon, Y.; Rancourt, J.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554. (b) Guerin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Ogilvie, W. W.; Guindon, Y.; *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* **2000**, *78*, 852.
80. Chen, X. N.; Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778.
81. Chatgililoglu, C.; *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 2310.
82. Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4294.
83. Shriver, D. F., *The manipulation of air-sensitive compounds*. McGraw-Hill: New York,, 1969; p xiii.
84. (a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537. (b) Ireland, R. E.; Liu, L. B.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
85. (a) Taylor, S. J.; Duffey, M. O.; Morken, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4528. (b) Taylor, S. J.; Morken, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12202.
86. (a) Hsiao, C. N.; Liu, L.; Miller, M. J.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2201. (b) Walba, D. M.; Thurmes, W. N.; Haltiwanger, R. C.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1046.
87. Houde, K. Mémoire de maîtrise. Université de Montréal, Montréal, **2001**.
88. Diez-Martin, D.; Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Mantegani, S.; Menendez, J. C.; Organ, H. M.; White, A. D.; Banks, B. J.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7899.

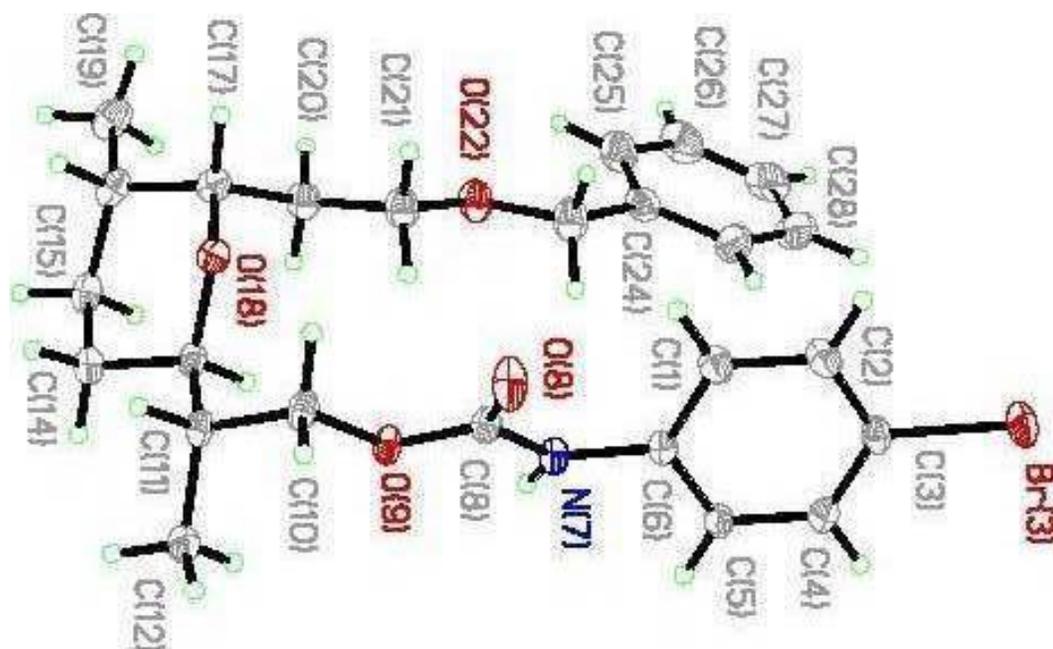
## **ANNEXES**

Rapport des études cristallographiques par réfraction des rayons-X  
des substrats **4.3**, **4.4** et **4.5**

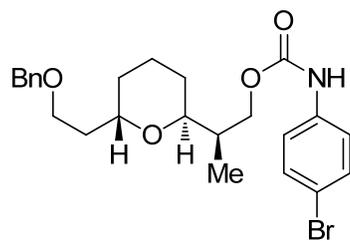
Substrats 4.3 :



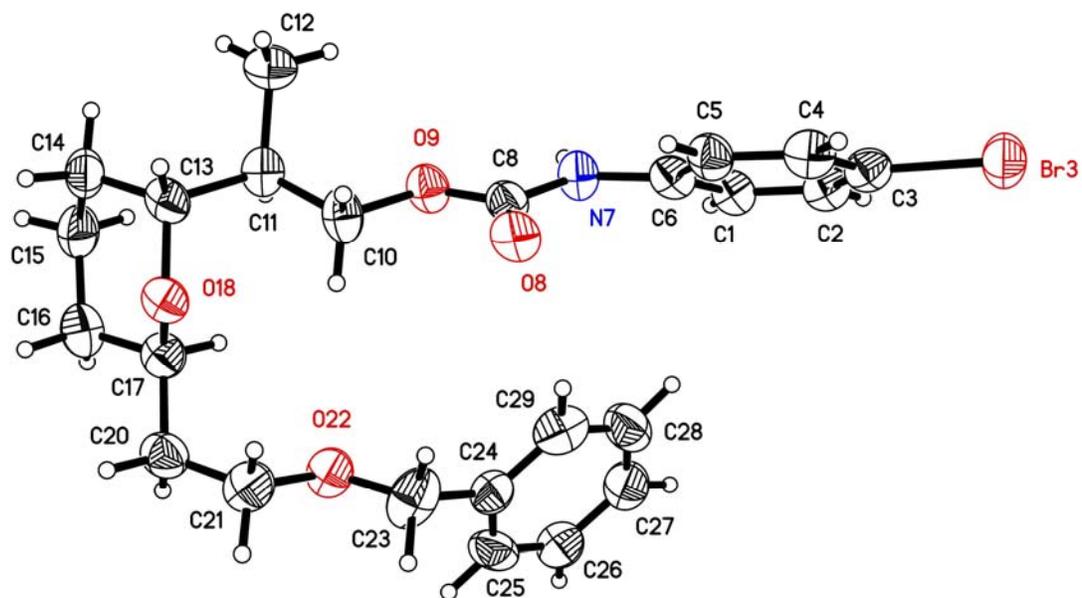
Rayon-X :



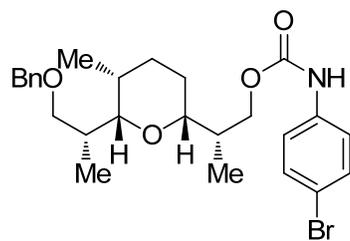
Substrats 4.4 :



Rayon-X :



Substrats 4.5 :



Rayon-X :

