

**FORMATION STÉRÉOSÉLECTIVE DE CARBONES
TERTIAIRES ET QUATERNAIRES PORTANT UN SOUFRE
PAR LE RÉARRANGEMENT SIGMATROPIQUE [3,3]
D'*O*-ALLYL THIOCARBAMATES.**

par

Mélina Girardin

Rapport présenté au département de chimie
CHM 510 : Projet de trimestre

FACULTE DES SCIENCES
UNIVERSITE DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, décembre 2004

REMERCIEMENTS

Un gros merci au Pr Claude Spino, le superviseur du projet, et à tous les étudiants du groupe de m'avoir accueillie dans leur laboratoire. Je tiens à mentionner tout particulièrement Amélie Dion qui m'a offert de partager sa hotte ; David Gagnon et Luc Boisvert pour l'aide technique et l'analyse des résultats ; Pascal Dubé pour la lecture critique de ce rapport.

J'aimerais souligner l'excellent support technique de Gaston Boulay (spectrométrie de masse) et Normand Pothier (conseils avec le RMN), ainsi que les laboratoires du Pr Guillaume Bélanger et du Pr Jean Lessard pour leurs instruments de chromatographie en phase gazeuse.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
INTRODUCTION.....	4
1.1 Intérêt biologique.....	4
1.2 Résultats préliminaires.....	4
1.3 But du projet	5
RESULTATS ET DISCUSSION.....	6
2.1 Développement de la méthodologie	6
2.1.1 Synthèse des précurseurs chiraux.....	6
2.1.2 Optimisation des conditions de réaction	6
2.2 Rendements et diastéréosélectivités	8
2.3 Application synthétique de la méthodologie	9
2.4 Comparaison de la réactivité pour la formation de carbones 3° et 4°	11
2.5 Travaux futurs.....	12
CONCLUSION	15
PARTIE EXPERIMENTALE.....	16
Remarques générales	16
Modes opératoires.....	16
REFERENCES ET NOTES	28
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DES PROTONS.....	29

INTRODUCTION

1.1 Intérêt biologique

Plusieurs composés comprenant un soufre sur un carbone chiral ont un potentiel en chimie médicinale. Un des meilleurs exemples est le médicament Singulair (**1**), un antagoniste des récepteurs des leucotriènes.¹ La (5*R*)-thiolactomycine (**2**) est un inhibiteur naturel dans la synthèse des acides gras, utilisé dans le traitement des infections bactériennes.² La molécule **3** (stéréochimie non définie) est un inhibiteur nanomolaire des phosphodiésterases (PDE4).³

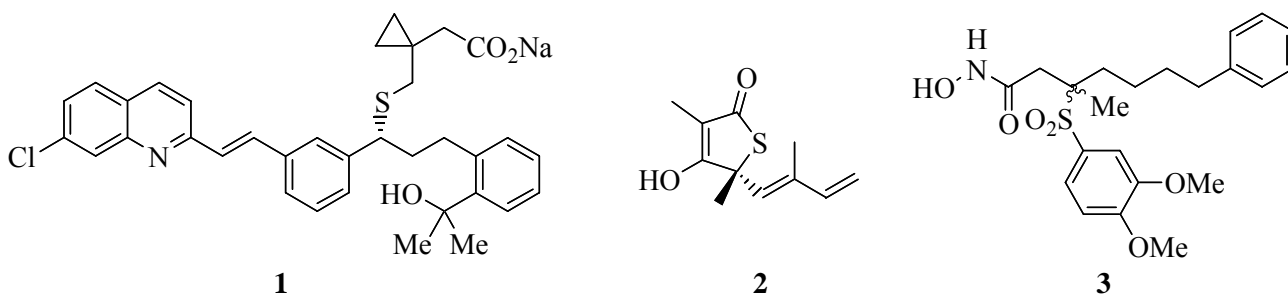
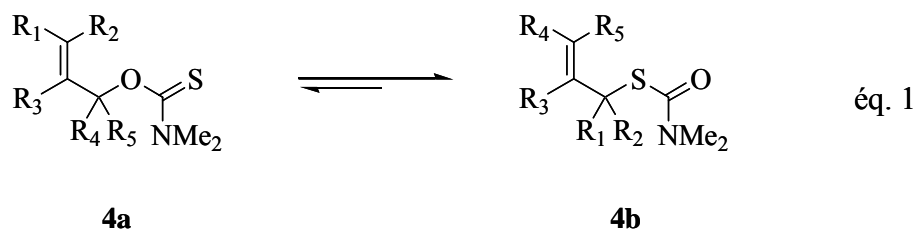


Figure 1. Molécules actives biologiquement.

1.2 Résultats préliminaires

Hackler et Balko ont fourni les premiers exemples du réarrangement sigmatropique [3,3] d'*O*-allyl thiocarbamate **4a** en *S*-allyl thiocarbamate **4b** alors qu'ils cherchaient à établir une méthodologie générale de synthèse de thiols et de sulfures allyliques encombrés.⁴



Cette réaction a été utilisée en conjonction avec un auxiliaire chiral⁵ développé dans le laboratoire du Pr Spino afin d'accéder de façon stéréosélective à des carbones tertiaires ou quaternaires portant un soufre.

Des essais préliminaires ont été effectués sur les deux épimères des substrats **5a** et **5b** et sur le substrat **5c** (OH sur la face β) présentés au Schéma 1.⁶

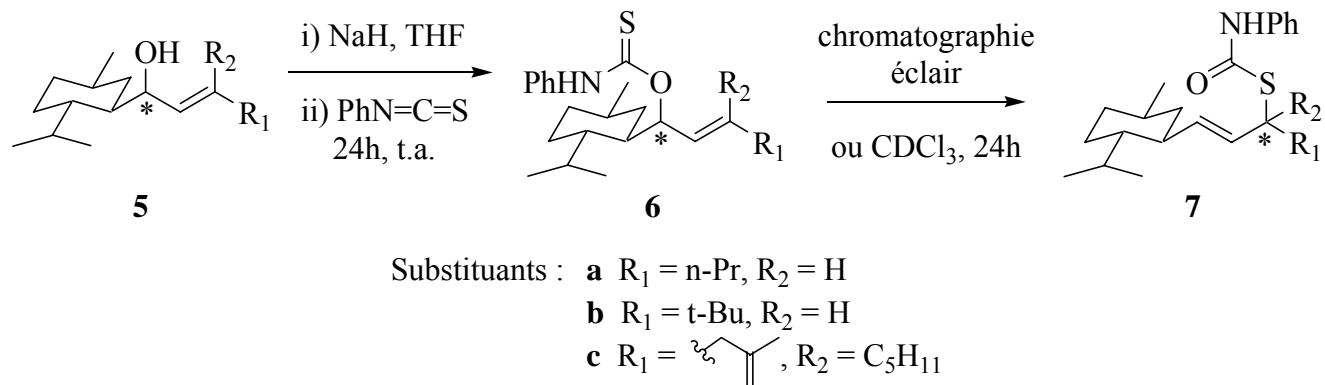


Schéma 1.

1.3 But du projet

Mon projet comportait trois objectifs principaux :

- 1) Obtenir des conditions standard de réaction dans lesquelles l'*O*-thiocarbamate **6** ne serait préférablement pas isolé.
- 2) Produire d'autres exemples de substrats et quantifier la diastéréosélectivité des réarrangements. Appliquer la méthodologie à la synthèse totale du produit biologiquement actif **3** (Figure 1).
- 3) La rétrosynthèse envisagée pour le composé (**R**)-**3** est présentée au Schéma 2 et est facilement adaptable à la synthèse de l'énantiomère (**S**)-**3**.

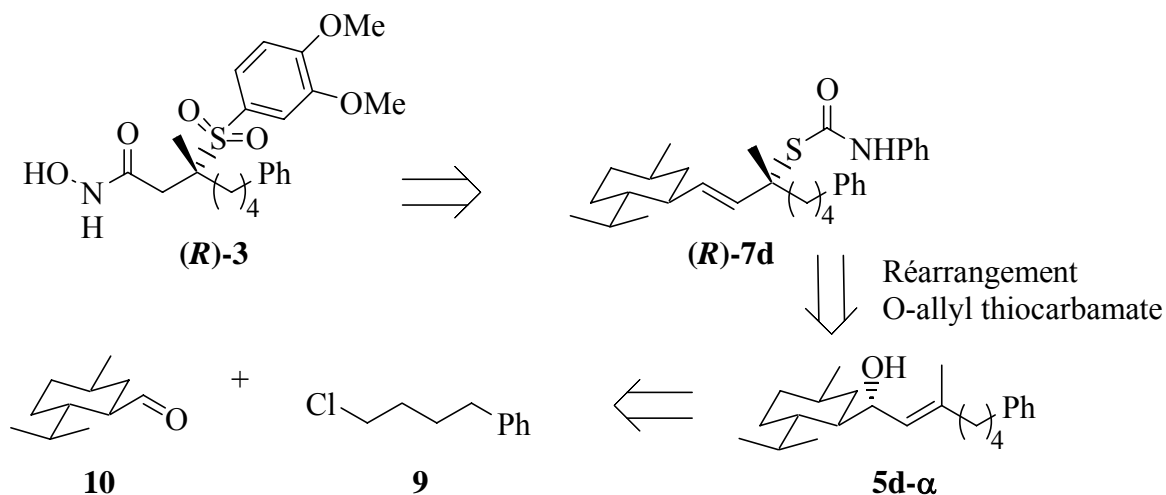


Schéma 2.

RESULTATS ET DISCUSSION

2.1 Développement de la méthodologie

2.1.1 Synthèse des précurseurs chiraux

Certains alcools utiles au projet avaient été synthétisés par David Gagnon et Nathalie Hennebelle. Ils sont présentés à la Figure 2. Les alcools propargyliques **11- α** et **11- β** (épimères au carbone portant l'alcool) ont été réduits sélectivement avec Red-Al pour donner exclusivement les alcènes E **5f- α** et **5f- β** respectivement (Schéma 3).⁷ La réduction d'alcyne par un hydrure est grandement accélérée par la présence d'un l'alcool propargylique qui est complexé par l'aluminium.⁸

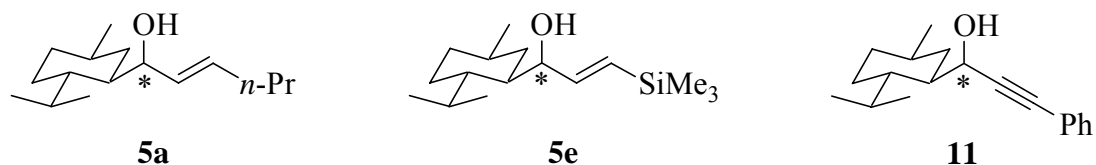


Figure 2. Produits de départ disponibles au laboratoire.

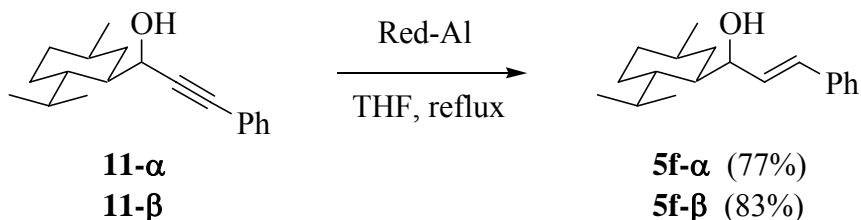


Schéma 3.

2.1.2 Optimisation des conditions de réaction

Les alcools allyliques ont été soumis aux conditions réactionnelles données au Schéma 4. Les substrats **6a- α** , **6a- β** , **6e- α** et **6f- α** n'ont pas subi le réarrangement sigmatropique [3,3] en milieu basique lors de leur synthèse. La purification des produits bruts par chromatographie éclair n'a pas été possible : un réarrangement partiel a été observé sur la silice pour **6e- α** (R = SiMe₃), tandis que Nathalie Hennebelle avait noté un réarrangement quantitatif pour les substrats **6a** (R = *n*-Pr) et **6b** (R = *t*-Bu). Dans tous les cas, la réaction a été suivie par RMN ¹H. Le déplacement chimique du proton sur le carbone en α de l'alcool augmente d'environ 1.5 ppm lorsque l'alcool devient l'*O*-thiocarbamate. En milieu neutre, les

O-allyl thiocarbamates **6e** et **6f** effectuent le réarrangement pour donner les *S*-allyl thiocarbamates **7e** et **7f**. Le déplacement chimique du proton en α du soufre est généralement plus faible que celui en α de l'oxygène pour l'*O*-allyl thiocarbamate (**6**).

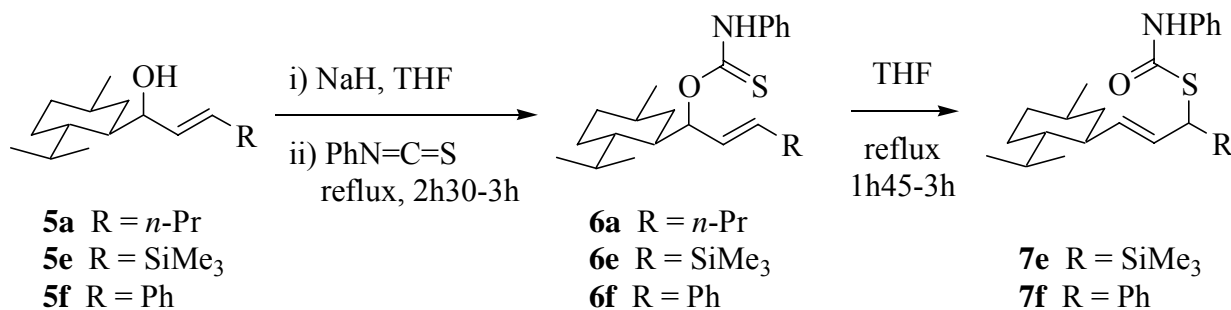


Schéma 4.

La prochaine étape vers le développement d'une méthodologie efficace a été d'explorer la possibilité d'effectuer la transformation de l'alcool allylique **5** vers le *S*-allyl thiocarbamate **7** en une seule réaction (sans l'isolation de l'*O*-allyl thiocarbamate **6**). Différents acides ont été testés afin de neutraliser le milieu réactionnel. Le Tableau 1 présente les résultats obtenus.

Tableau 1. Essais de neutralisation du milieu réactionnel après la formation des *O*-allyl thiocarbamates.

Entrée	Substrat	Réactif ^a (ég)	Temps (h)	Produit
1	6e-α	H ₂ O (5)	2,5	Non réarrangé
2	6e-α	H ₂ O (excès)	15	Mélange non identifié
3	6f-α	NH ₄ Cl (2,5)	2	Non réarrangé
4	6f-α	PPTS (2,5)	3	7f-α

a) Réactions à la température de reflux du THF.

La neutralisation par l'eau, le choix le plus simple, a mené à un mélange de produits non désirés qui n'ont pas été caractérisés. Le chlorure d'ammonium n'a provoqué aucun réarrangement, probablement à cause de son insolubilité dans le tétrahydrofurane. L'entrée 4 du Tableau 1 montre que la neutralisation du milieu réactionnel par le *p*-toluène sulfonate de pyridinium (PPTS), un acide faible et relativement soluble en milieu organique, permet le réarrangement. Puisque le solvant, la température et le temps de réaction pour la formation de l'*O*-allyl thiocarbamate et son réarrangement sont les mêmes, il faut

admettre que l'anion **12** se réarrange moins rapidement que son homologue neutre **6**. Une meilleure stabilisation de la charge sur **12** par rapport à **13** pourrait en être la cause. Il est par ailleurs démontré empiriquement que les *O*-thiocarbamates neutres sont moins stables que les *S*-thiocarbamates neutres, ce qui favorise ces derniers thermodynamiquement.⁹

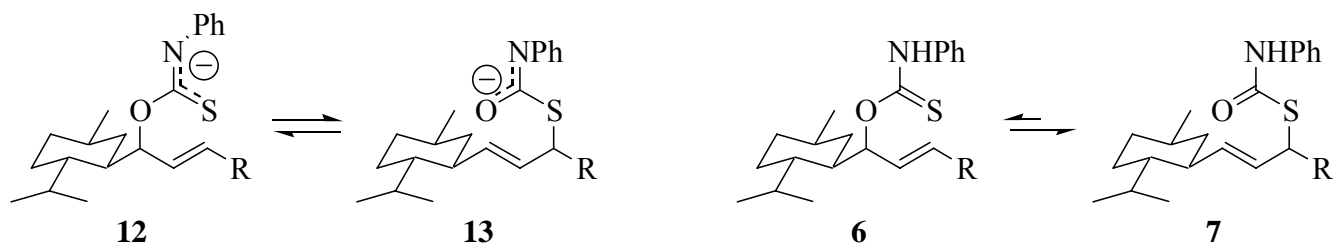


Schéma 5.

2.2 Rendements et diastéréosélectivités

Les deux séries épimériques au carbone portant l'alcool ont été testées pour chaque substrat afin d'obtenir les excès diastéréoisomériques. Les conformations chaises et bateaux des états de transition à six membres pour le réarrangement sigmatropique [3,3] sont présentés à la Figure 3. Les conformations **14b** et **14c** sont défavorisées puisqu'elles placent l'auxiliaire en position axiale, ce qui maximise l'interaction allylique 1,3. Le produit réarrangé avec l'alcène *Z* qui résulterait de **14b** et **14c** n'est d'ailleurs pas observé. La conformation **14a** est favorisée par rapport à **14d** puisque le bateau est d'énergie plus élevée que la chaise (bien que ni l'interaction *flagpole*, ni les éclipses des substituants ne soient importantes dans ce cas particulier). L'état de transition **14a** permet d'expliquer le transfert de chiralité (i.e. le *O*-thiocarbonate **6- α** conduit au *S*-thiocarbonate **7- α**).

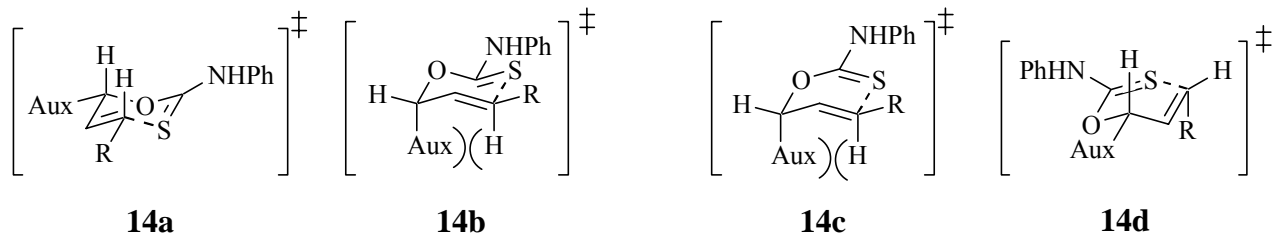


Figure 3. Conformations postulées des états de transition de **6- α** vers **7- α** .

Dans tous les cas, les épimères des alcools de départ sont séparables par chromatographie éclair et par chromatographie en phase gazeuse (GC). Les substrats **5a**, **5e** et **5f** ont été soumis aux conditions établies à la Section 2.1.2. Les résultats sont présentés au Tableau 2. Les épimères **7a** (R = *n*-Pr) ne sont pas séparés en GC sur différentes colonnes, dont une colonne chirale. La séparation a été obtenue en chromatographie liquide à haute performance (HPLC) en phase normale sur une colonne de silice.

Tableau 2. Réaction des alcools allyliques **5** → **7**. i) NaH, THF, 0°C, 1h ii) PhNCS, reflux 2h30-3h Soit iii) PPTS, THF, reflux ou 2) produit brut (après traitement aqueux), THF

Entrée	Substrat	R	Temps iii)	Temps 2) (Température)	Rendement isolé (%)	% excès diastéréoisomérique	
						Initial ^c (5)	Final (7)
1	5a-α	<i>n</i> -Pr	3h30	---	75	100	97 ^{b,d}
2	5a-β	<i>n</i> -Pr	5h	---	62	100	≥92 ^{b,d}
3	5e-α	SiMe ₃	15h ^a	---	99	95	95 ^{c,e}
4	5e-β	SiMe ₃	---	3h (reflux)	87	89	<i>n.d.</i>
5	5f-α	Ph	15h ^a	---	81	100	93 ^{c,e}
6	5f-β	Ph	---	1h45 (t.a.)	97	100	90 ^{c,d}

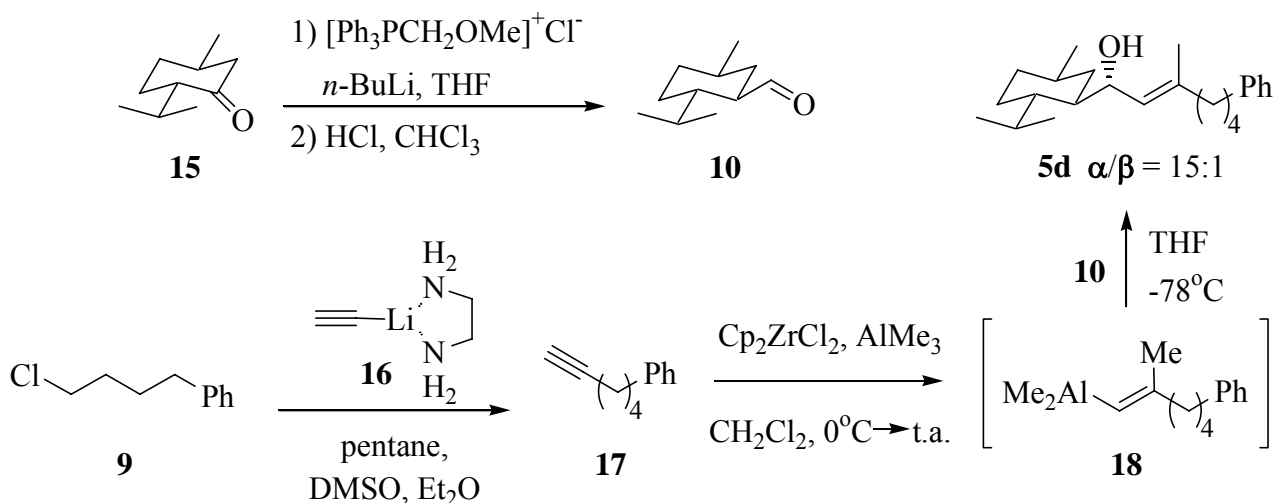
a. Non optimisé. b. Déterminé par HPLC. c. Déterminé par GC. d. Produit brut. e. Produit purifié par chromatographie éclair, sans séparation des diastéréoisomères.

Il ressort de ce tableau des temps de réaction courts, des rendements qui varient d'acceptables à excellents et de bons excès diastéréoisomériques (réaction 100% diastéréosélective pour l'entrée 3). Chaque expérience n'ayant été effectuée qu'une fois, il serait possible d'améliorer les temps de réaction (entrées 3 et 5) et les rendements (entrées 1 et 2).

2.3 Application synthétique de la méthodologie

Les produits de départ pour la synthèse du composé actif biologiquement **3** sont la menthone et le 1-chloro-4-phénylbutane. La transformation de la (-)-menthone **15** en l'auxiliaire chiral **10** est publiée⁵ et nous n'avons pas eu à la réaliser. L'alcyne **17** vient de la substitution nucléophile S_N2 du chlorure **9** par l'acétylénure de lithium (commerciallement disponible sous forme de complexe avec l'éthylènediamine).¹⁰ La réaction se conduit dans un système biphasique DMSO/pentane. Le DMSO est utile à la solubilisation du lithien et à la stabilisation de l'état de transition de la S_N2, tandis que le

pentane solubilise le produit final et permet de récupérer le produit volatil **17**. Suivant le schéma rétrosynthétique présenté à la Section 1.3, l'alcool allylique **5d** a été obtenu par une réaction de carboalumination catalysée par le zirconium entre l'auxiliaire chiral (-)-p-menthane-3-carboxaldéhyde **10** et l'alcyne terminal **17**. Le produit majoritaire Felkin-Anh **5d- α** est obtenu dans un ratio de 15 : 1 (déterminé par GC). Les diastéréoisomères sont séparés par chromatographie éclair.



Les épimères α et β de l'alcool allylique **5d** ont été soumis aux conditions de réarrangement. Des résultats préliminaires sont présentés au Schéma 7. La réaction de **5d- β** est 100% diastéréosélective, tandis que le diastéréoisomère **5d- α** donne un ratio de 9:1 des *S*-allyl thiocarbamates **7d**. Une faible quantité d'un produit secondaire encore non identifié a été obtenue suite à la réaction de **5d- α** . La purification sur silice génère une quantité non négligeable du composé **19** (Figure 4). Ce produit avait été caractérisé suite à un premier essai infructueux de carboalumination (**17** \rightarrow **5d**).

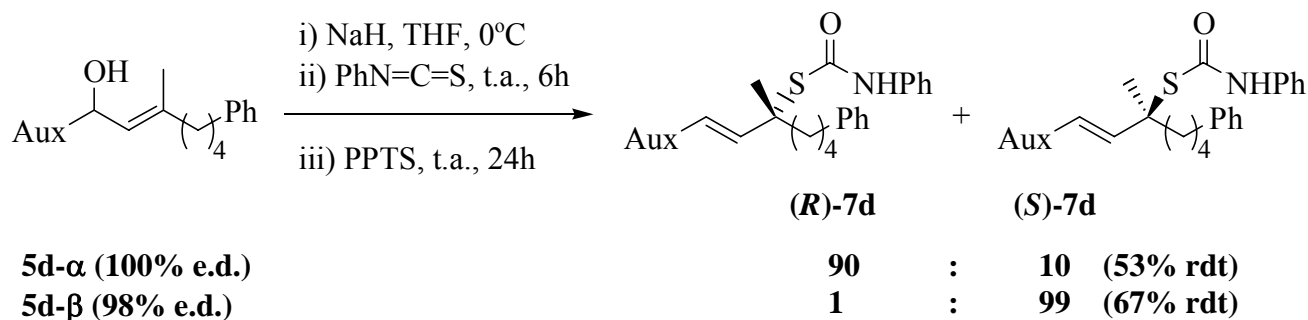


Schéma 7.

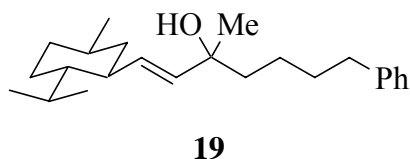


Figure 4. Produit de dégradation dans la purification de (*R*)-**7d**.

2.4 Comparaison de la réactivité pour la formation de carbones 3° et 4°

Il est intéressant de comparer la réactivité des *O*-allyl thiocarbamates **6a-α** et **6d-α** (Figure 5). La chaîne *n*-propyle est stériquement et électroniquement comparable à la chaîne $-(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$. La différence majeure entre les deux substrats réside donc dans le remplacement d'un hydrogène vinylique par un méthyle. L'encombrement stérique est plus grand pour le réarrangement de **6d-α** puisque le centre qui sera formé est quaternaire plutôt que tertiaire.

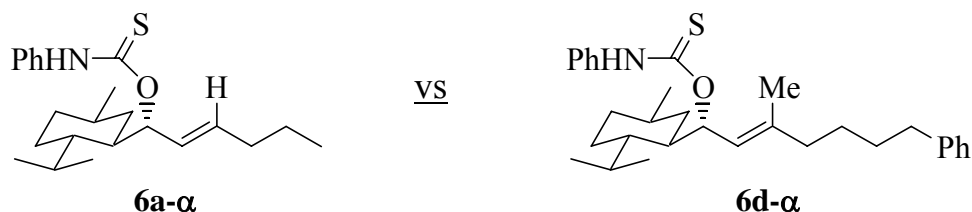


Figure 5. Substrats menant à un carbone tertiaire (**6a**) ou quaternaire (**6d**)

Néanmoins, la réarrangement à température ambiante pendant une nuit (2.5 éq de PPTS) ne fonctionne que pour **6d-α** (mélange 1 :1 des produits non réarrangé et réarrangé) et pas pour **6a-α**. De plus, dans les conditions de formation de l'*O*-thiocarbamate (NaH, PhNCS, THF, reflux, 3h) le produit brut non réarrangé **6a-α** est obtenu tandis que la réaction de **5d-α** donne un mélange (produit réarrangé **7d** étant majoritaire par rapport au produit non réarrangé **6d**).

Supposons que bien que la réaction soit en principe réversible, l'équilibre soit lent entre l'*O*- et l'*S*-thiocarbamate. Il est donc nécessaire que le réarrangement de **6d-α** soit cinétiquement avantage par rapport à celui de **6a-α**. Deux modèles peuvent expliquer ces faits. Zaim propose un état de transition polarisé (Figure 6) pour expliquer la différence de réactivité liée à l'électronégativité du groupement

Y.¹¹ Selon ce modèle, la présence d'un méthyl vinylique stabiliserait la charge partielle positive et, par le fait même, l'état de transition de **6d- α** , expliquant sa plus grande réactivité.

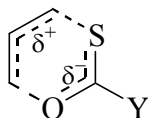


Figure 6. État de transition polarisé proposé par Zaim.¹¹

Une autre possibilité vient de la tension allylique 1,3 générée par le méthyl vinylique. En effet, la conformation minimisant la A^{1,3} (**20**) est très proche de la conformation réactive de l'O-allyl thiocarbamate (**21**). Le rôle du méthyl (**6d- α**) par rapport à l'hydrogène (**6a- α**) serait donc d'aggraver la A^{1,3} en forçant le substrat dans sa conformation réactive, ce qui accélérerait la réaction.

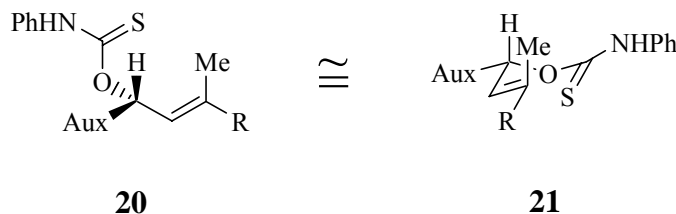


Figure 7. Comparaison des conformations A^{1,3} minimisée (**20**) et réactive (**21**) de **6d- α** .

2.5 Travaux futurs

Il serait pertinent de vérifier l'effet de la température pendant le réarrangement sur la diastéréosélectivité. Les résultats du Tableau 2 seraient peut-être améliorés si la température passait du reflux du THF à la température ambiante. Nous pourrions obtenir un compromis entre le temps de réaction et la sélectivité.

Il serait souhaitable de répéter la comparaison des substrats menant à des carbones tertiaires et quaternaires dans des conditions strictement identiques.¹² Par exemple, suivre le réarrangement des O-thiocarbamates bruts **6a** et **6d** dans un solvant deutéré par RMN ¹H à intervalles réguliers et effectuer l'étude de compétition proposée au Schéma 8. Le substrat de l'étude (**24**) est facilement synthétisé à partir du bromure **22** et du crotonaldéhyde **23** disponibles commercialement. L'obtention majoritaire du produit **25** indiquerait une plus grande réactivité dans la formation de centres quaternaires.

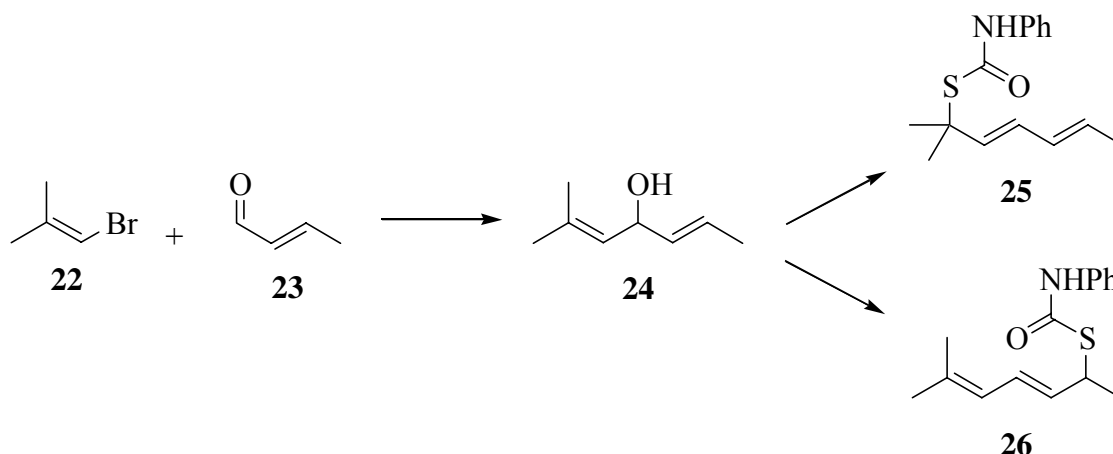


Schéma 8.

La synthèse présentée à la Section 2.3 pourra aussi être complétée afin de fournir une application à la méthodologie développée. Le synthon **28** a été obtenu par iodination du veratrole (**27**) selon une procédure connue¹³ et pourra servir au couplage¹⁴ avec les thiocarbamates **7d- α** et **β** (Schéma 9). Les étapes subséquentes menant à l'inhibiteur (**R**)-**3** sont l'oxydation du soufre, le clivage de l'auxiliaire, l'homologation et la formation de l'acide hydroxamique (Schéma 10). L'énantiomère (**S**)-**3** pourrait venir de l'énantiomère de l'auxiliaire chiral ou encore d'une séquence oxydation/réduction de l'alcool allylique majoritaire **5d- α** pour donner **5d- β** .

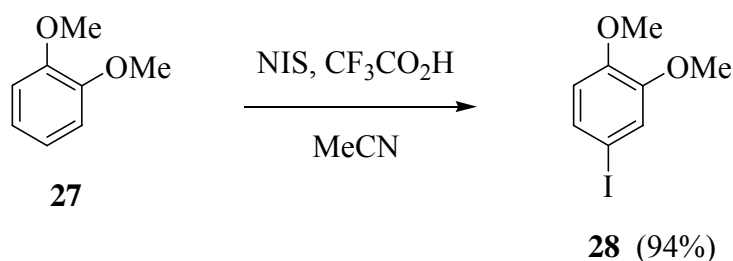


Schéma 9.

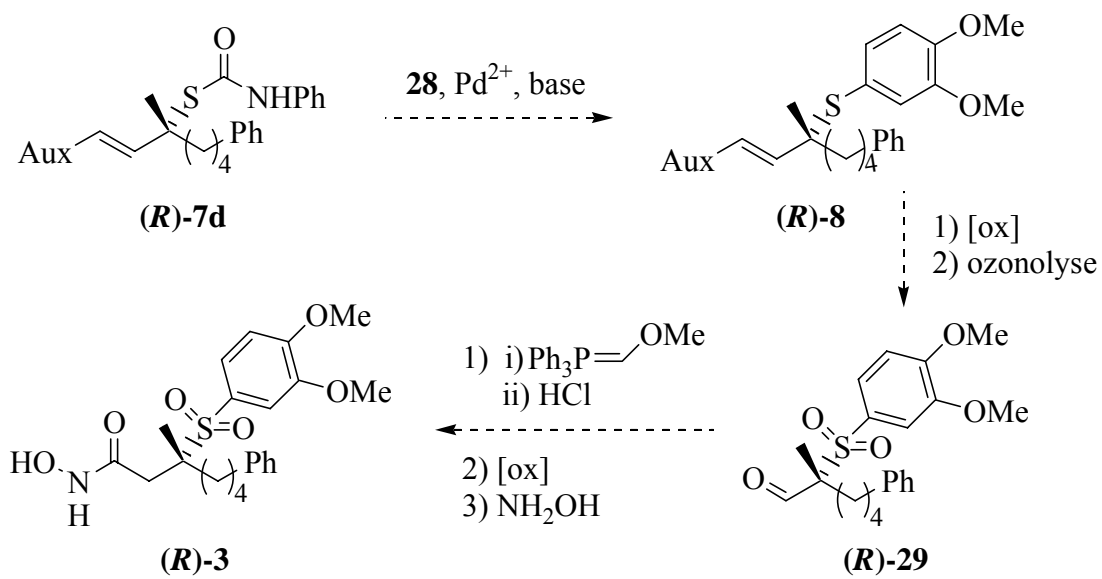


Schéma 10.

CONCLUSION

Une méthode générale de formation stéréosélective de carbones tertiaires et quaternaires portant un soufre a été développée sur la base des résultats obtenus précédemment dans le laboratoire. Des conditions standard de réaction permettent d'obtenir le *S*-allyl thiocarbamate en une étape à partir de l'alcool allylique. La température du réarrangement et les temps de réaction restent à optimiser, mais les résultats préliminaires sont positifs pour les quatre substrats testés. Des méthodes analytiques ont été mises au point pour la quantification des diastéréosélectivités de tous les exemples.

Ni l'encombrement stérique du triméthylsilyl vinylique ni la déconjugaison entre l'alcène et un phényle n'empêche la réaction. Des arguments ont été proposés pour expliquer la plus grande réactivité dans la formation d'un carbone quaternaire. Des faits expérimentaux plus rigoureux seraient cependant nécessaires à cette discussion.

La synthèse d'une molécule active biologiquement comportant un centre quaternaire a été entreprise. L'étape clé de cette synthèse est une application réussie de la méthodologie développée, bien que les rendements restent à améliorer.

PARTIE EXPERIMENTALE

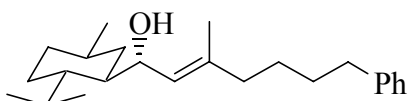
Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres ont été distillés avant leur utilisation ; le THF avec du sodium et de la benzophénone et l'éther éthylique avec l'hydrure de calcium. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 ou une solution éthanolique de vaniline ou d'acide phosphomolybdique suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice Silicycle (230-400 mesh).

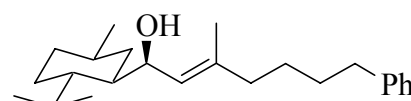
Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C , DEPT) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) ou l'acétone (2.05 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) ou le dichlorométhane (53.1 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F.

Modes opératoires

Alcools allyliques (5d)



5d-α

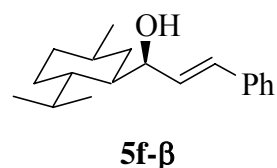
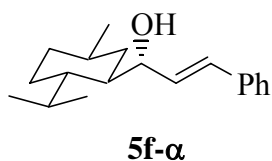


5d-β

Une solution de dichlorure de bis(cyclopentadiényl)zirconium (129 mg, 0.44 mmol) dans 6.3 mL de dichlorométhane est mise sous vide puis remplie d'argon (trois fois). Le triméthylaluminium (545 μL , 5.69 mmol) est ajouté à l'aide d'une antichambre sous atmosphère d'argon. La solution est agitée 10 min. à la température ambiante, puis 5 min. à 0°C avant l'addition d'hex-5-ynylbenzene (**17**, 300 mg,

1.90 mmol). Le mélange est agité à la température ambiante pour une nuit. Une solution de (-)-*p*-menthane-3-carboxaldéhyde (**10** fraîchement distillé, 246 mg, 1.46 mmol) dans 4.9 mL de tétrahydrofurane est transférée goutte à goutte par canule dans le mélange réactionnel à -78°C . La température est lentement augmentée jusqu'à la température ambiante. Après avoir agité pour une nuit, une solution aqueuse de K_2CO_3 saturée est ajoutée lentement jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Le précipité est dissous avec une solution de HCl (1N). Une solution de HCl (2N) est ajoutée jusqu'à ce que les phases soient translucides. Le tout est transféré dans un erlenmeyer et agité vigoureusement pendant 1h à la température ambiante. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (trois fois). Les phases organiques combinées sont agitées avec une solution saturée de NaHCO_3 pendant 1h. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est obtenu dans un ratio des épimères α/β de 15:1 déterminé par GC. Une fraction du produit brut (200 mg /571 mg) est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (d'hexanes seul à 5:95). Une première huile incolore (125 mg, 71%) et une seconde huile incolore sont obtenues. Épimère majoritaire 5d- α . **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 5.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.71-1.24 (m, 10H), 1.63 (s, 3H), 1.14 (s large, 1H), 1.04-0.79 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ 142.7 (s), 136.5 (s), 128.4 (d), 128.2 (d), 127.2(d), 125.7 (d), 67.6 (d), 44.9 (d), 43.2 (d), 39.5 (t), 35.8 (t), 35.2 (t), 34.1 (t), 32.8 (d), 31.0 (t), 27.3 (t), 26.3 (d), 24.3 (t), 22.9 (q), 21.7 (q), 16.5 (q), 15.6 (q). **IR** (film, cm^{-1}) 3535-3190 (br), 3026, 2927, 1024, 698. **SMBR** (m/z , intensité relative) 342 (M^+ , 11), 324 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 4), 203 (81), 185 (48), 91 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}$: 342.2922, trouvée: 342.2924. Épimère minoritaire 5d- β . **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.25 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 9.5$ Hz et 4.0 Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.84-1.18 (m, 9H), 1.69 (s, 3H), 1.07-0.70 (m, 10H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ 142.5 (s), 140.5 (s), 128.4 (d), 128.2 (d), 125.6(d), 125.4 (d), 67.8 (d), 44.5 (d), 44.1 (d), 39.7 (t), 35.7 (t), 35.2 (t), 34.0 (t), 32.6 (d), 30.8 (t), 27.3 (t), 26.4 (d), 24.1 (t), 22.8 (q), 21.5 (q), 16.4 (q), 15.3 (q). **IR** (film, cm^{-1}) 3535-3160 (br), 3026, 2931, 1020, 698. **SMBR** (m/z , intensité relative) 342 (M^+ , 14), 324 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 3), 203 (100), 185 (72), 91 (78). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}$: 342.2922, trouvée: 342.2924.

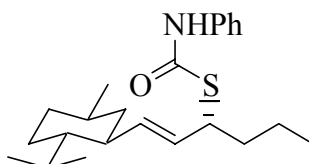
Alcools allyliques (5f)



Procédure expérimentale de Cédricx Godbout.⁷

Épimère 5f-α. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.0 Hz et 5.0 Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 3H), 1.55-1.26 (m, 3H), 1.09-0.77 (m, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (s), 132.7 (d), 129.2 (d), 128.7 (d), 127.4 (d), 126.4 (d), 71.4 (d), 45.0 (d), 43.1 (d), 35.2 (t), 33.9 (t), 32.9 (d), 26.4 (d), 24.4 (t), 22.9 (q), 21.6 (q), 15.6 (q). **IR** (film, cm⁻¹) 3600-3160 (br), 3027, 2955, 966, 748. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 272 (*M*⁺, 5), 254 (*M*⁺ - H₂O, 25), 211 (100), 91 (60). **SMHR** calculée pour C₁₉H₂₈O : 272.2140, trouvée : 272.2145. **Épimère minoritaire 5f-β.** **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.31 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.0 Hz et 6.5 Hz), 4.64-4.60 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 3H), 1.56 (s large, 1H), 1.41-1.24 (m, 2H), 1.10-0.68 (m, 9H), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (s), 131.0 (d), 129.0 (d), 128.6 (d), 127.5 (d), 126.4 (d), 72.1 (d), 45.2 (d), 44.0 (d), 35.1 (t), 33.2 (t), 32.5 (d), 26.4 (d), 24.2 (t), 22.8 (q), 21.5 (q), 15.3 (q). **IR** (film, cm⁻¹) 3615-3150 (br), 2955, 1703, 967, 751. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 272 (*M*⁺, 4), 254 (*M*⁺ - H₂O, 27), 211 (100), 91 (60). **SMHR** calculée pour C₁₉H₂₈O : 272.2140, trouvée : 272.2145.

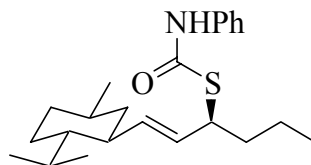
S-Allyl thiocarbamate (7a-α)



À une solution de l'alcool allylique **5a-α** (200 mg, 0.84 mmol, 100% e.d. déterminé par GC) dans 8.4 mL de tétrahydrofurane à 0°C est ajouté l'hydrure de sodium (60%^m/_m dans l'huile, 40 mg, 1.7 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 1h avant l'addition du phényl isothiocyanate (201 μL, 2.1 mmol).

Aucune réaction par CCM en 2h30 à la température ambiante. Chauffé au reflux du THF pendant 2h30. Le suivi de la réaction par RMN ¹H montre l'*O*-allyl thiocarbamate **6a**. Le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (528 mg, 2.1 mmol) et 14 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés à la température ambiante. Le mélange est agité à température ambiante pour la nuit sans qu'aucun réarrangement ne soit observé par RMN ¹H. Du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (212 mg, 0.84 mmol) est ajouté et le mélange est agité au reflux du tétrahydrofurane pendant 3h30. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au mélange à la température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique trois fois. Les phases organiques combinées sont séchées avec MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de l'épimère α de 97% déterminé par HPLC. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (d'hexanes seul à 4:96). Un solide jaune (237 mg, 75%) est obtenu. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.41 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 15.5 Hz et 9.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 15.5 Hz et 8.5 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 1.93-1.56 (m, 7H), 1.47-1.33 (m, 4H), 1.02-0.76 (m, 12H), 0.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 165.44 (s), 137.9 (s), 137.8 (d), 129.0 (d), 128.6 (d), 124.2 (d), 119.8 (d), 47.6 (d), 47.0 (d), 44.6 (d), 42.9 (t), 37.5 (t), 35.1 (t), 32.4 (d), 28.2 (d), 24.1 (t), 22.5 (q), 21.4 (q), 20.5 (t), 15.3 (q), 13.7 (q). **IR** (film, cm⁻¹) 3297, 3057, 2956, 1656, 750. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 373 (M⁺, 7), 221 (M⁺ - SC(O)NHPH, 63), 137 (76), 123 (66), 119 (78), 108 (68), 95 (62), 83 (100). **SMHR** calculée pour C₂₃H₃₅NOS : 373.2439, trouvée : 373.2448.

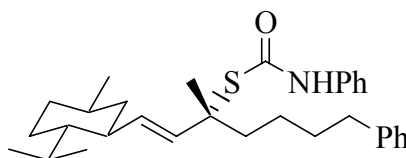
***S*-Allyl thiocarbamate (7a-β)**



À une solution de l'alcool allylique **5a-β** (100 mg, 0.42 mmol, 100% e.d. déterminé par GC) dans 4.2 mL de tétrahydrofurane à 0°C est ajouté l'hydrure de sodium (60%^{m/m} dans l'huile, 20 mg, 0.84 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 1h avant l'addition du phényl isothiocyanate (101 μL, 0.84 mmol). Aucune réaction par CCM en 2h30 à la température ambiante. Chauffé au reflux du THF pendant 2h30. Le suivi de la réaction par RMN ¹H montre l'*O*-allyl thiocarbamate **6a**. Le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (264 mg, 1.05 mmol) et 7 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés à la température ambiante.

Le mélange est agité à température ambiante pour la nuit et un faible pourcentage de réarrangement est observé par RMN ^1H . Du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (106 mg, 0.42 mmol) est ajouté et le mélange est agité au reflux du tétrahydrofurane pendant 5h. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au mélange à la température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique trois fois. Les phases organiques combinées sont séchées avec MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de l'épimère β d'au moins 92% déterminé par HPLC. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (d'hexanes seul à 3:97). Un solide jaunâtre (97 mg, 62%) est obtenu. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.38 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.98 (s large, 1H), 5.48 (dd, $J = 15.5$ Hz et 9.0 Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 15.5$ Hz et 8.0 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 1.91-1.55 (m, 7H), 1.48-1.26 (m, 4H), 0.95-0.75 (m, 6H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ 165.1 (s), 137.7 (d), 137.7 (s), 129.0 (d), 128.8 (d), 124.2 (d), 119.5 (d), 47.9 (d), 47.1 (d), 44.7 (d), 43.1 (t), 36.9 (t), 35.1 (t), 32.4 (d), 27.9 (d), 24.0 (t), 22.6 (q), 21.3 (q), 20.5 (t), 15.2 (q), 13.7 (q). **IR** (film, cm^{-1}) 3290, 3057, 2955, 1657, 750. **SMBR** (m/z , intensité relative) 374 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 279 (17), 221 (30). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NOS}$: 374.2517; trouvée : 374.2509.

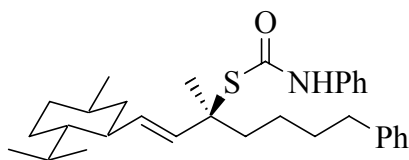
***S*-Allyl thiocarbamate (*R*)-7d**



À une solution de l'alcool allylique **5d- α** (100 mg, 0.29 mmol, 100% e.d. déterminé par GC) dans 2.9 mL de tétrahydrofurane à 0°C est ajouté l'hydrure de sodium (60%^m/_m dans l'huile, 23 mg, 0.58 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 1h avant l'addition du phényl isothiocyanate (69 μL , 0.58 mmol). Le mélange est agité à la température ambiante pendant 6h. Le suivi de la réaction par RMN ^1H montre l'*O*-allyl thiocarbamate **6d**. Le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (293 mg, 1.17 mmol) et 4.8 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pour 7h30 et 50% de réarrangement est observé par RMN ^1H . Du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (50 mg, 0.20 mmol) est ajouté et le mélange est agité pour la nuit. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au mélange. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique trois fois. Les phases

organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées avec MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de l'épimère R de 80% déterminé par HPLC. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'hexanes (3:7). Une huile jaunâtre (74 mg, 53%) est obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.36 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.03 (s large, 1H), 5.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 16.0 Hz et 9.5 Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.07-1.86 (m, 3H), 1.83-1.55 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.44-1.30 (m, 3H), 1.01-0.80 (m, 10H), 0.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (s), 142.5 (s), 137.7 (s), 135.7 (d), 133.2 (d), 129.0 (d), 128.2 (d), 125.7 (d), 124.2 (d), 119.6 (d), 55.3 (s), 47.1 (d), 45.0 (d), 43.2 (t), 40.6 (t), 35.9 (t), 35.1 (t), 32.4 (d), 31.6 (t), 28.2 (d), 24.5 (q), 24.0 (t), 22.5 (q), 21.4 (q), 15.2 (q). **IR** (film, cm⁻¹) 3311, 2927, 1661, 749. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 477 (M⁺, 2), 325 (M⁺ - SC(O)NHPH, 63), 199 (100), 105 (60), 91 (63). **SMHR** calculée pour C₃₁H₄₃NOS : 477.3065, trouvée : 477.3070.

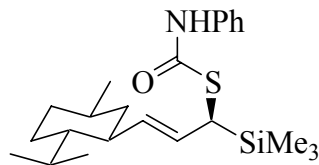
S-Allyl thiocarbamate (S)-7d



À une solution de l'alcool allylique **5d-α** (15 mg, 0.044 mmol, 98% e.d. déterminé par GC) dans 440 μL de tétrahydrofurane à 0°C est ajouté l'hydruide de sodium (60%^m/_m dans l'huile, 4 mg, 0.088 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 1h avant l'addition du phényl isothiocyanate (11 μL, 0.088 mmol). Le mélange est agité à la température ambiante pendant 7h. Le suivi de la réaction par RMN ¹H montre l'*O*-allyl thiocarbamate **6d**. Le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (44 mg, 0.18 mmol) et 0.73 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pour la nuit. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au mélange. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique trois fois. Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées avec MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de l'épimère S de 98% déterminé par HPLC. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'hexanes (3:7). Une huile incolore (14 mg, 67%) est obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.24 (m, 6H), 7.18-7.14 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.98 (s large, 1H), 5.62 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 15.5

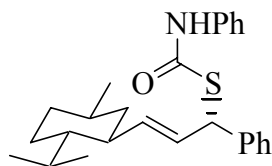
cm-1) 3289, 3059, 2954, 1663. **SMBR** (m/z , intensité relative) 403 (M^+ , 15), 370 (55), 145 (94), 84 (100). **SMHR** calculée pour $C_{23}H_{37}NOSSi$: 403.2365, trouvée : 403.2359.

S-Allyl thiocarbamate (7e- β)



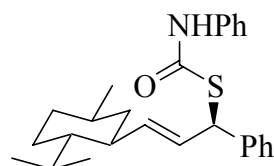
À une solution de l'alcool allylique **5e- β** (10 mg, 0.037 mmol, 89% e.d. déterminé par GC) dans 400 μ L de tétrahydrofurane à 0°C est ajouté l'hydrure de sodium (60%^m/_m dans l'huile, 2 mg, 0.074 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 1h avant l'addition du phényl isothiocyanate (9 μ L, 0.074 mmol). Le mélange est chauffé au reflux du THF pendant 3h. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au mélange à la température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique trois fois. Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées avec $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut en solution dans 400 μ L de tétrahydrofurane est chauffé au reflux pendant 3h avant l'évaporation sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (2:98). Une huile jaune (13 mg, 87%) est obtenu. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.38 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.09 (s large, 1H), 5.40-5.37 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 1.87- 1.80 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.43-1.21 (m, 1H), 1.01-0.78 (m, 3H), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.11 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (s), 137.9 (s), 136.3 (d), 129.0 (d), 126.7 (d), 124.2 (d), 119.4 (d), 47.2 (d), 44.8 (d), 43.4 (t), 35.3 (d), 35.1 (t), 32.5 (d), 27.8 (d), 23.9 (t), 22.6 (q), 21.3 (q), 15.0 (q), -2.8 (q). **IR** (film, cm-1) 3293, 2954, 1663, 841, 750. **SMBR** (m/z , intensité relative) 403 (M^+ , 12), 370 (40), 145 (100). **SMHR** calculée pour $C_{23}H_{37}NOSSi$: 403.2365, trouvée : 403.2359.

S-Allyl thiocarbamate (7f- α)



À une solution de l'alcool allylique **5f- α** (50 mg, 0.18 mmol, 100% e.d. déterminé par GC) dans 1.8 mL de tétrahydrofurane à 0°C est ajouté l'hydrure de sodium (60%^m/_m dans l'huile, 15 mg, 0.37 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 1h avant l'addition du phényl isothiocyanate (44 μ L, 0.37 mmol). Le mélange est chauffé au reflux du THF pendant 3h. Le suivi de la réaction par RMN ¹H montre l'*O*-allyl thiocarbamate **6f**. Le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (117 mg, 0.47 mmol) est ajouté à la température ambiante. Le mélange est agité au reflux du tétrahydrofurane pour la nuit. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au mélange à la température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther éthylique trois fois. Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées avec MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (d'hexanes seul à 4:96). Le produit est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de l'épimère α de 93% déterminé par GC. Un solide blanc (61 mg, 81%) est obtenu. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.23 (m, 9H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.00 (s large, 1H), 5.76 (dd, *J* = 15.0 Hz et 7.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 15.0 Hz et 9.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.82-1.54 (m, 4H), 1.38-1.26 (m, 1H), 1.04-0.77 (m, 10H), 0.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 164.5 (s), 140.8 (s), 138.5 (d), 137.6 (s), 129.1 (d), 128.5 (d), 128.0 (d), 127.7 (d), 127.3 (d), 124.4 (d), 119.8 (d), 51.2 (d), 47.1 (d), 44.5 (d), 42.8 (t), 35.0 (t), 32.4 (d), 28.2 (d), 24.1 (t), 22.5 (q), 21.3 (q), 15.3 (q). **IR** (film, cm⁻¹) 3299, 3029, 2953, 1659. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 407 (M⁺, 5), 255 (M⁺ - SC(O)NHPH, 86), 119 (100), 91 (68). **SMHR** calculée pour C₂₆H₃₃NOS : 407.2283, trouvée : 407.2289.

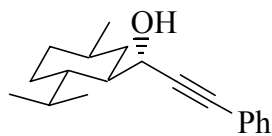
S-Allyl thiocarbamate (7f- β)



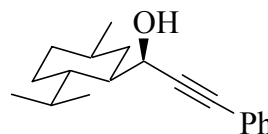
À une solution de l'alcool allylique **5f- β** (50 mg, 0.18 mmol, 100% e.d. déterminé par GC) dans 1.8 mL de tétrahydrofurane à 0°C est ajouté l'hydrure de sodium (60%^m/_m dans l'huile, 15 mg, 0.37 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 1h avant l'addition du phényl isothiocyanate (44 μ L, 0.37 mmol). Le mélange est chauffé au reflux du THF pendant 3h. De l'eau et de l'éther éthylique sont ajoutés au mélange à la température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de

l'éther éthylique trois fois. Les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées avec MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le produit brut en solution dans 3 mL de tétrahydrofurane à la température ambiante avant l'évaporation sous pression réduite. Le produit brut est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de l'épimère β de 90% déterminé par HPLC. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (d'hexanes seul à 5:95). Un solide blanc (73 mg, 97%) est obtenu. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.23 (m, 9H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.97 (s large, 1H), 5.74 (dd, $J = 15.0$ Hz et 7.5 Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 15.0$ Hz et 9.5 Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.36-1.26 (m, 1H), 1.03-0.81 (m, 3H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ 164.3 (s), 140.5 (s), 138.3 (d) 137.6 (s), 129.1 (d), 128.6 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 127.3 (d), 124.4 (d), 119.7 (d), 51.7 (d), 47.0 (d), 44.7 (d), 42.8 (t), 35.1 (t), 32.4 (d), 28.0 (d), 24.0 (t), 22.5 (q), 21.3 (q), 15.3 (q). **IR** (film, cm^{-1}) 3294, 3029, 2953, 1660. **SMBR** (m/z , intensité relative) 407 (M^+ , 6), 255 ($\text{M}^+ - \text{SC}(\text{O})\text{NHPH}$, 100), 117 (82), 91 (51). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NOS}$: 407.2283, trouvée : 407.2289.

Alcools propargyliques (11)



11- α



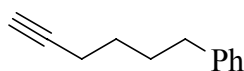
11- β

Procédure expérimentale de Cédricx Godbout, réalisée par Nathalie Hennebelle.⁷

Épimère 11- α . **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 4.88-4.87 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 3H), 1.48-1.32 (m, 2H), 1.10-0.86 (m, 9H), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **IR** (film, cm^{-1}) 3590-3160 (br), 2954, 2197, 755. **SMBR** (m/z , intensité relative) 270 (M^+ , 15), 255 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 11), 227 ($\text{M}^+ - i\text{-Pr}$, 16), 131 (66), 83 (100). **SMHR** calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}$: 270.1984, trouvée : 270.1982. **Épimère 11- β** . **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 4.88 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.13-0.86 (m, 9H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **IR** (film, cm^{-1}) 3600-3150 (br), 2955, 2201, 755. **SMBR** (m/z , intensité relative) 270

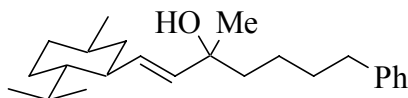
(M^+ , 5), 255 ($M^+ - CH_3$, 15), 252 ($M^+ - H_2O$, 10), 227 ($M^+ - i-Pr$, 18), 131 (100), 83 (80). **SMHR** calculée pour $C_{19}H_{26}O$: 270.1984, trouvée : 270.1990.

Hex-5-ynylbenzene (17)



À une suspension du complexe d'acétylène de lithium et d'éthylène diamine (614 mg, 3.0 mmol) dans 20 mL de pentane et 8.6 mL de diméthylsulfoxyde est ajoutée une solution de 1-chloro-4-phénylbutane (500 mg, 3.0 mmol) dans 1.4 mL d'éther éthylique et 1.4 mL de diméthylsulfoxyde. Le mélange biphasique est agité vigoureusement à la température ambiante pour une journée. 15 mL d'eau et 15 mL d'une solution saturée de NH_4Cl sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique (trois fois 80 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées avec du $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en éluant avec un mélange d'éther éthylique et de pentane (pentane seul à 4:96). Une huile incolore (431 mg, 91%) est obtenue. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 2.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.22 (td, $J = 7.0$ Hz et 3.0 Hz, 2H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CD_2Cl_2) δ 142.1 (s), 128.3 (d), 125.6 (d), 84.1 (s), 68.4 (d), 35.2 (t), 30.5 (t), 28.0 (t), 18.1 (t). **IR** (film, cm^{-1}) 3298, 3026, 2938, 2117. **SMBR** (m/z , intensité relative) 158 (M^+ , 40), 143 (60), 130 (75), 104 (75), 91 (100). **SMHR** calculée pour $C_{12}H_{14}$: 158.1095, trouvée: 158.1098.

Alcool allylique tertiaire (19)



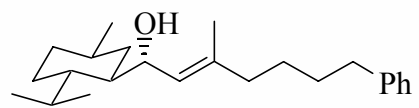
Lors d'un premier essai de préparation des alcools allyliques **5d**, le produit désiré brut avait réarrangé lors de la purification sur silice pour donner l'alcool allylique **19** (huile incolore). Ce produit a aussi été observé comme produit secondaire (après purification) dans la préparation du *S*-Allyl thiocarbamate (**R**)-**7d**. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.25 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 5.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 16.0$ Hz et 9.0 Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 1.93-0.78 (m, 22H), 1.25 (s, 3H), 0.69 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 142.7 (s), 136.0 (d), 132.7 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 125.8

(d), 72.8 (s), 47.3 (d), 44.6 (d), 43.5 (t), 42.8 (t), 36.1 (t), 35.3 (t), 32.6 (d), 32.1 (t), 28.4 (q), 28.2 (d), 24.2 (t), 24.0 (t), 22.8 (q), 21.5 (q), 15.4 (q). **IR** (film, cm⁻¹) 3530-3250 (br), 3025, 2930, 975, 698. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 342 (M⁺, 5), 324 (M⁺ - H₂O, 25), 327 (M⁺ - Me, 15), 209 (76), 191 (70), 139 (77), 117 (75), 97 (100), 83 (81). **SMHR** calculée pour C₂₄H₃₈O: 342.2922, trouvée: 342.2928.

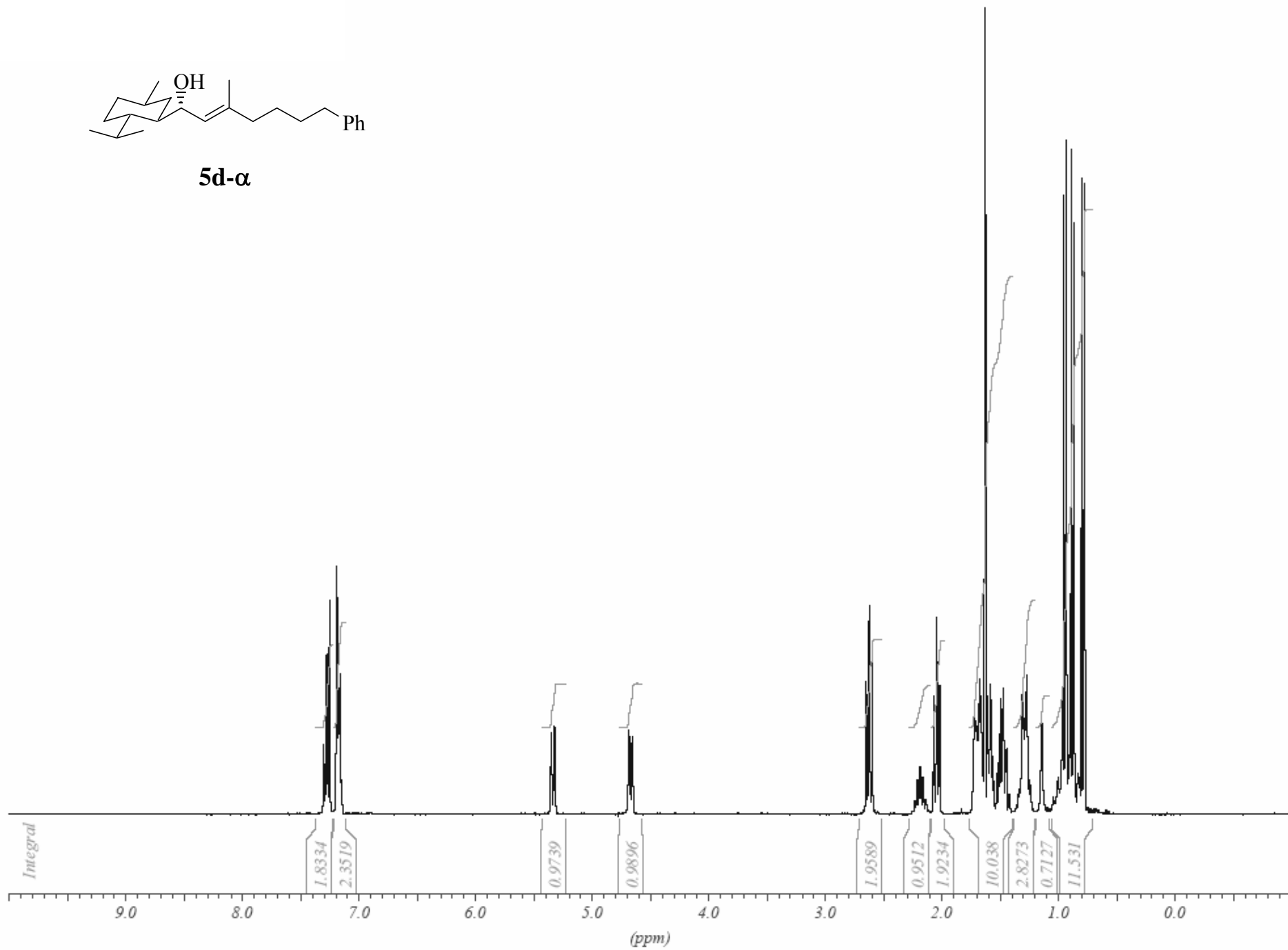
REFERENCES ET NOTES

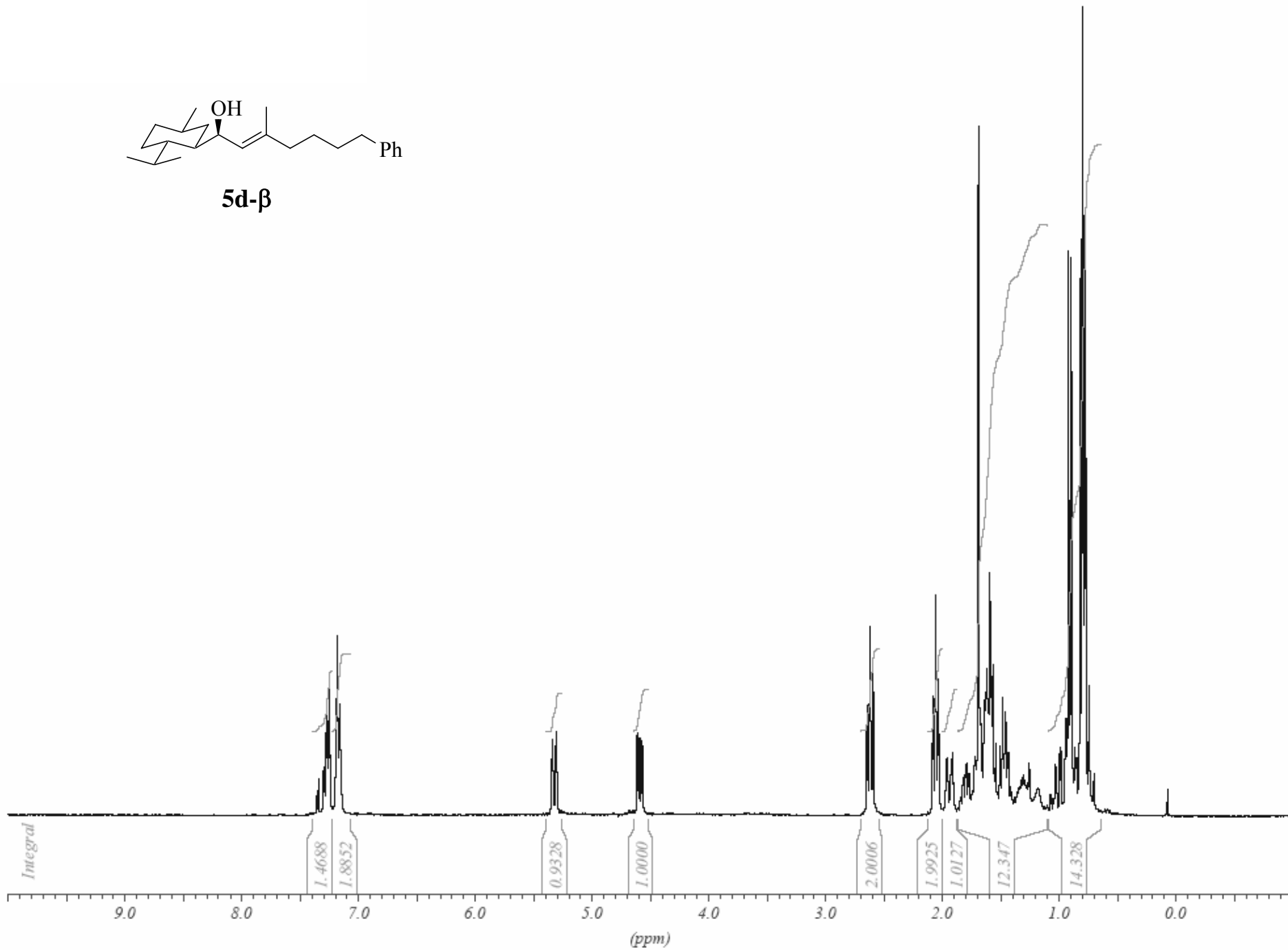
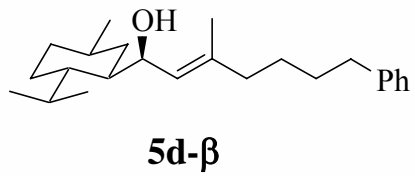
- ¹ Young, R. *Prog. Med. Chem.* **2001**, *38*, 249-277.
- ² Pour une étude du potentiel de la thiolactomycine comme médicament antimicrobien, voir : (a) Campbell, J. W.; Cronan, J. E. *Annu. Rev. Microbiol.* **2001**, *55*, 305-332. Pour une synthèse totale énantiosélective utilisant un réarrangement [3,3] d'allyl xanthate en dithiocarbonate, voir : (b) Chambers, M.S.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 417-431.
- ³ Burns, C.J.; Groneberg, R.D.; Salvino, J.M.; McGeehan, G.; Condon, S.M.; Morris, R.; Morrissette, M.; Mathew, R.; Darnbrough, S.; Neuenschwander, K.; Scotese, A.; Djuric, S.W.; Ullrich, J.; Labaudiniere, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2848-2850.
- ⁴ Hackler, R.E.; Balko, T.W. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2106-2109.
- ⁵ Spino, C.; Godbout, C.; Beaulieu, C.; Harter, M.; Mwene-Mbeja, T.M.; Boisvert, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13312-12219.
- ⁶ Spino, C. ; Hennebelle, N. ; Godbout, C. Travaux non publiés.
- ⁷ Godbout, C. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, **2002**, 173 pages.
- ⁸ *Advanced Organic Chemistry – 4th Edition. Part B: Reactions and Synthesis.* Carey, F.A.; Sundberg, R.J. Kluwer Academic / Plenum Press Publishers, New York, **2000**, 965 pages.
- ⁹ Newman, M.S.; Karnes, H.A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980-3984.
- ¹⁰ Protocole adapté de : Carangio, A.; Srinivasan, S.; McGuignan, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Antiviral Chem. & Chemotherapy.* **2002**, *13*, 263-271.
- ¹¹ Zaim, Ö. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 8059-8062.
- ¹² Le NaH étant utilisé comme base en faible quantité (2.0 éq., 12-40 mg) la neutralisation est susceptible de produire des milieux aux pH légèrement différents. L'effet du pH sur le réarrangement n'étant pas pleinement compris, il serait plus rigoureux d'effectuer la comparaison en conditions neutres.
- ¹³ Pour la procédure expérimentale, voir : (a) Castanet, A.-S. ; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 5047-5048. Pour la caractérisation de l'iodure, se référer à : (b) Orito, K.; Hatakeyama, T.; Takeo, M.; Suginome, H. *Synthesis* **1995**, 1273-1277.
- ¹⁴ Harayama, H. ; Nagahama, T. ; Kozera, T.; Kimura, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 445-456.

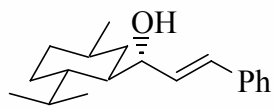
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DES PROTONS



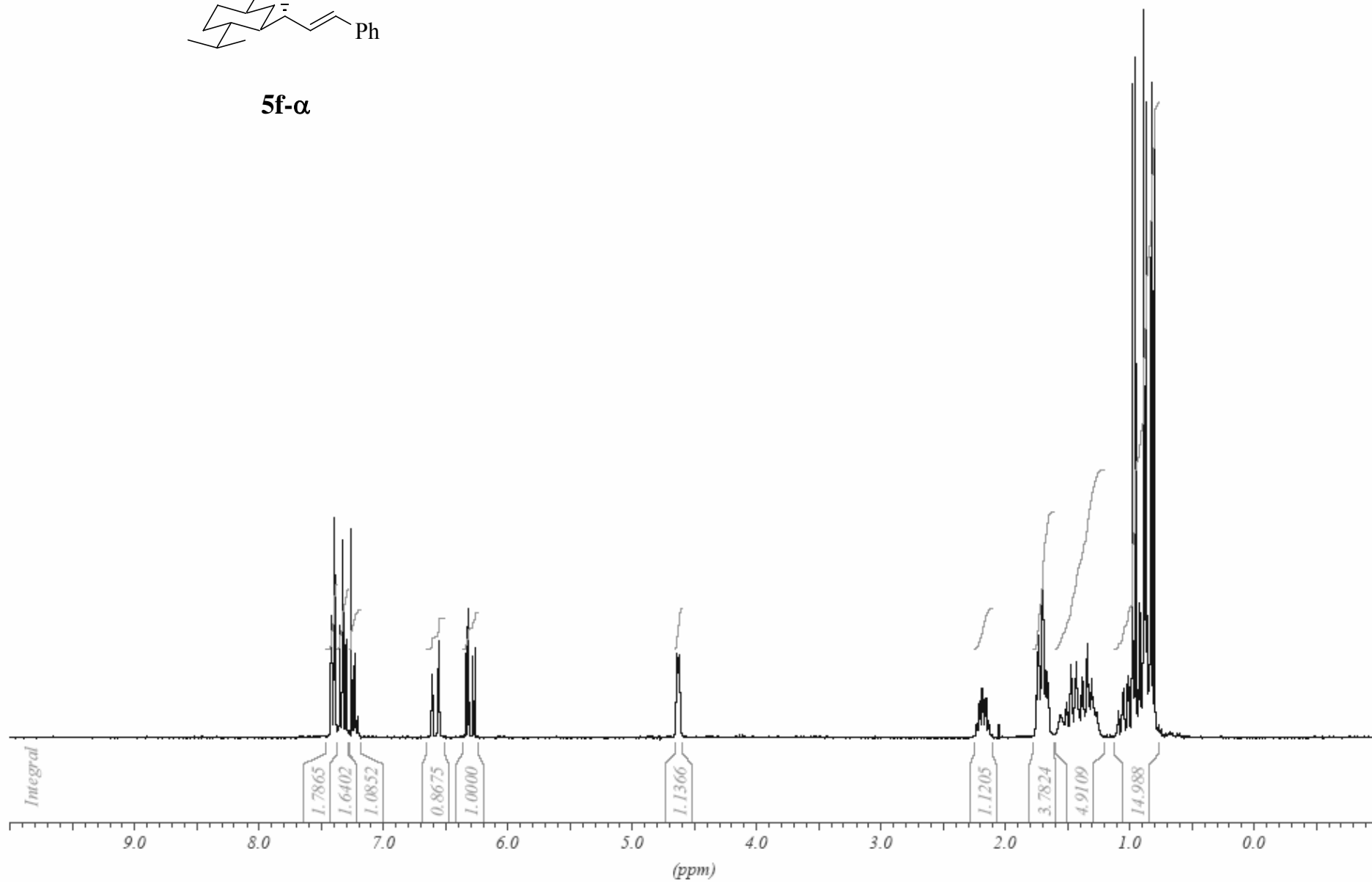
5d- α

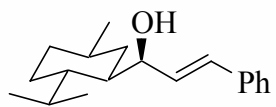




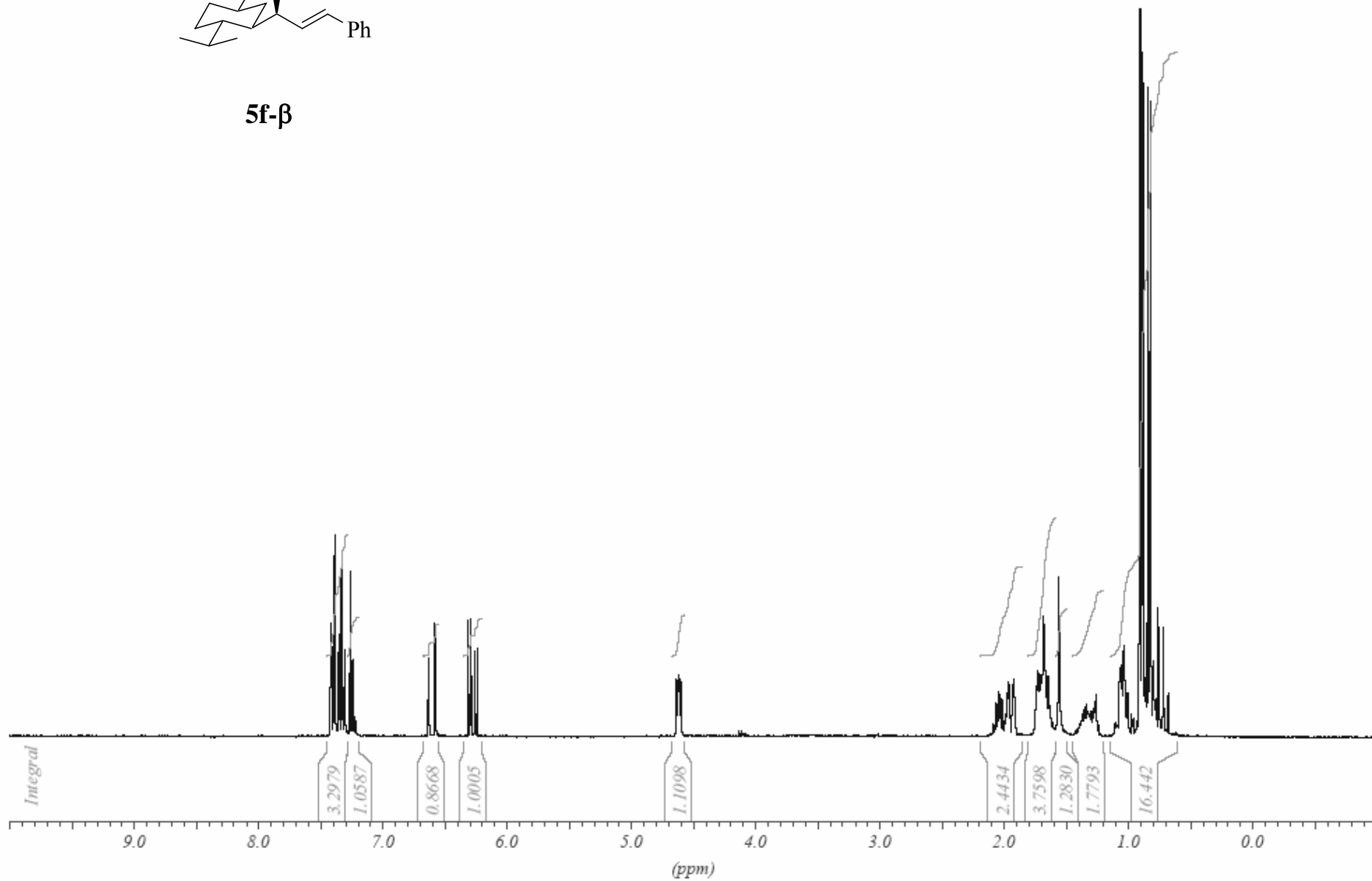


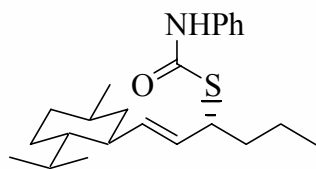
5f- α



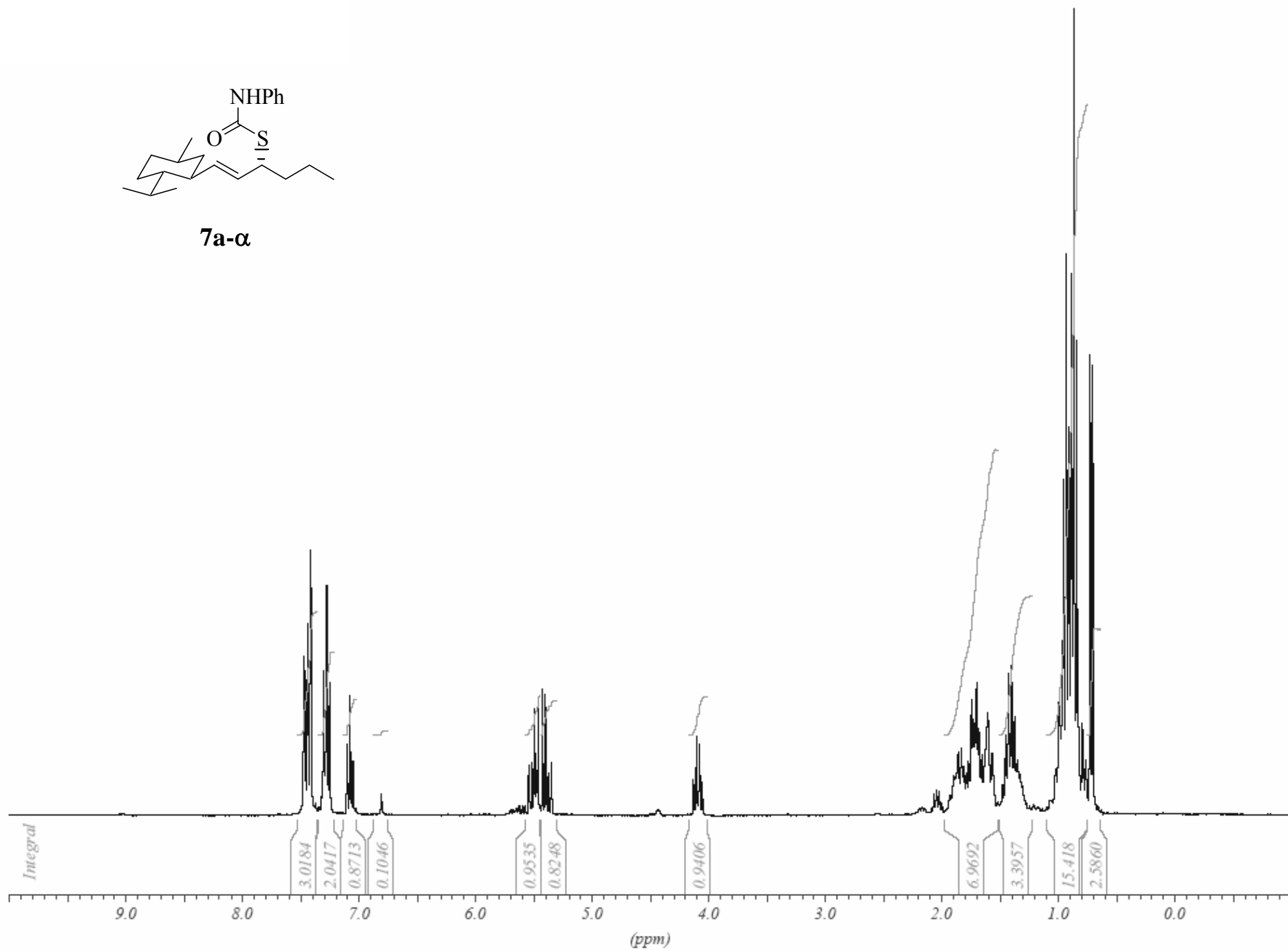


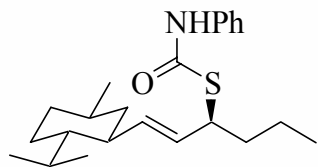
5f-β



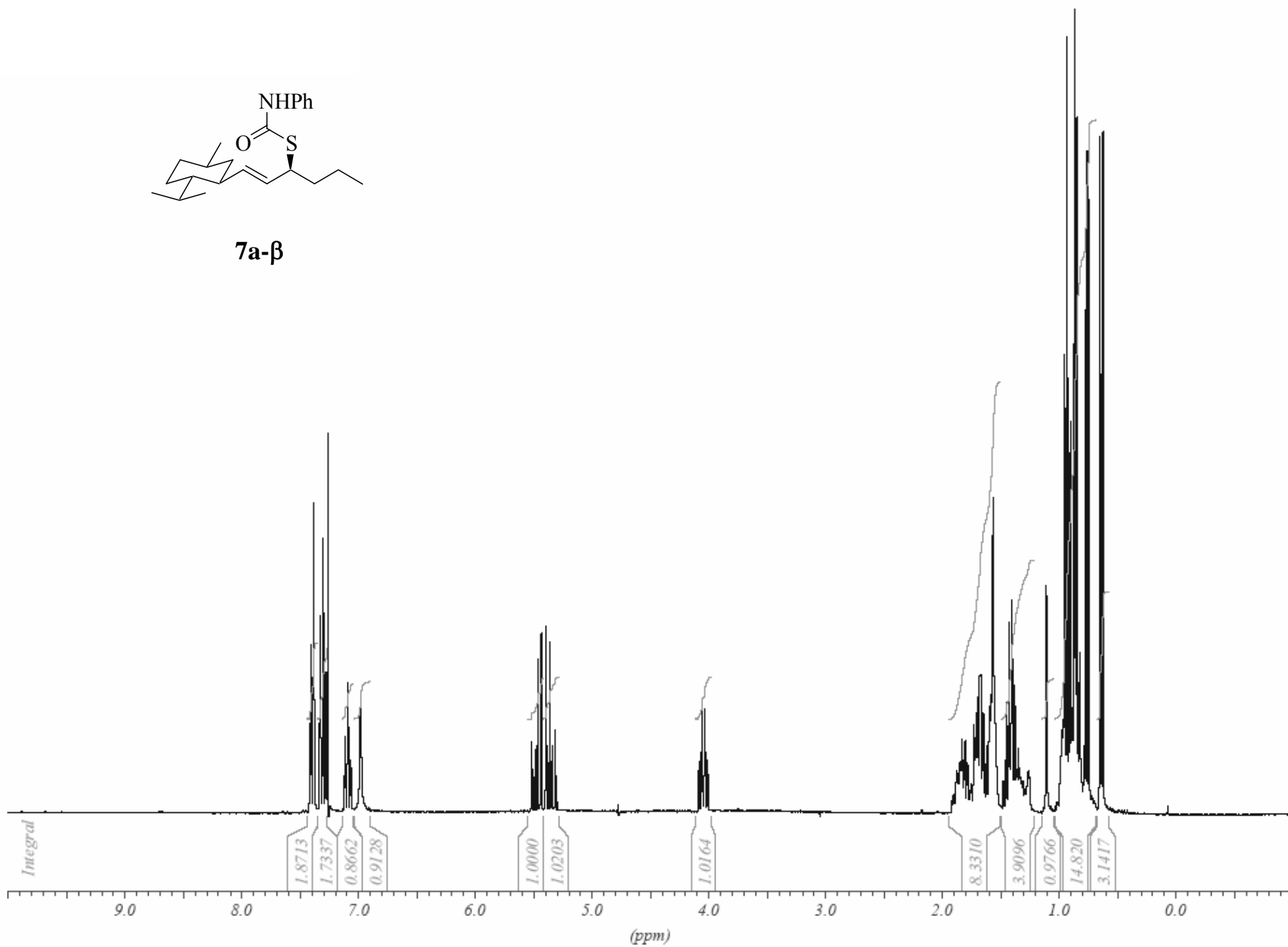


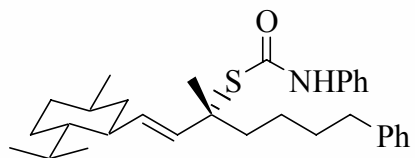
7a- α



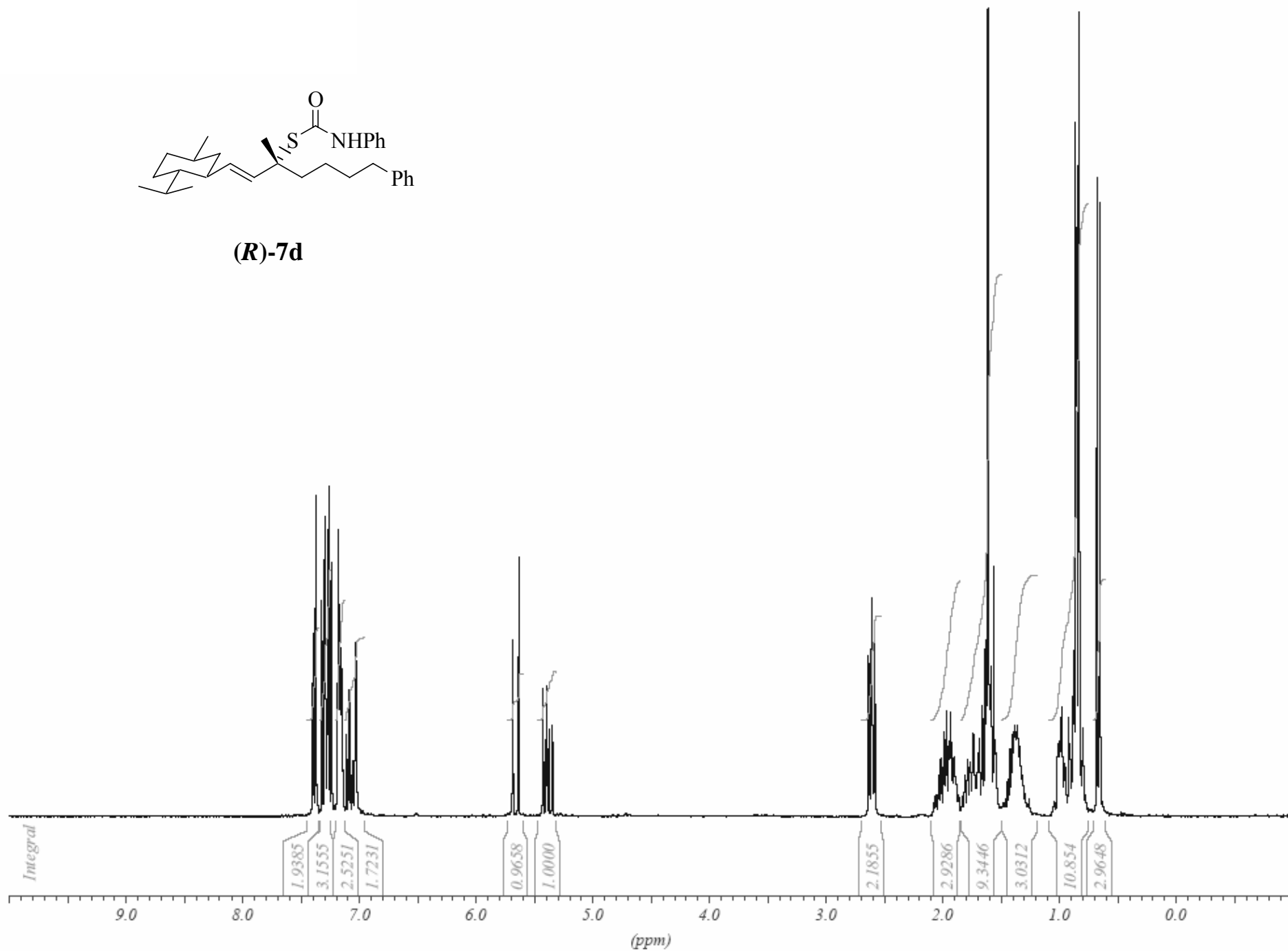


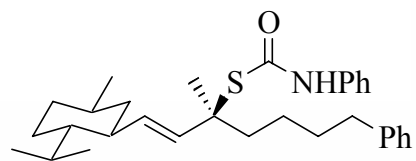
7a-β



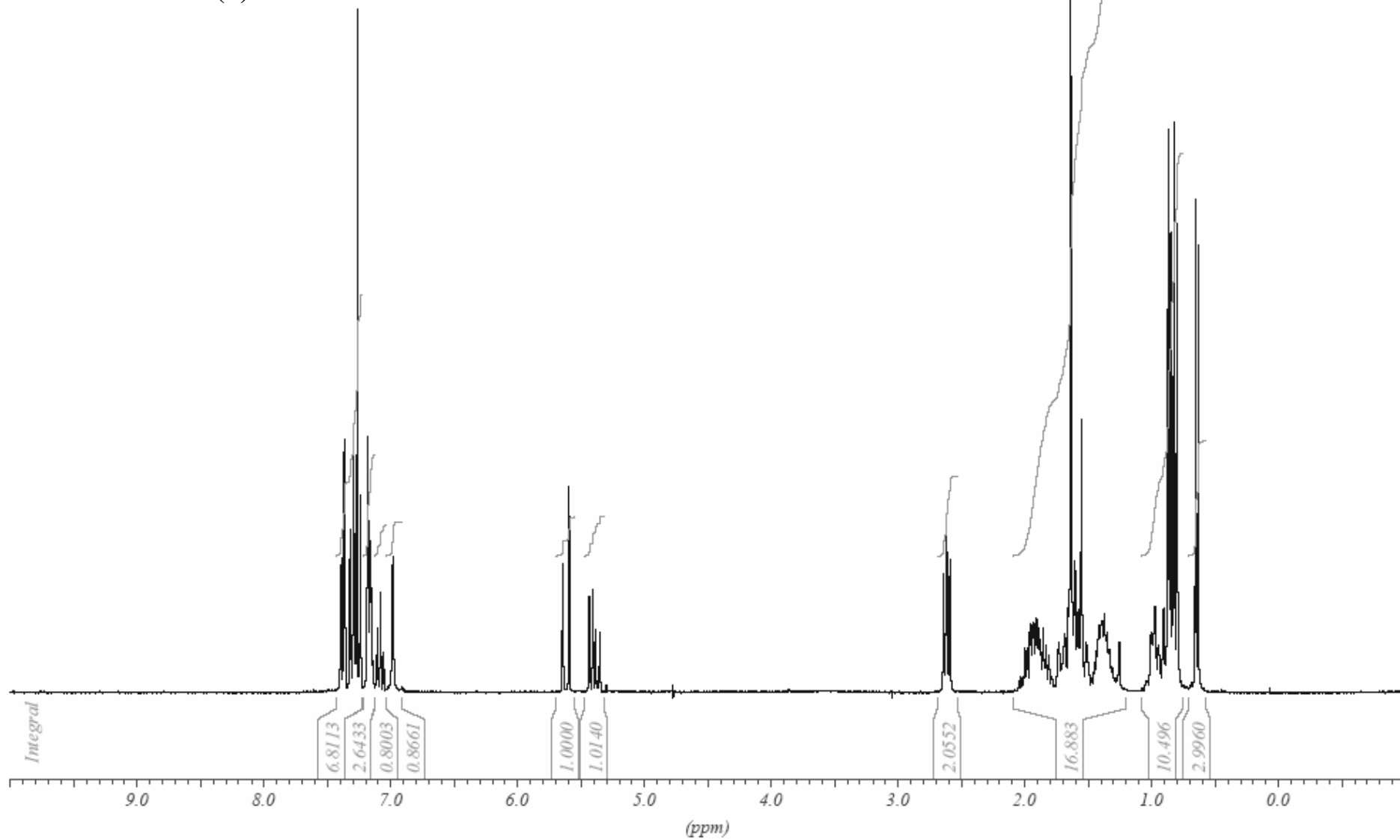


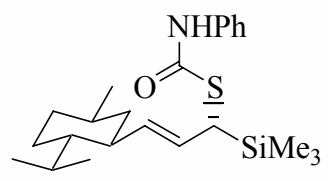
(R)-7d



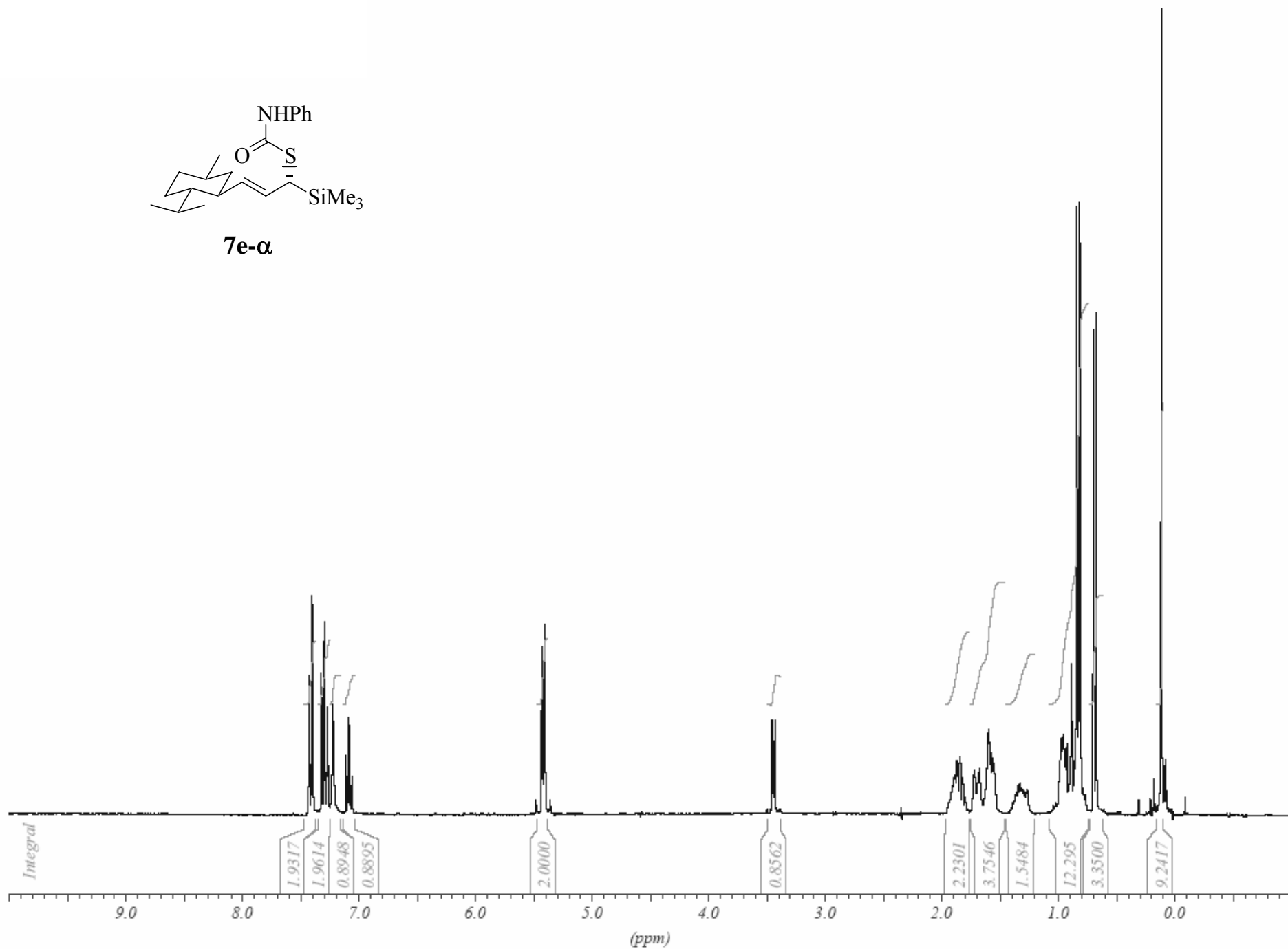


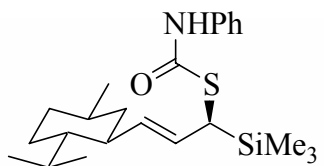
(S)-7d



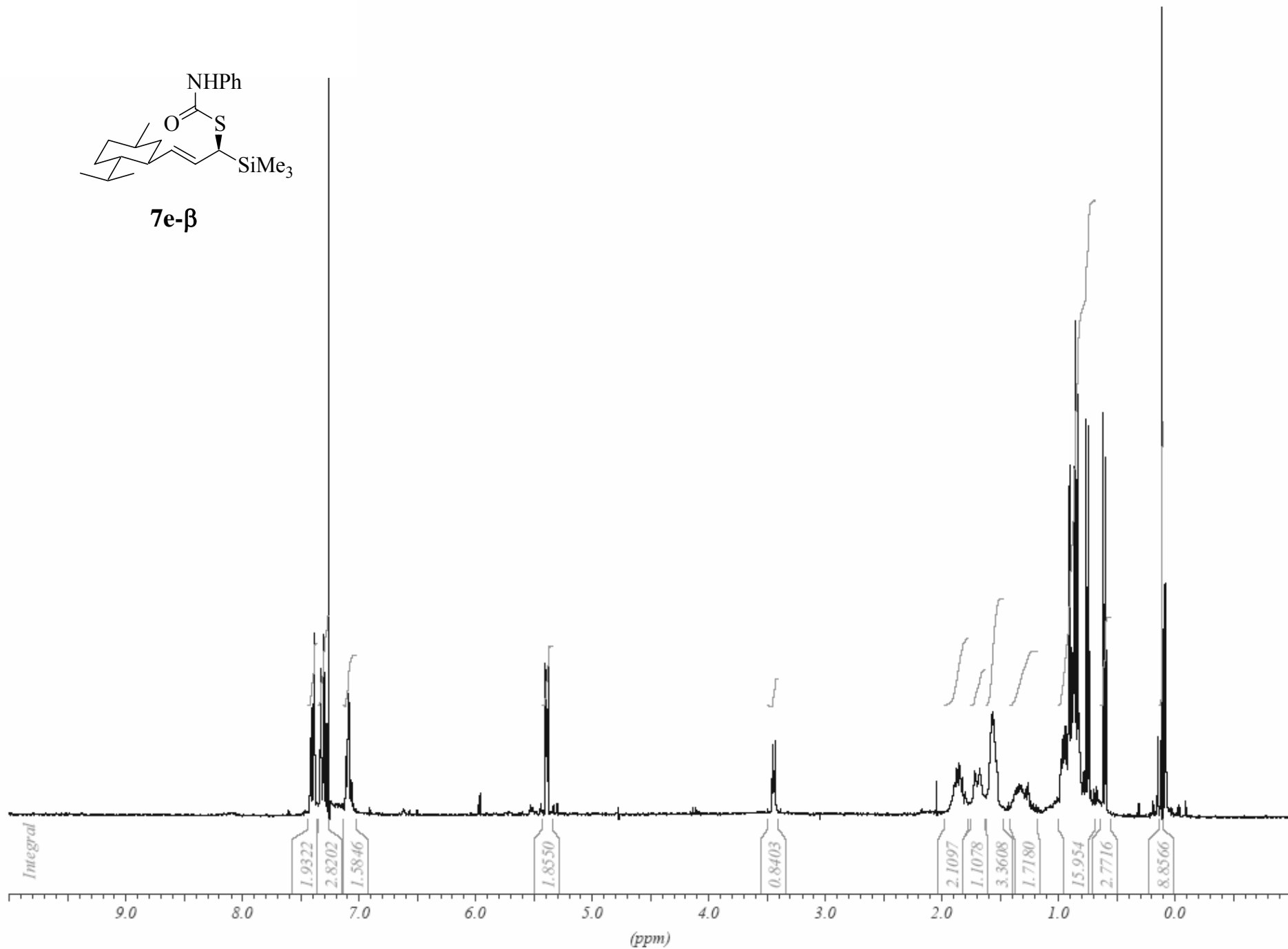


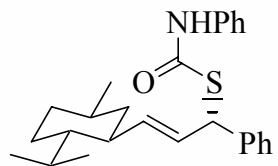
7e-α



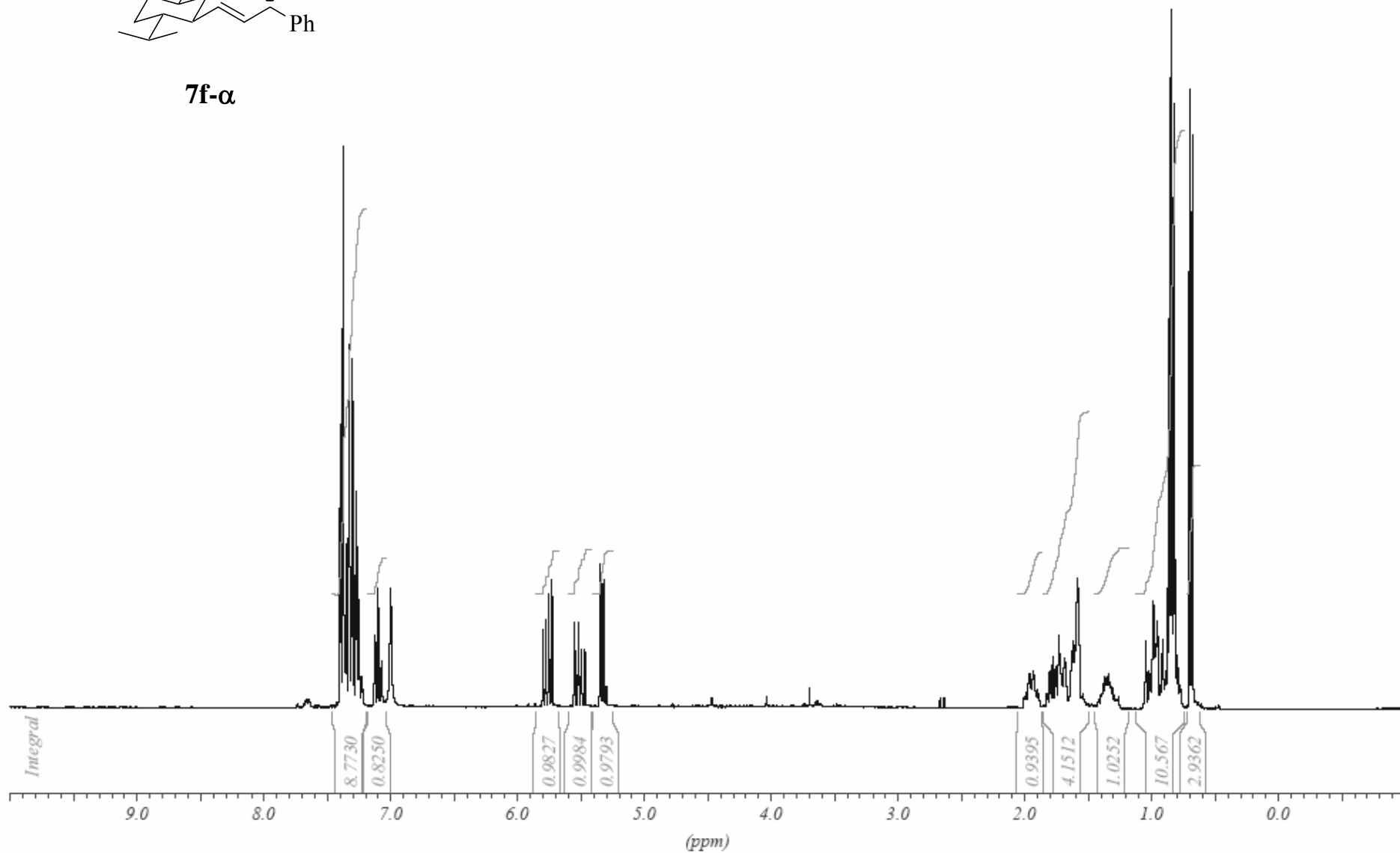


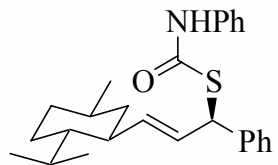
7e-β



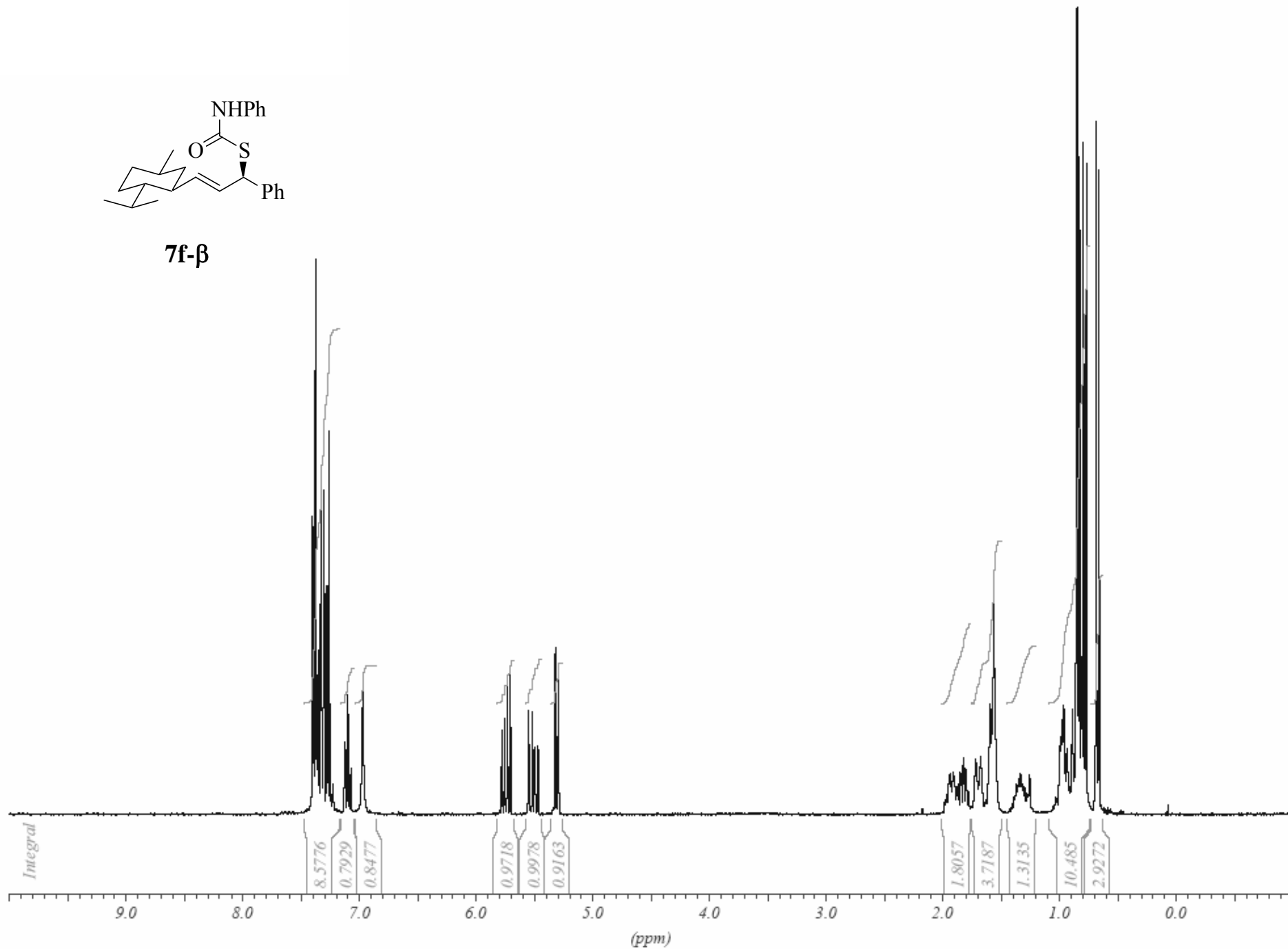


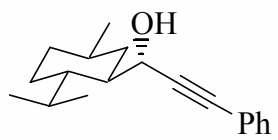
7f- α



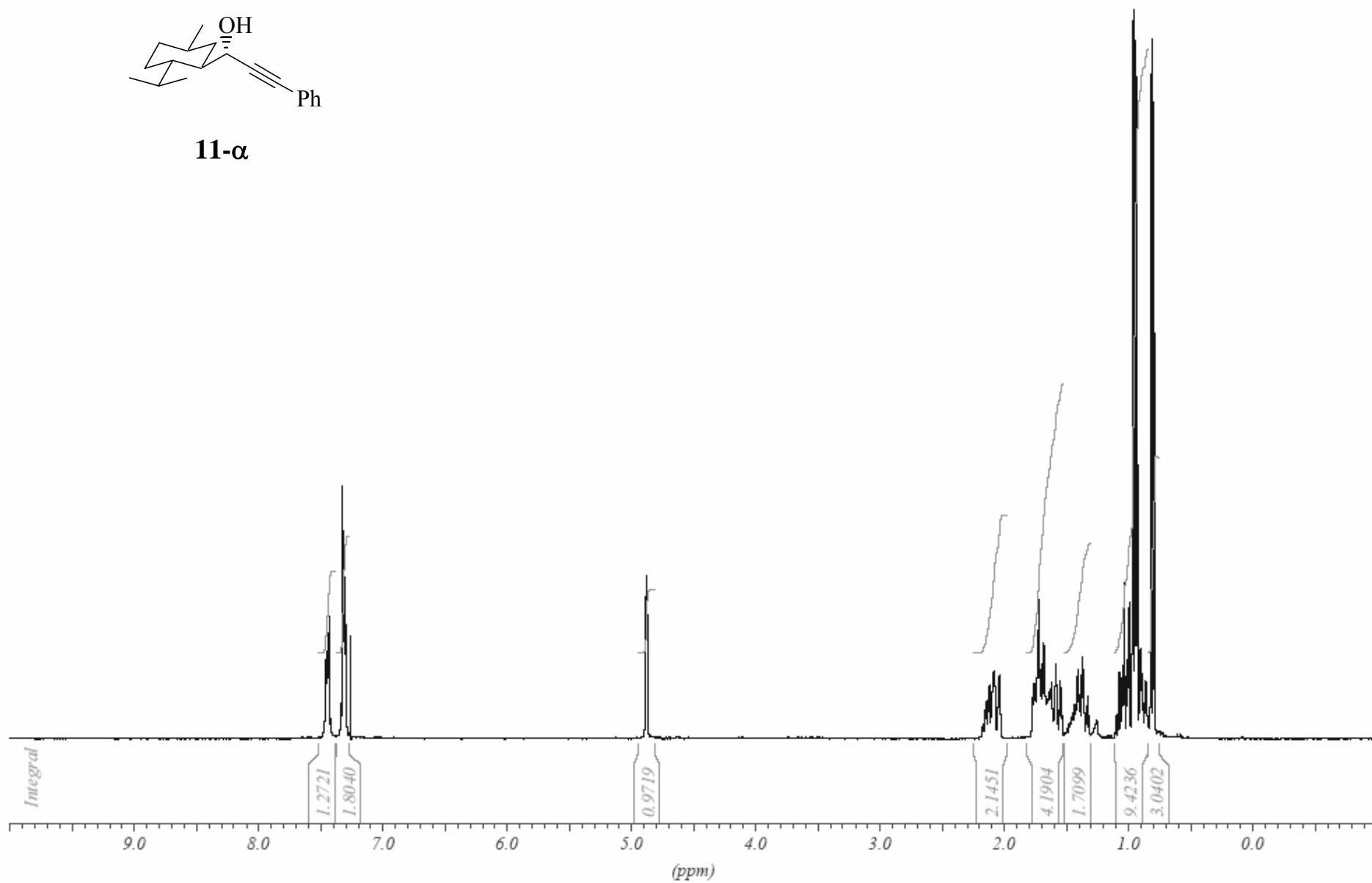


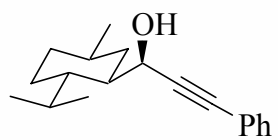
7f- β



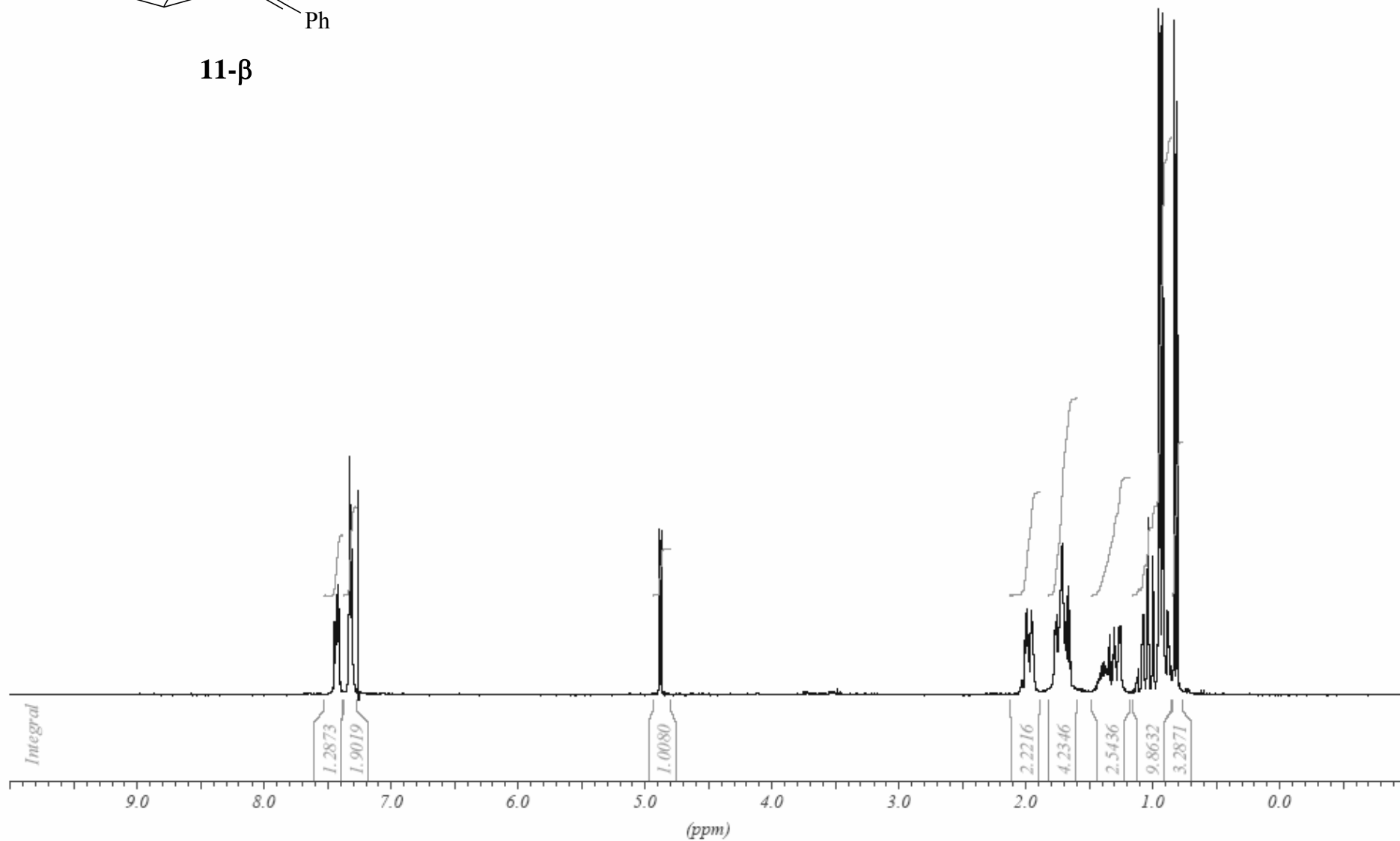


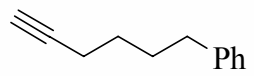
11- α





11-β





17

