



Vers la synthèse d'un nouvel inhibiteur de la gluconéogenèse, le FR225654

Carine Vaxelaire

► To cite this version:

Carine Vaxelaire. Vers la synthèse d'un nouvel inhibiteur de la gluconéogenèse, le FR225654. Chimie. Université René Descartes - Paris V, 2009. Français. NNT : . tel-00491444

HAL Id: tel-00491444

<https://theses.hal.science/tel-00491444>

Submitted on 11 Jun 2010

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

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



ECOLE DOCTORALE DU MEDICAMENT

De l'Université Paris-Descartes

THESE

Présentée pour obtenir le grade de docteur de l'Université de Paris-Descartes

Spécialité : Chimie Organique

Par

Mlle Carine Vaxelaire

Vers la synthèse d'un nouvel inhibiteur de la gluconéogenèse, le FR225654

Laboratoire de Synthèse et Structure de Molécules d'Intérêt Pharmacologique
UMR 8638

Soutenue le 25 novembre 2009

Jury

Mme Corinne Aubert, directeur de recherche

M Jean-Luc Parrain, directeur de recherche

M Philippe Belmont, chargé de recherche

M Bruno Pfeiffer, Laboratoires Servier

M Alain Wagner, directeur de recherche

Mme Janick Ardisson, professeur

M Ange Pancrazi, directeur de recherche

Mlle Marie-Isabelle Lannou, chargée de recherche

Mme Olivia Bistri-Aslanoff, chargée de recherche

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Directrice de thèse

Directeur de thèse

Invitée

Invitée

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé en partie au Laboratoire de Synthèse Organique Sélective et Chimie Organométallique (Université de Cergy Pontoise/ESCOM/CNRS UMR 8123) puis au Laboratoire de Synthèse et Structure de Molécules d'Intérêt Pharmacologique (Université Paris Descartes/CNRS UMR 8638), sous la co-direction du Pr. Janick Ardisson et du DR Ange Pancrazi. Je tiens à les remercier pour la confiance qu'ils m'ont témoignée en m'accueillant dans leur équipe et pour leurs nombreux conseils.

Je voudrais exprimer ma vive reconnaissance à tous les membres du jury : Madame Corinne Aubert et Messieurs Philippe Belmont, Jean-Luc Parrain et Alain Wagner qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je souhaiterais sincèrement remercier les Laboratoires Servier qui m'ont permis de réaliser ce travail par leur soutien financier. Je tiens tout particulièrement à exprimer ma gratitude à Monsieur Bruno Pfeiffer pour son implication dans ce travail de recherche.

Je remercie également Marie-Isabelle Lannou et Olivia Bistri-Aslanoff pour m'avoir encouragée tout au long de la thèse et m'avoir apportée une aide précieuse.

SOMMAIRE

<u>Introduction Générale</u>	1
<u>Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements</u>	5
I. Le diabète : une épidémie mondiale	7
II. Le diabète de type II	8
A. Rôle de l'insuline chez la personne saine.....	8
B. Le glucagon	8
C. Pathologie du DT2.....	9
D. Etiologie du DT2	11
E. Glucotoxicité et lipotoxicité	11
III. Principaux traitements du diabète non-insulino dépendant	12
A. Les inhibiteurs des α -glucosidases.....	13
B. Les insulinosécréteurs	13
C. Les incrétines, analogues de GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4.....	15
D. Activation des PPAR γ	17
E. La Metformine : un activateur de l'AMPK	18
IV. Les modulateurs du métabolisme et de la disponibilité du glucose	19
A. Le métabolisme du glucose	19
B. La Metformine.....	21
C. Les inhibiteurs de GSK-3 (Glycogen Synthase Kinase-3)	23
D. Les inhibiteurs de FBP (Fructose-1,6-BisPhosphatase)	23
E. Les activateurs de GK (Glucokinase).....	25
V. Conclusion	26
<u>Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de trans-décalines</u>	27

I. Le FR225654.....	29
A. Origine naturelle et extraction	29
B. Structure du FR225654	29
C. Propriétés biologiques	31
1. Activité <i>in vitro</i>	32
2. Activité <i>in vivo</i>	32
3. Etudes des relations Structure-Activité	34
D. Biogenèse	35
II. Synthèses de la Diplodiatoxine, de la Probetaénone B et de la Betaénone B.	36
A. Synthèses de la Diplodiatoxine, de la Probetaénone et de la Betaénone B par réaction de Diels-Alder intramoléculaire.....	36
1. Réaction de Diels-Alder intramoléculaire	37
2. Mise en place du diène	38
3. Synthèse du motif diénone	40
4. Mise en place des centres asymétriques en C6, C8 et C12 au niveau du précurseur triénique.....	41
B. Approche de synthèse de la Betaénone B par réaction de Diels-Alder intermoléculaire	44
C. Conclusion.....	46
III. Synthèse de <i>trans</i>-décalines.....	47
A. Réactions de Michael et d'aldolisation.....	47
1. Annélation de Robinson	47
2. Annélation de Robinson « inverse »	49
3. Double addition de Michael	52
B. Réaction en cascade de polyènes.....	52

C. Réaction d'allylation d'Hosomi-Sakurai	54
D. Réaction de Diels–Alder	55
IV. Réaction de Diels-Alder intramoléculaire	57
A. Généralités.....	57
B. Contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité.....	58
1. Généralités.....	58
2. Etude des états de transition	59
3. Effets externes	62
V. Conclusion	63
<u>Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée.....</u>	65
I. Stratégie de synthèse.....	67
A. Analyse rétrosynthétique générale	67
B. Aménagement de la (+)-carvone	67
C. Selon une réaction de Diels-Alder intermoléculaire.....	69
D. Selon une réaction IMDA.....	70
E. Stratégie de synthèse des différents fragments.....	72
F. Chaîne latérale : étude rétrosynthétique	75
II. Réduction diastéréocontrôlée de doubles liaisons carbone-carbone.....	76
A. Hydrogénation diastéréocontrôlée en phase hétérogène	76
B. Hydrogénation diastéréocontrôlée en phase homogène	79
1. En présence de catalyseurs achiraux	79
2. En présence d'un ligand chiral	83
C. Autres méthodes de réduction diastéréosélective hydroxy-dirigée.....	86

1. Réaction d'hydroalumination	86
2. Réaction d'hydrosilylation	87
3. Réduction en présence de diimide.....	89
III. Conclusion	90
<u>Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17.....</u>	93
I. Synthèse du stannane vinylique C12-C17	95
A. Mise en place du centre asymétrique en C14 et préparation du dihydrofurane.....	96
B. Transposition dyotrope de cuprates ; synthèse du fragment C12-17.....	98
1. Rappels bibliographiques	98
2. Travaux personnels.....	99
II. Synthèse de l'oléfine disubstituée C10-C11.....	100
III. Synthèse du diol C6-C9 : dihydroxylation de Sharpless.....	101
A. Rappels bibliographiques	101
1. Contrôle de l'énantiosélectivité par le ligand	102
2. Influence du groupement protecteur et cas des alcools homoallyliques.....	103
B. Travaux personnels : application à la synthèse du diol C6-C9.....	106
IV. Synthèse de l'époxyde C6-C9 : résolution cinétique de Jacobsen	108
A. Rappels bibliographiques	108
B. Travaux personnels.....	111
V. Synthèse du fragment C6-C11 par ouverture de l'époxyde C6-C9.....	111
A. Addition d'un cuprate vinylique : synthèse de l'alcool 224.....	111
B. Addition d'un acétylure : synthèse de l'alcool Y	112
C. Synthèse de la méthylcétone C6-C11.....	114

VI. Synthèse du diène C6-C15	117
A. Couplage de type Sonogashira	117
B. Réduction stéréosélective du motif ényne	118
C. Synthèse de la méthylcétone	118
VII. Bilan sur la synthèse du fragment C6-C17	119
VIII. Clivage d'éthers de <i>para</i>-méthoxyphényle par oxydation anodique	121
A. Rappels bibliographiques	121
B. L'électrosynthèse.....	122
C. Mise au point de la méthode et exemplification.....	123
IX. Conclusion générale.....	125
<u>Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11.....</u>	127
I. Première voie de synthèse : couplage de type de Heck	130
A. Synthèse de l'oléfine terminale	130
B. Etude du couplage de type Heck	130
II. Deuxième voie de synthèse : couplage de type Stille	133
A. Synthèse du stannane vinylique C1-C5 : carbo-alumination de Negishi	133
1. Rappels bibliographiques	133
2. Travaux personnels.....	134
B. Synthèse du stannane vinylique : stannylcupration.....	136
1. Rappels bibliographiques	136
2. Travaux personnels.....	137
C. Etude du couplage de type Stille	140
III. Voie de l'addition nucléophile : préparation d'un iodure vinylique C1-C5	141

A.	Synthèse du motif iodure vinylique et couplage	142
B.	Synthèse du motif diénique C4-C6.....	142
IV.	Voie de l'addition nucléophile par un acétylure et addition 1,4	143
A.	Addition nucléophile	143
B.	Synthèse de l'alcène trisubstitué	144
C.	Formation du motif diénique C4-C6	146
V.	Synthèse du fragment C1-C11 triisopropylsilylé en C11.....	150
A.	Séquence déprotection-protection	150
B.	Synthèse du fragment C6-C11 à partir du triisopropylacétylène.....	150
1.	Ouverture de l'époxyde	150
2.	Couplage et synthèse du diène	151
VI.	Conclusion	151
<u>Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et</u>		
<u>synthèse de la chaîne C1'-C5'</u>		155
I.	Installation du centre stéréogène en C6.....	157
A.	Premiers essais sur le fragment C1-C11.....	158
1.	Substrat de type triisopropylsilylacétylène.....	158
2.	Protection par un complexe du cobalt	160
B.	Synthèse et réduction de composés modèles.....	163
1.	Influence de l'alcool tertiaire.....	163
2.	Influence de la triple liaison	166
3.	Réduction d'un motif ester diénique	168

4. Bilan de l'étude de la réaction de réduction par transfert de chiralité sur des motifs modèles	169
5. Réduction en présence de ligand chiraux	170
C. Réduction du fragment C1-C11 en présence de ligands chiraux.....	171
D. Réduction du fragment C1-C11 en présence de Pd/C	172
E. Conclusion.....	173
II. Synthèse de la chaîne C1'-C5'	174
A. Synthèse de la double liaison (E) trisubstituée.....	175
B. Synthèse du diacide	175
III. Conclusion	176
<u>Conclusion générale</u>.....	179
<u>Rappels bibliographiques</u>.....	185
<u>Partie Expérimentale</u>.....	197

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

Ac	Acétyl
AGL	Acide gras libre
AIBN	Azobisisobutyronitrile
AMP	Adénosine monophosphate
AMPK	Protéine kinase dépendante de l'AMP
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	Aryle
ATP	Adénosine triphosphate
BAIB	Bis (acétoxy)iodobenzène
Binap	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	Benzyle
BOM	Benzyloxyméthyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cat.	Catalytique
cod	1,5-cyclooctadiène
Δ	Reflux
CSA	Acide 10-camphorsulfonique
D.A.	Diels-Alder
DBU	Diazabicycloundecene
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DET	Diéthyltartrate
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DID	Diabète insulino-dépendant
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Dess Martin Periodinane
DMPU	Diméthylpropylène urée
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
dppp	Diphénylphosphinopropane
DT2	Diabète de type II
ed	Excès diastéréomérique
ee	Excès énantiomérique
équiv	Equivalent
Et	Ethyle
F2,6BP	Fructose-2,6-bisphosphatase
FBP-1	Fructose-1,5-bisphosphatase
G6Pase	Glucose-6-phosphatase
GIP	Glucose-dépendant Insulino-tropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GNG	Gluconéogenèse

Gp	Groupement protecteur
GK	Glucokinase
GKA	Activateur de Glucokinase
GS	Glycogen Synthase
GSK-3	Glycogen Synthase Kinase-3
h	Heure/hour
HMPT	Hexaméthylphosphorotriamide
Hz	Hertz
IBX	Acide <i>o</i> -iodoxybenzoïque
IC ₅₀	Concentration inhibitrice de 50% de l'activité
IMDA	Diels-Alder intramoléculaire
Imid	Imidazole
<i>i</i> -Pr	<i>Iso</i> -propyle
IR	InfraRouge
LDA	Diisopropylamidure de lithium
2,6-lut.	2,6-lutidine
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Mét	Métal
Min	Minutes
Mol	mole
MS	Tamis moléculaire
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl) amidure de sodium
nbd	2,5-norbornadiène
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyle
NMO	Oxyde de <i>N</i> -Méthylmorpholine
nOe	Effet Nucléaire Overhauser
Nu	Nucléophile
OAc	Acétate
PEPCK	Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PFK-1	Phosphofructokinase-1
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMBz	<i>para</i> -méthoxybenzoate
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
Ppm	Partie par million
PPTS	<i>para</i> -toluène sulfonate de pyridinium
Pyr	Pyridine
Quant.	Quantitative
rd	Rapport diastéréomérique
rdt	rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Salen	<i>N</i> - <i>N'</i> -bis(Salicydène)éthylènediamine

T.a	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBME	<i>tert</i> -Butylméthyléther
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TEMPO	<i>N</i> -oxyle de tétraméthylpipéridine
TES	Triéthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
TMSE	Triméthylsilyléthyle
Tol.	Toluène
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
TPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle

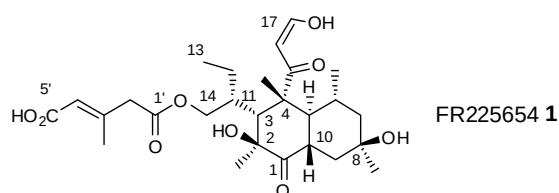
INTRODUCTION GENERALE

La Nature est à l'origine d'un grand nombre de molécules d'intérêt majeur pour l'Homme. Environ 60 % des molécules actives utilisées en thérapie humaine sont d'origine naturelle. Les métabolites produits par les champignons représentent une des plus grandes classes de produits naturels. Ce réservoir extrêmement riche en nouveaux composés organiques, possédant un haut niveau de diversité structurale, mais surtout un potentiel thérapeutique important, motive la recherche de voies efficaces pour leur synthèse et pour celle de leurs analogues.

C'est dans ce contexte que le laboratoire, en collaboration avec les laboratoires Servier, s'est intéressé au FR225654 **1**, récemment isolé (en 2005) de la fermentation de champignons de type *Phoma sp* N° 00144.

Il a été montré que ce composé est caractérisé par une activité antidiabétique potentielle et plus particulièrement par une action inhibitrice de la gluconéogenèse intense *in vitro* ($1,1.10^{-7}$ M au niveau de cultures d'hépatocytes de rat) et une action hypoglycémiante significative *in vivo* après administration par voie orale.

Sur le plan structural, il s'agit d'une *trans*-décالية substituée par un β -céto-énol en C4 et une chaîne latérale comportant un acide carboxylique insaturé en C3.



Des premières études de relations structure-activité ont montré l'importance de l'intégrité de la chaîne latérale pour l'activité. Toutefois, son mécanisme d'action reste à ce jour inconnu.

De structure chimique originale, le FR225654 **1** peut être considéré comme un bon chef de file dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs de la gluconéogenèse, domaine d'étude très actif actuellement. Afin de réaliser des études biologiques approfondies, l'obtention de ce métabolite par fermentation de souches *Phoma sp* N° 00144 et/ou par synthèse totale a été envisagée. A ce jour, nous n'avons pu avoir accès au champignon.

Ce manuscrit présente notre contribution à la mise au point d'une stratégie de synthèse modulable qui pourra permettre dans un premier temps l'élaboration du FR225654, puis dans un deuxième temps la préparation d'analogues. L'évaluation biologique de ces composés devrait également permettre de dégager les éléments structuraux responsables de l'activité.

L'exposé des travaux réalisés est précédé de rappels bibliographiques concernant les traitements actuels du diabète de type II (Chapitre 1), les synthèses de molécules de structure proche du FR225654 **1**, les grands méthodes de synthèse de *trans*-décamines (Chapitre 2) et la réaction de réduction diastéréosélective de doubles liaisons (Chapitre 3).

Note : Pour une meilleure lecture de ce manuscrit, les composés issus du Chapitre 1 sur les traitements du diabète de type II ont été numérotés séparément.

Ce travail a fait l'objet de deux publications :

- Anodic Oxidation: An Attractive Alternative to CAN-Mediated Cleavage of *para*-Methoxyphenyl Ethers
Vaxelaire, C.; Souquet, F.; Lannou, M. I.; Ardisson, J.; Royer, J. *Eur J. Org. Chem.* **2009**, 19, 3138.
- The Petasis Reagent : Vaxelaire, C. *Spotlight, Synlett*, accepté.

CHAPITRE 1

I. Le diabète : une épidémie mondiale

Le diabète est une maladie évolutive et métabolique, se caractérisant par une hyperglycémie chronique.

On estime que 314 millions de personnes à travers le monde, soit 8,2 % de la population mondiale, souffrent de tolérance abaissée au glucose, un état souvent précurseur du diabète. Le même rapport fait état de 194 millions de personnes souffrant de diabète dans le monde en 2003. Ce nombre pourrait atteindre 330 millions en 2025 (Figure 1).¹

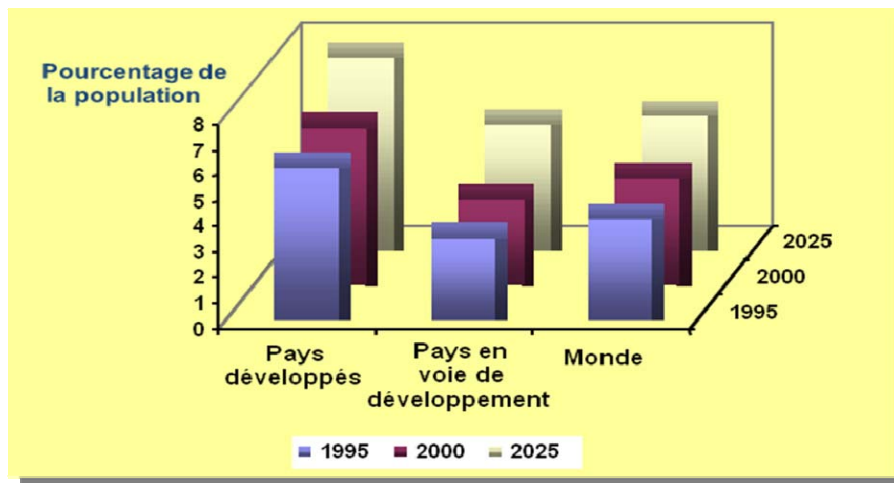


Figure 1

On distingue globalement deux grands types de diabète :

⊂ Le diabète de type I

Le diabète de type I, autrefois dit "insulinodépendant" (DID), touche environ 10 % des patients.² Aussi appelée diabète "maigre" ou "juvénile", cette forme de la maladie concerne plus particulièrement les jeunes. A l'origine de cette affection, on retrouve le plus souvent une destruction progressive des cellules β du pancréas qui sécrètent l'insuline.

Lors de ce mécanisme dit « auto-immun », l'organisme fabrique, chez une personne génétiquement prédisposée, des anticorps contre son propre pancréas. Le seul traitement du patient diabétique de type I consiste en des injections quotidiennes d'insuline.

⊂ Le diabète de type II

¹ Wild, S.; Roglic, G.; Green, A.; Sigree, R.; King, H. *Diabetes Care* **2004**, 5, 1047.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

Le diabète de type II (DT2), anciennement appelé "diabète non insulino-dépendant" (DNID), représente environ 90 %² des cas de diabète dans les pays développés et une proportion plus élevée encore dans ceux en voie de développement (Figure 1). Encore appelé diabète "gras" ou de "maturité", le diabète de type II apparaît généralement après l'âge de 50 ans. Cependant, la maladie est en constante progression chez l'enfant.³ Il a été clairement identifié que la survenue de ce diabète est liée à une augmentation de l'obésité chez les jeunes. Tout comme les adultes, ces jeunes développeront à terme des complications liées au diabète. L'explosion des cas de diabète de type II s'explique par des raisons sociologiques : mode de vie, alimentation, obésité (20 à 30 % des obèses sont atteints de diabète), des raisons démographiques : allongement de l'espérance de vie, mais aussi un meilleur dépistage de la maladie.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au diabète de type II.

II. Le diabète de type II

A. Rôle de l'insuline chez la personne saine

Le pancréas sécrète une hormone, l'insuline, régulant la glycémie (taux de sucre dans le sang). L'insuline est une hormone peptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Elle a, avec le glucagon (autre hormone sécrétée par le pancréas), un rôle majeur dans la régulation des substrats énergétiques, dont les principaux sont le glucose, les acides gras et les corps cétoniques.

L'insuline est sécrétée en fonction de l'état nutritionnel et de l'activité physique. Après les repas, sous l'influence de l'élévation de la glycémie, mais aussi sous l'influence directe de la présence des aliments dans le tube digestif, la sécrétion d'insuline est stimulée, ce qui permet le stockage du glucose, produit final de la digestion des aliments glucidiques. Les lieux de stockage du glucose alimentaire sont les muscles, le tissu adipeux et le foie. En cas d'abondance alimentaire, l'insuline stimule aussi la conversion des glucides en acides gras, en vue de leur stockage dans le tissu adipeux. Dans cette situation d'abondance alimentaire, après les repas, l'insuline bloque la formation de glucose par le foie *via* l'inhibition de la gluconéogenèse (GNG) et de la glycogénolyse. Par la mise en stock du glucose alimentaire et l'absence de la production de glucose, la glycémie baisse. A distance des repas, la diminution de la sécrétion de l'insuline permet la libération des stocks de glucose (glycogénolyse) et la production *de novo* de glucose par le foie (gluconéogenèse).

B. Le glucagon

Le glucagon est une hormone hyperglycémiant peptidique sécrétée par les cellules α du pancréas.

² ANAES. Principes du dépistage du diabète de type II, février 2003.

³ Fédération Internationale du diabète, Diabetes Atlas Résumé, 2003.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

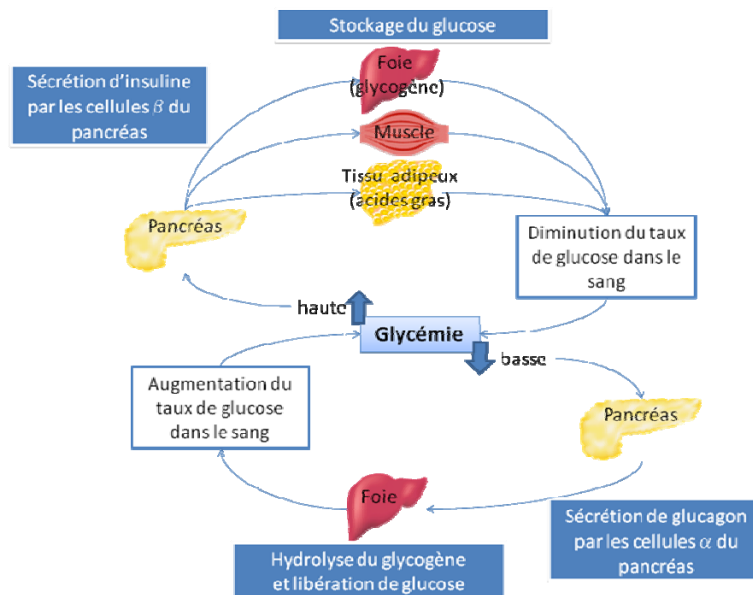
Elle agit, comme son « antagoniste » l'insuline, au niveau glucidique, lipidique et protéique. Elle est responsable de la production de glucose par hydrolyse du glycogène au niveau hépatique. Le taux de glucagon est particulièrement élevé lorsque la durée du jeûne se prolonge, c'est-à-dire surtout pendant la nuit. Normalement, le taux de glucagon sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans est en équilibre dynamique avec l'insuline sécrétée par les cellules β .

En cas de DT2, cette relation est déséquilibrée. Contrairement à ce qui se passe chez le sujet sain, la consommation d'hydrates de carbone n'entraîne pas une diminution suffisante du taux plasmatique de glucagon.

Chez le sujet sain, le taux de glucagon augmente tout d'abord brièvement lors de la prise de nourriture, puis s'effondre très rapidement. Chez le patient diabétique, cette suppression de la sécrétion de glucagon ne se produit pas après les repas.

Au niveau lipidique et protéique, le glucagon stimule la lipolyse et la conversion des acides gras libres en cétones, inhibe la synthèse et favorise la dégradation des protéines.

Ces dérégulations montrent le rôle prépondérant de cette hormone aux côtés de l'insuline dans l'homéostasie glucidique et donc dans la pathologie du DT2, comme le montre la figure ci-dessous.



C. Pathologie du DT2

Le patient diabétique souffre à la fois d'une production inadaptée en insuline (insulinopénie) et d'une diminution de la sensibilité des organes cibles à l'insuline (insulino-résistance).

A partir d'un Indice de Masse Corporelle (IMC) égal à 27 kg/m^2 , le risque de diabète augmente rapidement. Les muscles et le foie réagissent moins bien à l'insuline circulante. Le pancréas essaie de rééquilibrer la situation métabolique en produisant davantage d'insuline. L'hyperinsulinémie qui en résulte permet, lors de résistance à l'insuline, de maintenir la normoglycémie ainsi qu'un taux plasmatique normal d'acides gras libres. Près de 80 % de l'ensemble des diabétiques de type II

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

présentent une résistance au moins partielle à l'insuline. L'évolution de la maladie diabétique est caractérisée par l'épuisement progressif de la fonction des cellules β .⁴

La résistance à l'insuline peut également survenir chez des personnes de poids normal.

Lorsque l'hypersécrétion en insuline devient insuffisante au cours de l'évolution de la maladie, l'hyperglycémie est alors permanente et pathologique.

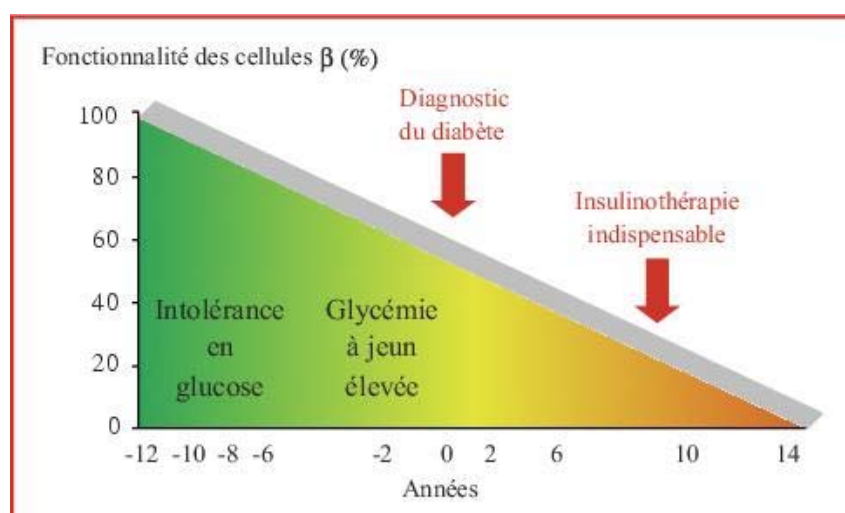
Le DT2 est une maladie grave puisqu'il peut engendrer la survenue de nombreuses complications. Ces complications sont occasionnées par une atteinte des vaisseaux, qui peut être de deux types :

- Atteinte des gros vaisseaux comme les artères coronaires qui irriguent le cœur : ce sont les macroangiopathies;
- Atteintes des microvaisseaux spécifiquement au niveau du rein, de la rétine et certains nerfs périphériques : on parle de microangiopathies.

Ces complications cardiovasculaires (micro- et macrovasculaires) sont la principale cause de décès des patients atteints de DT2 : la morbidité et la mortalité cardiovasculaire y sont multipliées par un facteur de 2 à 3 chez l'homme et de 4 à 5 chez la femme. Environ 20 % des accidents vasculaires cérébraux surviennent chez des diabétiques. A terme, d'autres complications (cécité, insuffisance rénale, ...) peuvent être la source de graves handicaps altérant considérablement la qualité de vie.

Chez les patients diabétiques, il est donc absolument nécessaire de réguler la glycémie pour limiter la forte morbidité et la mortalité associées à cette maladie.

La maladie évolue de façon insidieuse et reste longtemps asymptomatique, c'est-à-dire sans signes cliniques. De ce fait, le DT2 peut progresser des années sans que l'individu n'ait conscience de sa pathologie. Lorsque le diagnostic est établi, le diabète perdure en moyenne depuis déjà 5 ans (Figure 2). A ce stade, un régime alimentaire est tout d'abord prescrit suivi d'un traitement par les antidiabétiques oraux.



⁴ (a) Knowler, W. C.; Barrett-Connor, E.; Fowler, S. E.; Hamman, R. F.; Lachin, J. M.; Walker, E. A. *N. Engl. J. Med.* **2002**, 346, 393; (b) Orchard, T. J.; Temprosa, M.; Goldberg, R.; Haffner, S.; Ratner, R.; Marcovina, S.; Fowler, S. *Ann. Intern. Med.* **2005**, 142, 609.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

Figure 2

En dernier lieu, lorsque la fonctionnalité des cellules β devient trop faible, seule l'insulinothérapie est capable de maintenir la glycémie à une valeur normale.

D. Etiologie du DT2

Le diabète de type II a une étiologie complexe, souvent associée à d'autres pathologies comme l'hypertension ou les dyslipidémies, pour constituer le « syndrome métabolique ».⁵ Il représente une véritable « épidémie » liée à la fois à la transformation du mode de vie et à l'allongement de l'espérance de vie.

La composante génétique est importante ; cependant, les facteurs environnementaux et comportementaux (stress, inactivité physique, régime alimentaire, « urbanisation », obésité) jouent également un rôle essentiel.

E. Glucotoxicité et lipotoxicité

Les taux durablement élevés de glucose endommagent les cellules β productrices d'insuline. L'hyperglycémie représente à la fois le résultat et l'un des phénomènes qui accentuent les troubles de l'insulino-sécrétion et de la sensibilité à l'insuline. C'est un phénomène auto-aggravant ou auto-perpétuant appelé *glucotoxicité* (Figure 3). Toutefois, l'altération des cellules β peut être réversible lors de l'amélioration du contrôle de la glycémie.

Dans le cas des diabétiques obèses, il est mesuré des taux élevés d'acides gras libres (AGL) plasmatiques, généralement proportionnels à l'importance de la masse adipeuse. Il a été montré une corrélation entre ces taux élevés d'AGL et la réduction de la capture du glucose. Cela contribue également à endommager les cellules β , c'est ce que l'on appelle la *lipotoxicité* (Figure 3).

⁵ Zimmet, P.; Alberti, K. G. M. M.; Shaw, J. *Nature* **2001**, 414, 782.

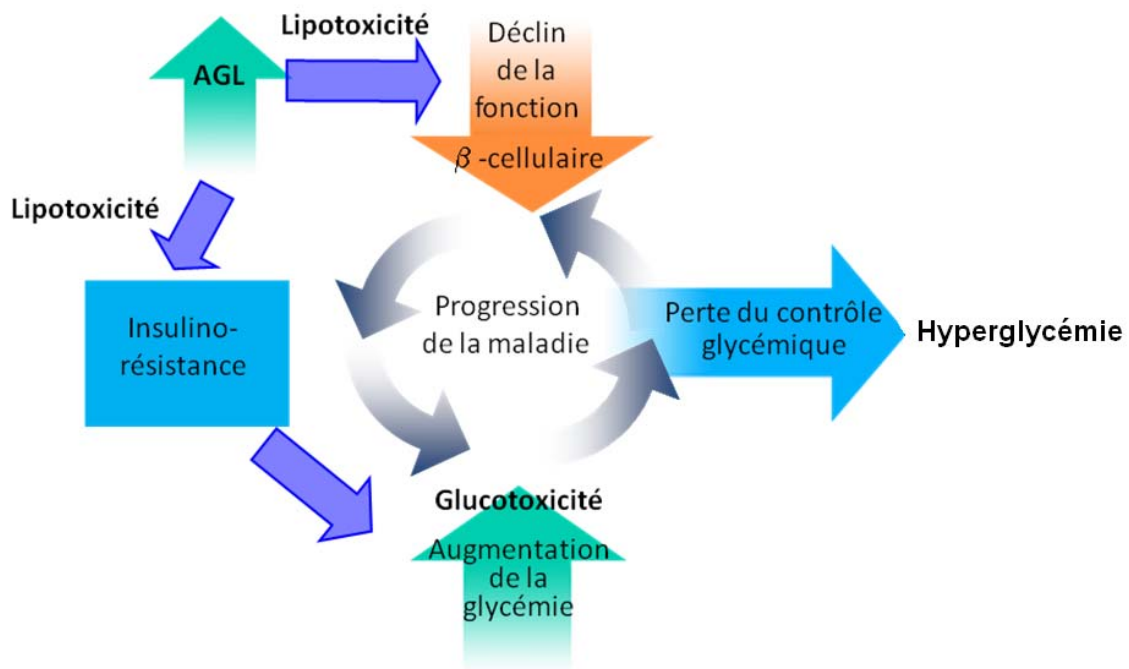


Figure 3

L'insulino-résistance et le dysfonctionnement des cellules β sont deux modes d'entrées dans le cercle vicieux de la maladie.

III. Principaux traitements du diabète non-insulino dépendant⁶

Une modification du régime alimentaire est préalable à tout traitement médicamenteux, mais la prise de médicaments hypoglycémisants devient nécessaire lorsque l'hyperglycémie persiste.

Les principaux traitements du DT2 visent à obtenir un contrôle optimal de la glycémie. Pour cela, la thérapie appliquée cherche à diminuer l'absorption du glucose, à augmenter la sécrétion d'insuline par le pancréas, à améliorer la sensibilité des tissus à l'insuline, ou encore à diminuer la GNG. Toutefois, actuellement, on ne sait pas guérir le diabète de type II, seuls les symptômes sont traités.

Il existe cinq classes principales d'antidiabétiques oraux (Figure 4) :

- les inhibiteurs des α -glucosidases qui ralentissent la transformation des sucres complexes en oses simples et donc diminuent leur absorption intestinale.
- les insulinosécréteurs qui stimulent la sécrétion d'insuline : les sulfonylurées hypoglycémisantes et les glinides.
- les incrétines, analogues de GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) et inhibiteurs de DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4), qui, au final, stimulent également la sécrétion d'insuline.

⁶ Mohler, M. L.; He, Y.; Wu, Z.; Hwang, D. J.; Miller D. D. *Med. Res. Rev.* **2009**, 29, 125.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

d) les agonistes PPAR γ (γ peroxisome proliferator-activated receptors) qui agissent au niveau de la résistance à l'insuline

e) la Metformine à action double : inhibition de la GNG et diminution de la résistance à l'insuline.

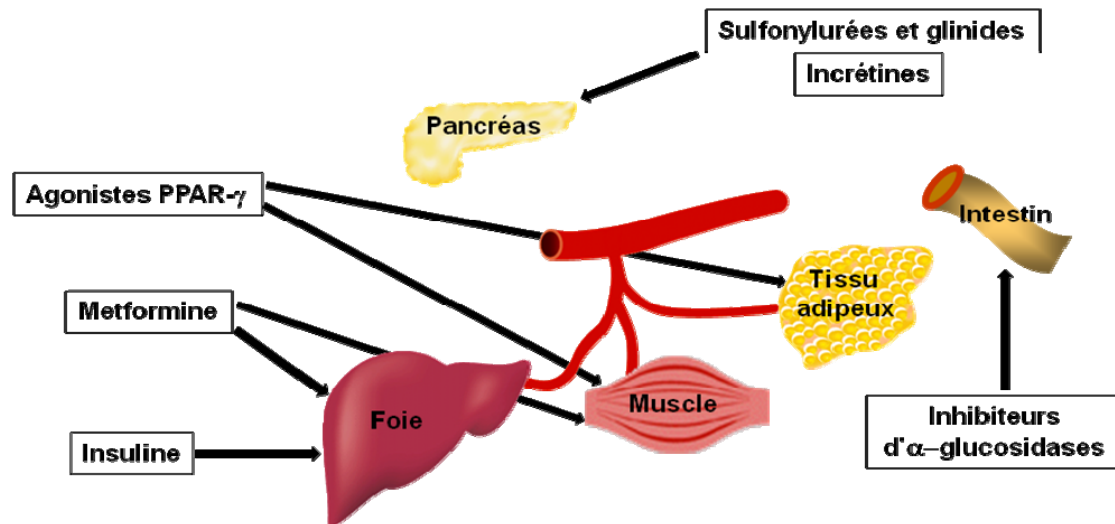


Figure 4

Les traitements les plus utilisés sont la Metformine ayant une activité normoglycémiante et les insulinosécréteurs ainsi que les incrélines en tant qu'hypoglycémiants.

A. Les inhibiteurs des α -glucosidases

Afin de diminuer la glycémie, il est possible de diminuer l'absorption intestinale du glucose. L'absorption des sucres par l'intestin nécessite de franchir l'épithélium intestinal, et ce processus fait intervenir deux types de transporteurs. Le glucose et le mannose mettent en jeu des transporteurs couplés au sodium nécessitant de l'énergie. Le fructose et le fucose utilisent des transporteurs qui facilitent simplement la diffusion du monosaccharide à travers l'épithélium intestinal. Seuls les monosaccharides peuvent franchir cet épithélium, et il est donc nécessaire de transformer préalablement les sucres apportés par l'alimentation. Cette transformation est effectuée, dans le cas de l'amidon, par les α -amylases et les α -dextrinases puis par les α -glucosidases du tube digestif (Schéma 1).



Schéma 1

L'inhibition des α -glucosidases intestinales permet de limiter la transformation des oligosaccharides, et de diminuer ainsi l'absorption intestinale du glucose. Deux inhibiteurs d' α -glucosidases sont utilisés dans le traitement du DT2 pour limiter l'hyperglycémie post-prandiale

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

(Figure 5). Ils miment l'état de transition (cation oxonium-carbonium) au cours de la réaction d'hydrolyse du sucrose. Les laboratoires Bayer ont été les pionniers dans ce domaine avec la commercialisation, en Europe et en Amérique latine sous le nom de GLUCOR[®] (1990) et aux États-Unis sous le nom de PRECOSE[®] (1996), de l'Acarbose **I-1**, un produit naturel isolé de cultures d'actinomycètes. Le Miglitol **I-2** est connu sous le nom de GLYSET[®] aux États Unis et en Océanie et de DIASTABOL[®] en Europe. Cependant, une mauvaise tolérance digestive est parfois observée et l'effet est souvent de courte durée (moins d'un an).

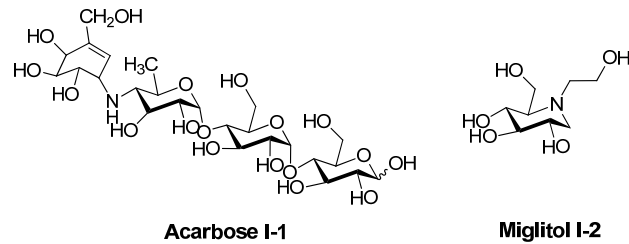
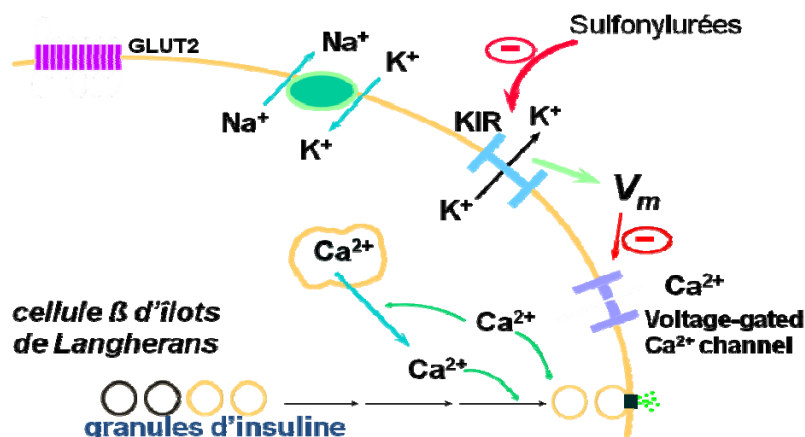


Figure 5

B. Les insulinosécréteurs

La pénétration du glucose dans les cellules β des îlots de Langerhans est réalisée par un transporteur facilitant la diffusion (GLUT-2). Une augmentation de la glycémie se traduit donc par une augmentation de la concentration intracellulaire en glucose. Son utilisation par la cellule (glycolyse et cycle de Krebs) provoque une augmentation de la concentration intracellulaire en ATP (adénosine triphosphate), ce qui provoque la fermeture de canaux potassiques ATP-dépendants. La dépolarisation membranaire conduit alors à une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium (mobilisation des stocks intracellulaires et ouverture des canaux voltage-dépendants) qui entraîne l'exocytose des vésicules contenant l'insuline (Figure 6).⁷

En plus de sa fonction endocrine, l'insuline possède également un rôle autocrine par activation des facteurs de transcription lors de sa fixation sur les récepteurs des cellules β des îlots de Langerhans.



⁷ Bell, G. I.; Polonsky, K. S. *Nature* **2001**, 414, 788.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

Figure 6

Le Glibenclamide **I-3** (DAONIL[®]) et le Gliclazide **I-4** (DIAMICRON[®]) sont des sulfonylurées utilisées dans le traitement du diabète de type II (Figure 7). Ils se fixent à la sous-unité SUR1 des canaux potassiques ATP-dépendants des cellules β pancréatiques, provoquant ainsi leur fermeture et une dépolarisation membranaire qui induit la sécrétion d'insuline.

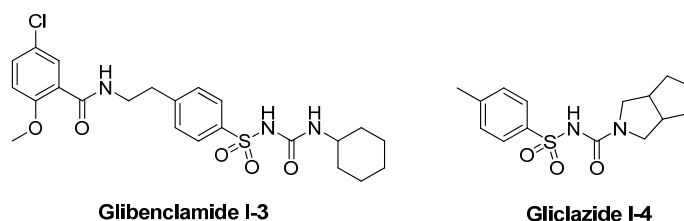


Figure 7

La famille des glinides (aussi appelées méglitinides) constitue une autre classe d'antidiabétiques oraux avec le même mécanisme d'action que les sulfonylurées. Elles se fixent aussi à la sous-unité SUR1 mais sur un site différent. Leur effet apparaît plus rapidement et leur durée d'action est plus courte, ce qui permet parfois un meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale, sans augmenter le risque d'hypoglycémie à distance des repas. La première glinide commercialisée a été la Répaglinide **I-5** en 1997 sous le nom de PRANDIN[®] aux USA, GLUCONORM[®] au Canada et NOVONORM[®] partout ailleurs (Figure 8).

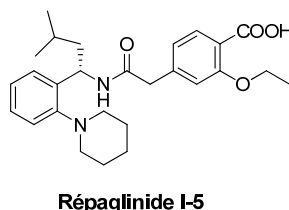


Figure 8

Le principal effet secondaire observé lors de l'utilisation d'insulinosécréteurs est la survenue d'hypoglycémie.

C. Les incrétines, analogues de GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4

Les incrétines sont des hormones sécrétées par le tube digestif lors de la prise d'un repas. Elles sont caractérisées par un effet satiétogène et leur sécrétion est glucodépendante (stimulée uniquement lorsque la glycémie est élevée). Elles stimulent la sécrétion d'insuline par la cellule β du pancréas (sont responsables de 60 à 80 % de l'insulinosécrétion) et inhibent la libération de glucagon par la cellule α du pancréas. D'autre part, elles ralentissent la vidange gastrique, inhibe la sécrétion d'acide gastrique et la motricité gastrique.

Or, chez les personnes atteintes de diabète de type II, cet effet incrétine est réduit, d'où un pic d'insuline moindre et retardé après la prise des repas et une augmentation anormale de la glycémie.

Les deux principales hormones incrétines chez l'homme sont le Glucose-dépendant

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

Insulinotropic Polypeptide (GIP) et le Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1). Il est aussi supposé que les incrétines aient un effet positif sur la croissance des cellules β et un effet préventif sur leur apoptose (Figure 9).⁸

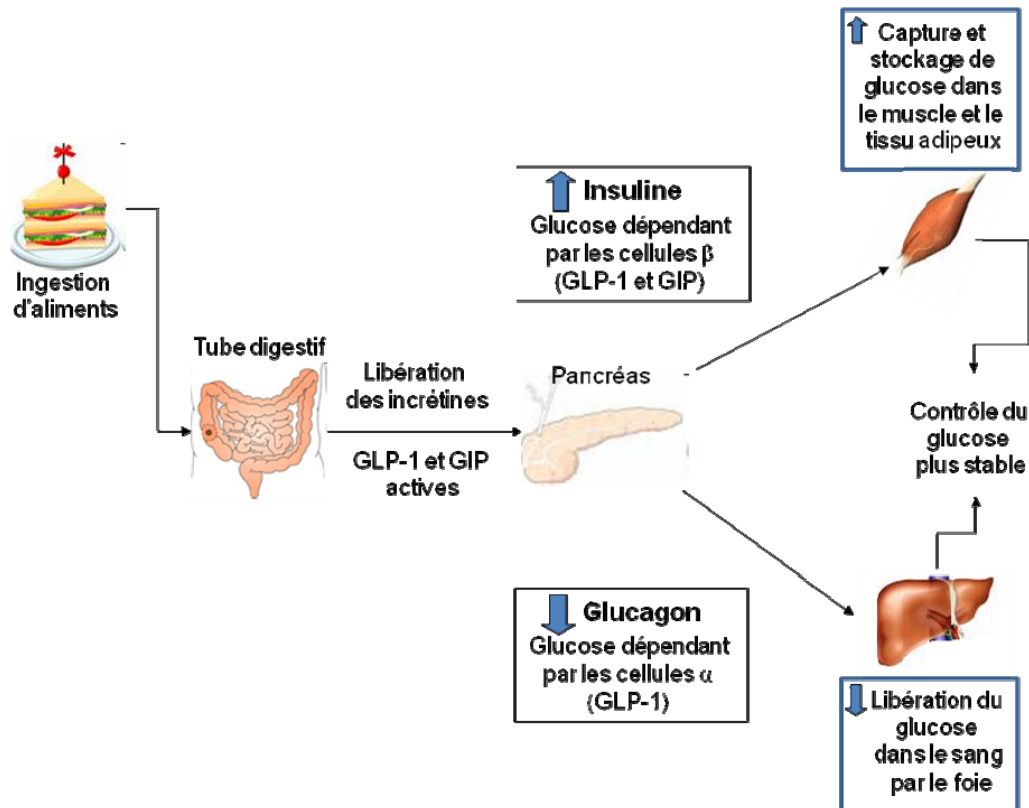


Figure 9

Ces hormones naturelles (le GIP et le GLP-1) ont une demi-vie très courte car elles sont très rapidement dénaturées par une enzyme appelée dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Deux approches thérapeutiques ont alors été développées pour mettre au point de nouveaux médicaments augmentant l'effet incrétine et donc la production d'insuline : des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de DPP-4. L'absence de risque d'hypoglycémie constitue un avantage important pour ce type d'antidiabétiques.

⊂ Les incrétino-mimétiques ou analogues du GLP-1

Ces molécules sont des mimes d'incrétines qui résistent à l'action de l'enzyme DPP-4. Elles améliorent le contrôle glycémique des patients et présentent des effets bénéfiques sur le poids.⁹ L'Exenatide **I-6** est un polypeptide, analogue synthétique de l'Exendine-4 isolée de la salive du lézard, commercialisé sous le nom de BYETTA® (Figure 10). De part sa structure, cette molécule ne peut être administrée que par voie injectable.

⁸ Farilla, L.; Hui, H.; Bertolotto, C.; Kang, E.; Bulotta, A.; Di Mario, U.; Perfetti, R. *Endocrinology* **2002**; 143, 4397.

⁹ Gallwitz, B. *Treat. Endocrinol.* **2005**, 4, 361.

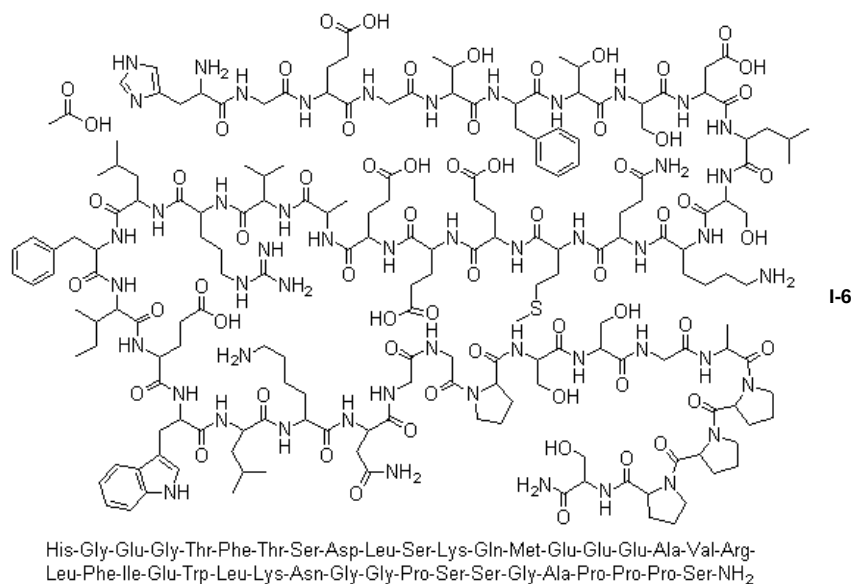


Figure 10

Les inhibiteurs de DPP-4

Ces molécules prolongent la durée de vie du GLP-1 naturel en retardant sa dégradation.¹⁰ La Sitagliptine **I-7** est le premier inhibiteur de DPP-4 à avoir été autorisé sur le marché en 2006, sous le nom de JANUVIA® (Figure 11). Il est le plus souvent utilisé en bithérapie avec la Metformine **I-8**, par voie orale.

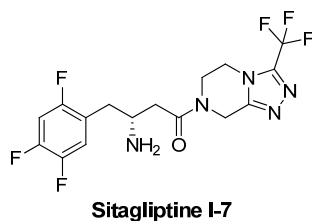


Figure 11

D. Activation des PPAR γ

L'insulinorésistance ayant pour principale origine l'obésité, les traitements qui augmentent la sensibilité des tissus à l'insuline interagissent étroitement avec le métabolisme lipidique.

Les PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) sont des récepteurs nucléaires régulant l'expression des gènes liés au métabolisme des acides gras. Ils existent sous forme de trois isotypes : α , β et γ . Leur activation contribue à augmenter le catabolisme des acides gras et à diminuer

¹⁰ Marguet, D.; Baggio, L.; Kobayashi, T.; Bernard, A. M.; Pierres, M.; Nielsen, P. F.; Ribet, U.; Watanabe, T.; Drucker, D. J.; Wagtman, N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 6874.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

leur production. Ces modifications du métabolisme lipidique conduisent à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus musculaires, adipeux et hépatiques.

Il a été montré une corrélation étroite entre l'affinité pour les PPAR γ et la puissance de l'activité antidiabétique. Les thiazolidinediones¹¹ représentent une classe récente d'antidiabétiques oraux dont les cibles sont les PPAR γ ¹² avec, par exemple, la Pioglitazone **I-9** (ACTOS[®]) ou la Rosiglitazone **I-10** (AVANDIA[®]) (Figure 12).

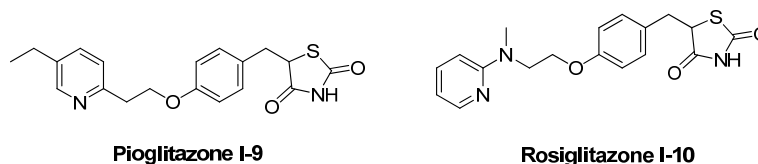
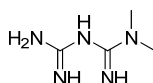


Figure 12

Les thiazolidinediones auraient également un effet direct sur le métabolisme du glucose en contribuant à augmenter son utilisation par les tissus musculaires.¹³ Leur action ne produisant aucune augmentation de la sécrétion d'insuline, ils ne provoquent pas d'hypoglycémie. Cependant, leur administration peut entraîner une prise de poids, un risque d'insuffisance cardiaque ainsi que des problèmes hépatiques. Enfin, ils ne sont jamais prescrit en première intention et sont toujours associés à un composé hypoglycémiant.

E. La Metformine : un activateur de l'AMPK

La Metformine **I-8** (GLUCOPHAGE[®]) est un biguanide utilisé dans le traitement du DT2 en tant qu'activateur de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (Figure 13).



Metformine I-8

Figure 13

Elle agit principalement en diminuant la production de glucose par le foie et en augmentant la sensibilité des tissus à l'insuline. A ce jour, la Metformine constitue le seul médicament antidiabétique normoglycémiant inhibiteur de gluconéogenèse. Son mécanisme d'action est resté longtemps inconnu.

Le FR225654 agissant probablement au niveau de la GNG, le mécanisme d'action de la Metformine sera plus particulièrement étudié dans le paragraphe IV suivant, consacré aux modulateurs du métabolisme du glucose.

¹¹ Wilson, T. M.; Brown, P. J.; Stembach, D. D.; Henke, B. R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 527.

¹² Lehman, J. M.; Moore, L. M.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Wilson, T. M.; Kliewer, S. A. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 12953.

¹³ Way, M.; Harrington, W. W.; Brown, K. K.; Gottschalk, W. K.; Sundseth, S. S.; Manfield, T. A.; Ramachandran, R. K.; Wilson, T. M.; Kliewer, S. A. *Endocrinology* **2001**, 142, 1269.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

En conclusion, il n'existe pas de traitements médicamenteux type pour tous les patients. Bien que la majorité des personnes atteintes de DT2 soit traitée en première intention par la Metformine I-8 et les sulfonylurées, chaque traitement est spécifique du patient. De plus, l'utilisation d'une bi- ou trithérapie est parfois nécessaire afin d'obtenir un contrôle optimal de la glycémie ainsi qu'une diminution des complications à long terme.

A ce jour, tous ces traitements contre le DT2 ne permettent pas de traiter les causes de la maladie ni d'empêcher sa progression. La recherche de nouveaux médicaments antidiabétiques n'est pas la seule voie envisagée pour traiter les diabétiques de demain. Ainsi, la régénération et la greffe de cellules β fonctionnelles constitueraient également un moyen de soigner le malade en le rendant susceptible de produire lui-même de l'insuline.

Toutefois, les laboratoires pharmaceutiques sont à la recherche de nouveaux agents antidiabétiques. L'un des axes de recherche concerne le développement de molécules ayant un effet sur le métabolisme du glucose. Le paragraphe suivant sera consacré à la présentation de différents modulateurs du métabolisme et de la disponibilité du glucose.

IV. Les modulateurs du métabolisme et de la disponibilité du glucose

A. Le métabolisme du glucose

La production de glucose est assurée essentiellement par le foie, et, dans une plus faible mesure, par les reins et l'intestin. Ces organes sont caractérisés par une forte activité de l'enzyme glucose-6-phosphatase permettant la production de glucose libre à partir du glucose-6-phosphate. Celui-ci provient soit de la glycogénolyse (production de glucose à partir de l'hydrolyse des stocks de glycogène), soit de la gluconéogenèse (production de glucose à partir de substrats carbonés non glucidiques) (Schéma 2).

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

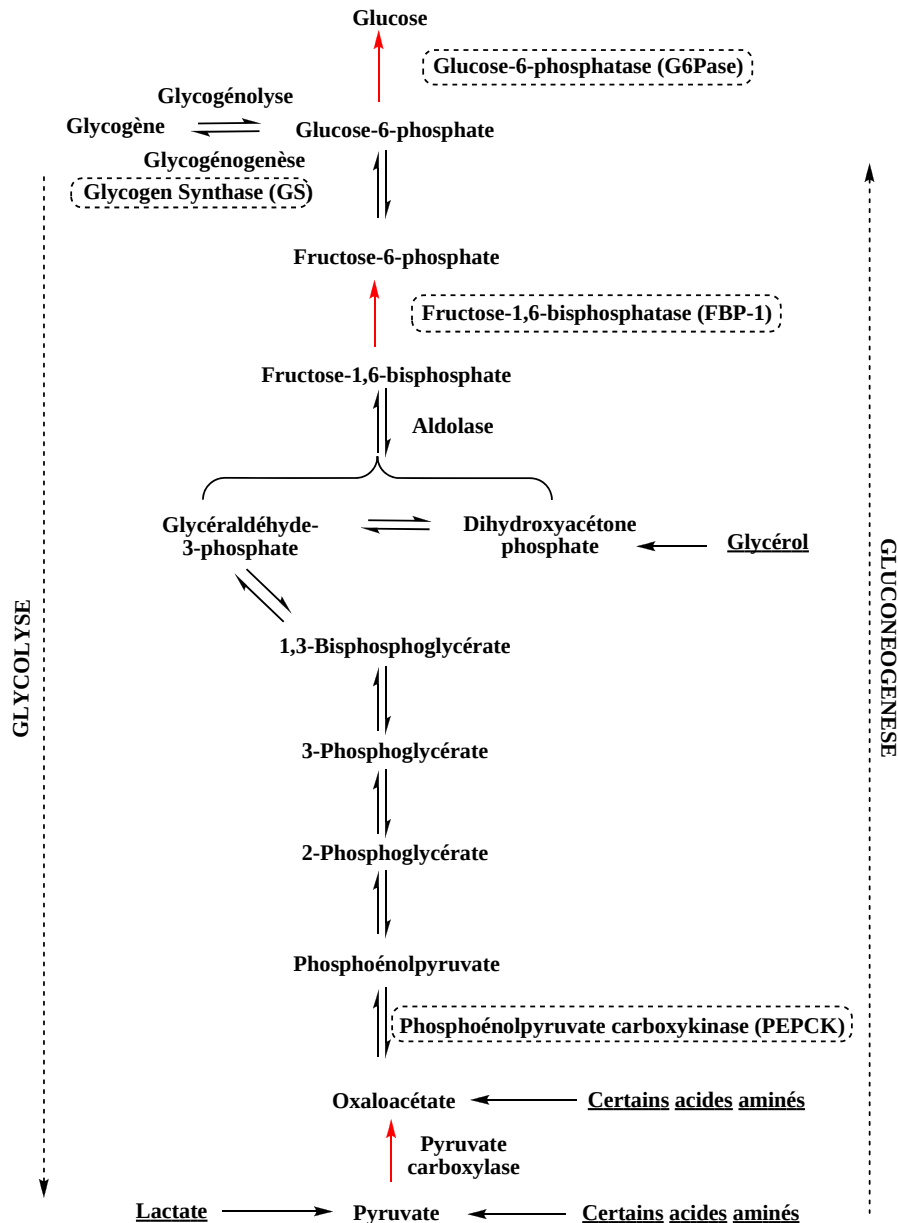


Schéma 1

Le lactate, issu de la glycolyse dans les tissus périphériques, et le glycérol, issu de l'hydrolyse des triglycérides, entrent dans la voie de la gluconéogenèse ; leur conversion en glucose représente respectivement 10 et 2 à 3 % du flux de glucose. Le reste est assuré par les acides aminés qui constituent donc la source la plus importante de la GNG.

Les réactions, qui sont réversibles lors de la glycolyse, sont maintenues au cours de la GNG ; les autres réactions sont contournées (Schéma 1).

Les composés inhibiteurs de la production de glucose constituent une voie ancienne du traitement du DT2 (découverte de la Metformine en 1957) mais plus que jamais d'actualité avec la recherche de molécules ayant une activité spécifique et directe.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

La Metformine, le seul inhibiteur de la gluconéogenèse actuellement sur le marché (bien que son action soit indirecte) sera tout d'abord présentée. Seront ensuite détaillés des inhibiteurs directs de la production du glucose : les inhibiteurs de GSK-3 (Glycogen Synthase Kinase-3), les inhibiteurs de FBP (Fructose-1,6-BisPhosphatase) et les activateurs de GK (Glucokinase).

B. La Metformine

La Metformine **I-8**, mise sur le marché en France en 1979, constitue un antidiabétique donné en première intention. Elle possède des effets antihyperglycémiants réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la production d'insuline et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie. Elle agit par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- ⊂ en réduisant la production hépatique de glucose, par inhibition de la GNG et de la glycogénolyse ;
- ⊂ au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline et en favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose ;
- ⊂ en retardant l'absorption intestinale du glucose.

Chez l'homme, la Metformine a également des effets favorables sur le mécanisme lipidique : réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol ainsi que des taux de triglycérides. Elle présente cependant des effets secondaires avec des troubles digestifs fréquents (diarrhées principalement) et une possibilité d'acidose lactique (rare) obligeant à l'arrêt du traitement.

Les cibles moléculaires de la Metformine sont longtemps restées obscures avant la découverte de son mécanisme d'action en 2001.¹⁴

Au niveau hépatique et à court terme, la Metformine **I-8** entre dans l'hépatocyte par l'intermédiaire du transporteur OCT1 puis elle agit sur la chaîne respiratoire mitochondriale en inhibant le complexe I (NADH : ubiquinone oxydoréductase), qui semble être sa cible première. Cette inhibition entraîne une diminution du flux énergétique (c'est-à-dire une diminution du rapport ATP/AMP) réduisant ainsi la GNG et la lipogenèse. De plus, le taux en AMP étant augmenté, la FBP-1 (Fructose Bisphosphatase 1), une enzyme-clé de la GNG, est inhibée également de façon allostérique. Ces effets aboutissent à une réduction de la production de glucose, une amélioration de la stéatose et de la sensibilité à l'insuline au niveau hépatique et donc à une diminution de l'hyperglycémie (Figure 14).

A long terme, cette baisse de la charge énergétique intracellulaire s'accompagne d'une activation de l'AMPK par la protéine kinase LKB1. Cela permet la phosphorylation du co-activateur transcriptionnel TORC-2, entraînant ainsi l'inhibition de l'expression des gènes de la glucose-6-

¹⁴ (a) Foretz, M.; Viollet, B. *Médecine des Maladies Métaboliques* **2009**, 3, 48; (b) Zhou, G.; Myers, R.; Li, Y.; Chen, Y.; Shen, X.; Fenick-Melody, J.; Wu, M.; Ventre, J.; Doebber, T.; Fujii, N.; Musi, N.; Hirshman, M. F.; Goodyear, L. J.; Moller, D. E. *J. Clin. Invest.* **2001**, 108, 1167; (c) Bosi, E. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **2009**, 11, 3.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

phosphatase (G6Pase) et de la phosphoénolpyruvatecarboxykinase (PEPCK), deux enzymes-clés de la GNG.

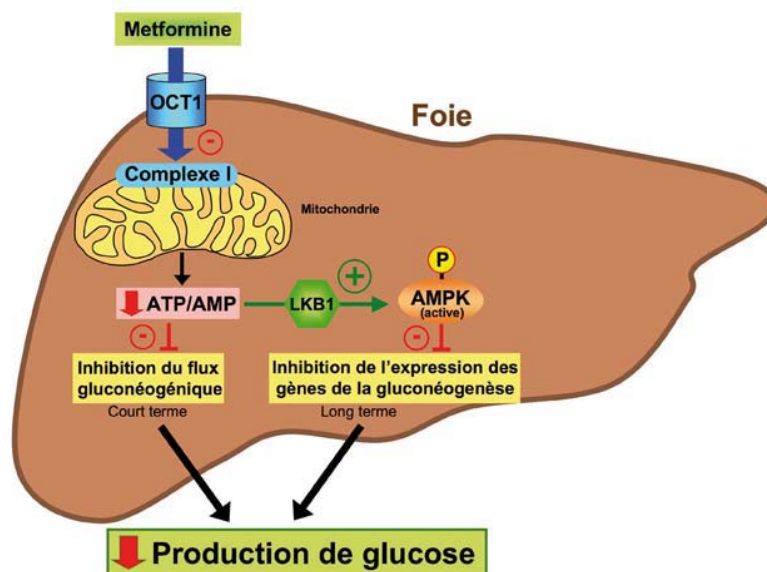


Figure 14

Au niveau musculaire et adipeux, *via* l'activation de l'AMPK, il y a augmentation de l'expression et de la translocation du transporteur de glucose GLUT-4, ce qui induit une diminution de l'insulinorésistance.

Cette diminution du niveau énergétique dans la cellule ne semble pas être propre à la Metformine. La Berbérine **I-11**,¹⁵ (Figure 15) un antidiabétique issu de la pharmacopée asiatique, agit également *via* l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale et l'activation de l'AMPK. Ces similarités, pour des molécules très différentes sur le plan structural, suggèrent que le complexe I de la chaîne respiratoire, comme l'AMPK, sont des cibles thérapeutiques importantes dans le diabète de type II.

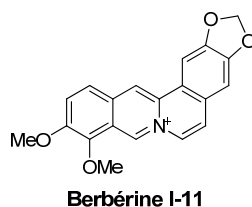


Figure 15

¹⁵ Turner, N.; Li, J.-Y.; Gosby, A.; To, S. W.; Cheng, Z.; Miyoshi, H.; Taketo, M. M.; Cooney, G. J.; Kraegen, E. W.; James, D. E.; Hu, L. H.; Li, J.; Ye, J. M. *Diabetes* **2008**, 57, 1414.

C. Les inhibiteurs de GSK-3 (Glycogen Synthase Kinase-3)

GSK-3 est une sérine/thréonine kinase, décrite tout d'abord comme une enzyme inhibitrice de la « Glycogen Synthase » (GS) par phosphorylation. Il a ensuite été montré que cette enzyme joue également un rôle au niveau d'autres substrats phosphorylés. GSK-3 est elle-même inhibée par l'insuline, ce qui diminue la phosphorylation de la GS et ainsi augmente son activité.

Des inhibiteurs de GSK-3 représentent ainsi une autre voie pour traiter le DT2.¹⁶ Le lithium a été décrit comme étant un inhibiteur sélectif de GSK-3.¹⁷ D'autres inhibiteurs ayant pour cible le site de liaison de l'ATP sur GSK-3 ont été développés telle la Stauroporine¹⁸ **I-12** (Figure 16).

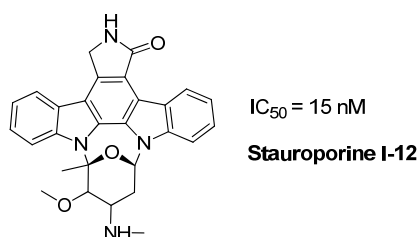


Figure 16

Des inhibiteurs de GSK-3, qui ne se lient pas aux sites de l'ATP, ont également été étudiés par les laboratoires GlaxoSmithKline, tel le composé **I-13** (Figure 17).

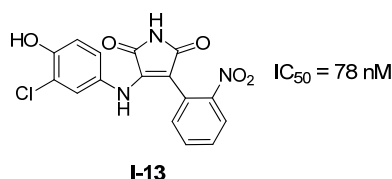


Figure 17

Toutefois, ces molécules sont également cytotoxiques et ne peuvent donc pas être administrées.

D. Les inhibiteurs de FBP (Fructose-1,6-BisPhosphatase)

La FBP-1 (Fructose-1,6-BisPhosphatase) du foie est une enzyme-clé spécifique de la régulation de la gluconéogenèse (Schéma 2). Elle catalyse la transformation du fructose 1,6-bisphosphate en fructose 6-phosphate.

¹⁶ Ring, D. B.; Johnson, K. W.; Henriksen, E. J.; Nuss, J. M.; Goff, D.; Kinnick, T. R.; Ma, S. T.; Reeder, J. W.; Samuels, I.; Slabiak, T.; Wagman, A. S.; Hammond, M. E. W.; Harrison, S. D. *Diabetes* **2003**, 52, 588.

¹⁷ Meijer, L.; Flajolet, M.; Greengard, P. *Trends in Pharmacological Sciences* **2004**, 25, 471.

¹⁸ Bertrand, J. A.; Thieffine, S.; Vulpetti, A.; Cristiani, C.; Valsasina, B.; Knapp, S.; Kalisz, H. M.; Flocco, M. J. *Mol. Biol.* **2003**, 333, 393.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

Le point de contrôle majeur de la synthèse ou au contraire de la dégradation du glucose repose sur la régulation de l'activité de la FBP-1 et de la PFK-1 (phosphofructokinase-1). Cette régulation est assurée essentiellement par le F2,6BP (fructose-2,6-bisphosphate) qui active la PFK-1 et inhibe la FBP-1.

La concentration en F2,6BP est sous le contrôle du glucagon. Celui-ci agit de façon extrêmement sélective, au niveau du foie avec conversion de l'ATP en AMPc (AMP cyclique), d'où l'activation par phosphorylation de la FBP-2. De ce fait, l'activité de la PFK-1 est abaissée et le flux de glucose, dégradé par la voie de la glycolyse, diminué (Schéma 2).

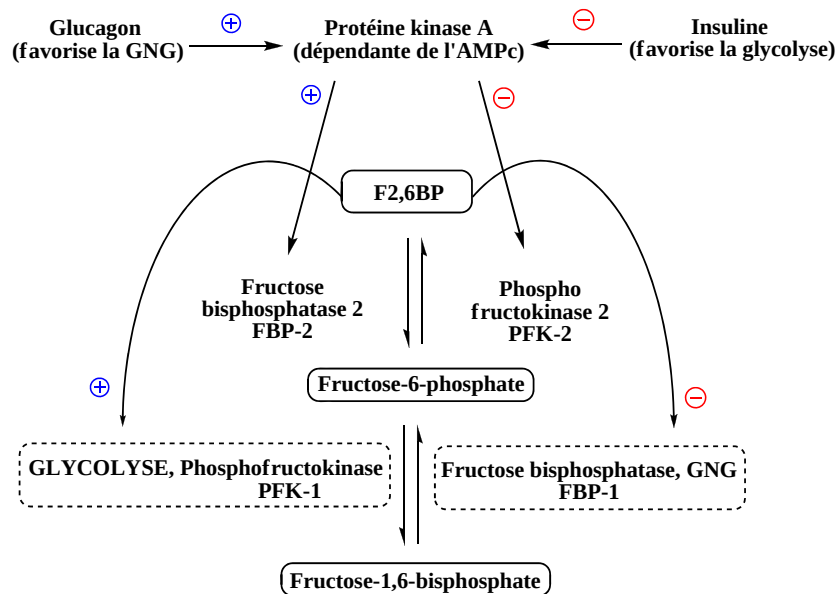


Schéma 2

En conclusion, les changements du métabolisme induits par le glucagon favorisent la GNG en défaveur de la glycolyse et entraînent une hyperglycémie.

Il est intéressant de noter que la FBP est non seulement inhibée par la F2,6BP mais également par l'AMP à travers des interactions substrats/sites allostériques de l'enzyme.¹⁹

Sur cette base, des inhibiteurs spécifiques et puissants de FBP, mimes d'AMP, ont récemment été développés. Les laboratoires Abbott ont décrit deux inhibiteurs (**I-14** et **I-15**) (Figure 18) qui agissent à la fois au niveau du site de liaison de l'AMP mais aussi à l'interface des sous-unités. Ces deux composés sont actuellement en essais cliniques.

¹⁹ Erion, M. D.; Dang, Q.; Reddy, M. R.; Kasibhatla, S. R.; Huang, J.; Lipscomb, W. N.; van Poelje, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15480.

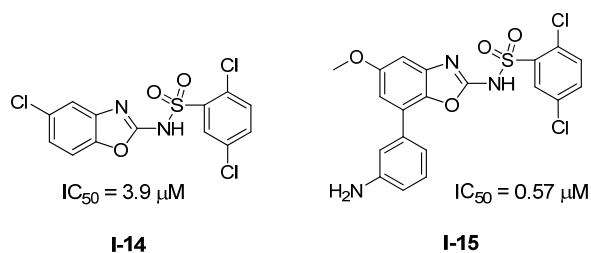


Figure 18

Les laboratoires Pfizer ont également contribué à la synthèse d'agents de type anilinoquinazoline **I-16** (Figure 19).

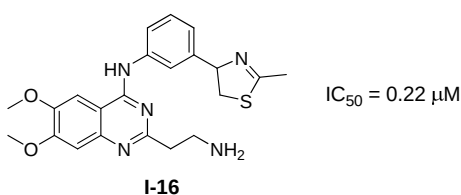


Figure 19

Enfin, les laboratoires Metabasis Therapeutics ont développé des analogues d'AMP qui peuvent être administrés par voie orale. En fait, la prodrogue MB07803 **I-17** est activée par action d'estérases et de phosphoramidases pour conduire à la molécule active MB5032 **I-18**.²⁰ Ce composé est actuellement en essais cliniques phase 2 (Schéma 3).

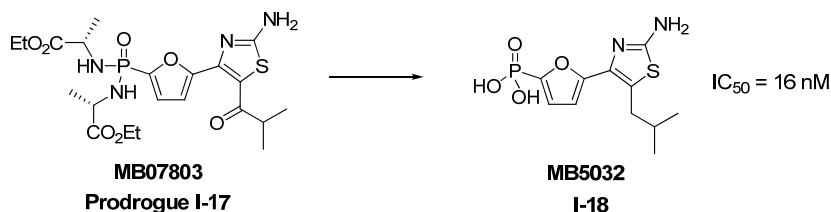


Schéma 3

E. Les activateurs de GK (Glucokinase)

Lors de la glycolyse, la transformation du glucose en Glucose-6-Phosphate est catalysée par l'enzyme glucokinase (GK). Celle-ci joue un rôle important dans le contrôle de la glycémie. En effet, en période postprandiale, l'activité de GK est accrue d'où une augmentation de la glycolyse et donc une diminution de la production de glucose hépatique. Cette enzyme permet également d'amplifier la sécrétion d'insuline induite par le glucose.^{21,22}

²⁰ Dang, Q.; Kasibhatla, S. R.; Reddy, R.; Jiang, T.; Reddy, M. R.; Potter, S. C.; Fujitaki, J. M.; van Poelje, P. D.; Huang, J.; Lipskamp, W. N.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15491.

²¹ Fradet, M.; Giroix, M. H.; Bailbé, D.; Bawab, S. El.; Autier, V.; Kergoat, M.; Portha, B. *Diabetes & Metabolism* **2009**, *35*, A23.

Chapitre 1 : Le diabète de type II et ses traitements

Les laboratoires pharmaceutiques se sont intéressés à de nouveaux agents antidiabétiques activant GK (Activateur de Glucokinase, GKA) tels RO-28-1675 **I-19** développé par les laboratoires Roche et GKA50²³ **I-20** par les laboratoires AstraZeneca (Figure 20).

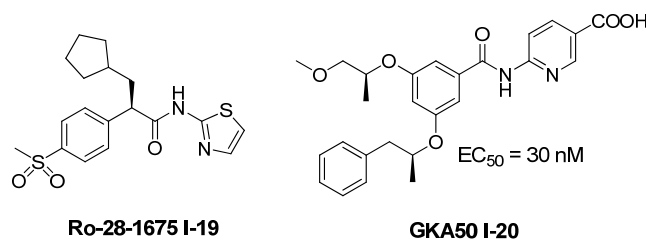


Figure 20

Il a été démontré que ces activateurs sont spécifiques de l'enzyme GK (par co-cristallisation) et qu'ils permettent de réactiver significativement la sécrétion d'insuline résiduelle dans les diabètes modérés.

V. Conclusion

De nombreux axes de recherche sont en développement pour l'élaboration de nouveaux agents antidiabétiques oraux tels les inhibiteurs de DPP-4, les analogues de GLP-1 et les inhibiteurs directs ou indirects de la GNG. Les résultats intéressants observés pour ces derniers, tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance en tant qu'agents antihyperglycémiant, montrent le potentiel de ce type de thérapie pour le DT2.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à un nouvel inhibiteur de la gluconéogenèse, le FR225654.

²² Leighton, B.; Atkinson, A.; Coghlan, M. P. *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, 33, 371.

²³ Johnson, D.; Shepherd, R. M.; Gill, D.; Gorman, T.; Smith, D. M.; Dunne, M. J. *Diabetes* **2007**, 56, 1694.

CHAPITRE 2

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

I. Le FR225654

C'est dans le contexte de la recherche de nouveaux traitements contre le diabète que notre attention a été retenue par le FR225654, composé caractérisé par une action inhibitrice de la gluconéogenèse intense *in vitro* et une action hypoglycémiante significative *in vivo* chez la souris, après administration par voie orale.

A. Origine naturelle et extraction

Le FR225654 **1** est un métabolite isolé du champignon *Phoma* sp. N° 00144 en 2005 par une équipe de chercheurs de la société Fujiwasa Pharmaceutical Co., Ltd.^{24,25,26} Ce champignon se développe sur les feuilles de betterave entraînant l'apparition de tâches brunes caractéristiques. Le FR225654 **1** a été obtenu par fermentation, avec un rendement d'extraction de 486 mg pour 20 L de cultures.²⁴

B. Structure du FR225654

Sur le plan structural, il s'agit d'une *trans*-décalone hautement fonctionnalisée, comportant huit centres asymétriques dont trois quaternaires en C2, C4 et C8. Le cycle A est notamment substitué par un β -cété-énol en C4 et une chaîne latérale en C3 comportant un acide carboxylique vinylique terminal (Figure 21).

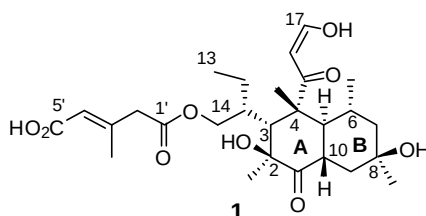


Figure 21

L'étude de la stéréochimie a également montré que le cycle A est caractérisé par une conformation de type bateau alors que le cycle B se place dans une conformation de type chaise (Figure 22, modélisation ORTEP).

²⁴ Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 447.

²⁵ Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 452.

²⁶ Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 479.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

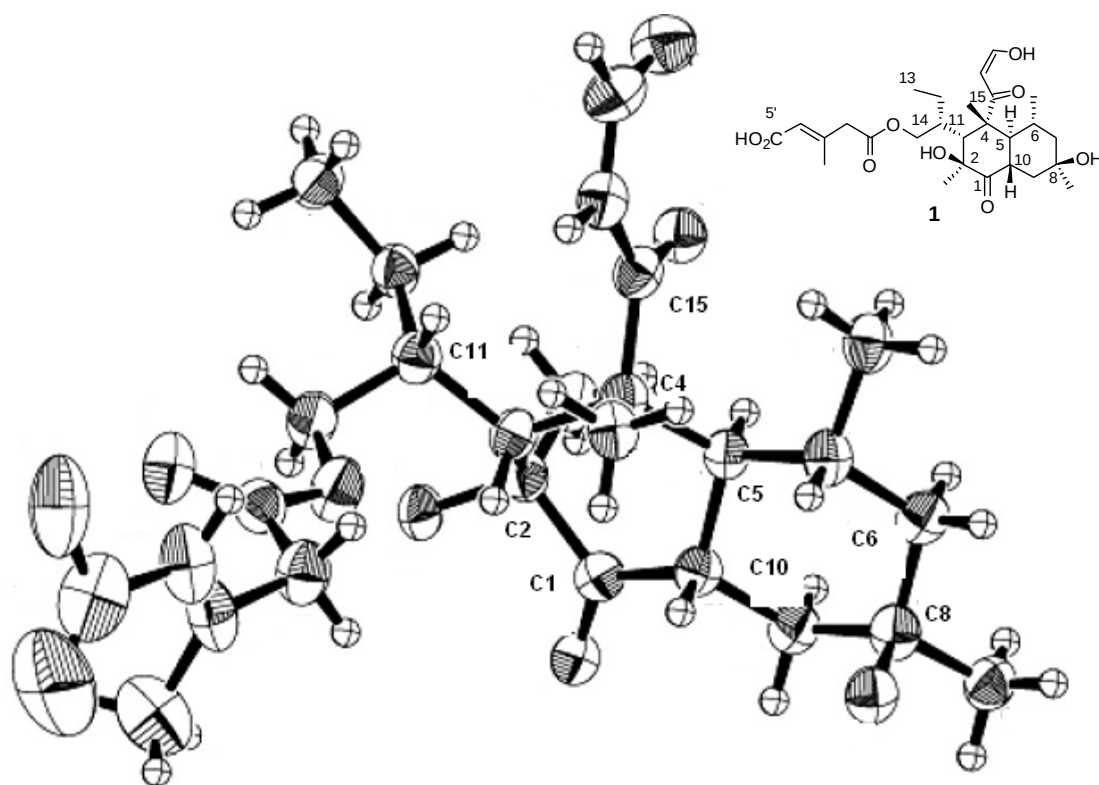


Figure 22

Il est intéressant de remarquer que diverses toxines de structure proche du FR225654 **1** ont déjà été décrites dans la littérature. Mais celles-ci ne possèdent pas de propriétés antidiabétiques.

Ainsi, les Betaénones A **2**, B **3**, C **4**, D **5**, E **6** et F **7**²⁷ sont des phytotoxines isolées à la fin des années 1980 du champignon *Phoma Betae*. La Betaénone C **4**, la plus toxique, agit en inhibant la synthèse d'ARN et de protéines de plantes.²⁸ Cette dernière ainsi que les Betaénones A **2** et F **7** ont pu être obtenues par voie chimique à partir de la Betaénone B **3**. Par exemple, l'oxydation de **3**, par action du chlorochromate de pyridinium (PCC), conduit à la Betaénone C **4**. La Betaénone A **2** est caractérisée par une structure tricyclique et peut être synthétisée par traitement en milieu basique de **4**. De même, la mise en réaction de **3** avec l'anhydride acétique conduit à la formation de la Betaénone F **7** (Schéma 4).

²⁷ (a) Ichihara, A.; Oikawa, H.; Hashimoto, M.; Sakamura, S.; Haraguchi, T.; Nagano, H. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 2965; (b) Sakamura, S.; Ichihara, A.; Oikawa, H. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2603.

²⁸ Sakai, R.; Mino, Y.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *Am. Phytopath. Soc. Japan* **1985**, *51*, 219.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

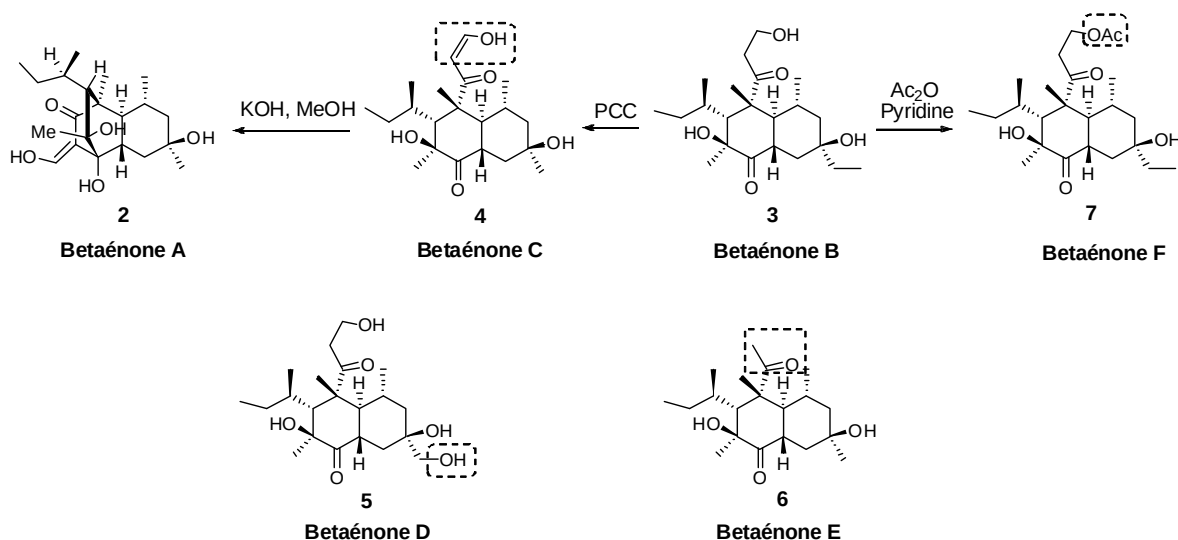


Schéma 4

Deux autres molécules possèdent de très nombreuses similarités structurales avec le FR225654 **1** : la Diplodiatoxine²⁹ **8** et la Stemphyloxine I³⁰ **9** (Figure 23). La Diplodiatoxine **8** est une mycotoxine, isolée de maïs infecté par le champignon *Diplodia Maydis*. La Stemphyloxine I **9** est, quant à elle, une phytotoxine issue du champignon *Stemphylium Botryosum* que l'on trouve principalement dans les régions au climat subtropical.

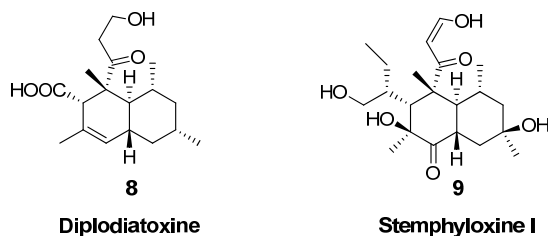


Figure 23

Toutes ces molécules sont caractérisées par un bicyclic de type *trans*-décaline comportant plusieurs centres quaternaires et une fonction céto-énol ou céto-énol. Toutefois, elles divergent toutes de la structure du FR225654 **1** au niveau de la chaîne latérale. Il est à noter que la Stemphyloxine I **9** correspond au produit de saponification du FR225654 **1**, au niveau de la chaîne latérale.

C. Propriétés biologiques

Le FR225654 **1** est un inhibiteur de gluconéogenèse *in vitro* et possède une activité hypoglycémiant *in vivo*.

²⁹ Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; Holzapfel, C. W.; Potgieter, D. J. J.; Louw, W. K. A. *Tetrahedron* **1972**, 28, 4775.

³⁰ (a) Barash, I.; Pupkin, G.; Netzer, D.; Kashman, Y. *Plant Physiol.* **1982**, 69, 23; (b) Barash, I.; Manulis, S.; Kashman, Y.; Springer, J. P.; Chen, M. H. M.; Clardy, J.; Strobel, G. A. *Science* **1983**, 220, 1065.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

1. Activité *in vitro*

In vitro, sur des cellules d'hépatocytes de rat, cette molécule inhibe la production de glucose à partir du pyruvate présent dans le milieu de culture avec une $IC_{50} = 0.11 \mu M$ mais aussi à partir du glycérol. Ces résultats ont permis de postuler que le FR225654 **1** inhibe la gluconéogenèse en aval de l'aldolase, c'est-à-dire à un stade avancé de la GNG. Par contre, ce composé n'affecte pas la glycolégénolyse dans les hépatocytes, ni la glycolyse. Il a également été vérifié que les enzymes-clés de la GNG (glucose-6-phosphate, FBP-1) et de la glycolégénogenèse (GSK-3) ne sont pas inhibées par le FR225654 (Schéma 5).

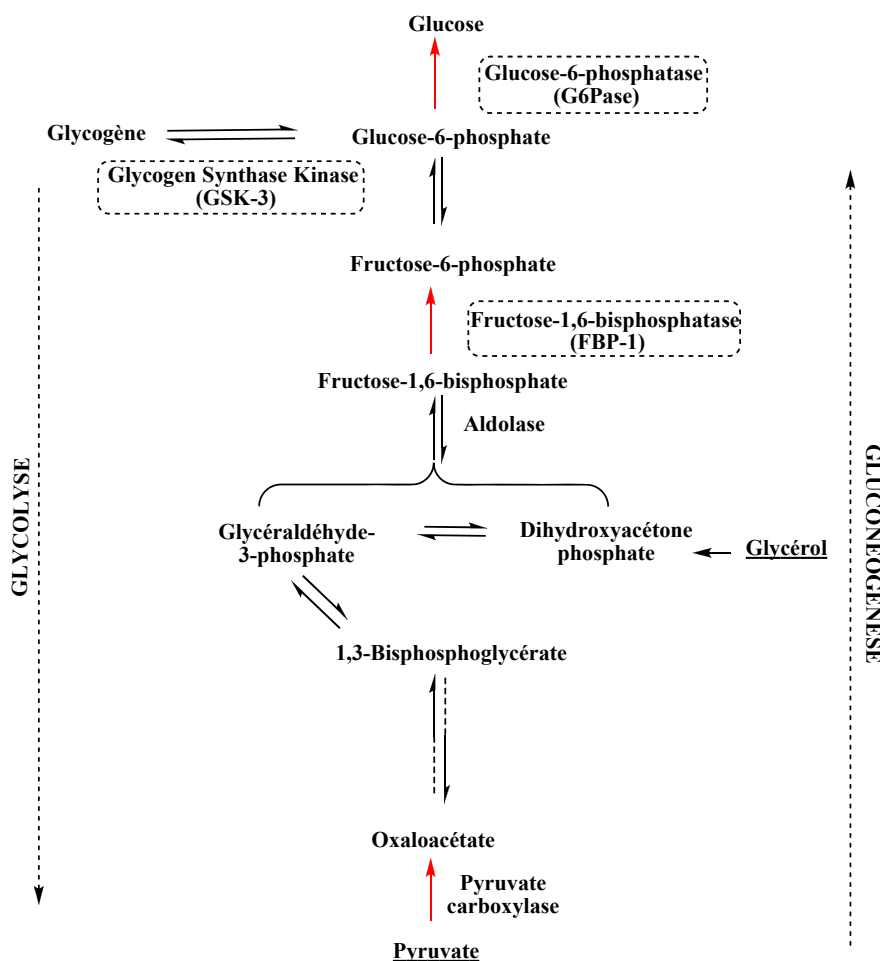


Schéma 5

D'autre part, la cytotoxicité du FR225654 **1** a été testée sur des cellules EL-4 : la viabilité de ces cellules a été réduite en trois jours de 50 % avec une concentration micromolaire en produit.

2. Activité *in vivo*

In vivo, les tests ont été réalisés par administration par voie orale d'une dose de 10 mg/kg de FR225654 à des souris. Une activité hypoglycémiante a été observée avec une diminution au bout de

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décaldines

trois heures d'environ 40 % du taux de glucose plasmatique alors que le taux d'insuline reste quasiment inchangé (Figure 24).

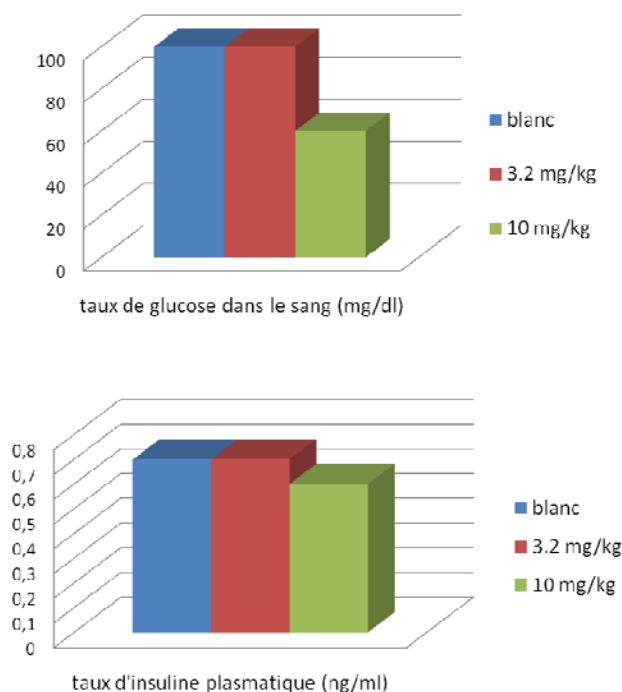


Figure 24

Le FR225654 **1** permet également de diminuer l'hyperglycémie générée par le glucagon (Figure 25).

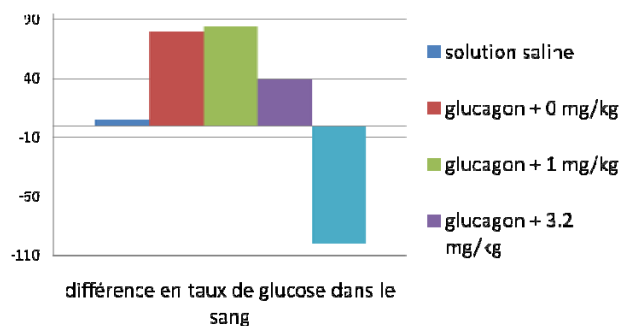


Figure 25

Sur des souris modèles atteintes de diabète (type I ou type II), une diminution du taux de glucose dans le sang d'environ 80 % est observée (Figure 26).

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décaldines

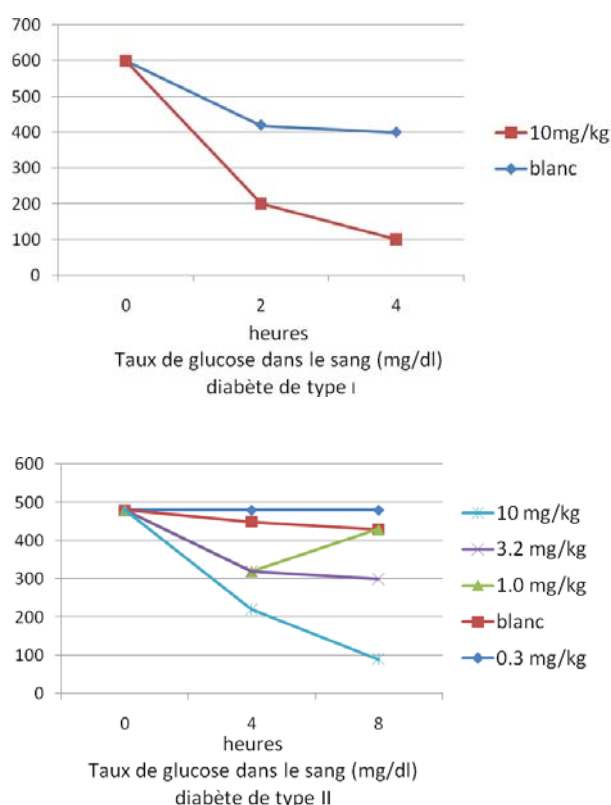


Figure 26

Toutefois, le mécanisme d'action du FR225654 **1** reste à ce jour inconnu.

3. Etudes des relations Structure-Activité

Les premières études des relations structure-activité ont montré l'importance de l'intégrité de la chaîne latérale pour l'activité antidiabétique. Après saponification du FR225654 **1**, l'alcool **9** obtenu correspond, comme indiqué précédemment, à la Stemphyloxine I. Cette molécule ne possède pas de propriété antidiabétique (Schéma 6).

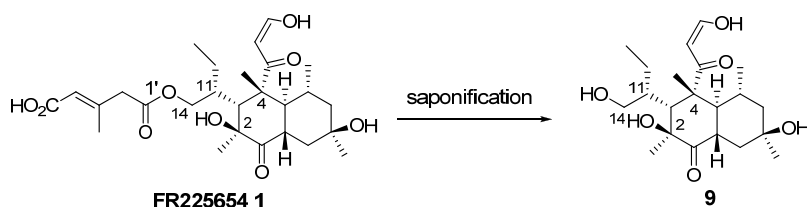


Schéma 6

Nous avons alors supposé, qu'*in vivo*, le FR225654 **1** est partiellement protégé de l'hydrolyse de la fonction ester de la chaîne latérale du fait de l'encombrement stérique généré par la chaîne éthyle en C11 et par les centres quaternaires en C2 et C4. Il serait alors intéressant d'étudier les propriétés

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

biologiques de composés comportant une fonction plus stable en position C1' telle une fonction éther (composé **10**), cétone (composé **11a**) ou thioester (composé **11b**).

D'autre part, la fonction β céto-énol, accepteur de Michael, est une source potentielle de toxicité hépatique. Il serait également opportun de connaître l'importance de l'insaturation en C16-C17 pour l'activité antidiabétique (composé **12**) (Schéma 7).

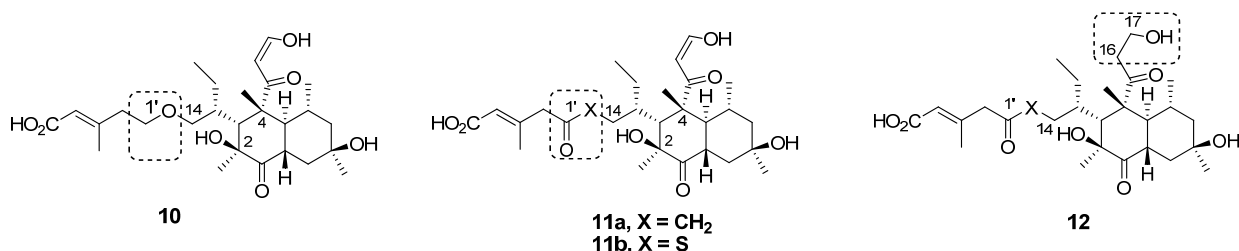


Schéma 7

De structure chimique originale, le FR225654 **1** peut être considéré comme un bon chef de file dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs de la gluconéogenèse. A terme, l'objectif est de pouvoir disposer d'analogues originaux de structure simplifiée et encore plus actifs.

D. Biogenèse

Les équipes de Sakamura³¹ et Harrison³² se sont intéressées à la biosynthèse de la Betaénone B **3**.

Si on place un inhibiteur du cytochrome P450 au sein de cultures de souches de *Phoma Betae*, il n'y a pas production de Betaénone B **3** mais de son précurseur biogénétique de type octaline, nommé Probetaénone I **13**. Il a été montré, par expériences de marquage, que la Probetaénone I **13** est formée de huit unités acétate et que les différents groupes méthyle³³ proviennent de la (*S*)-adénosyl méthionine et non pas d'unité propionate (Schéma 8). Les Betaénones font partie de la famille des polycétides.

Enfin, une synthèse de la Probetaénone I **13**, *par voie chimique* (réaction de Diels-Alder) a permis d'accréditer le mécanisme biosynthétique de formation du bicyclic selon une réaction intramoléculaire de Diels-Alder (IMDA) (transformation de **14** en **13**).³⁴ Par contre, la Probetaénone I **13** n'a pas pu être formée à partir du triène **14** *par voie biochimique*.

³¹ (a) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 814; (b) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 600; (c) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 908.

³² Harrison, P. H.; Cane, D. E. *Chemtracts : Org. Chem.* **1988**, 1, 369.

³³ Les groupements méthyles provenant de la (*S*)-adénosyl méthionine sont représentés par un triangle.

³⁴ Miki, S.; Sato, Y.; Tabuchi, H.; Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1228.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines

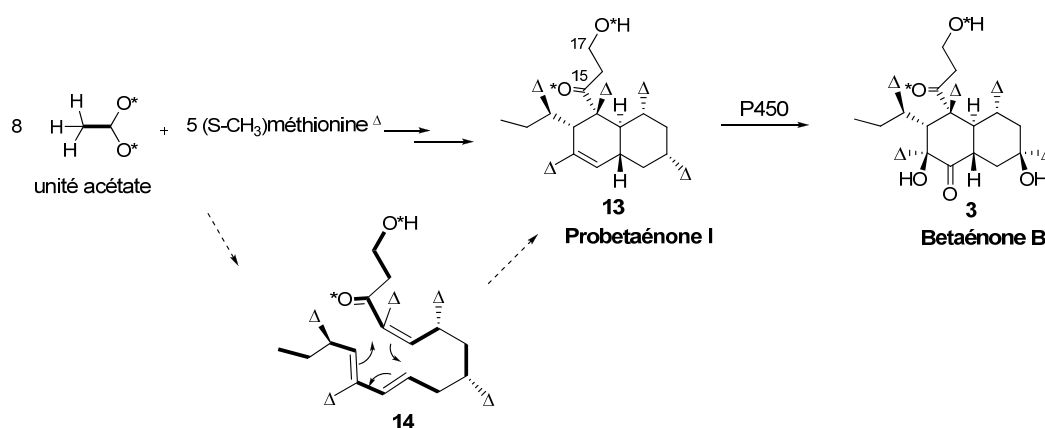


Schéma 8

Dans la littérature, les synthèses de certaines de ces toxines ont été reportées et vont être décrites dans le paragraphe suivant.

II. Synthèses de la Diplodiatoxine, de la Probétaénone B et de la Bétaénone B.

Les polycétides de type Bétaénone et Diplodiatoxine comportent un système bicyclique dont le cycle A multifonctionnalisé présente une jonction *trans* avec le cycle B (Figure 27).

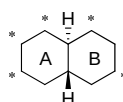


Figure 27

Ces bicycles ont été formés par réaction de Diels-Alder intramoléculaire. La seule approche par réaction de Diels-Alder intermoléculaire, dans le cadre d'une synthèse de la Bétaénone B **3**, n'a pas abouti.

Il est à noter qu'aucune synthèse de la Stemphyloxine I **9** dont la structure est la plus proche de celle du FR225654 **1**, n'a été, à notre connaissance, décrite.

A. Synthèses de la Diplodiatoxine, de la Probétaénone et de la Bétaénone B par réaction de Diels-Alder intramoléculaire

Des synthèses totales de la (+)-Diplodiatoxine **8**,³⁵ de la (-)-Probétaénone I **13**³⁴ et de la Bétaénone B **3**³⁶ ont été réalisées par l'équipe de Ichihara en effectuant une réaction IMDA à partir d'un précurseur triénique de type **14**.

³⁵ Ichihara, A.; Kawagishi, H.; Tokugawa, N.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1347.

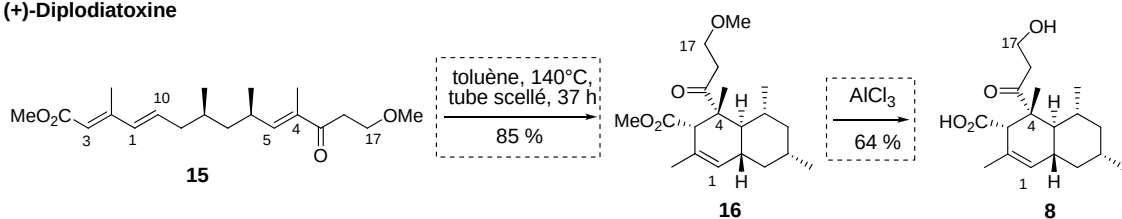
Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

Pour la (+)-Diplodiatoxine **8**, un seul diastéréoisomère **16** est formé à partir du précurseur **15** avec un bon rendement de 85 %.

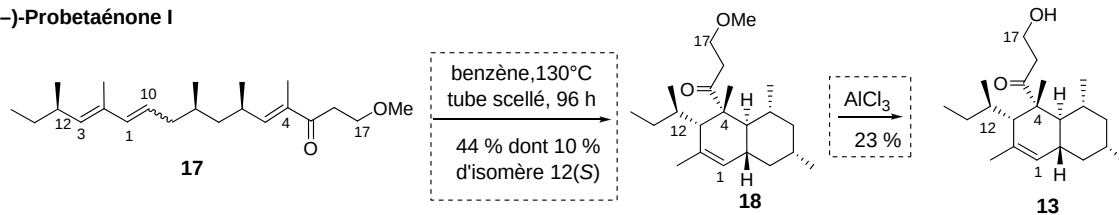
Cette même réaction s'est révélée quelque peu moins performante lors de l'utilisation des triènes **17** et **19** pour la synthèse de **13** et de **3** respectivement. Les diastéréoisomères attendus **18** et **20** sont isolés avec un rendement de 44 % et 40.5 % respectivement, en mélange avec l'isomère (S) en C12 correspondant (en proportion 90:10).

Finalement, une étape de déprotection commune (en présence de trichlorure d'aluminium), précédée, dans le cas de la Betaénone B **3**, d'étapes d'oxydation (formation de **21**), a permis d'obtenir les molécules naturelles.

(+)-Diplodiatoxine



(-)-Probetaénone I



Betaénone B

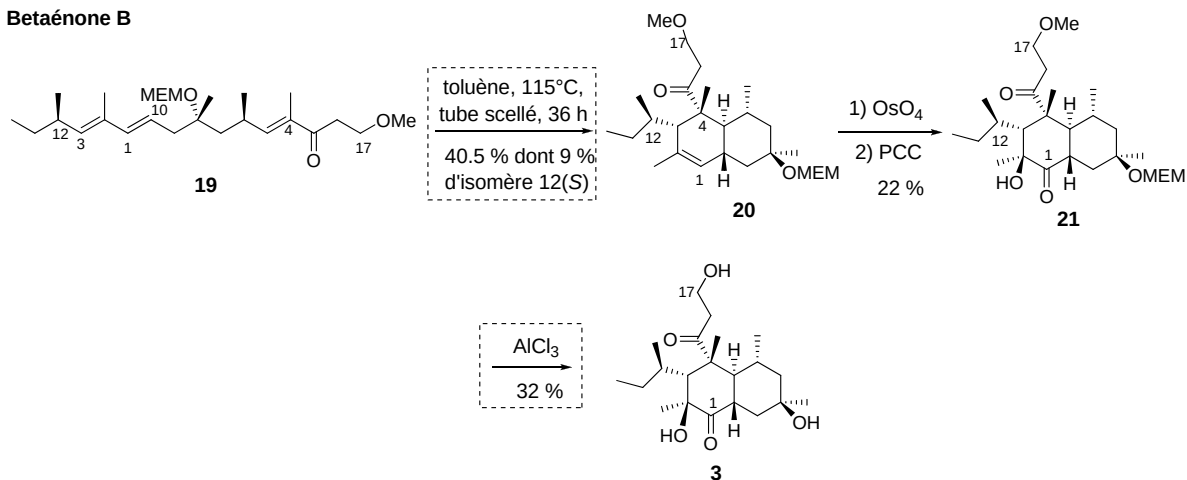


Schéma 10

2. Mise en place du diène

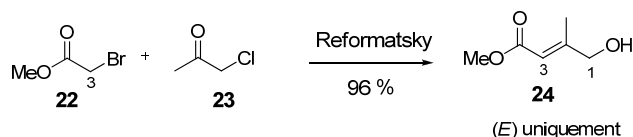
Quelle que soit la synthèse, la première double liaison formée est celle en C2-C3.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décaldines

Dans le cas de la (+)-Diplodiatoxine, le fragment **24** de configuration (*E*) a été préparé par une réaction de Reformatsky entre l' α -bromo ester **22** et l' α -chloro cétone **23**, suivie d'un traitement en milieu basique.³⁷

Une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **25** et du phosphorane **26** a conduit à l'obtention du seul alcène **27**, utilisé dans les synthèses de la (-)-Probétaénone I **13** et de la Bétaénone B **3** (Schéma 11).

(+)-Diplodiatoxine



(-)-Probétaénone I et Bétaénone B

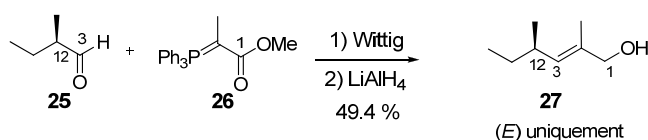


Schéma 11

L'aldéhyde **29** et le phosphonate **28** ont été soumis aux conditions de la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons afin de synthétiser le diène **30** avec une très bonne sélectivité. Une réaction de Wittig a été réalisée entre les fragments **31** et **32** avec un bon rendement. Toutefois, le diène **33** est isolé sous forme d'un mélange d'isomères (*E,E*)/(*E,Z*) dans des proportions 70:30.

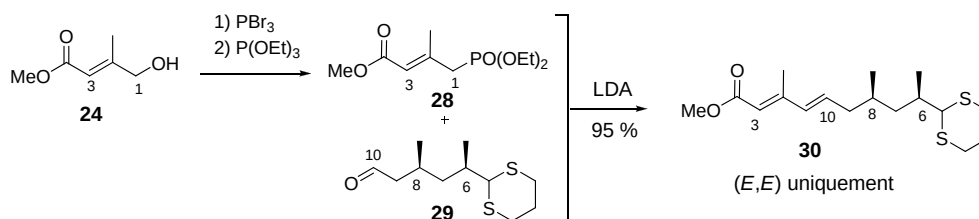
En ce qui concerne la synthèse de la Bétaénone B **3**, une réaction de Julia-Lythgoe-Kocienski³⁸ a permis la préparation du diène (*E,E*) **36** à partir de l'aldéhyde **34** et de la sulfone **35** avec un rendement de 60 % en mélange avec le diène (*E,Z*), en proportion 80:20 (Schéma 12).

³⁷ Epstein, W. W.; Sonntag, A. C. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3390.

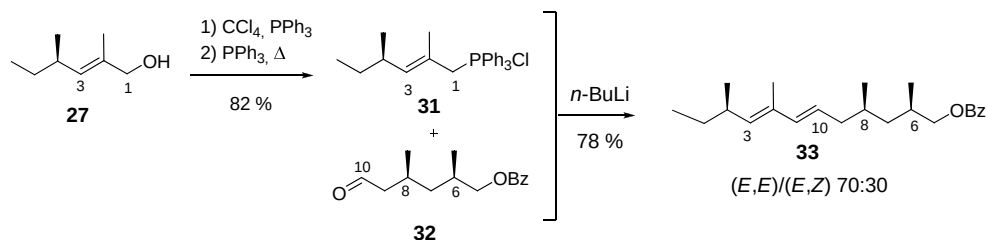
³⁸ (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833; (b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines

(+)-Diplodiatoxine



(-)-Probétaénone I



Bétaénone B

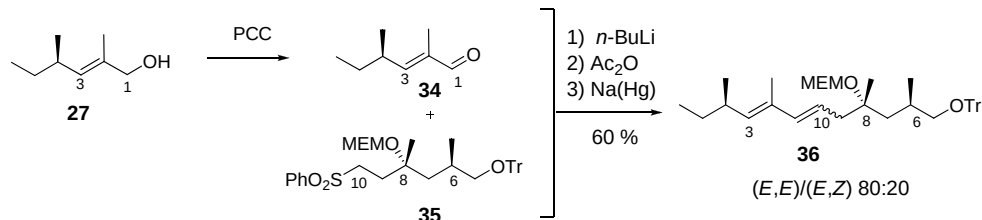


Schéma 12

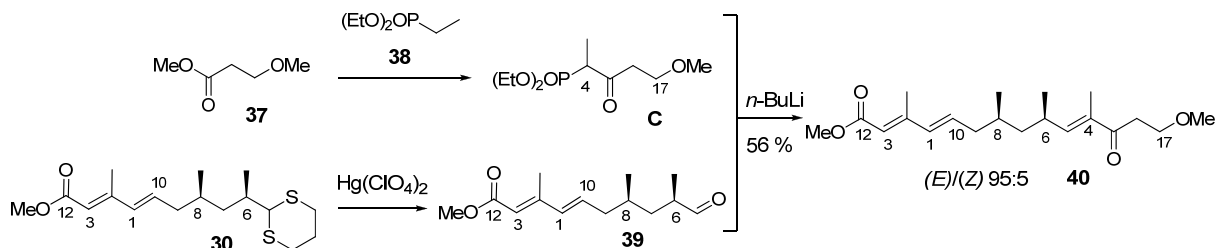
3. Synthèse du motif diénone

Le fragment C, commun aux trois synthèses, a été préparé par réaction entre le méthyl-3-méthoxypropionate **37** et le diéthyléthylphosphonate **38** (Schéma 13).

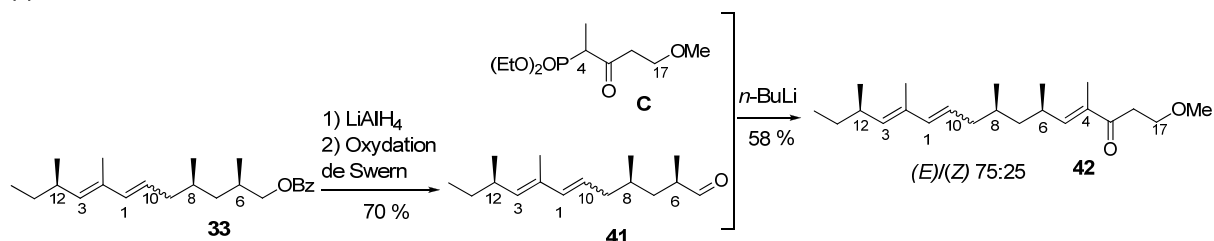
Les aldéhydes **39**, **41** et **43** ont été préparés par aménagements fonctionnels des diènes **30**, **33** et **36** respectivement puis engagés dans une réaction d'oléfination selon les conditions d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). Les triènes **40**, **42** et **44** ont ainsi été obtenus avec des rendements moyens et accompagnés d'isomères (Z) dans des proportions respectives de 95:5, 75:25 et 85:15.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines

(+)-Diplodiatoxine



(-)-Probetaénone I



Bétaénone B

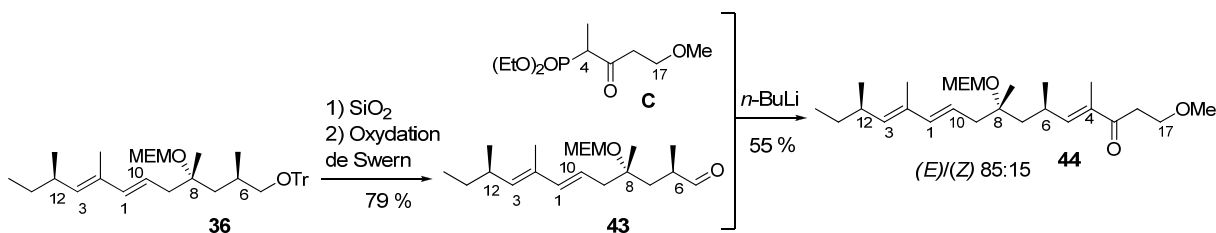


Schéma 13

4. Mise en place des centres asymétriques en C6, C8 et C12 au niveau du précurseur triénique 14

Dans le cas de la (+)-Diplodiatoxine 8, le centre en C6 est issu de l'alcool 45 préparé à partir du D-glucose.³⁹ Le second centre stéréogène en C8 est créé par réduction du méthylène *exo* du composé 46 par le diimide ; deux diastéréoisomères 47 (33 %) et 48 (66 %) sont isolés. Une suite réactionnelle simple en trois étapes a permis la fin de la synthèse de l'aldéhyde 29 (Schéma 14).

³⁹ Hanessian, S.; Rancourt, G. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 1111.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines

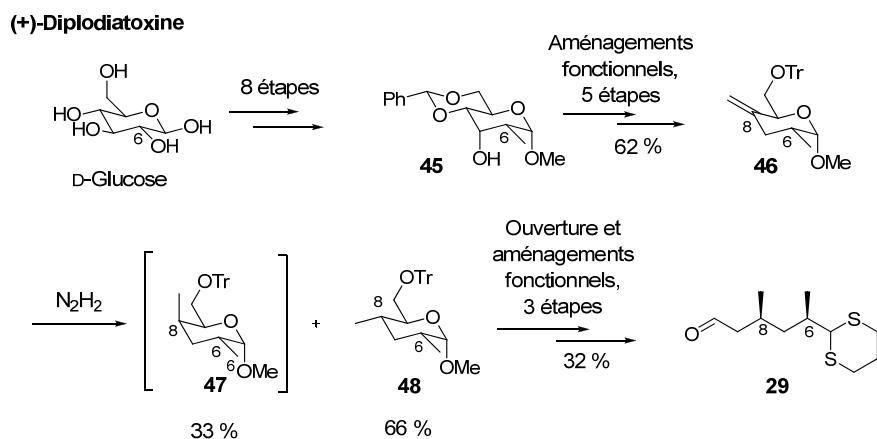


Schéma 14

Lors de la synthèse de la Probétaénone I **13**, les centres asymétriques en C6 et C8 ont été gérés par résolution optique de la δ -lactone *cis* racémique (+/-)-**49**, via la formation de l'amide **50**. La lactone énantiomériquement pure (+)-**49** a ensuite été engagée dans une série d'aménagements fonctionnels conduisant à l'aldéhyde **32** (Schéma 15).

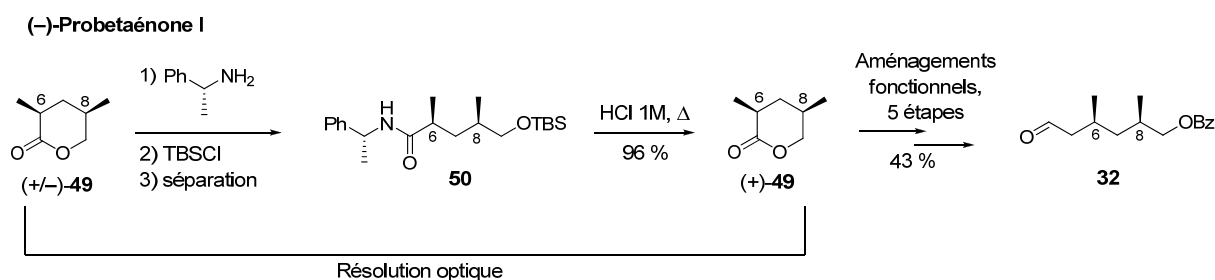
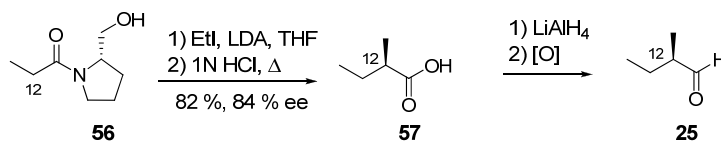


Schéma 15

La synthèse du fragment B **35** de la Bétaénone B **3** débute par la création de l'alcool tertiaire en C8 par réaction d'époxydation de Sharpless du nérol **51** suivie d'une réduction de l'époxyde. Le diol **52** a ainsi été formé avec un excès énantiomérique de 95 %.

Le centre asymétrique en C6 a quant à lui été mis en place par réaction d'alkylation de la lactone **53**. La sélectivité est médiocre avec formation majoritaire du diastéréoisomère **55** non attendu, même si une épimérisation ultérieure a permis de ré-enrichir en lactone **54**. Celle-ci a ensuite été convertie en phénylsulfone **35** (Schéma 16).

L'aldéhyde **25**, commun aux synthèses de la Probétaénone I **13** et de la Bétaénone B **3**, comporte un centre asymétrique en C12. Celui-ci a été créé par alkylation du composé **56** dérivé du (S)-Prolinol. L'acide (R)-2-méthylbutyrique **57** est isolé avec un rendement de 82 % et un excès énantiomérique de 84 % (Schéma 17).⁴⁰



En conclusion, la (+)-Diplodiatoxine **8** a été synthétisée en 24 étapes, la (-)-Probetaénone **13** en 21 étapes et la Betaénone **B 3** en 27 étapes.

- ⊂ une réaction de Diels-Alder intramoléculaire stéréosélective pour la création du bicyclic et des quatre centres asymétriques en C7, C8, C9 et C10.
- ⊂ la création des doubles liaisons de configuration (E) par des réactions d'oléfine de type Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons ou Julia-Lythgoe-Kocienski avec des sélectivités variables.
- ⊂ l'introduction de la chiralité à partir du « pool chiral », par résolution optique ou encore par réaction énantiosélective. Des réactions diastéréosélectives complètent la mise en place des centres asymétriques.

43

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décals

B. Approche de synthèse de la Betaénone B par réaction de Diels-Alder intermoléculaire

Hopkins *et al.*⁴¹ se sont intéressés à l'élaboration des Betaénones, en mettant en œuvre une réaction de Diels-Alder intermoléculaire à un stade précoce de la synthèse avec la formation d'une *cis*-décalone de type **59**. L'installation de l'ensemble des centres asymétriques est basée sur l'attaque privilégiée sur la face convexe du bicyclic. Au final, une réaction d'épimérisation était envisagée pour former les motifs *trans*-décals **61** des Betaénones à partir des *cis*-décals **60** (Schéma 18).

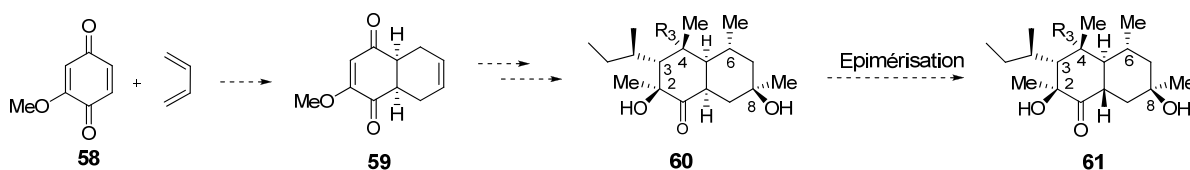


Schéma 18

La *cis*-décalone (+/-)-**59** a été synthétisée par réaction de Diels-Alder intermoléculaire entre le 1,3-butadiène et la benzoquinone **58**.^{42,43} L'énone (+/-)-**62** a ensuite été préparée en s'appuyant sur la plus grande facilité d'attaque du bicyclic sur sa face convexe. (Schéma 19).

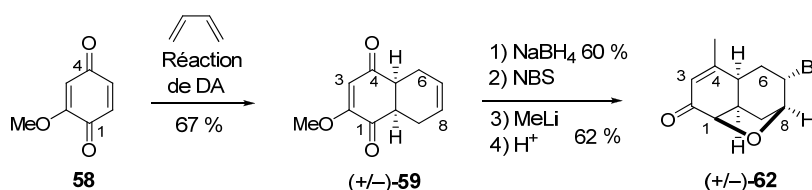


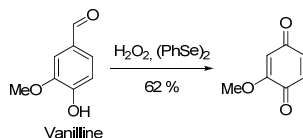
Schéma 19

A ce stade de la synthèse, une addition 1,4 (formation de (+/-)-**63**) suivie d'une transposition de Claisen devait permettre l'installation des centres asymétriques en C4, C3 et C12. Cependant, si la première étape d'addition de Michael n'a posé aucun problème, la transposition de Claisen s'est révélée plus délicate. En effet, la présence d'un groupe phényle (précurseur de la fonction céto) sur le centre quaternaire en C4 induit, en C3, une configuration inverse de celle attendue (composé (+/-)-**64**).

⁴¹ (a) Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3065; (b) Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5885.

⁴² Birnbaum, G. I. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1660.

⁴³ Cette dernière a été obtenue par oxydation de la vanilline en présence de peroxyde d'hydrogène et d'une quantité catalytique de diphényldisélénium : Pratt, D. V.; Ruan, D. V.; Hopkins, P. R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5053.



Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

Par contre, un groupe acétylénique conduit bien au composé (+/-)-**65** voulu, mais cette fonction s'est avérée beaucoup trop fragile par la suite. C'est pourquoi seule la faisabilité de cette approche a été, par la suite, validée à partir du composé (+/-)-**66** avec un centre tertiaire en C4 (Schéma 20).

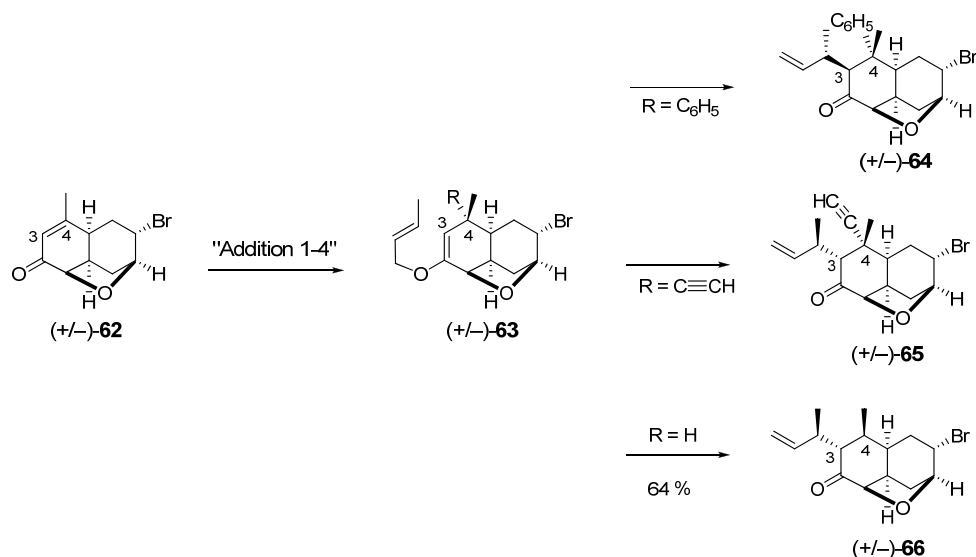


Schéma 20

La création du centre asymétrique en C6 *via* une addition 1,4 a nécessité six étapes (avec la formation de (+/-)-**67**) (Schéma 21).

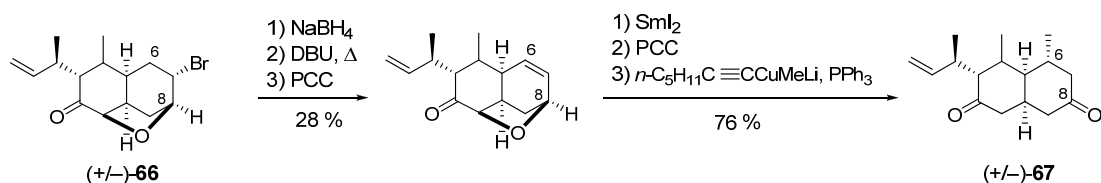


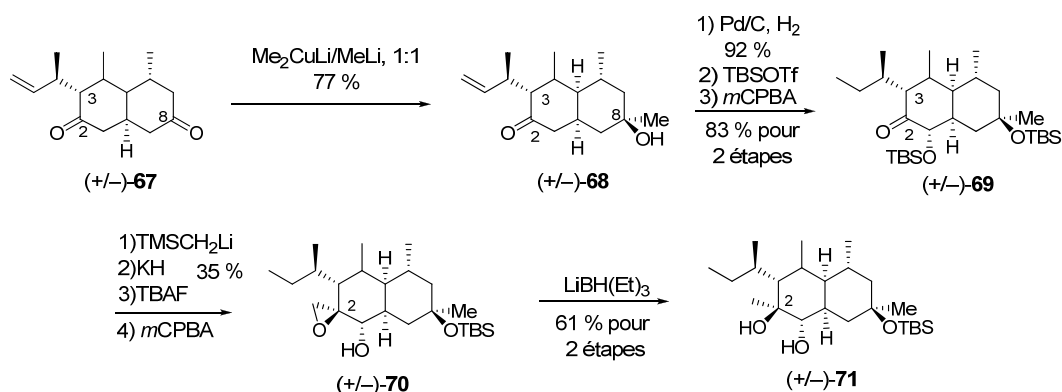
Schéma 21

Une addition régio- et stéréosélective d'un groupe méthyle en C8 a été réalisée dans les conditions de MacDonald et Still⁴⁴ (formation de (+/-)-**68**).

Le contrôle du dernier centre asymétrique, le centre quaternaire en C2, a requis une mise au point. Une réaction d'époxydation de l'éther d'énol silylé en C2-C3 a tout d'abord permis la synthèse du composé (+/-)-**69**. Une méthylation directe de la cétone à ce stade conduisant à l'alcool de configuration inverse en C2, il a été nécessaire d'envisager la formation diastérosélective de l'époxyde (+/-)-**70**. L'alcool tertiaire (+/-)-**71** est alors obtenu par réduction de cet époxyde (Schéma 22).

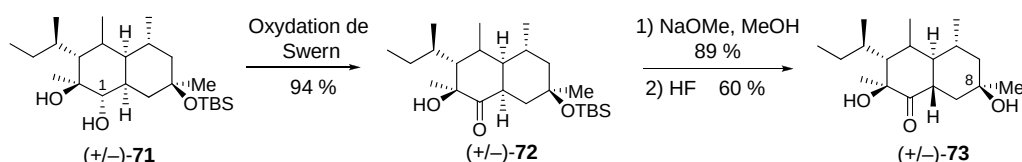
⁴⁴ MacDonald, T. L.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5280.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines



Sch\u00e9ma 22

Finalement, apr\u00e8s \u00e9pim\u00e9risation de la d\u00e9calone (+/-)-72, cette strat\u00e9gie a conduit \u00e0 la synth\u00e8se de la 4-de(3'-hydroxypropionyl)\u00b2ta\u00e9none B (+/-)-73 en 26 \u00e9tapes et avec un rendement total de 1.3 % (Sch\u00e9ma 23).



Sch\u00e9ma 23

C. Conclusion

De l'\u00e9tude de ces synth\u00e8ses, deux voies g\u00e9n\u00e9rales d'acc\u00e8s aux *trans*-d\u00e9càlines de structure proche du FR225654 **1** (Figure 28) se d\u00e9gagent :

- \u2212 Soit les fonctionnalit\u00e9s et les centres asym\u00e9triques sont mis en place au niveau du pr\u00e9curseur de la r\u00e9action IMDA. Dans ce cas, les m\u00e9thodologies mises en \u0153uvre pour la cr\u00e9ation des doubles liaisons (*E*) (r\u00e9actions d'ol\u00e9fination) et des centres asym\u00e9triques montrent parfois des limites de s\u00e9lectivit\u00e9 et de rendement.
- \u2212 Soit le bicyclic est d'abord synth\u00e9tis\u00e9 par r\u00e9action de Diels-Alder intermol\u00e9culaire pour conduire \u00e0 une *cis*-d\u00e9calone. Les centres asym\u00e9triques sont ensuite cr\u00e9\u00e9s par r\u00e9actions st\u00e9reo- et r\u00e9gios\u00e9lectives. Une \u00e9tape terminale d'\u00e9pim\u00e9risation conduit au produit *trans*. Toutefois cette strat\u00e9gie n'a pas permis d'installer le centre st\u00e9rog\u00e8ne en C4.

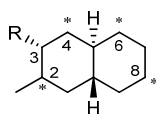


Figure 28

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

Afin d'élargir nos options pour la synthèse du *bicycle*, nous nous sommes attachés à réaliser un rappel bibliographique sur les grandes méthodes de synthèse de *trans*-décalines.

III. Synthèse de *trans*-décalines

De nombreux produits naturels contiennent dans leur structure, une ou plusieurs sous-unités polycycliques. L'importance de ces structures a stimulé le développement de nombreuses méthodes élégantes et efficaces pour les synthétiser. La réaction d'annélation de Robinson, l'addition de Michael ainsi que la réaction de Diels-Alder font partie des procédés les plus utilisés pour préparer des composés de type décaline.⁴⁵ Quelques autres procédés ont été également développés telle la réaction d'allylation intramoléculaire d'Hosomi-Sakurai ou bien la cyclisation biomimétique de polyènes. Ainsi, dans cette partie, seront décrites succinctement ces grandes voies de synthèse de *trans*-décalines.⁴⁶ Il est toutefois à noter que les méthodes permettant l'accès aux *cis*-décalines,⁴⁷ qui ne seront pas décrites ici, peuvent aussi être utilisées pour la synthèse de *trans*-décalines, la réaction d'isomérisation *cis/trans* étant facilitée par la présence d'une fonction carbonyle en α du centre isomérisable.

A. Réactions de Michael et d'aldolisation

La réaction d'addition de Michael ainsi que la réaction d'aldolisation font partie des méthodes anioniques classiques pour la création de liaisons carbone-carbone. Afin de synthétiser des *bicycles*, ces deux réactions ont été largement mises en œuvre soit de manière combinée soit indépendamment.

1. Annélation de Robinson

L'annélation de Robinson⁴⁸ est sûrement l'une des méthodes les plus employées pour la synthèse de structures polycycliques. L'enchaînement réactionnel originel comprend une réaction de Michael (formation de **76** par attaque nucléophile d'un énolate cyclique de type cétone **74** sur une vinylcétone de type **75**) suivie d'une réaction d'aldolisation permettant la fermeture du cycle. L'hydroxycétone **77**, ainsi générée, est déshydratée *in-situ*, pour former le produit d'annélation **78**. Une étape de réduction d'oléfine est ensuite nécessaire afin d'obtenir une fusion de cycle *trans* (formation de **79**) (Schéma 24).

La réaction d'annélation est effectuée le plus souvent en catalyse basique, seuls quelques exemples de catalyse acide ont été reportés.⁴⁹ Des versions asymétriques ont été pour la première fois décrites dans les années 1970 en présence de (S)-proline.⁵⁰

⁴⁵ Chapelon, A. S.; Moraleda, D.; Rodriguez, R.; Ollivier, C.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11511.

⁴⁶ Revues récentes concernant la synthèse de *trans*-décalines : (a) Varner, M. A.; Grossman, R. B. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13867; (b) Tokorayama, T. *Synthesis* **2000**, 611.

⁴⁷ Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9197.

⁴⁸ (a) Rapson, W. S.; Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1935**, 1285; (b) Gawley, R. E. *Synthesis* **1976**, 777.

⁴⁹ (a) Heathcock, C. H.; Ellis, J. E.; McMurry, J. E.; Coppolino, A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 4995; (b) Zoretic, P. A.; Branchaud, B.; Maestroni, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 527; (c) Heathcock, C. H.; Mahaim, C.;

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

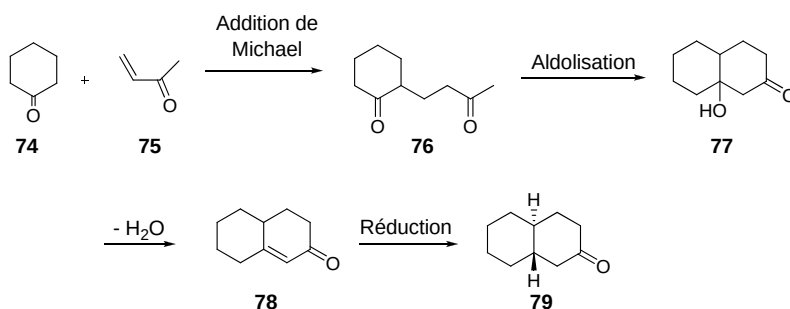


Schéma 24

Par exemple, cette méthode a été utilisée par Theodorakis *et al.* lors de la synthèse du motif ABC de la (+/-)-Norzoanthamine A,⁵¹ un alcaloïde marin ayant des propriétés biologiques intéressantes pour lutter contre l'ostéoporose. Une première réaction d'annélation entre la 2-méthyl-1,3-cyclohexanedione **80** et le réactif de Nazarov **81** conduit à un premier bicyclic racémique (+/-)-**82** de type octaline. Après quelques étapes d'aménagements fonctionnels et hydroboration de l'intermédiaire (+/-)-**83**, la *trans*-décaline (+/-)-**84** est obtenue. Une seconde réaction d'annélation de Robinson à partir de la cétone (+/-)-**85** suivie d'une réduction de Birch permet d'accéder au second motif de type décaline (+/-)-**86** (Schéma 25).

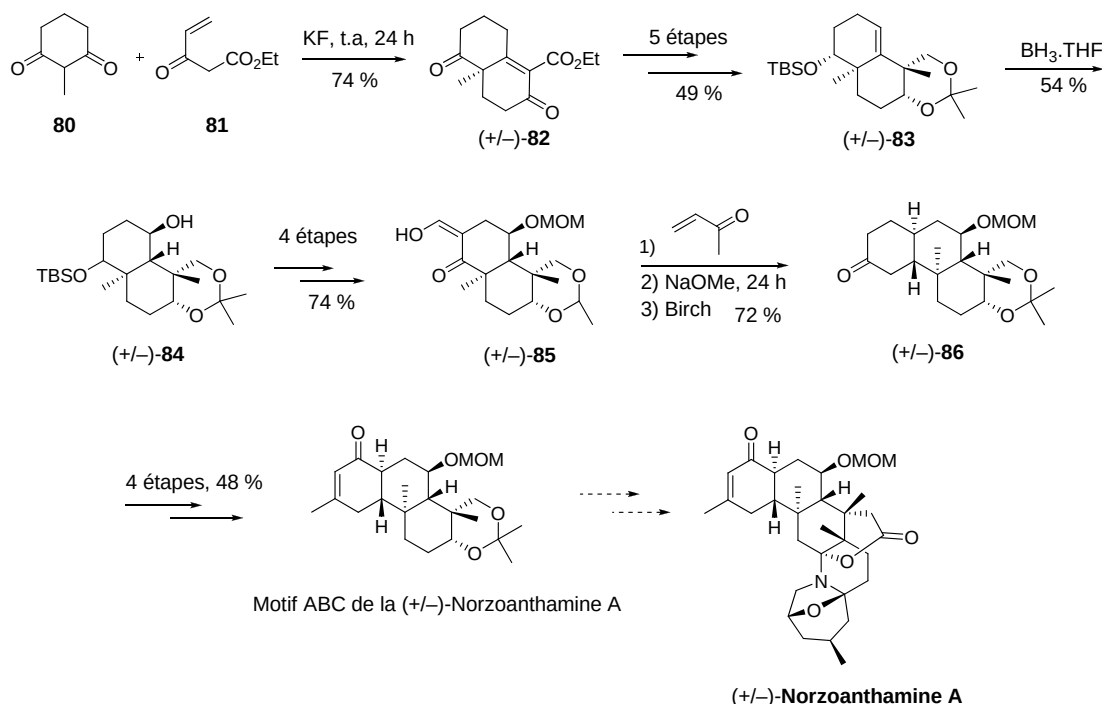


Schéma 25

Schlecht, M. F.; Utawanit, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3264; (d) Paquette, L. A.; Belmont, D. T.; Hsu, Y.-L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4667.

⁵⁰ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.

⁵¹ Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Gonzalez, M. A.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 941.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines

Cette réaction de cyclisation, effectuée entre la même 2-méthyl-1,3-cyclohexanedione **80** et la cétone α,β -insaturée **75**, permet notamment la préparation de la dicétone de Wieland-Miescher **88** (via la formation de **87**), une octaline largement employée comme point de départ dans la synthèse de nombreux stéroïdes (Schéma 26). Plusieurs synthèses asymétriques en présence de proline ont été décrites dans le but de gérer le centre asymétrique en jonction de cycle.⁵²

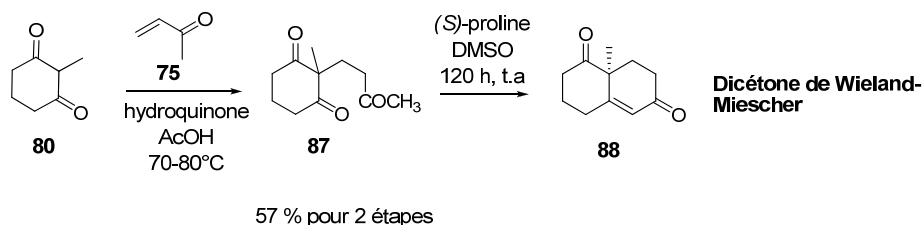


Schéma 26

Commerciale, celle-ci a, par exemple, été utilisée comme produit de départ dans la synthèse totale du Taxol[®] décrite par Danishefsky.⁵³ Dans ce cas, le motif *trans*-décàline **90** a été formé par réaction d'hydroboration de l'intermédiaire **89**, suivie d'une oxydation puis d'une épimérisation en milieu basique (Schéma 27).

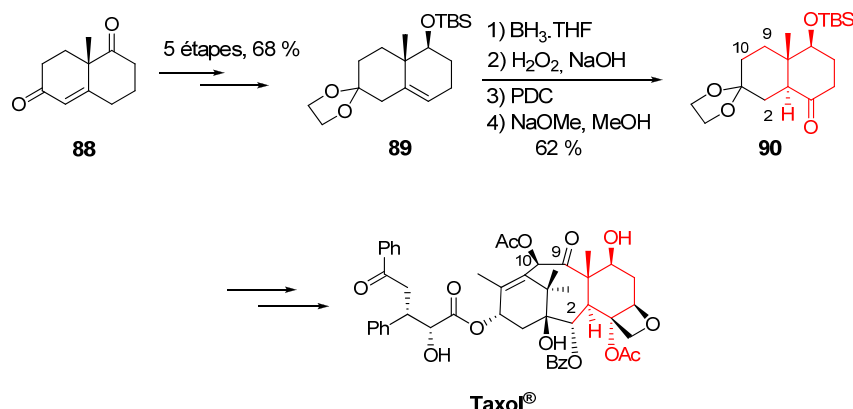


Schéma 27

L'annélation de Robinson, qui fait intervenir de façon générale une énone acyclique, nécessite souvent des temps de réaction longs (plusieurs jours) et le rendement en octaline est moyen.

2. Annélation de Robinson « inverse »

Dans l'annélation de Robinson dite « inverse », l'électrophile (l'énone) est cyclique. Cette méthode a été utilisée par Lallemand lors de la synthèse du composé (+/-)-**94** dans une approche de la

⁵² Quelques exemples de synthèses asymétriques : (a) Buschschacher, P.; Fürst, A.; Gutzwiller, J. *Org. Synth. Coll. Vol. 7*, **1990**, 368; (b) Barbas, C. F.; Buy, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6951.

⁵³ Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

Clérodine, un anti-appétant puissant pour les insectes.⁵⁴ La première étape consiste en l'addition conjuguée du cuprate issu du magnésien **92** sur la cyclohexénone **91**. Une coupure oxydante de la double liaison terminale de (+/-)-**93** en aldéhyde suivie d'une aldolisation intramoléculaire spontanée permet d'obtenir la décaline (+/-)-**94** (Schéma 28). L'obtention de la configuration *trans* est, dans ce cas, gérée par contrôle thermodynamique.

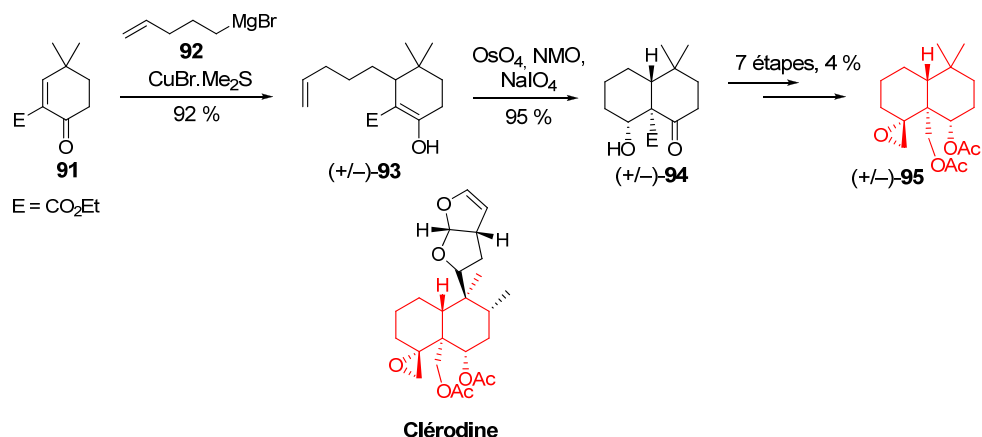


Schéma 28

La synthèse du (+/-)-Dysidiolide, un agent antimittotique potentiel, réalisée par Forsyth, met en jeu cette même séquence réactionnelle.⁵⁵ Une addition conjuguée d'un cuprate sur l'énone cyclique (+/-)-**96** (formation de (+/-)-**97**) puis une réaction d'aldolisation de l'adduit (+/-)-**98** ont conduit à l'octaline (+/-)-**99**. Cette énone a ensuite été soumise à une seconde addition de Michael afin d'obtenir le bicyclic (+/-)-**100** avec une jonction *trans* (Schéma 29).

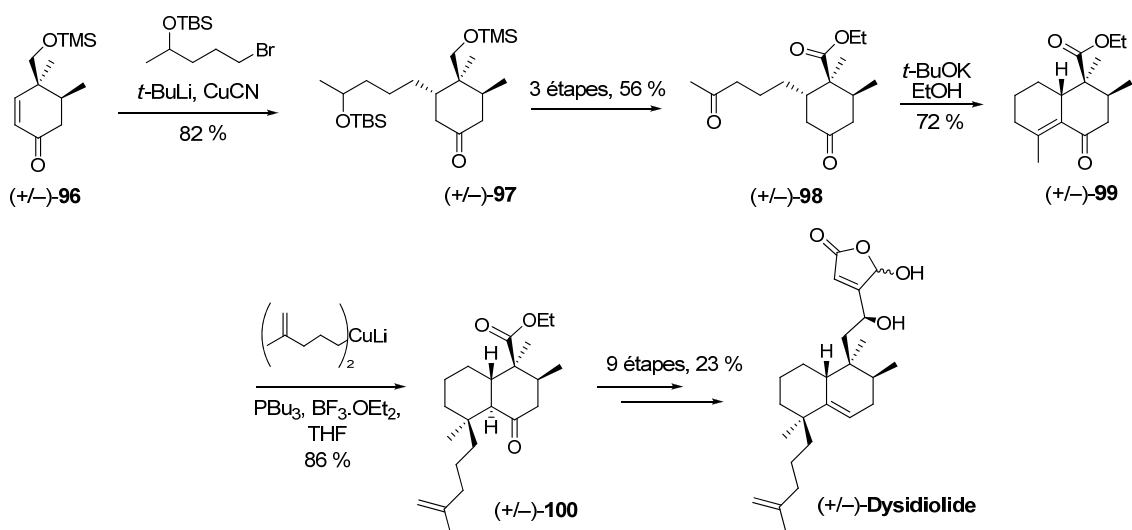


Schéma 29

⁵⁴ Bouchard, H.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5151.

⁵⁵ Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6531.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines

Cette séquence addition de Michael-aldolisation a également été exploitée en version intramoléculaire, par exemple, lors d'une synthèse énantiosélective de la Tanabaline par le groupe de Watanabe.⁵⁶ Cette réaction tandem, effectuée entre l'énone **101** comportant une fonction halogénoalcane terminale et le β -cétocrotonate **102**, conduit à la formation du bicyclic **103** sous forme d'un seul stéréoisomère (Schéma 30).

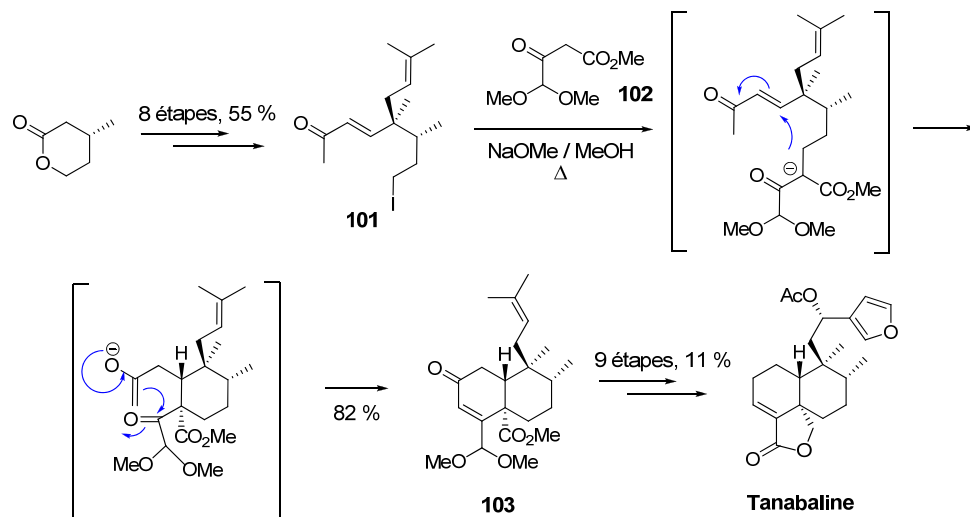


Schéma 30

La haute stéréosélectivité de cette étape d'annélation peut être rationalisée à la fois par un contrôle thermodynamique, avec la formation privilégiée du produit le plus stable comportant les groupements prényle et méthyle en position équatoriale. De plus, un contrôle cinétique permet un recouvrement maximum des orbitales de la LUMO de l'énone et de l'HOMO de l'énolate (Figure 29).

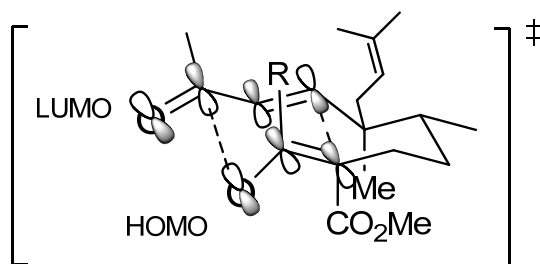


Figure 29

⁵⁶ Watanabe, H.; Onoda, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2545.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décals

3. Double addition de Michael

Cette voie de synthèse a plus particulièrement été décrite de façon intramoléculaire.⁵⁷ Ihara l'a appliquée à l'énone ester **104** pour la synthèse formelle de l'Atisine⁵⁸ et d'analogues⁵⁹ (Schéma 31).

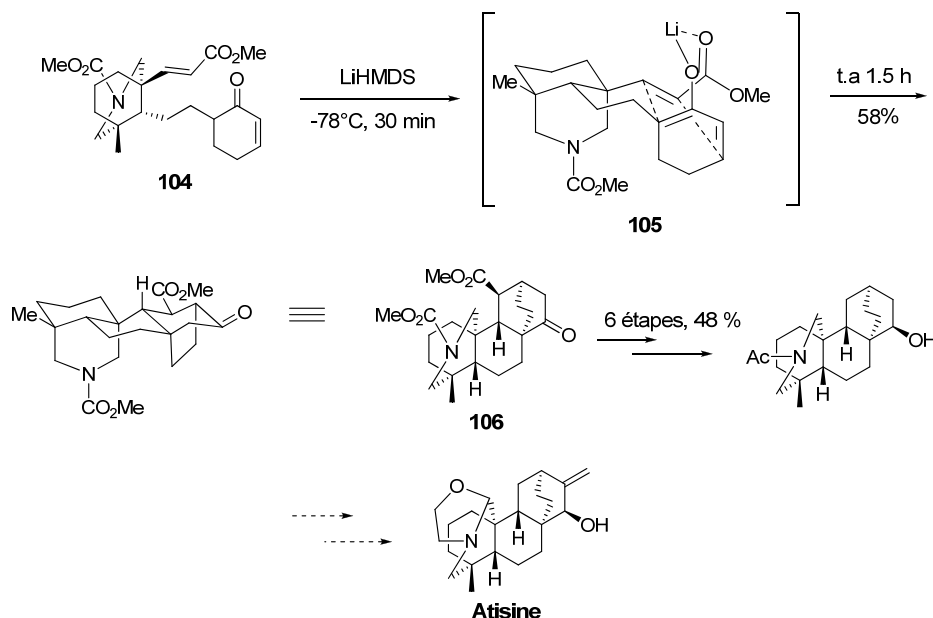


Schéma 31

Ainsi une double addition intramoléculaire est effectuée sur le composé **104** en présence d'hexaméthylidisilylamidure de lithium. Il y a tout d'abord formation d'un énolate **105** dans lequel deux oxygènes sont chélatés au métal. Dans les conditions présentées ici, seul l'isomère **106** est obtenu.

B. Réaction en cascade de polyènes

Les réactions en cascade de polyènes conduisent à l'élaboration de *trans*-décals polycycliques via la formation le plus souvent de carbocations ou de radicaux. De nombreux travaux ont permis la mise au point de méthodes élégantes avec la création, en une seule étape, de plusieurs centres stéréogènes. Quelques exemples de la littérature seront présentés ci-dessous.

Le groupe de Johnson s'est particulièrement impliqué dans la synthèse biomimétique stéréosélective de polycycles insaturés.⁶⁰ La méthodologie repose sur un mécanisme impliquant des

⁵⁷ (a) Ihara, M.; Toyota, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2167; (b) Ihara, M.; Toyota, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3235.

⁵⁸ (a) Ihara, M.; Toyota, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1537; (b) Ihara, M.; Suzuki, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1963; (c) Ihara, M.; Suzuki, M.; Fukumoto, K.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1164.

⁵⁹ Ihara, M.; Hirabayashi, A.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5089.

⁶⁰ Johnson, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 9.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines

réactions en cascade cationique à partir de polyènes de type **107**. La présence d'un atome de fluor permet à la fois la formation du squelette pentacyclique (+/-)-**108** par son effet stabilisant de carbocations et le contrôle de la régiochimie avec formation de cycles à six éléments. Cette stratégie a été appliquée à la synthèse de la β -Amyrine⁶¹ et du Sophoradiol⁶² (Schéma 32).

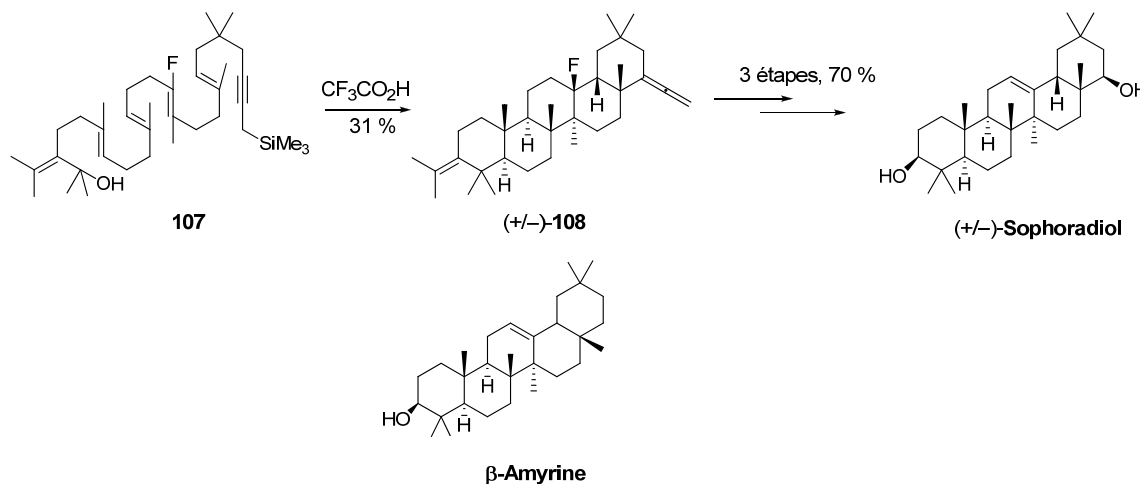


Schéma 32

La chimie radicalaire a aussi été très employée dans les réactions en cascade.⁶³ Le système stéroïdique (+/-)-**112** a ainsi pu être élaboré à partir du β -cétoester polyénique **109** par quadruple cyclisation.^{64,65} En effet, par action du manganèse, le radical **110** est formé pour conduire à l'intermédiaire **111** ; l'étape de terminaison est réalisée en présence de cuivre selon une réaction de β -H élimination. L'équipe de Zoretic a étendu cette réaction à la synthèse du précurseur (+/-)-**113** du 5 α -pregnane (Schéma 33).

⁶¹ Johnson, W. S.; Plummer, M. S.; Pulla Reddy, S.; Bartlett, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 515.

⁶² Fish, P. V.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2324.

⁶³ Revue sur la synthèse de diterpènes : Gonzalez, M. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 445.

⁶⁴ (a) Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10641; (b) Snider, B. B.; Patricia, J. J.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2137; (c) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339.

⁶⁵ (a) Zoretic, P. A.; Weng, X.; Caspar, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4819; (b) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7213.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décaldines

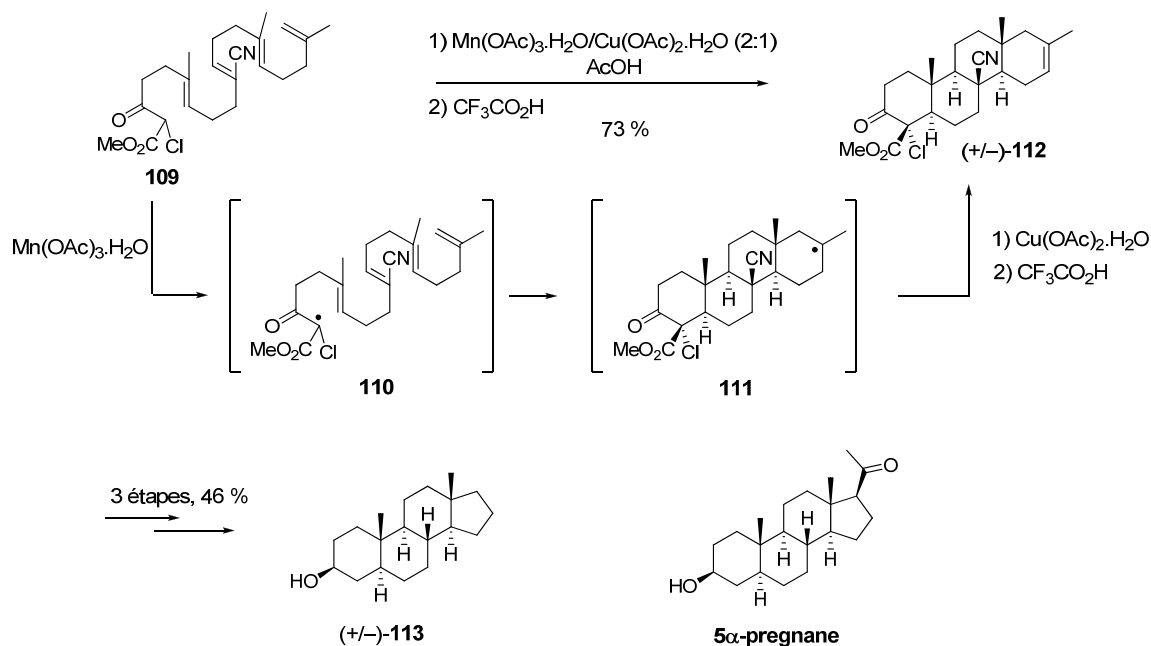


Schéma 33

L'avantage de ces réactions en cascade, cationique ou radicalaire, réside dans le fait que de nombreux centres asymétriques sont créés en une seule étape.

C. Réaction d'allylation d'Hosomi-Sakurai

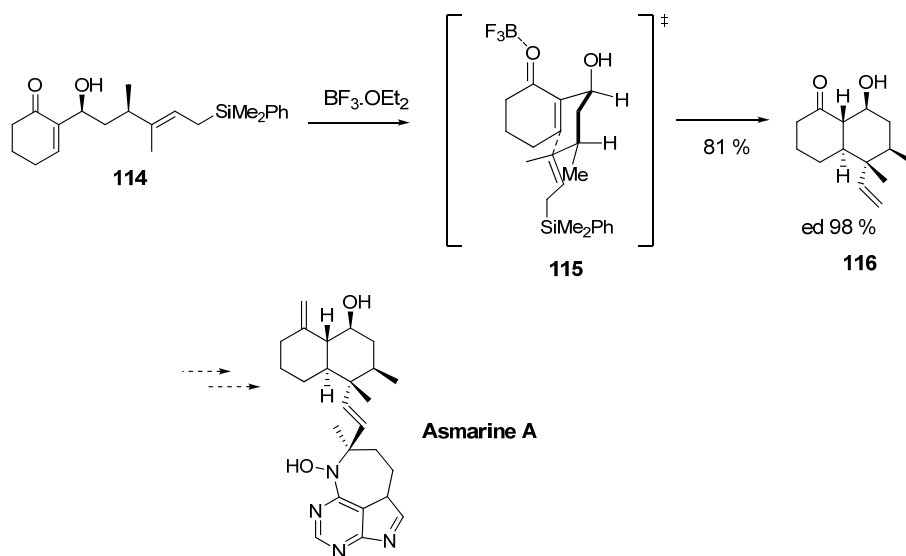
La réaction d'Hosomi-Sakurai⁶⁶ consiste en l'allylation d'une cétone α,β -insaturée par un allylsilane en présence d'un acide de Lewis tel le tétrachlorure de titane ou le trifluorure de bore. Une version intramoléculaire⁶⁷ a été récemment appliquée à la synthèse d'un précurseur de l'Asmarine A, un agent antimitotique isolé en 1998 (Schéma 34).⁶⁸ La réaction d'Hosomi-Sakurai sur l'énone **114** a permis l'obtention de l'unique isomère **116** selon l'état de transition **115**.

⁶⁶ Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1295.

⁶⁷ Tokoroyama, T.; Tsukamoto, M.; Iio, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5067.

⁶⁸ Rodgen, S. A.; Shaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4929.

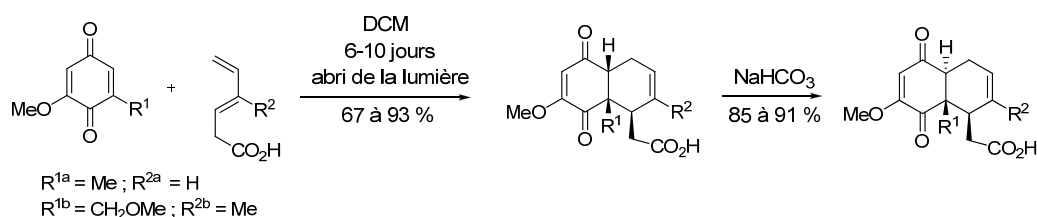
Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décals



D. Réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est reconnue comme étant un procédé biosynthétique important.⁶⁹ La première réaction de Diels-Alder a été décrite en 1928.⁷⁰ Il s'agit d'une cycloaddition [4 + 2] hautement stéréosélective permettant la construction d'un cycle à 6 atomes ainsi que la création simultanée d'au maximum quatre nouveaux centres asymétriques. Du fait de sa stéréo- et régiosélectivité, cette méthode est l'une des plus utilisées pour la construction de cycles.^{71,72}

De façon générale, la version intermoléculaire ne permet pas la formation de *trans*-décals. Seuls quelques exemples de synthèse ont été reportés, faisant intervenir une réaction d'isomérisation (Schéma 35).⁷³



⁶⁹ Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3078.

⁷⁰ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.

⁷¹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. in *Advanced Organic Chemistry*; Springer : New-York, 2007; p 474; (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668; (c) Ibrahim-Ouali, M. *Steroids* **2009**, 74, 133.

⁷² Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779.

⁷³ (a) Mukhopadhyay, A.; Ali, S. M.; Husain, M.; Suryawanshi, S. N.; Bhakuni, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1853; (b) Stevens, R. V.; Angle, S. R.; Kloc, K.; Mak, K. F.; Trueblood, K. N.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4347.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

En revanche, la réaction intramoléculaire favorise la formation d'un bicycle avec une jonction *trans* et de meilleures régio- et stéréosélectivités sont observées en comparaison avec la réaction intermoléculaire. C'est pourquoi elle a été très largement utilisée dans la synthèse de produits naturels cycliques.⁷⁴

Tadano a récemment décrit les synthèses totales des Tubelactomicines A, B, D et E⁷⁵, caractérisées par une activité antimicrobienne. Leur structure comporte une *trans*-décaline pouvant être synthétisée par IMDA. Lors de la synthèse de la Tubelactomicine A, le bicycle **118** a été obtenu, à partir du triène **117**, avec un rapport diastéréomérique de 8:1 en faveur du produit de jonction *trans* (Schéma 36).^{75a} Le produit majoritaire est issu de l'état de transition *endo*, impliquant les interactions non liantes les plus faibles.

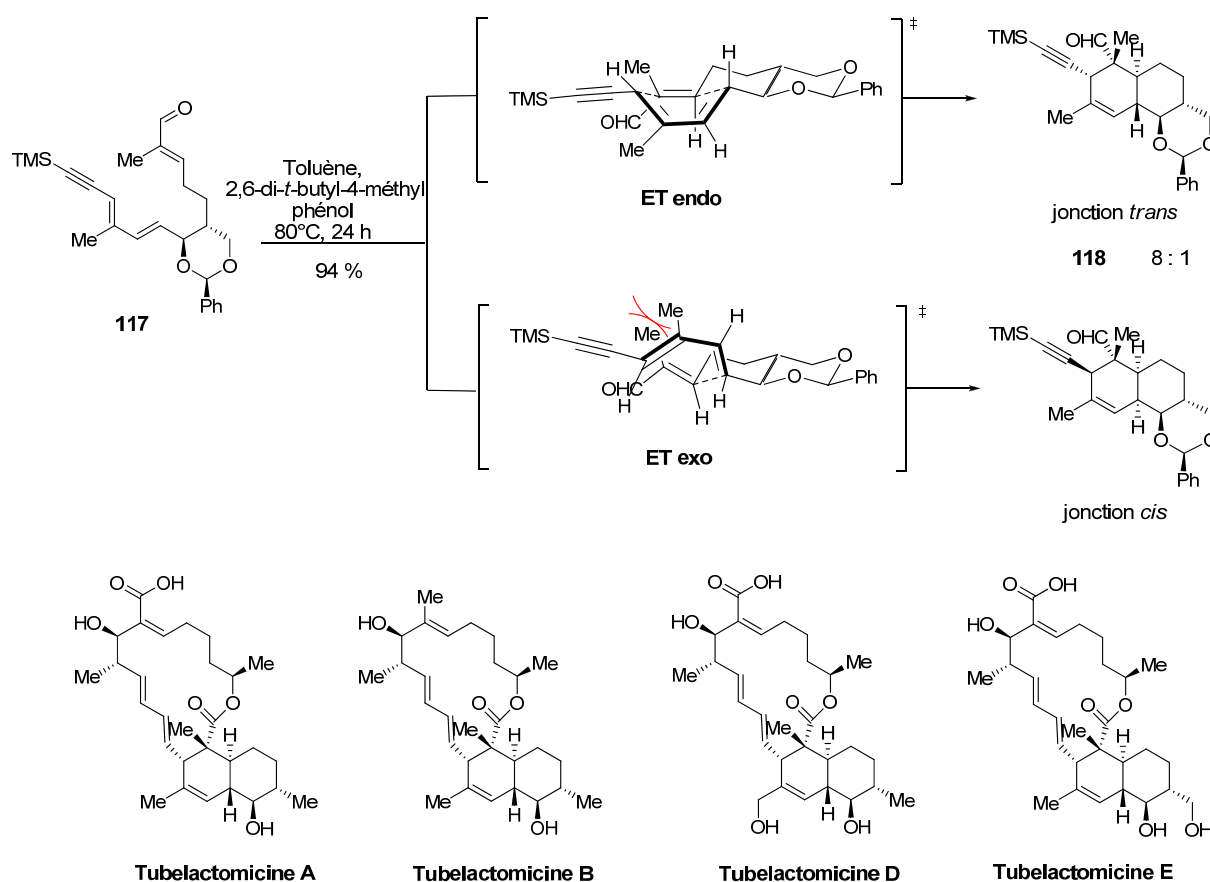


Schéma 36

⁷⁴ Revues sur la réaction intramoléculaire de Diels-Alder : (a) Brieger, G.; Bennet, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 63; (b) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 597; (c) Takao, K. I.; Munakata, R.; Tadano, K. I. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779.

⁷⁵ (a) Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K. I.; Tadano, K. I. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2261; (b) Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K. I.; Tadano, K. I. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2265; (c) Sawamura, K.; Yoshida, K.; Suzuki, A.; Motozaki, T.; Kozawa, I.; Hayamizu, T.; Munakata, R.; Takao, K. I.; Tadano, K. I. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6143; (d) Tadano, K. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 26, 4381.

IV. Réaction de Diels-Alder intramoléculaire

A. Généralités

La réaction de Diels-Alder intramoléculaire a été reportée pour la première fois en 1953.⁷⁶ Cette réaction fonctionne généralement bien, cependant quelques réactions secondaires peuvent être observées. Tout d'abord, la formation du produit issu de la réaction intermoléculaire pourrait être envisagée, mais celle-ci est beaucoup moins favorisée cinétiquement et les réactions IMDA sont souvent réalisées à haute dilution (10^{-3} M). Par contre, des réactions de transposition de type [1,5] sigmatropique ou alder-ènes sont plus probables (Schéma 37).

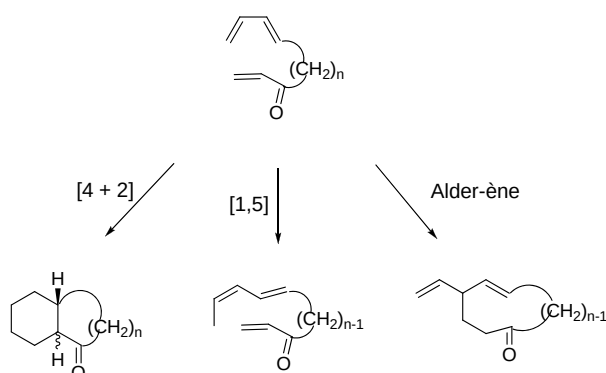


Schéma 37

Cette réaction en version intramoléculaire peut même être réalisée, avec de bons rendements, en présence d'alcènes non appauvris en électrons et/ou de diènes non enrichis.

Ainsi, Davies *et al.*⁷⁷ ont synthétisé la (+)-Himbacine par IMDA entre un diène appauvri et un diénophile non activé. De plus, cette cycloaddition est chimiosélective avec formation unique du bicyclic **120** issu du diène **C4a-C9a** et de l'alcène **C3a-C4** du composé **119**. Dans les conditions de cyclisation, une isomérisation partielle de la *trans*-lactone en *cis*-lactone est observée, celle-ci est rendue totale par traitement basique en présence de DBU. La réduction de la double liaison **C8a-C9** est réalisée par hydrogénation catalytique en présence de Nickel de Raney, selon une attaque stéréosélective du dihydrogène sur la face la moins encombrée, et conduit à l'obtention de la *trans*-décaldine **121** (Schéma 38).

⁷⁶ Alder, K.; Schumacher, M. *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **1953**, 10, 66.

⁷⁷ Chackalamannil, S.; Davies, R. J.; Wang, Y.; Asberom, T.; Doller, D.; Wong, J.; Leone, D.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem* **1999**, 64, 1932.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines

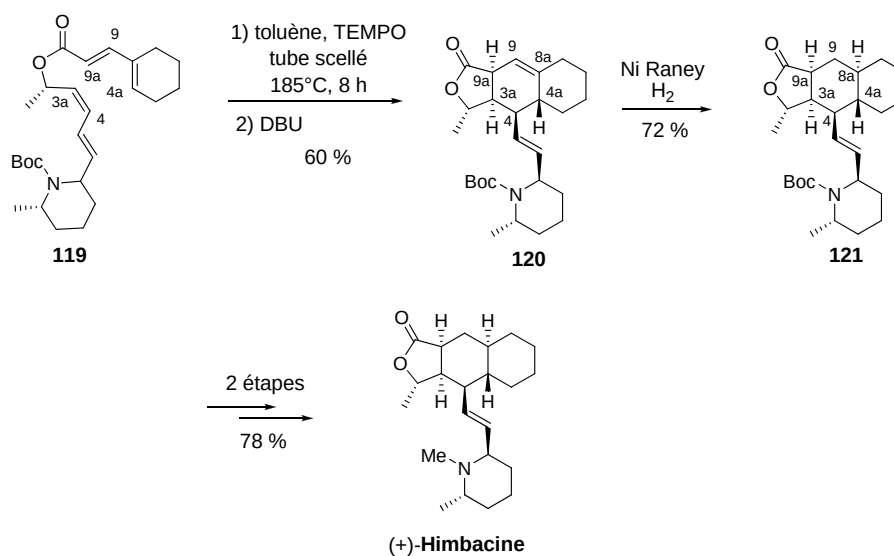


Schéma 38

B. Contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité

1. Généralités

La possibilité de contrôler la régio- et la stéréosélectivité de cette cycloaddition est cruciale, mais résulte d'une compétition entre les effets conformationnels, stériques et électroniques dans les différents états de transition. Ces derniers sont influencés par la structure du substrat et plus particulièrement par la longueur et la nature de la chaîne entre le diène et le diénophile ainsi que par la nature et la position des substituants sur le diène et le diénophile.

Après étude de la littérature, nous allons ici essayer de dégager quelques principes généraux concernant la gestion de la stéréochimie.

De la même façon que pour la version intermoléculaire, la régiosélectivité de la cycloaddition intramoléculaire est soumise à la théorie des coefficients orbitaux frontières, mais est aussi fonction du type de chaîne liant le diène au diénophile. Pour expliquer ce facteur parfois prédominant, deux types peuvent être définis (Figure 30) :

- ⊂ **Type I** : la chaîne est liée au carbone terminal du diène et il y a alors 4 modes de cyclisation. Les modes I et III sont plus favorisés que les modes II et IV pour des raisons stériques, bien que dans le cas d'une chaîne longue ($n > 5$), ces seconds modes soient autorisés.
- ⊂ **Type II** : la chaîne est liée à un carbone interne du diène et il y a 2 modes de cyclisation (modes V et VI).

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décaldines

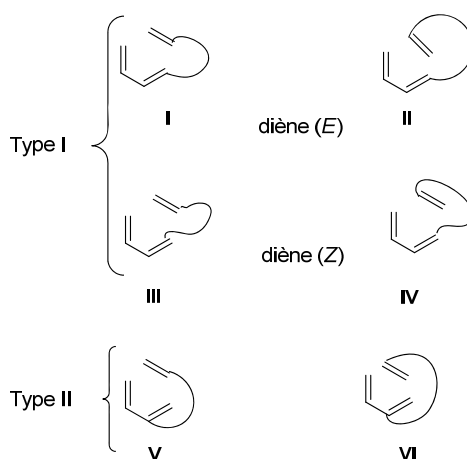


Figure 30

La stéréochimie de la jonction de cycle est en partie fonction de celle du diène (Schéma 39). On peut distinguer les diènes de configuration (*E*) de ceux de configuration (*Z*) :

- ⊂ dans le cas des diènes (*E*), les deux isomères de jonction de cycle *cis* et *trans* sont attendus : **voie 1**.
- ⊂ dans le cas des diènes (*Z*), et pour les chaînes relativement courtes, seuls les produits de jonction de cycle *cis* sont obtenus : **voie 2**.

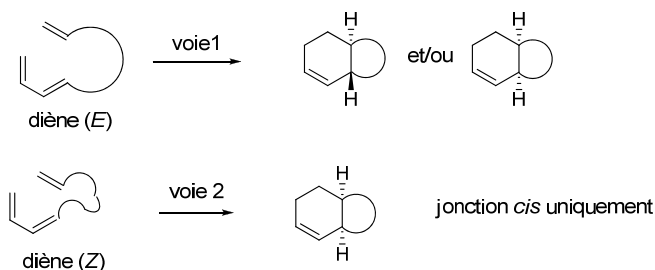


Schéma 39

A ce stade, il nous est apparu important d'étudier les états de transition de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire en nous appuyant sur ceux mis en jeu lors de la synthèse de la Betaénone B 3.

2. Etude des états de transition

Dans le cas de la Betaénone B 3, le précurseur de la réaction est un diène (*E*) et la chaîne latérale qui relie le diène et le diénophile comporte quatre atomes de carbone. Ainsi, seule la cyclisation selon le type I, mode I (Figure 30) sera autorisée et quatre produits de stéréochimies différentes seront potentiellement accessibles. Ces quatre produits résultent de huit états de transition

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décaldines

chaise (c) ou bateau (b) issus d'une approche *exo* ou *endo* : **A_c**, **A_b**, **B_c**, **B_b**, **C_c**, **C_b**, **D_c** et **D_b**. (Schéma 40).⁷⁸

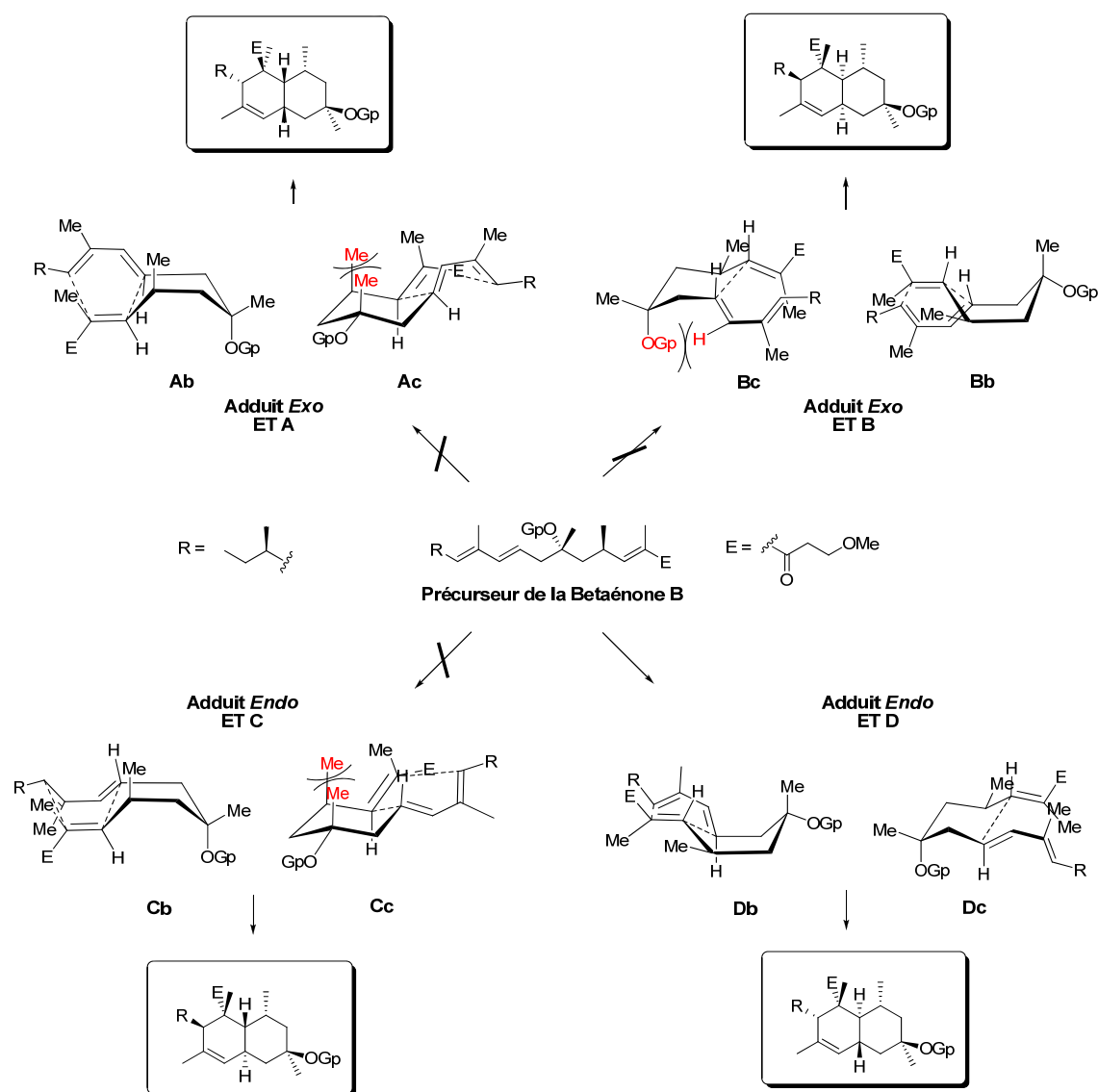


Schéma 40

De façon générale, la diastéréosélectivité de la cyclisation (jonction de cycle *cis* ou *trans*) peut être gouvernée par un ou des groupements portés par le précurseur, aussi bien sur la partie diène que diénophile.⁷⁹ Les facteurs qui influent sur la sélectivité sont :

⊂ la nature du groupe diénophile :

⁷⁸ Roush, W. R.; Kageyama, M.; Riva, R.; Brown, B. B.; Warmus, J. S.; Moriarty, K. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1192.

⁷⁹ (a) Wu, T. C.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2293; (b) Roush, W. R.; Essensfeld, A. P.; Warmus, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2447.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décaldines

- Un groupe électroattracteur en externe (un ester α,β -éthylénique ou un aldéhyde α,β -éthylénique) favorise l'obtention du produit de jonction de cycle *trans* alors qu'un groupe électroattracteur en interne induit la formation du produit de jonction de cycle *cis*.
- De plus, dans le cas d'un groupe électroattracteur en externe, la sélectivité pour l'élaboration du produit de jonction de cycle *trans* augmente selon la nature du groupe électroattracteur dans cet ordre : $\text{CONR}_2 < \text{CO}_2\text{R} < \text{COR} < \text{CHO}$. En revanche, un groupe électroattracteur encombrant telle une sulfone⁸⁰ ou une cyclopenténone par exemple, favorise un état de transition *exo*.
- Enfin, lorsque la stéréochimie du groupe diénophile est (*E*), le groupe électroattracteur occupe une position *endo* dans l'état de transition, conduisant à l'obtention privilégiée du produit de jonction de cycle *trans*.⁸¹

⊂ les interactions non liantes de la chaîne de liaison (entre le diène et le diénophile) :

- En plus des effets électroniques et stériques du diène et du diénophile, sont à prendre en compte les effets stériques et de conformation des substituants portés par la chaîne de liaison.
- Quand la chaîne liant le diène et le diénophile porte deux ou plus de deux substituants, la diastéréosélectivité observée dépend de la stéréochimie relative et des préférences pour chaque substituant d'une position axiale ou équatoriale dans l'état de transition. Différents effets des groupements ont été reportés dans la littérature.⁸² Par exemple, un méthyle en α du groupement électroattracteur externe sur le diénophile ralentit la réaction mais n'influence pas la sélectivité.⁸³

Par l'application de ces différentes règles, la sélectivité observée pour la Betaénone B **3** peut être mieux appréhendée :

- ⊂ Les états de transition de type bateau étant moins favorisés⁸⁴ par rapport aux états de transition de type chaise, nous nous sommes intéressés uniquement à ces derniers.
- ⊂ Des interactions non-liantes importantes dans les états de transition type chaise **A**, **B** et **C** permettent de prédire la formation majoritaire du produit issu de l'attaque *endo* suivant l'état de transition **D** lors de la réaction de cycloaddition.

⁸⁰ Clasby, M. C.; Craig, D.; Jaxa-Chamiec, A. A.; Lai, J. Y. Q.; Marsh, A.; Slawin, A. M. Z.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6071.

⁸¹ (a) Araki, Y.; Konoike, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5299; (b) Roush, W. R.; Champoux, J. A.; Peterson, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8989; (c) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1355.

⁸² Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2268.

⁸³ Marshall, J. A.; Grote, J.; Shearer, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1186.

⁸⁴ Roush *et al.* ont démontré que les états de transition de type bateau sont à prendre en compte lors de l'IMDA de 1,7,9 dècatrién-3-ones substituées du fait des minimisations des interactions butane gauche (remplacement d'un Csp^3 par un Csp^2) : Coe, J. W.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 915.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décàlines

3. Effets externes

La stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition ainsi que sa vitesse peuvent aussi être modulées sous l'effet de différents facteurs externes⁸⁵ (acide de Lewis,^{86,87} solvant,⁸⁸ pression, irradiation micro-ondes,⁸⁹ ...).

Par exemple, l'ajout d'un acide de Lewis peut permettre de diminuer la température de réaction (diminution de l'énergie de la LUMO du diénophile)⁹⁰ mais aussi d'améliorer sa sélectivité (Schéma 41).⁹¹

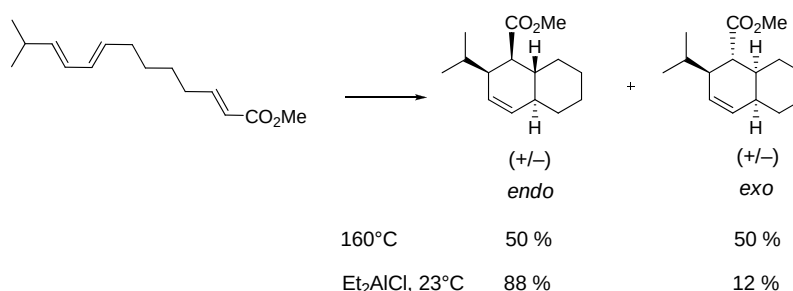


Schéma 41

En version asymétrique, il est intéressant de citer la réaction de Diels-Alder d'Oppolzer⁹² avec utilisation temporaire du sultame **123**. Dans ce cas, l'attaque du diène se fait exclusivement du côté le moins encombré, c'est-à-dire du côté opposé au pont diméthyle du sultame **123**. Le produit de cycloaddition **122** est ensuite obtenu par clivage réducteur (Schéma 42).

⁸⁵ (a) Pindur, U.; Lutz, G.; Otto, C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 741; (b) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007.

⁸⁶ (a) Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436; (b) Engler, T. A.; Iyengar, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1929; (c) Yakelis, N. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 955.

⁸⁷ Catalyseur asymétrique de type cation oxaborolidinium : (a) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3805; (b) Zhou, G.; Hu, Q. Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3979; (c) Snyder, S. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 740; (d) Wilson, R. M.; Jen, S. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11616; catalyseur de type complexe cuivre-bis(oxazolidine) : (e) Evans, D. A.; Murry, J. A.; von Matt, P.; Norcross, R. D.; Miller, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 798; (f) Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 786.

⁸⁸ Kumar, A. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1.

⁸⁹ Born, S.; Bacani, G.; Olson, E. E.; Kobayashi, Y. *Synlett* **2008**, 2877.

⁹⁰ Marshall, J. A.; Salovich, J. M.; Shearer, B. G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2398.

⁹¹ (a) Roush, W. R.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4825; (b) Frey, B.; Hünig, S.; Koch, M.; Reissig, H. U. *Synlett* **1991**, 854.

⁹² Oppolzer, W.; Dupuis, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5437.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

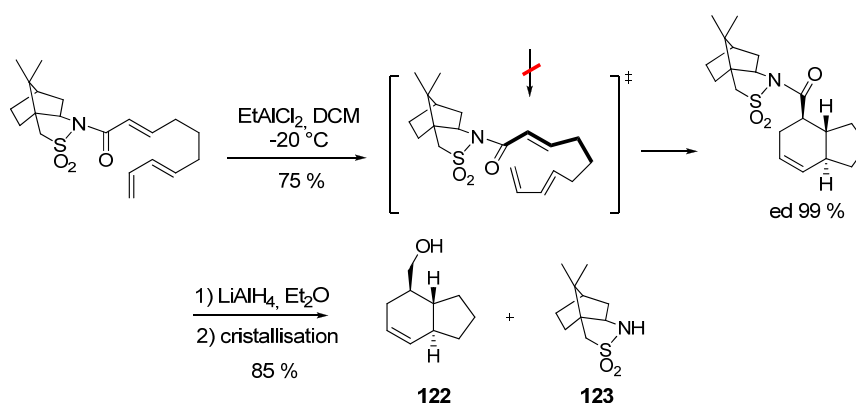


Schéma 42

Ainsi, la réaction d'IMDA permet la synthèse de bicycles de type décaline hautement fonctionnalisés. La régio- et stéréosélectivité de cette cyclisation sont fonction du substrat et peuvent être modulées selon les conditions de réaction employées.

De part cette analyse, différentes stratégies pour la synthèse du FR225654 **1** peuvent être envisagées.

V. Conclusion

Le FR225654 **1** présente une action inhibitrice puissante de la gluconéogenèse *in vitro* et une action hypoglycémiante *in vivo* importante après administration par voie orale. Bien que son mode d'action ne soit pas connu, il a été montré que les enzymes-clés de la synthèse du glucose (glucose-6-phosphate, FBP-1 et GSK-3) ne sont pas inhibées.

Sur le plan structural, il s'agit d'une *trans*-décaline hautement fonctionnalisée. Le produit de saponification du FR225654 **1**, au niveau de la chaîne latérale, correspond à la Stemphyloxine I **9**, une phytotoxine ne possédant pas d'activité antidiabétique (Schéma 43).

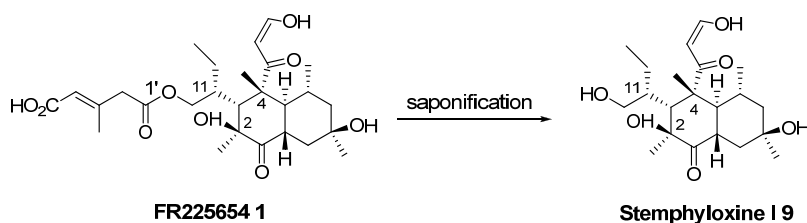


Schéma 43

Sur le plan biogénétique, d'après les travaux antérieurs concernant la (–)-Probétaénone I **13** et de la Bétaénone B **3**, il semblerait que le motif *trans*-décaline du FR225654 **1** soit issu d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

Chapitre 2 : Présentation du FR225654 et synthèse de *trans*-décalines

Dans ce chapitre, ont également été répertoriées et étudiées les grandes méthodes générale de synthèse de *trans*-décalines dont :

- ⊂ l'annélation de Robinson qui induit la formation d'octaline qu'il est ensuite nécessaire de réduire (réaction de Birch, hydroboration, addition 1,4,...) en *trans*-décaline.
- ⊂ les réactions en cascade de polyènes qui sont très efficaces et conduisent directement à la formation de *trans*-décalines. Toutefois, ces méthodes ne s'appliquent pas à des systèmes hautement fonctionnalisés.
- ⊂ la réaction d'allylation d'Hosomi-Sakurai qui aboutit à la formation de bicycles *trans*, avec de très bonnes sélectivités.
- ⊂ la réaction de Diels-Alder qui apparait comme étant la méthode la plus utilisée pour la préparation de systèmes bicycliques fonctionnalisés. Tandis que la version intermoléculaire conduit majoritairement au produit de configuration *cis*, la réaction intramoléculaire permet l'obtention de *trans*-décaline avec une très bonne sélectivité.

CHAPITRE 3

I. Stratégie de synthèse

Ce travail s'inscrit dans un programme de recherche mené en collaboration avec les laboratoires Servier dont le premier objectif est la mise au point d'une synthèse totale du FR225654 **1** selon une approche suffisamment générale et modulable afin de disposer du produit naturel puis de permettre l'accès à des analogues de structure originale.

A. Analyse rétrosynthétique générale

La stratégie de synthèse repose sur la formation de l'alcool **9**, avec installation de la chaîne latérale **124** en fin de synthèse par estérification (Schéma 44).

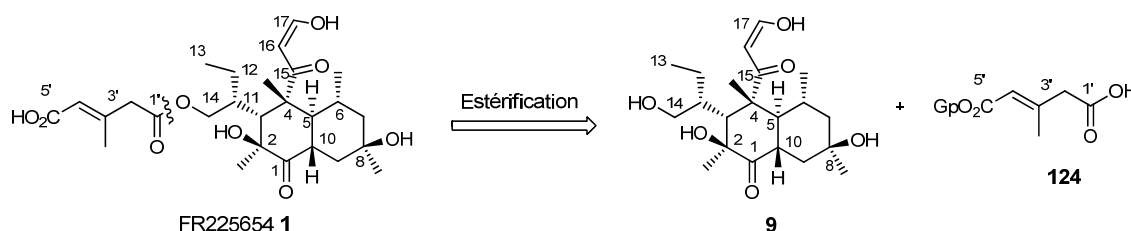


Schéma 44

Différentes voies de synthèse de l'alcool **9** ont été considérées :

- ▢ par aménagement de la (+)-carvone ;
- ▢ selon une réaction de Diels-Alder intermoléculaire ;
- ▢ selon une réaction IMDA.

B. Aménagement de la (+)-carvone

Une première synthèse originale basée sur la formation du squelette décaline par métathèse cyclisante à partir de la (+)-carvone a été analysée.

Deux premières étapes-clés permettront, à partir de la (+)-carvone **125**, l'introduction stéréospécifique des deux chaînes *cis* dans la bonne configuration : en C10 par une réaction d'alkylation de type Mukaiyama vinylogue⁹³ (en *trans* par rapport à la chaîne en C1), largement mise en œuvre, à grande échelle au laboratoire (formation de **126**), et en C5 par une réaction de transposition d'Ireland-Claisen.⁹⁴

L'installation sur le composé **127** de la fonction oxygénée en C1 sera réalisée par une réaction d'oxydation (Schéma 45).⁹⁵

⁹³ Ceccarelli, S. M.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8531.

⁹⁴ Nicolaou, K. C.; Xu, J.-Y.; Kim, S.; Pfefferkorn, J.; Ohshima, T.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8661.

⁹⁵ Srikrishna, A.; Gharpure, S. J.; Kumar, P. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3177.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

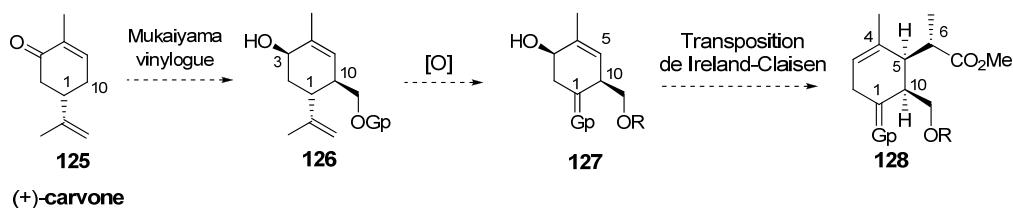


Schéma 45

La formation de la *cis*-décالية **130** devra être ensuite assurée par la mise en œuvre d'une réaction de métathèse sur le dérivé diénique **129**, préparé par aménagements fonctionnels de **128** (Schéma 46).⁹⁶

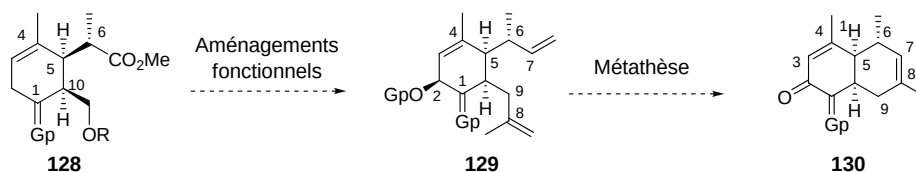


Schéma 46

L'introduction des fonctionnalités en C3 et C4 sera réalisée par addition en C3 d'un cuprate vinylique sur l'énone **130** suivie d'un piégeage par un électrophile en C4 (formation de **131**).

Les dernières étapes, à partir de **132**, consistent en une réaction d'époxydation de la double liaison en C7-C8, une réduction en alcool tertiaire, puis une formylation de la méthylcétone en C4. Au final, une épimérisation en C10 permet l'accès à la *trans*-décالية **9** (Schéma 47).

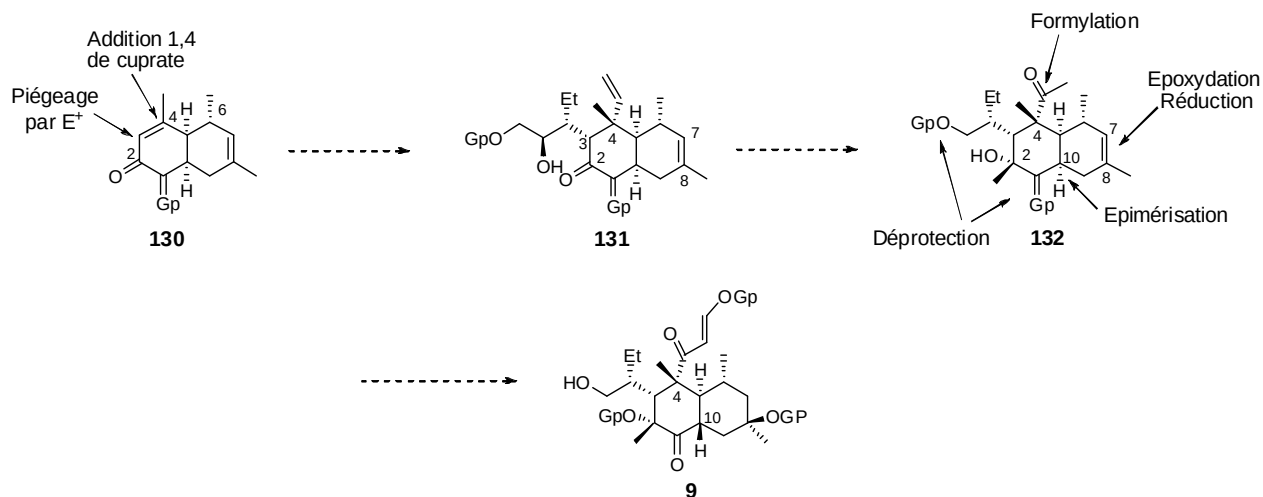


Schéma 47

⁹⁶ Exemple de synthèse de décالية à partir de la carvone par métathèse : Fang, L.; Bi, F.; Zhang, C.; Zheng, G.; Li, Y. *Synlett* **2006**, 2655.

C. Selon une réaction de Diels-Alder intermoléculaire

Comme présentée précédemment (chapitre 2), la réaction de Diels-Alder intermoléculaire conduit à la formation de *cis*-décالية ; une réaction d'épimérisation sera alors nécessaire pour obtenir la *trans*-décالية.

Le motif bicyclique **135**, déjà décrit dans la littérature,⁹⁷ sera préparé par réaction entre la 1,4-benzoquinone **133** et le diène **134** (Schéma 48).

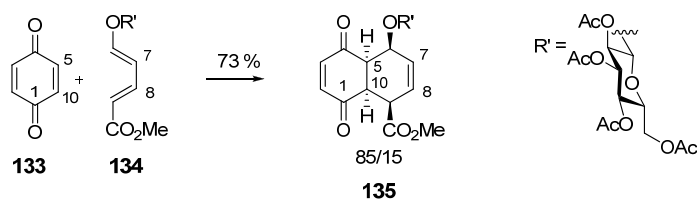


Schéma 48

A partir du bicyclic **135**, divers aménagements fonctionnels conduiront à l'énone **137**, via la formation de l'alcool allylique **136** (Schéma 49).

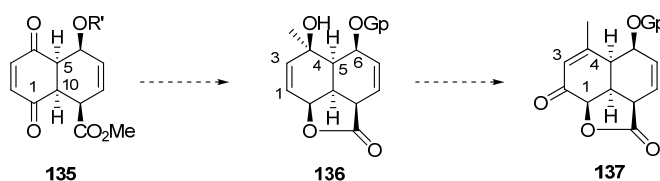


Schéma 49

L'introduction des fonctionnalités en C4 et C3 sera réalisée, selon le même enchaînement réactionnel que présenté dans la stratégie précédente, sur l'accepteur de Michael **137**. L'alcool allylique **138** sera ensuite transformé en énone **139** (Schéma 50).

⁹⁷ Le produit majoritaire est issu d'une attaque *endo* sur la face la moins encombrée, c'est-à-dire en *anti* du groupement OR' : Aspinnall, J. H.; Cowley, P. M.; Stoodley, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3397.

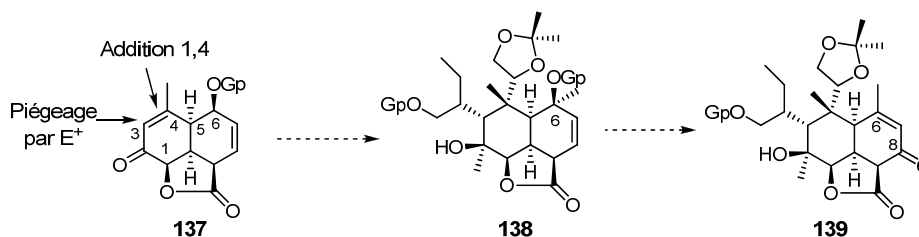


Schéma 50

Les centres asymétriques en C6 et C8 seront installés, respectivement, par réduction diastéréosélective de la double liaison carbone-carbone de l'énone **139** et par réaction de méthylation selon une approche par la face la moins encombrée.

L'alcool **9** sera préparé à partir de la lactone **140** par aménagements fonctionnels et réaction d'épimérisation (Schéma 51).

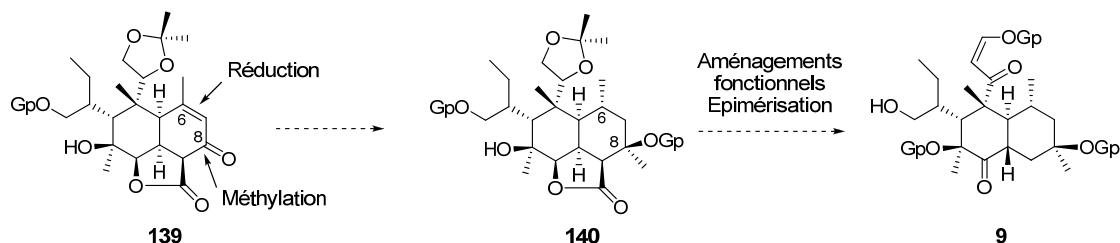


Schéma 51

Les deux voies de synthèse précédemment présentées sont basées sur la formation d'une *cis*-décaldine, épimérisable en produit *trans*, et sur l'introduction des centres asymétriques par la face la moins encombrée. Suite aux problèmes rencontrés par l'équipe d'Hopkins lors de la préparation de la Betaénone B, notre attention a finalement été retenue par une stratégie mettant en jeu une réaction intramoléculaire de Diels-Alder. Cette stratégie sera plus largement détaillée dans le paragraphe suivant.

D. Selon une réaction IMDA

Du fait de la haute stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire, du nombre important d'exemples d'utilisation en synthèse totale et des études de la littérature réalisées sur des substrats de structure proche de notre adduit, cette réaction semble s'appliquer parfaitement à l'élaboration d'une stratégie efficace pour la synthèse du FR225654 **1** avec mise en place simultanée des quatre centres asymétriques C3, C4, C5 et C10 (Schéma 52).

Ainsi, l'alcool **9** sera synthétisé après une séquence dihydroxylation-oxydation de la *trans*-décaldine **141**. Celle-ci sera issue du triène **142** hautement fonctionnalisé et optiquement pur qu'il sera donc nécessaire de préparer dans un premier temps pour pouvoir accéder au FR225654 **1**.

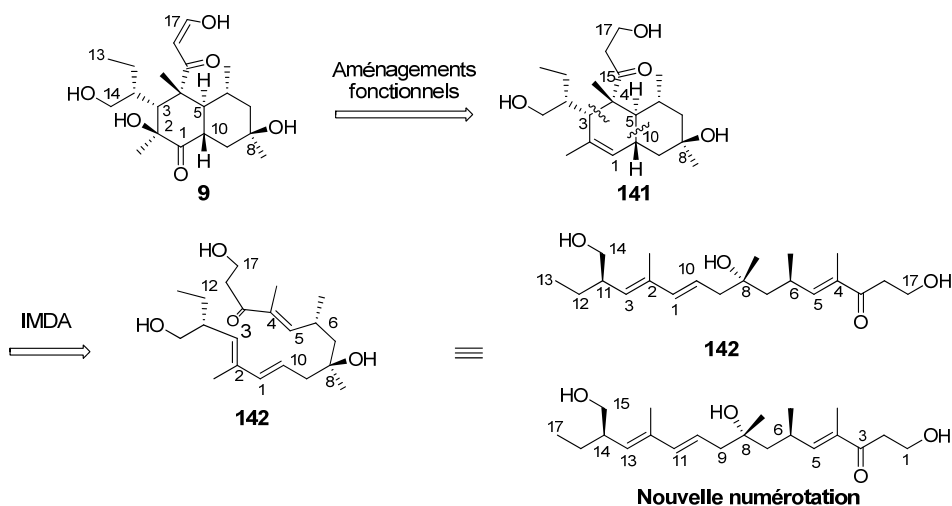


Schéma 52

La numérotation des carbones, si elle était logique pour la *trans*-décالية **9**, ne l'est plus du tout pour le triène **142**. C'est pourquoi, pour une meilleure compréhension et avant d'aborder la synthèse de **142**, il nous a semblé opportun de changer de numérotation et d'en adopter une plus linéaire, de droite à gauche.

La stratégie de synthèse du triène **142** repose sur la préparation de quatre fragments : l'alcène terminal ou trisubstitué **150** (C1-C5), le diol **148** (C6-C9), l'alcène disubstitué **145** (C10-C11) et le stannane vinylique **143** (C12-C17).

Ces fragments seront ensuite assemblés par couplage sp^2 - sp^2 ou sp^2 - sp^3 catalysé par un complexe du Palladium (réaction de Stille ou de Heck).

Le centre asymétrique en C6 pourra être créé après une étape de réduction diastéréosélective hydroxycontrôlée sur la diénone **147**, qui fera l'objet d'une étude bibliographique (Schéma 53).

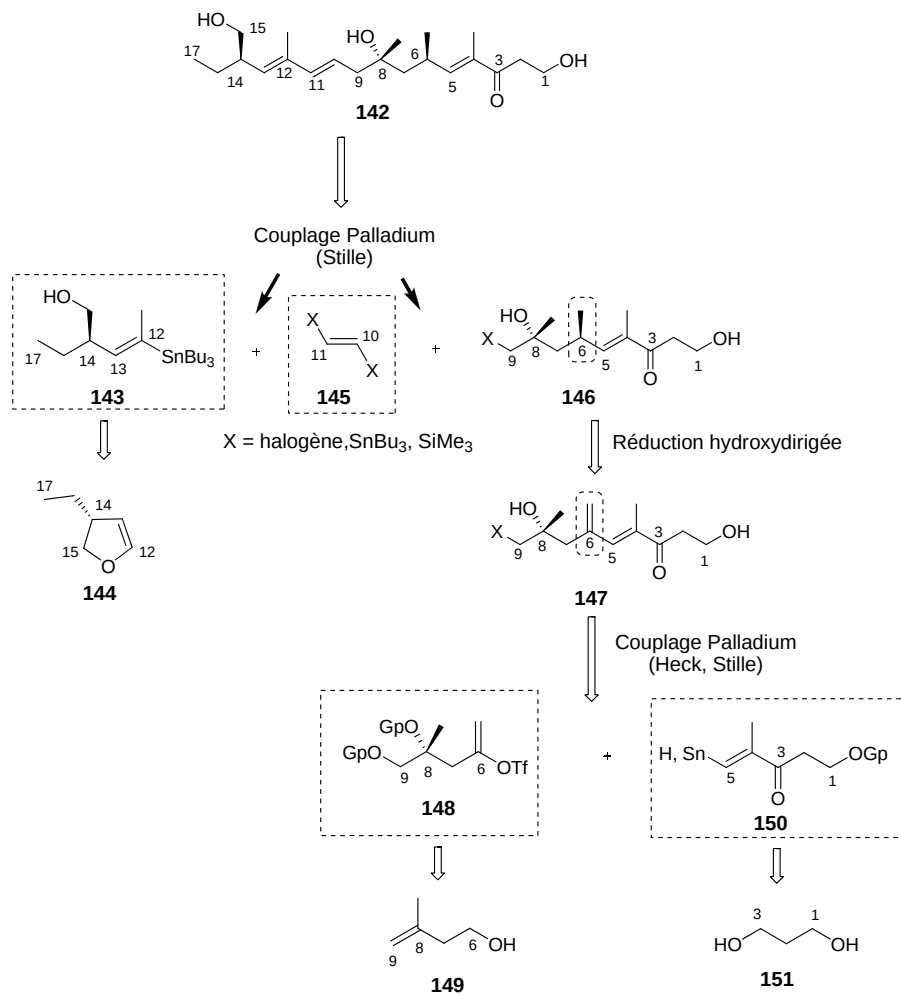


Schéma 53

L'élaboration des fragments **143**, **145** et **146** nécessite la mise en œuvre de méthodes sélectives et efficaces d'introduction des centres asymétriques et des doubles liaisons de configuration (*E*).

E. Stratégie de synthèse des différents fragments

L'union des fragments **148** et **150** étant envisagée selon un couplage de type Heck^{98,99} ou Stille,^{98a,100} il est nécessaire de préparer deux entités **150** (C1-C5) comportant soit une double liaison terminale **150a** soit un motif stannane vinylique (*E*) **150b** (Schéma 54).

⁹⁸ (a) Campagne, J.-M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*; CNRS Ed.; Paris, **2001**; (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2121.

⁹⁹ N'Zoutani, M.-A.; Lensen, N.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Synlett* **2005**, 491.

¹⁰⁰ Farina, V.; Krishnamurthy, V. K.; Scott, W. J. *The Stille reaction*; Wiley, J. Ed.; New York, **1998**.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

La synthèse de ces deux enchaînements pourra être réalisée à partir du même produit de départ, le 1,3-propanediol **151**. L'addition sur l'aldéhyde **152** d'un propénylmétal ou d'un acétylure, permettra d'accéder aux deux types de fragment **150a** et **150b**.

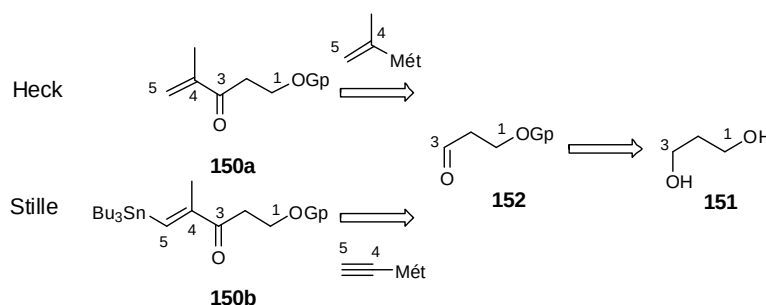


Schéma 54

Le fragment **148** (C6-C9), comportant aux deux extrémités une fonction hydroxyle et un groupement triflate vinylique est un élément charnière dans la synthèse du FR225654 **1**. Il sera préparé sous forme de méthylcétone **153**, précurseur direct d'un motif triflate vinylique (peu stable).

Le composé **153** sera issu de l'aldéhyde **154** après méthylation et oxydation. Lui-même sera synthétisé à partir de l'alcool homoallylique **149**. L'installation du centre asymétrique en C8 repose sur la préparation du diol **155** selon une réaction de dihydroxylation de Sharpless (Schéma 55).

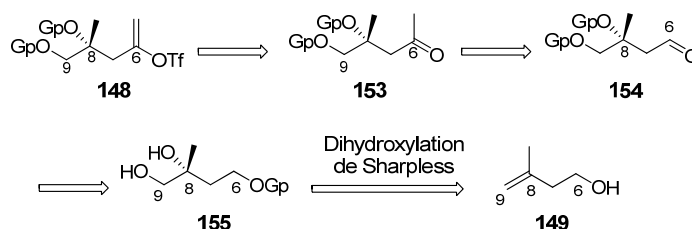


Schéma 55

L'alcool homoallylique **143** (C12-C17) comporte une fonction stannane vinylique trisubstituée (*E*). C'est pourquoi la stratégie de synthèse est fondée sur une transposition dyotrope 1,2 de cuprates selon Kocienski¹⁰¹ au niveau du dihydrofurane **144** comportant une chaîne éthyle en C14.

Cette réaction permet l'obtention d'une double liaison trisubstituée présentant un métal ou un halogénure en position terminale avec un contrôle total de la géométrie de la double liaison.

Le dihydrofurane asymétrique **144** sera issu de l'alcool **156**. Le centre stéréogène en C14 sera introduit par réaction d'alkylation énantiosélective de l'oxazolidinone **158** selon Evans¹⁰² (formation de **157**) (Schéma 56).

¹⁰¹ (a) Kocienski, P.; Barber, C. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1933; (b) Fargeas, V.; Le Ménez, P.; Berque, I.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6613; (c) Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Berque, I.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3592.

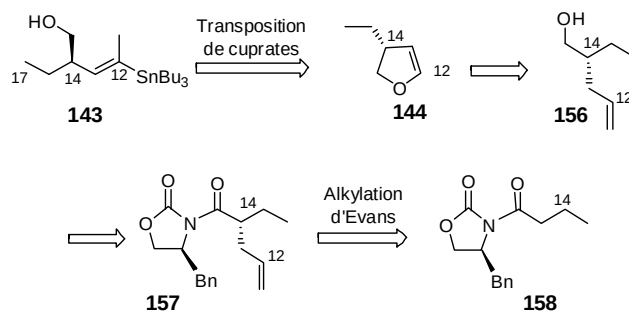


Schéma 56

Le fragment **145** (C10-C11), qui reliera les fragments **143** et **146** sera préparé sous forme d'un silylstannyléthylène. Il sera synthétisé par hydrostannylation radicalaire¹⁰³ du triméthylsilylacétylène **159** (Schéma 57).

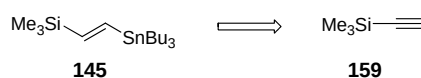


Schéma 57

Le couplage de ces différents fragments ainsi qu'une réaction de réduction régio- et stéréosélective de la double liaison carbone-carbone terminale en C6 permettront l'élaboration du triène **142**. Une réaction-clé de cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire conduira ensuite au bicyclic **9**. Le FR225654 **1** pourra être obtenu après quelques aménagements fonctionnels suivis d'une réaction d'estérification avec la chaîne latérale **124** (Schéma 58).

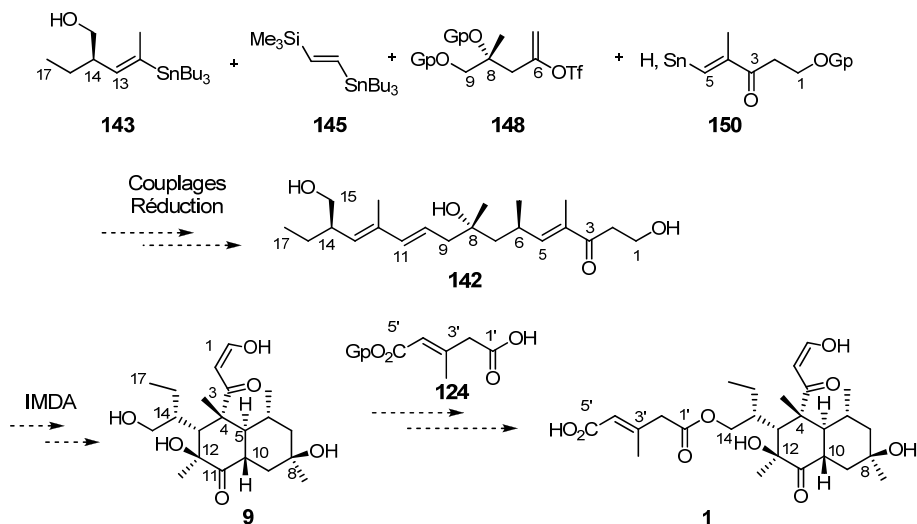


Schéma 58

¹⁰² (a) Gorgan, M. G.; Yaroslav, V. B.; Bratovanov, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5176; (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6260.

¹⁰³ Cunico, R. F.; Clayton, F. J. *J. Org. Chem.* **1976**, 8, 1481.

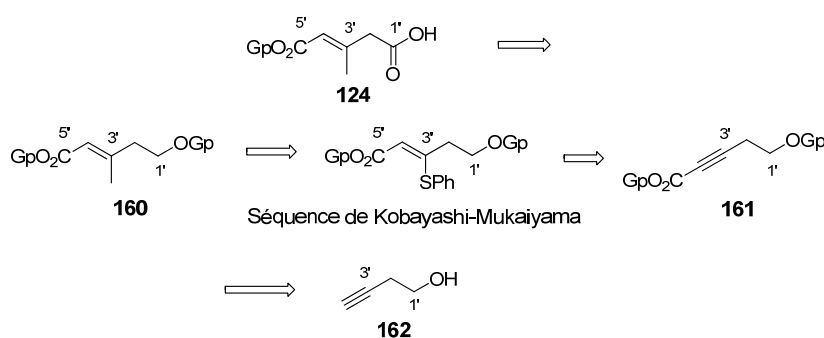
F. Chaîne latérale : étude rétrosynthétique

La chaîne latérale **124** comporte une double liaison (*E*) trisubstituée conjuguée et deux fonctions acides carboxyliques.

Le motif vinylique **160** sera synthétisé à partir de l'ester acétylénique **161**, soumis aux conditions de Kobayashi-Mukaiyama.¹⁰⁴ Cette réaction consiste en une addition 1,4 d'un groupement thiophénol, suivie d'un échange stéréospécifique par un groupement alkyle. Seule cette séquence réactionnelle permet d'obtenir majoritairement l'alcène (*E*).

En effet, une addition du méthylcuprate sur l'ynoate conduirait majoritairement au produit de configuration (*Z*)¹⁰⁵ et les réactions de Wittig-Horner ou de Horner-Wadsworth-Emmons ne sont pas toujours très sélectives.¹⁰⁶

L'ester **161** sera issu de la fonctionnalisation du 3-butyn-1-ol **162** (Schéma 59).



En conclusion, la stratégie de synthèse, que nous avons choisi de développer au laboratoire, est basée sur une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Elle aura pour objectif :

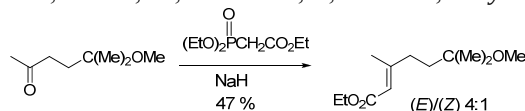
- ⊆ d'assurer l'introduction des centres asymétriques et des doubles liaisons (*E*), par la mise en jeu de réactions-clés originales, avec un excellent contrôle ;
- ⊆ d'être modulable dans l'objectif de former rapidement et facilement, dans un second temps, des analogues de la chaîne latérale et du bicyclic.

Une attention toute particulière a été portée sur la réaction de réduction stéréosélective d'oléfines hydroxydirigée compte-tenu de son caractère novateur. En effet, celle-ci n'a jamais été

¹⁰⁴ (a) Kobayashi, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1973**, 1097; (b) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 705.

¹⁰⁵ Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1851.

¹⁰⁶ Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Jahans, A.; Robertson, J.; Swallow, S. *Synlett* **1999**, 185.



décrite par un contrôle via un alcool tertiaire en série acyclique. Une présentation bibliographique détaillée de cette méthode sera réalisée dans la partie suivante.

II. Réduction diastéréocontrôlée de doubles liaisons carbone-carbone

Afin de gérer le centre asymétrique au niveau du carbone C6 de l'adduit **146**, nous avons envisagé d'effectuer une réaction de réduction régio- et diastéréosélective sur le diène **147** (Schéma 60).

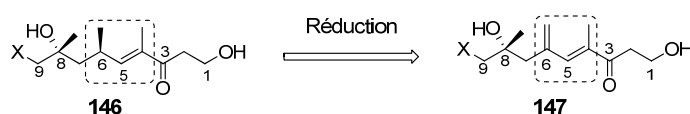


Schéma 60

Dans ce cadre, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux méthodes faisant intervenir un transfert de chiralité intramoléculaire grâce à la présence d'un groupement hydroxyle adjacent.¹⁰⁷ Dans notre cas, il s'agit de mettre en œuvre la réduction en présence d'un alcool tertiaire en position homoallylique.

Parmi ces réactions, l'hydrogénation catalytique d'une double liaison carbone-carbone est, sans aucun doute, la plus connue et la plus couramment utilisée. Elle peut être effectuée soit en phase hétérogène en présence de catalyseurs non solubles de Palladium, Platine, Rhodium, Ruthénium et Nickel soit en phase homogène en utilisant des complexes de Rhodium, Iridium et Ruthénium.

Quelle que soit la phase (homogène ou hétérogène), quel que soit le type de substrat utilisé (cyclique ou acyclique), les effets de chélation sont des facteurs déterminants pour la sélectivité. La diastéréosélectivité est souvent meilleure en phase homogène qu'en phase hétérogène. Cette différence peut être attribuée à une meilleure capacité des catalyseurs solubles à se lier à l'insaturation et à l'hétéroatome directeur voisin.

La gêne stérique en série cyclique et la présence de ligands chiraux sont également deux critères décisifs pour la sélectivité.

D'autres méthodes de réduction telle l'addition d'hydrures ou la réaction d'hydrosilylation permettent aussi la réduction de doubles liaisons carbone-carbone avec de bons excès diastéréomériques.

A. Hydrogénation diastéréocontrôlée en phase hétérogène

En phase hétérogène, il existe peu d'exemples de réaction de réduction diastéréocontrôlée.

¹⁰⁷ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

- En série cyclique, deux paramètres sont à prendre en considération : l'encombrement stérique et la possibilité d'une coordination avec un groupement fonctionnel.¹⁰⁸ L'équipe de Thompson a largement étudié ce type de réactions en présence de Pd/C. Il a établi une échelle d'haptophilie déterminant la capacité d'une fonctionnalité à diriger l'attaque du dihydrogène par liaison avec la surface du catalyseur.¹⁰⁹

Par exemple, en présence de Pd/C, sur un système cyclique tel le composé **164** avec le groupement R correspondant à un alcool primaire, l'arrivée du dihydrogène se fait du même côté que cet alcool (formation de (+/-)-**165**). Dans le cas où R comporte une fonction ester, le produit (+/-)-**163** de configuration *trans*, issu de l'attaque par la face la moins encombrée, est obtenu (Schéma 61).¹¹⁰

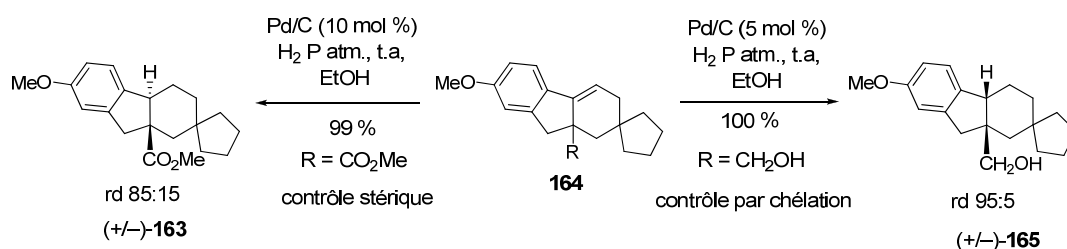


Schéma 61

- Pour les systèmes acycliques, la situation est beaucoup plus délicate avec aucun contrôle en absence de chélation.

Il a été montré, par exemple sur des adduits de type Baylis-Hillman **166**,¹¹¹ que l'ajout d'une quantité stœchiométrique d'un agent chélatant, tel le bromure de magnésium, conduit à l'obtention de très bons excès diastéréomériques (Schéma 62).

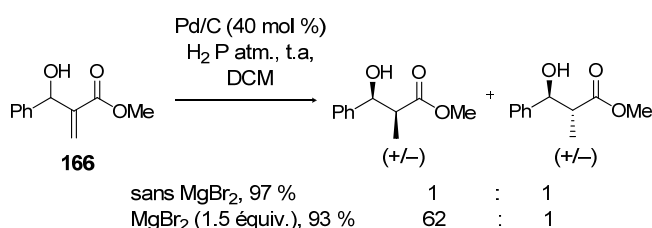


Schéma 62

¹⁰⁸ (a) Minckler, L. S.; Hussey, A. S.; Baker, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1009; (b) Thompson, H. W. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2577.

¹⁰⁹ (a) Thompson, H. W.; Naipawer, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6379; (b) Thompson, H. W.; Wong, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4270; (c) Thompson, H. W.; Rashid, S. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2813.

¹¹⁰ Thompson, H. W. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2577.

¹¹¹ Bouzide, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1347.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

Cette sélectivité est expliquée par la formation d'un état de transition à six centres (**167**) avec attaque préférentielle du dihydrogène du côté le moins encombré (Schéma 63).

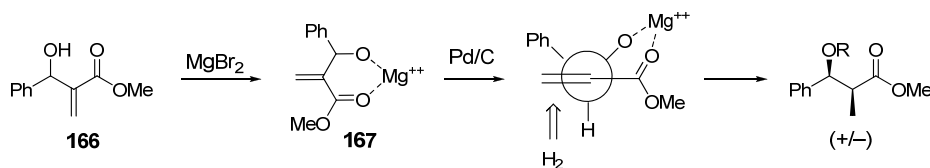


Schéma 63

Nagano *et al.*¹¹² ont étendu cette méthode à la réduction d'alcools homoallyliques comportant une fonction ester de type **168**. De même, la sélectivité est gérée par la formation d'un chélate entre l'alcool, le groupement carbonyle de l'ester et le magnésium (Schéma 64).

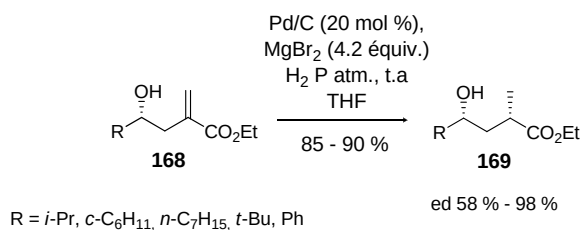


Schéma 64

Le bromure de magnésium induit un état de transition à sept centres (**170**) avec obtention privilégiée du produit de réduction *syn* **169** (Schéma 65).

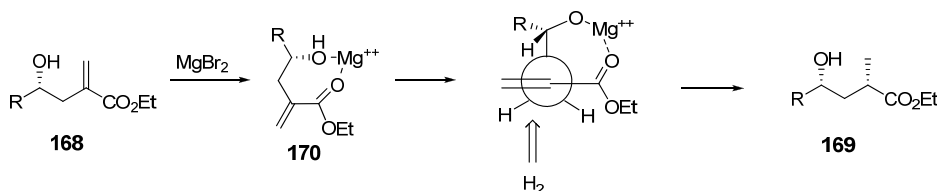


Schéma 65

De même que précédemment, en absence de bromure de magnésium, aucune sélectivité n'est observée (Schéma 66).

¹¹² Nagano, H.; Yokota, M.; Iwasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3035.

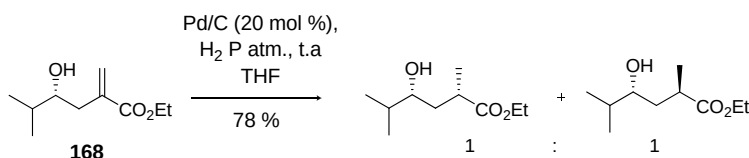


Schéma 66

Toutefois, ces exemples sont des cas spécifiques nécessitant un second groupe polaire proche de la fonction hydroxyle afin de permettre une chélation.

B. Hydrogénation diastéréocontrôlée en phase homogène

1. En présence de catalyseurs achiraux

Pour réaliser une réduction diastéréosélective, l'hydrogénation en phase homogène a été largement employée. Le cas des systèmes cycliques puis acycliques sera successivement présenté.

• En série cyclique

La plus grande avancée concernant le contrôle de la sélectivité a été observée lors de la réduction de l'alcoolate homoallylique cyclique **171** par le catalyseur de Wilkinson.¹¹³ Thompson *et al.* ont en effet obtenu de très bons excès diastéréomériques puisque, du fait de la formation de liaisons oxygène-métal-insaturation, seul l'isomère *cis* est formé à partir de l'alcoolate de potassium correspondant (Schéma 67). Il est important de noter qu'aucune réaction n'a lieu à partir de l'alcool non salifié.

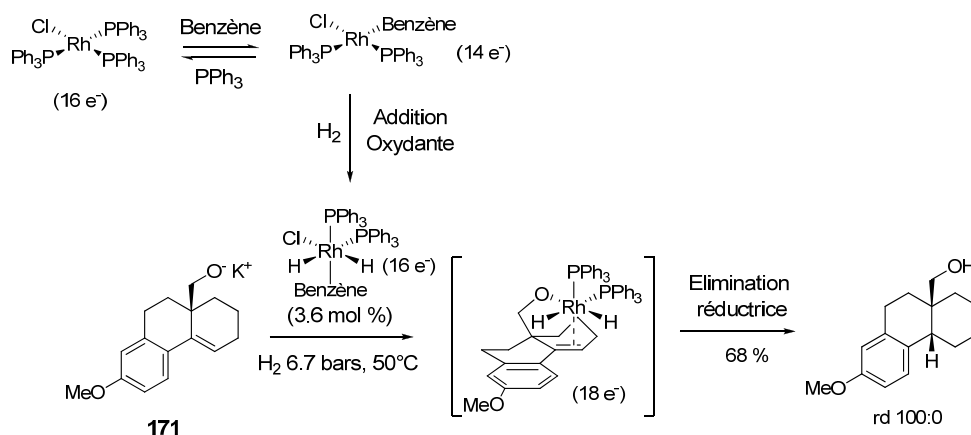


Schéma 67

Par la suite, de nombreux catalyseurs beaucoup plus performants ont été développés. Pour cela, il est impératif que le métal de transition puisse se lier à la fois au dihydrogène, à l'alcène et au groupement fonctionnel qui va diriger la réduction et donc une structure à 12 électrons semble plus

¹¹³ Thompson, H. W.; McPherson, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6232.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

appropriée. Les catalyseurs les plus utilisés sont des complexes cationiques de Rhodium ou d'Iridium tels ceux développés par Brown ($\text{Rh}(\text{nbd})(\text{dppb})\text{BF}_4$)¹¹⁴ et par Crabtree ($\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})(\text{PCy}_3)\text{PF}_6$)¹¹⁵ (Schéma 68).

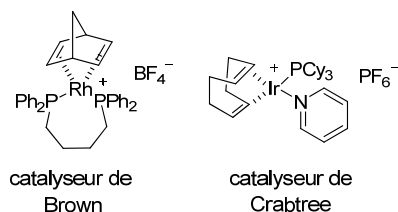


Schéma 68

Evans *et al.* ont pu remarquer que ces deux catalyseurs sont très efficaces dans le cas de systèmes cycliques comportant une fonction alcool secondaire (Schéma 69).¹¹⁶

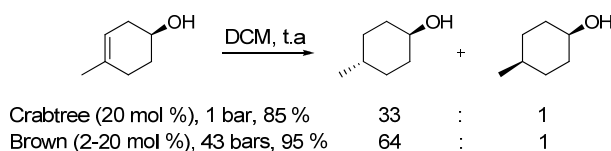


Schéma 69

D'un point de vue mécanistique, les ligands des catalyseurs (nbd et cod) sont tout d'abord réduits permettant alors l'obtention du système **A** à 12 électrons (Schéma 70). La liaison de l'hétéroatome et de l'alcène au métal est suivie des étapes d'addition oxydante et d'insertion d'où le passage successif de l'intermédiaire **B** au complexe **C** puis **D**. Cette dernière étape de transfert d'hydrogène est stéréodéterminante. Enfin, une élimination réductrice permet la régénération du catalyseur et l'obtention du produit réduit.¹⁰⁷

¹¹⁴ (a) Brown, J. M.; Naik, R. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 348; (b) Brown, J. M.; Hall, S. A. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 333.

¹¹⁵ (a) Crabtree, R. H.; Davis, M. W. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2655; (b) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 141, 205.

¹¹⁶ (a) Evans, D. A.; Morrissey, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3866; (b) Evans, D. A.; Morrissey, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4637.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

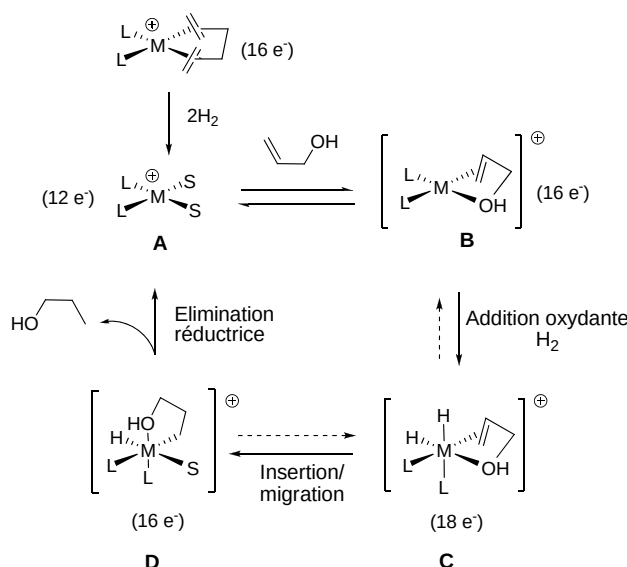


Schéma 70

Stork *et al.*¹¹⁷ ont montré l'utilité du catalyseur de Crabtree sur des alcools secondaires cycliques pour lesquels, par chélation (R = H), une sélectivité quasi-totale est observée. A l'inverse, en absence de chélation (catalyseur de Crabtree/R = Ac, ou (Pd/C)/R = H) un mélange de diastéréoisomères est obtenu en proportion 1:1 (Schéma 71).

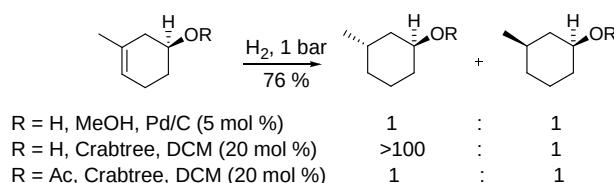


Schéma 71

La différence de sélectivité entre les deux catalyseurs cationiques (Brown et Crabtree) et les catalyseurs Pd/C et de Wilkinson a pu être illustrée par le groupe de Chiara et Fiandor lors de leur synthèse stéréosélective du GM222712.¹¹⁸ La diastéréosélectivité observée pour les catalyseurs de Brown et de Crabtree peut être, de nouveau, justifiée par la formation d'un chélate. Au contraire, lors de l'utilisation de Pd/C ou du catalyseur de Wilkinson, l'addition du dihydrogène se fait du côté opposé, par la face la moins encombrée (Schéma 72).

¹¹⁷ Stork, G.; Kahne, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1072.

¹¹⁸ Bueno, J. M.; Coteron, J. M.; Chiara, J. L.; Fernandez-Mayoralas, A.; Fiandor, J. M.; Valle, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4379.

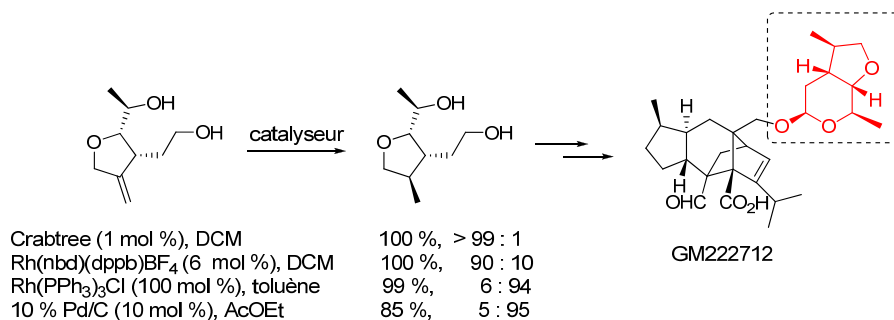


Schéma 72

• En série acyclique

Une étude intéressante développée par Brown *et al.*, sur des alcools secondaires acycliques en position homoallylique, a montré qu'une très bonne sélectivité pouvait être observée en présence du complexe de Brown (Schéma 73).¹¹⁹

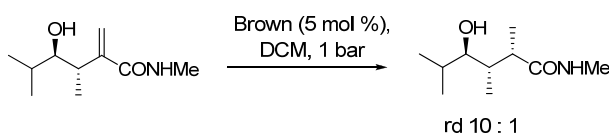


Schéma 73

Sur le plan mécanistique, lors de la coordination simultanée de la fonction hydroxyle et de l'alcène au métal, il y a formation préférentielle de l'état de transition minimisant les interactions allyliques A_{1,2} et les interactions *syn*-pentanes. De plus, les états de transition comportant le groupement R¹ en position équatoriale sont privilégiés. L'état de transition C est ainsi le plus favorisé et conduit au diastéréoisomère majoritaire 1,3-*anti* (Schéma 74).^{120,121,122}

¹¹⁹ Birtwistle, D. H.; Brown, J. M.; Herbert, R. H.; James, A. P.; Lee, K. F.; Taylor, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 194.

¹²⁰ Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6005.

¹²¹ Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 190.

¹²² R¹, R², R³ sont des groupements non-chélatants.

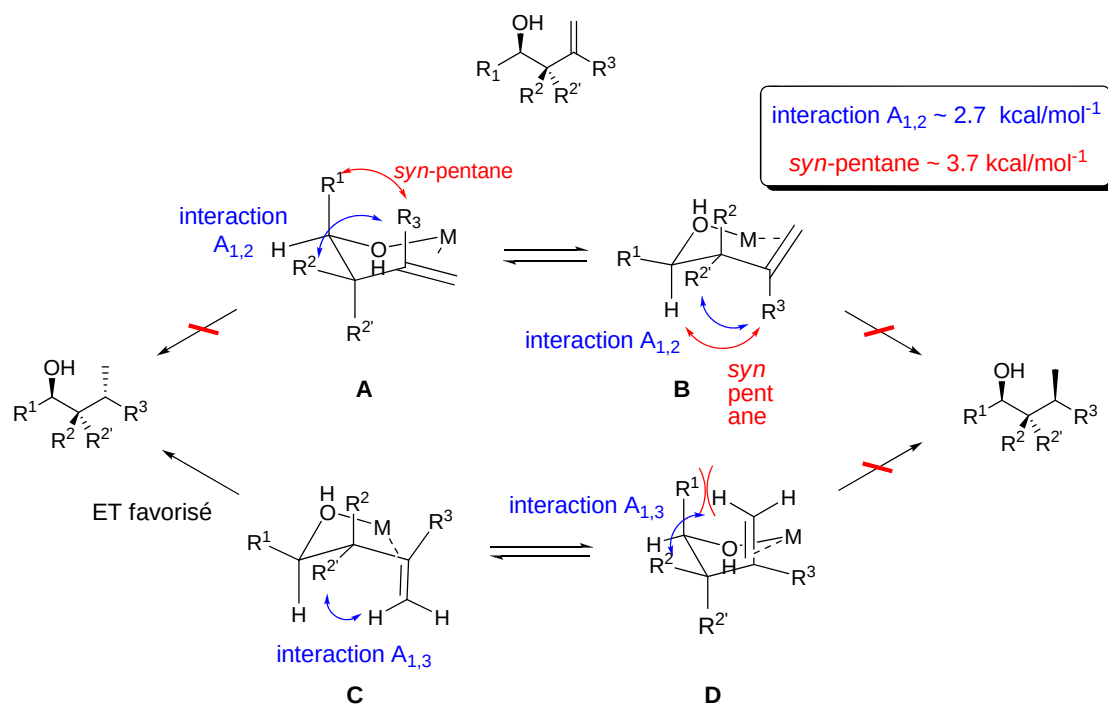


Schéma 74

Dans le cadre de la synthèse du FR225654 **1**, il s'agit de réduire une double liaison *gem*-disubstituée en présence d'un alcool homoallylique tertiaire avec $R^2 = R^{2'} = H$ (Schéma 75).

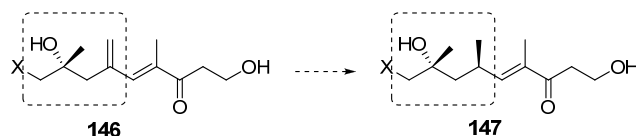


Schéma 75

Dans la littérature, un seul exemple, comportant un alcool secondaire et non tertiaire, a été reporté avec une très bonne sélectivité, malgré l'absence d'interaction allylique $A_{1,2}$ ($R^2 = R^{2'} = H$) à minimiser (Schéma 76).^{114a}

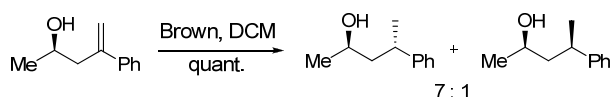


Schéma 76

Enfin, Evans *et al.*¹²³ ont reporté la réduction stéréosélective d'un alcool homoallylique particulier **172** comportant une cétone conjuguée par le catalyseur de Wilkinson, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$.¹²⁴ La sélectivité observée semble être due à la formation d'une liaison hydrogène entre les fonctions alcool

¹²³ Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.

¹²⁴ Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. J. *Chem. Soc. A.* **1966**, 1711.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

et cétone avec formation d'un chélate à cinq centres, permettant une approche privilégiée du dihydrogène (Schéma 77).

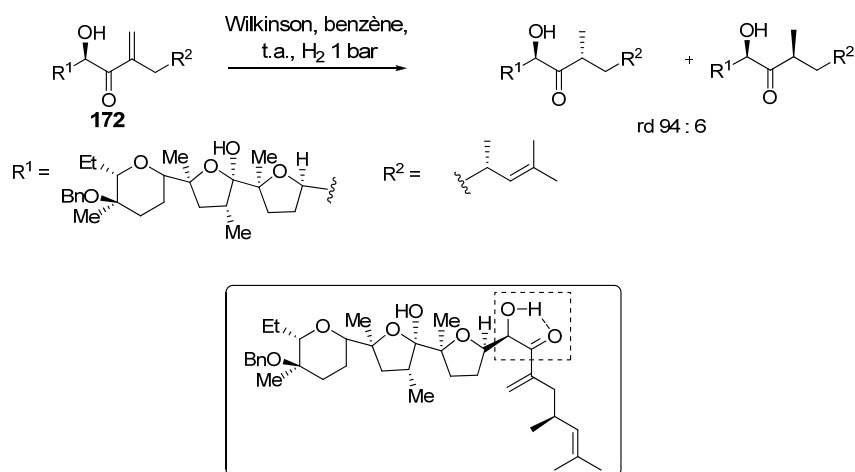


Schéma 77

2. En présence d'un ligand chiral

Dans certains cas, seule la présence d'un ligand chiral au niveau du métal peut améliorer la différenciation des faces d'attaque de la double liaison.

Par exemple, Evans *et al.* ont pu augmenter significativement la stéréosélectivité de la réduction de l'alcool homoallylique **173** en utilisant un complexe de Rhodium cationique associé au (*R*)-BINAP.¹²⁵ Par contre, en paire non appariée, c'est-à-dire en présence de (*S*)-BINAP, la sélectivité est médiocre (Schéma 78).¹²⁶

¹²⁵ Evans, D. A.; Dow, R. L.; Dhih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5290.

¹²⁶ Noyori, R. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 380. Deux états de transition diastéréoisomères sont envisageables, suivant la configuration absolue de la diphosphine chirale employée. La diphosphine, une fois complexée au métal, crée un environnement chiral. Les groupements aromatiques (généralement phényle) portés par les atomes de phosphore peuvent être positionnés soit en équatorial, soit en axial. Les groupements équatoriaux étant dirigés vers les sites de coordination du substrat, ils créent une gêne stérique dans l'espace qu'ils occupent. L'espace encombré diffère en fonction de la configuration absolue du ligand. Avec les ligands de configuration (*R*), les quadrants 1 et 4 sont encombrés par les groupes phényles équatoriaux ; dans le cas de ligands de configuration (*S*), ce sont les quadrants 2 et 3. Par exemple, lors d'une hydrogénation avec le ligand (*R*)-BINAP, la complexation de l'alcool homoallylique conduit à deux états de transition diastéréoisomères (ET1 et ET2). L'état de transition ET2 est défavorisé par une gêne stérique entre le groupement méthyle et le groupement aromatique du quadrant (schématisé par le rectangle 4). Ainsi, l'état de transition ET1, présentant une gêne stérique moindre, conduira au produit réduit majoritaire.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

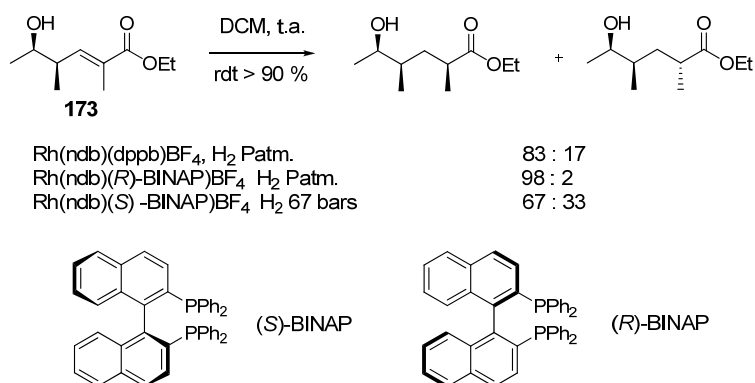
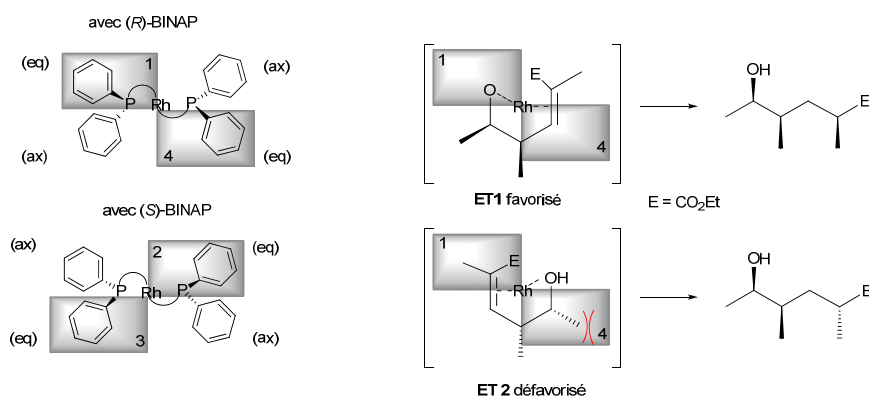


Schéma 78

Du Bois *et al.* ont utilisé cette méthode pour réaliser la synthèse des Manzacidines A et C à partir du même alcool homoallylique **174** comportant un motif alcène 1,1'-disubstitué (Schéma 79).¹²⁷ La nature du ligand chiral permet d'obtenir préférentiellement l'un ou l'autre diastéréoisomère (**175** ou **176**).



¹²⁷ Wehn, P. M.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

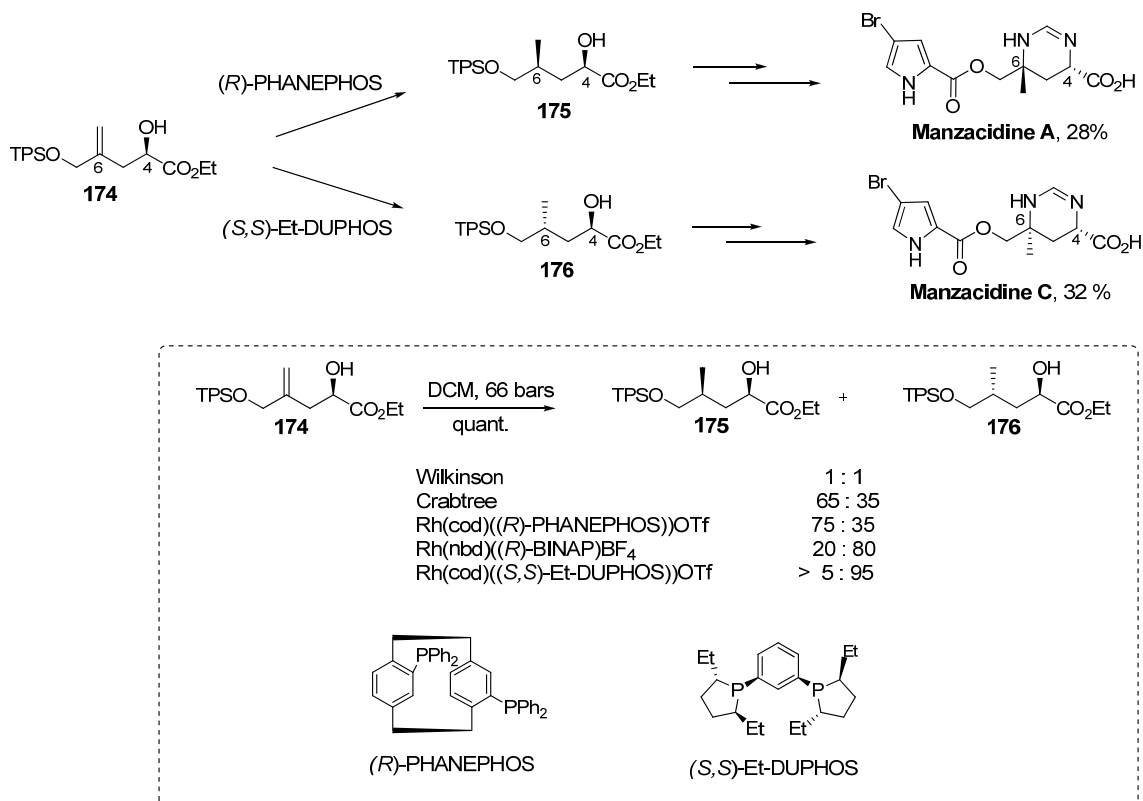


Schéma 79

Des complexes d'Iridium puissants et originaux développés par Pfaltz (**177**) et Andersson (**178**) ont été plus particulièrement étudiés sur deux types de substrats comportant une double liaison 1,1'-disubstituée : les 2-arylbut-1-ènes **179** et l'alcool allylique **180** (Schéma 80).¹²⁸

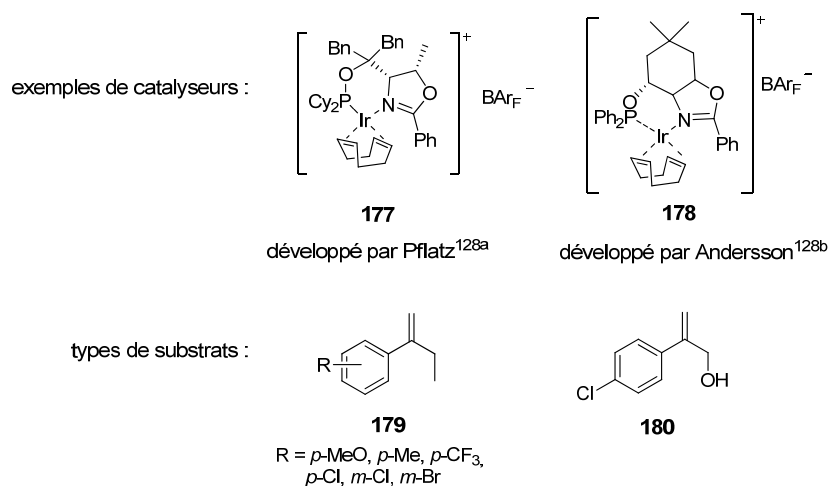


Schéma 80

¹²⁸ (a) Mc Intyre, S.; Hörmann, E.; Menges, F.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 282; (b) Källström, K.; Hedberg, C.; Brandt, P.; Bayer, A.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14308; (c) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3272.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

Par exemple, en présence du catalyseur **177**, l'oléfine *gem*-disubstituée **179** est réduite quantitativement en alcane **181** avec un très bon excès énantiomérique (Schéma 81).

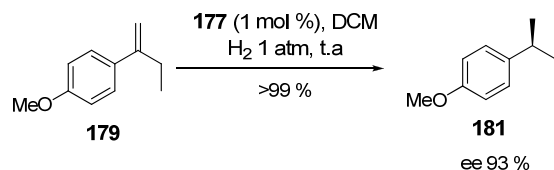


Schéma 81

Ces études restent cependant incomplètes ; seuls les alcènes aryliques semblent présentés de bons excès énantiomériques.

En conclusion, plusieurs catalyseurs permettent l'hydrogénation stéréosélective de doubles liaisons terminales en phase homogène. L'utilisation de ligands chiraux est une voie envisageable lorsque les catalyseurs achiraux ne conduisent pas à de bonnes sélectivités.

C. Autres méthodes de réduction diastéréosélective hydroxy-dirigée

Sont aussi décrites dans la littérature des méthodes de réduction diastéréosélective de doubles liaisons, également dirigées par une fonction hydroxyle, mais ne faisant pas intervenir de dihydrogène.

1. Réaction d'hydroalumination

La régiosélectivité de la réaction d'hydroalumination d'alcool allylique de type **182** est expliquée par la formation d'un chélate entre l'alcool adjacent, l'aluminium et la double liaison (Schéma 82).¹²⁹ Seul le produit **183** est observé.

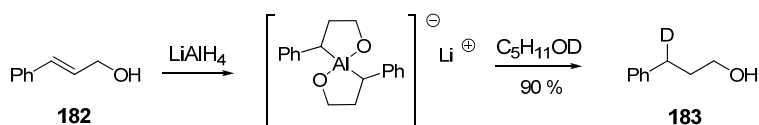


Schéma 82

La conformation la plus stable de l'état de transition correspondant (avec minimisation des interactions allyliques) permet la formation hautement privilégiée d'un diastéréoisomère.¹³⁰ Ainsi la réaction d'hydroalumination appliquée à l'alcool allylique **184** conduit majoritairement à la formation du composé **185** (Schéma 83).

¹²⁹ (a) Hochstein, F. A.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3484; (b) Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3531.

¹³⁰ Wong, M. Y. H.; Gray, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3548.

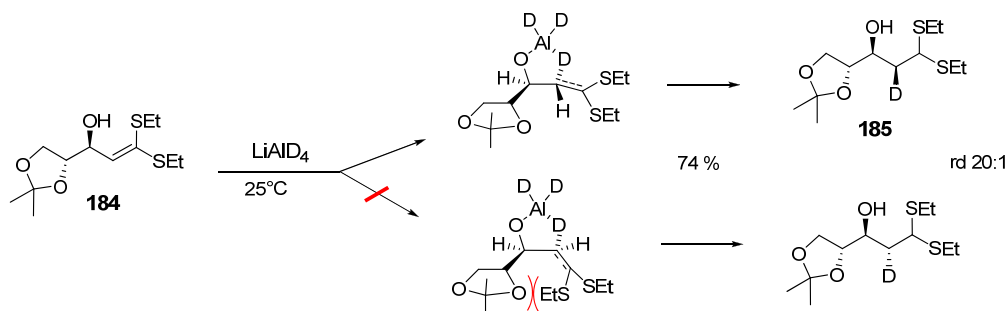


Schéma 83

2. Réaction d'hydrosilylation

La réaction intramoléculaire d'hydrosilylation¹³¹ a été particulièrement décrite par Tamao *et al.* L'alcool **186** est tout d'abord protégé par un groupement hydrodialkylsilyl (formation de **187**), puis, en présence d'un catalyseur à base de Platine ($\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ou de Rhodium (Wilkinson), la réaction d'hydrosilylation conduit à la formation du siloxane **188**. La dernière étape peut être une réaction d'oxydation pour générer le diol **189** ou une réaction de désilylation pour obtenir le produit réduit **190** (Schéma 84).

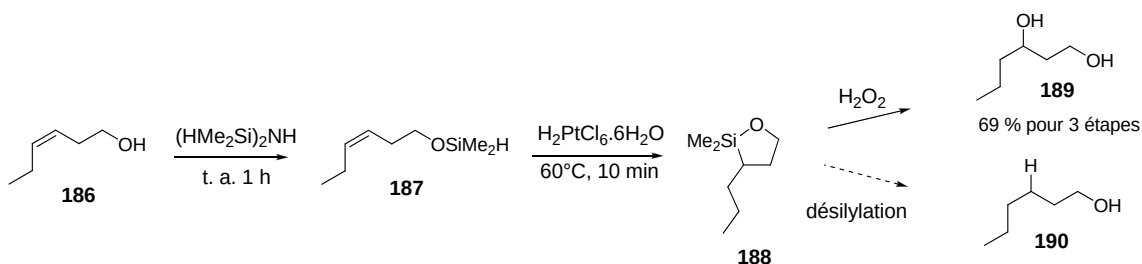


Schéma 84

En ce qui concerne la régiosélectivité de cette étape, selon la position et la substitution de l'alcool et de la double liaison, la cyclisation est soit *endo* soit *exo* (Schéma 85).

¹³¹ Tamao, K.; Tanaka,.; Nakajima, T.; Sumiya, R.; Arai, H.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3377.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

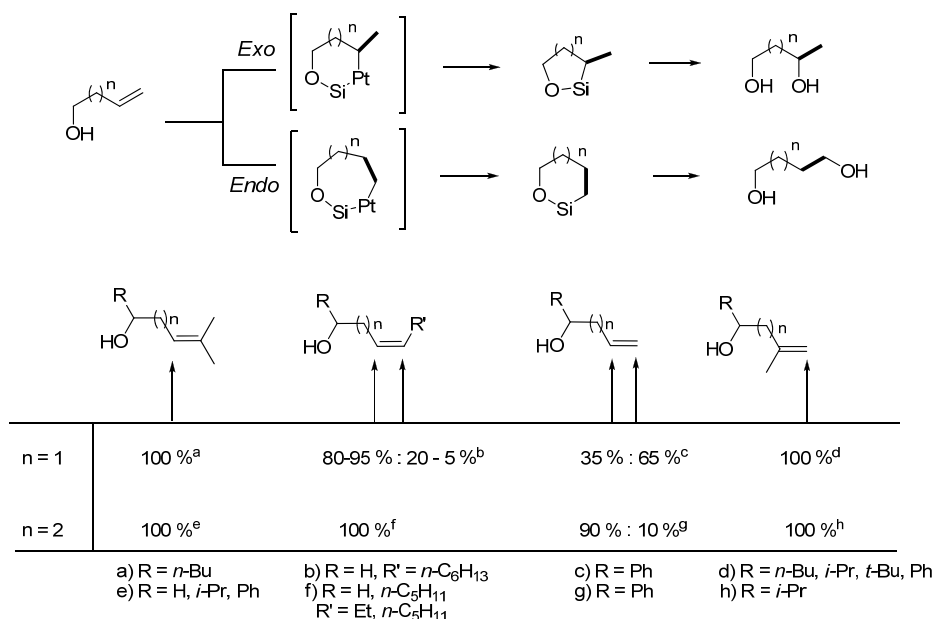


Schéma 85

Ainsi, pour les doubles liaisons 1,1'-disubstituées, seul la cyclisation *endo* est observée.

Dans le cas de l'alcool allylique **191**, le produit majoritaire est l'adduit *syn* **192**, issu d'une attaque privilégiée sur la face *Si* (Schéma 86).¹³²

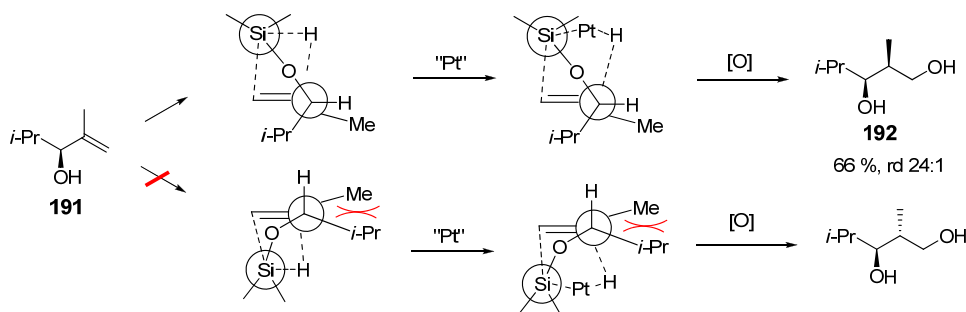


Schéma 86

Cette méthode a été employée, par exemple, par Hoveyda *et al.* dans le cadre de la synthèse du fragment C27-C33 de la Rapamycine pour la mise en place du centre asymétrique en C30 (Schéma 87).¹³³

¹³² (a) Tamao, K.; Nakagawa, Y.; Sumiya, R.; Arai, H.; Higuchi, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6090; (b) Tamao, K.; Nakagawa, Y.; Arai, H.; Higuchi, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3712.

¹³³ (a) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063; (b) Tamao, K.; Nakajima, T.; Sumiya, R.; Arai, H.; Higuchi, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6090; (c) Hale, M. R.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1643.

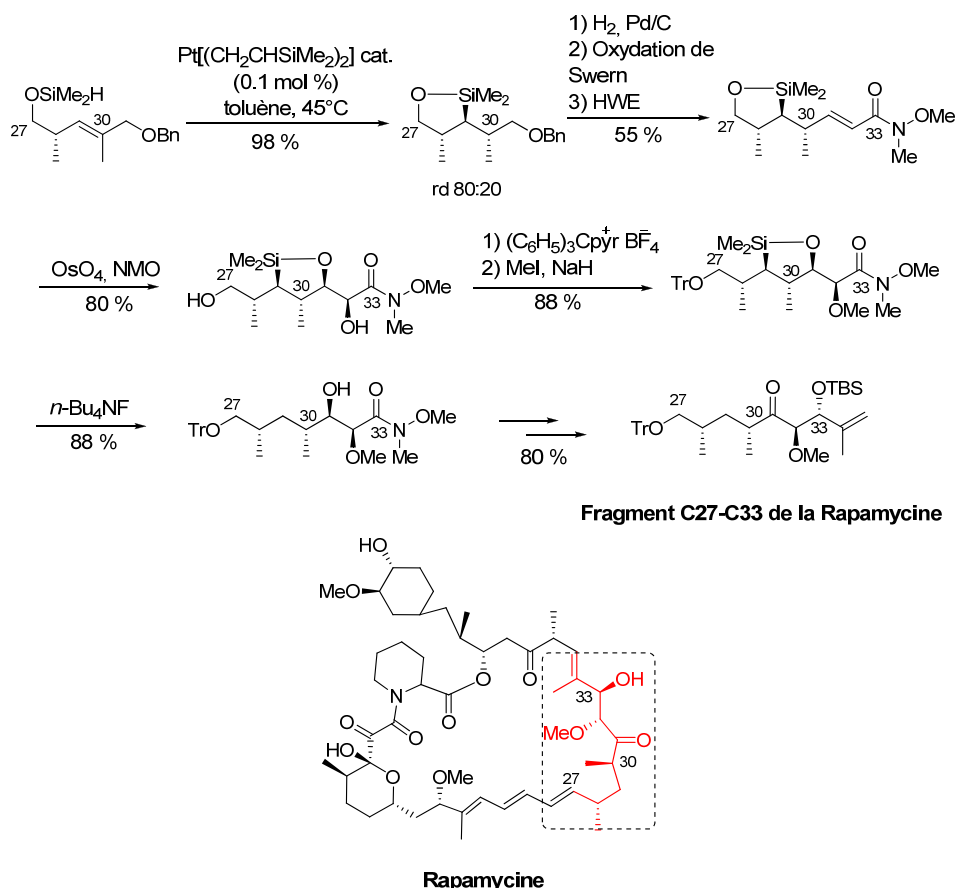


Schéma 87

Dans ce cas, l'hydrosilylation est réalisée avec une excellente sélectivité (r.d. 80:20) et il est à remarquer que le groupe siloxane formé est suffisamment stable pour être utilisé comme groupement protecteur.

3. Réduction en présence de diimide

Les réductions d'alcènes peuvent également être effectuées en présence de diimide. Celui-ci, instable, doit être formé *in-situ* et de nombreuses méthodes ont été décrites dans ce but.¹³⁴

Le transfert des deux hydrogènes à la liaison sp^2 - sp^2 correspond à une addition *syn*. Il a été observé que les doubles liaisons peu polarisées sont plus facilement réduites que les liaisons hautement polarisées.¹³⁵

Quelques exemples de contrôle intramoléculaire par une fonction hydroxyle lors de réduction d'oléfines en présence de diimide ont été reportés.¹³⁶ Par exemple, lors de la réduction du composé

¹³⁴ Par oxydation d'hydrazines : Corey, E. J.; Mock, W. L.; Pasto, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 2, 347; Par décomposition thermique : (a) Van Tamelen, E. E.; Dewey, R. S.; Timmons, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 8725; (b) Dewey, R. S.; Van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 8729; Par décomposition en milieu basique : Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1771.

¹³⁵ Grabisch, E. W.; Schildcrout, S. M.; Patterson, D. B.; Sprecher, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2932.

¹³⁶ (a) Baird, W. C.; Franzus, B.; Surridge, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 410; (b) Groves, J. T.; Ma, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4076.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

193 sous forme d'alcool proprement dit ou du sel de lithium correspondant, un seul diastéréoisomère **194** a été isolé. Une chélation électrostatique entre l'oxygène et N_2H_2 est alors supposée.

Par contre, à partir des sels de potassium ou de sodium, cette même réaction n'a conduit à aucune sélectivité (Schéma 88).¹³⁷

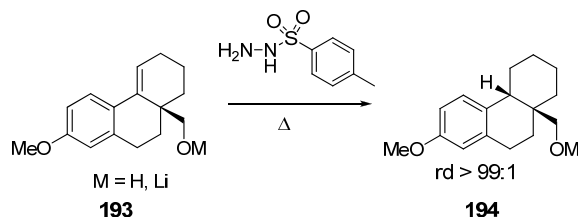


Schéma 88

En conclusion, d'excellentes méthodes de réduction stéréosélective de doubles liaisons sont décrites dans la littérature. Cette sélectivité est le plus souvent assurée par la présence d'un groupement hydroxyle directeur adjacent, primaire ou secondaire.

*En ce qui concerne la résolution de la problématique du FR225654 **1** à partir d'un alcool tertiaire, il est possible de retenir l'utilisation du catalyseur de Brown ou de Crabtree ainsi que l'emploi de ligands chiraux. Bien qu'à notre connaissance, en série acyclique, aucun exemple de réduction d'alcool tertiaire homoallylique comportant une double liaison 1,1'-disubstituée n'ait été reporté, ces méthodes pourraient s'avérer intéressantes.*

III. Conclusion

La stratégie envisagée pour la synthèse du FR225654 **1** est établie sur la base d'une réaction intramoléculaire de Diels–Alder permettant le contrôle simultané des centres asymétriques en C4, C5, C10, C13 (Schéma 89).

Le précurseur triénique **142** (C1-C17) comporte trois centres asymétriques dont l'un est quaternaire. Il est envisagé de générer le centre asymétrique en C6 en effectuant une réaction de réduction hydroxydirigée. La présentation bibliographique de cette réaction montre la convenance de sa mise en œuvre, bien que cela n'ait jamais été décrit en présence d'un alcool tertiaire en série acyclique.

Une réaction d'alkylation d'Evans permettra la mise en place le centre stéréogène en C14 et le centre quaternaire en C8 pourra être généré par une réaction de dihydroxylation de Sharpless.

La gestion de la géométrie des doubles liaisons sera assurée par des réactions organométalliques spécifiques permettant la formation du motif diène (C10-C13) d'une part et de l'énone (C3-C5) d'autre part.

¹³⁷ Thompson, H. W.; Mc Pherson, R. J. *Org. Chem.* **1977**, *42*, 3350.

Chapitre 3 : Stratégie de synthèse et réduction diastéréocontrôlée

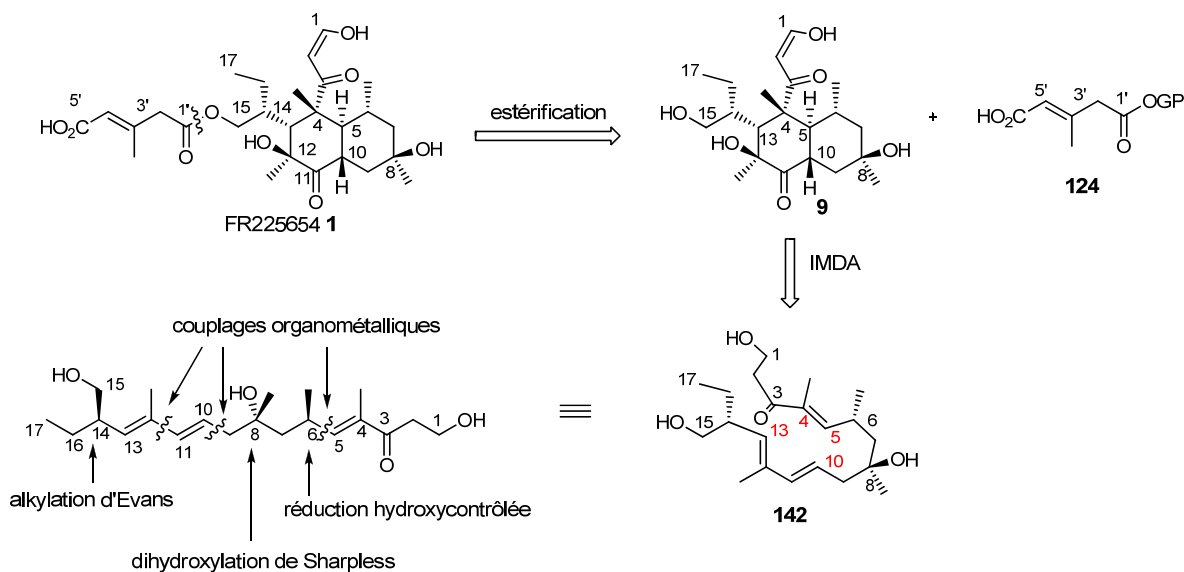


Schéma 89

Les couplages entre les différents fragments ainsi que la mise en place du centre asymétrique en C6 seront réalisés dans l'ordre le plus approprié.

Dans le chapitre suivant (chapitre 4), la synthèse des fragments **143** (C12-C17), **145** (C10-C11) et **148** (C6-C9) sera présentée ainsi que leurs couplages.

Le chapitre 5 sera consacré à la préparation du fragment **150** (C1-C5) et à l'étude de la formation de la double liaison trisubstituée C5-C6 (E).

Le dernier chapitre (chapitre 6) concernera la mise en place du centre asymétrique en C6 (réduction hydroxycontrôlée). La synthèse de la chaîne latérale **124** (C1'-C5') sera également décrite à ce niveau.

CHAPITRE 4

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

Dans ce chapitre sera présentée l'élaboration du fragment **C6-C17** du FR225654 **1**.

La stratégie de synthèse du fragment **195** (C6-C17) repose sur la préparation de trois parties (Schéma 90) :

- ⊂ le stannane vinylique **143** (C12-C17) comportant le centre asymétrique en C14,
- ⊂ l'oléfine disubstituée **145** (C10-C11),
- ⊂ le diol **153** (C6-C9) avec une fonction méthylcétone, précurseur d'un vinyle triflate.

Les étapes-clés consisteront en la mise en place des centres asymétriques en C8 et en C14 (envisagée par dihydroxylation de Sharpless et par alkylation d'Evans respectivement) et en la formation du motif diénique (prévue par couplages organométalliques sp^2 - sp^2 et sp^2 - sp^3 catalysés par un complexe du Palladium).

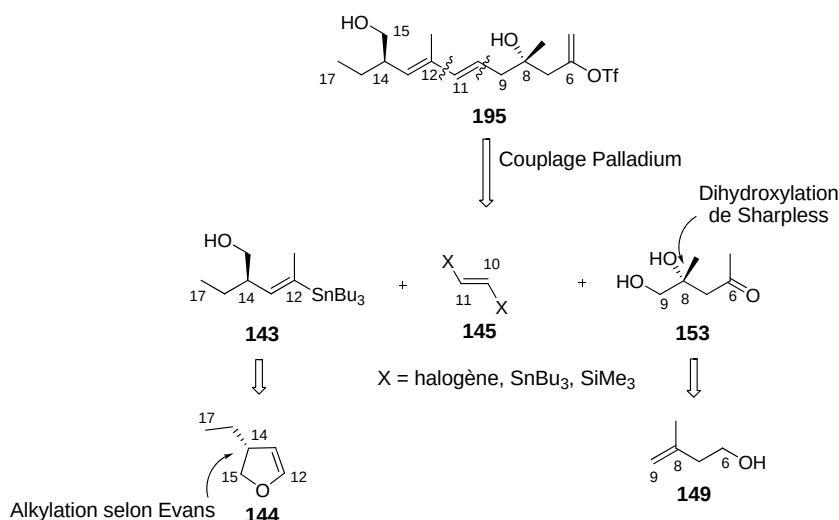


Schéma 90

I. Synthèse du stannane vinylique C12-C17

Le fragment **143** (C12-C17) comporte une fonction hydroxyle homoallylique et un motif stannane vinylique trisubstitué (*E*). La stratégie de synthèse est fondée sur une transposition de cuprates selon Kocienski au niveau du dihydrofurane **144** comportant une chaîne éthyle en C14. Celui-ci sera issu de l'alcool **156**, lui-même préparé par réaction d'alkylation énantiosélective de l'imide **158** selon Evans¹³⁸ (formation de **157**) (Schéma 91).

¹³⁸ Gorgan, M. G.; Yaroslav, V. B.; Bratovanov, S. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 5176.

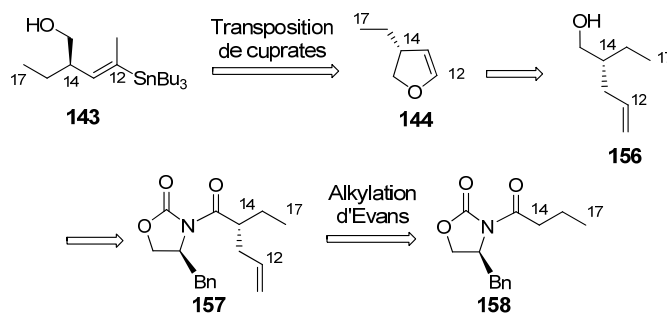


Schéma 91

A. Mise en place du centre asymétrique en C14 et préparation du dihydrofurane

Le centre asymétrique en C14 a été installé selon une réaction d'alkylation selon Evans.

Bien que disponible commercialement, nous avons préféré synthétiser nous-mêmes l'oxazolidinone **198** à partir de la (S)-phénylalanine **196** par réduction en aminoalcool **197** par BH_3 (généré *in situ*)¹³⁹ puis réaction avec le carbonate de diéthyle.¹⁴⁰ Enfin, une réaction de N-acylation par le chlorure de butanoyle¹⁴¹ **199** en présence de *n*-butyllate de lithium permet d'obtenir l'imide **158** sur une échelle de 10 g avec un rendement de 62 % pour 3 étapes (schéma 92).

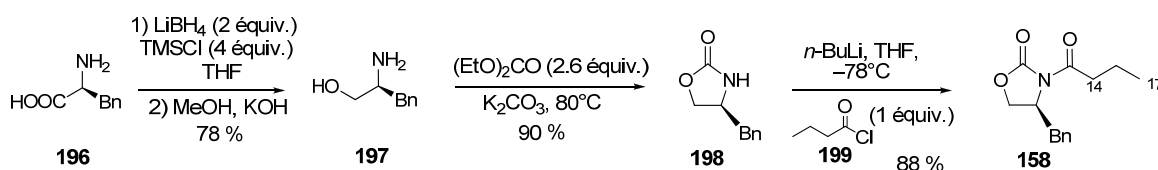


Schéma 92

L'imide **158** est alors engagée dans une réaction d'alkylation énantiosélective selon Evans.¹⁴² L'énolate (Z) formé par déprotonation par le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS) est piégé par du bromure d'allyle¹⁴³ **200** afin de conduire à l'alcène **157** avec une diastéréosélectivité supérieure à 97:3 (Schéma 93).

¹³⁹ Giannis, A.; Sandhoff, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 218.

¹⁴⁰ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth., Coll. Vol. 8* **1993**, 523.

¹⁴¹ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth., Coll. Vol. 8* **1993**, 339.

¹⁴² (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737; (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6260.

¹⁴³ La réaction conduite en présence d'iodure d'allyle donne sensiblement le même rendement (76 %).

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

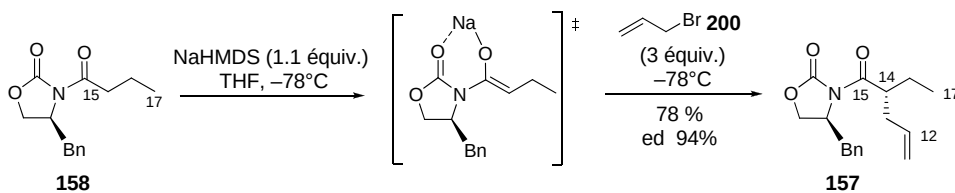


Schéma 93

Après clivage réducteur de **157**,¹⁴⁴ l'alcool **156** de configuration (*R*) est obtenu. Enfin, une réaction d'ozonolyse a engendré la formation du lactol **201** (Schéma 94).

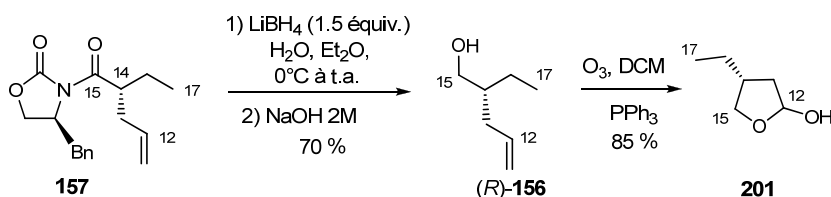


Schéma 94

Le dihydrofurane **144** a été préparé par déshydratation du lactol **201**. Cette réaction est délicate en raison de la volatilité et de l'instabilité du substrat et du produit. La méthode employée (addition d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique dans la quinoléine¹⁴⁵) correspond à celle mise au point précédemment au laboratoire ;¹⁴⁶ le dihydrofurane **144** est ainsi formé avec un rendement de 70 % (Schéma 95).

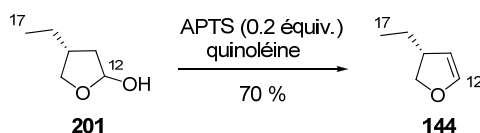


Schéma 95

¹⁴⁴ (a) Penning, P. D.; Djuric, S. W.; Haack, R. A.; Kalish, V. J.; Miyashiro, J. M.; Rowell, B. W.; Yu, S. S. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 307; (b) Paquette, L. A.; Duan, M.; Konetzi, I.; Kempmann, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4257; (c) D'autres conditions plus douces permettant d'éviter une isomérisation éventuelle du centre asymétrique ont été décrites en présence de borohydrure de sodium dans un mélange THF/H₂O : Prashad, M.; Har, D.; Kim, H. Y.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 38, 7067. N'ayant jamais observé d'isomérisation, nous avons gardé les conditions initialement employées.

¹⁴⁵ Temme, O.; Taj, S.-A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6007.

¹⁴⁶ De Lemos, E.; Poree, F.-H.; Bourin, A.; Barbion, J.; Agouridas, E.; Lannou, M.-I.; Commercon, A.; Betzer, J.-F.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11092.

B. Transposition dyotropique de cuprates ; synthèse du fragment C12-17

1. Rappels bibliographiques

Il s'agit d'une transposition de cuprates à partir d'éthers d'énol cycliques lithiés **202**. Une double liaison trisubstituée **203** (fonctionnalisée ou non) de géométrie parfaitement contrôlée est ainsi générée (Schéma 96).

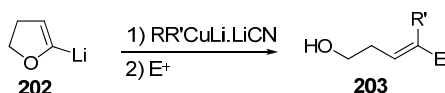


Schéma 96

L'utilisation d'éthers d'énol cycliques comme substrats dans ces réactions de transposition de métallates a été initiée par Fujisawa et Sato.¹⁴⁷

A cette époque, très peu de réactions exploitaient le caractère électrophile des éthers d'énol. Seuls quelques exemples de réaction entre le 2,3-dihydropyrane **204** et des organolithiens ou organomagnésiens étaient connus, conduisant avec des rendements modestes aux dérivés alcools **205** et **206** correspondants, suite à l'ouverture du cycle.¹⁴⁸ Par la suite, Wenkert¹⁴⁹ a montré que l'addition de complexe de nickel dans le milieu permettait de catalyser efficacement ces réactions (Schéma 97).

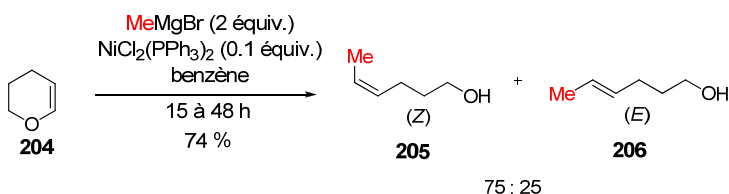


Schéma 97

Ce sont Fujisawa et Sato qui ont décrit, en premier, la réaction entre le 2,3-dihydrofurane **207** et différents organolithiens, en présence de sel de cuivre ; des alcools homoallyliques **208** (*E*) sont ainsi obtenus avec un bon rendement et une stéréosélectivité totale (Schéma 98).

¹⁴⁷ Fujisawa, T.; Kurita, Y.; Kawashima, M.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1641.

¹⁴⁸ (a) Hill, C. M.; Senter, G. W.; Haynes, L.; Hill, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4538; (b) Pattison, F. L. M.; Dear, R. E. A. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 2600.

¹⁴⁹ Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2246.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

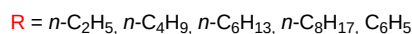
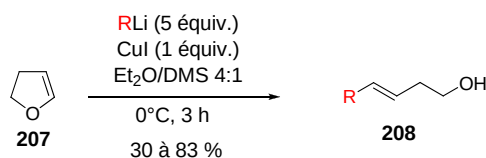
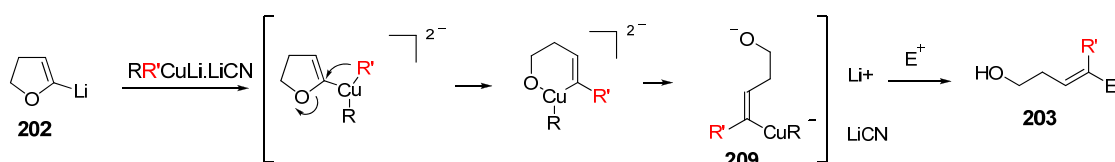


Schéma 98

Ensuite, ces travaux ont été repris et développés par Kocienski¹⁵⁰ et notre groupe.^{101,151} Il a alors été montré que lors du traitement de dihydrofuranes lithiés **202** par des organocuprates d'ordre supérieur, une réaction de transmétallation suivie d'une transposition de métallate-1,2 permet d'obtenir, après piégeage par un électrophile de l'intermédiaire **209**, les alcools homoallyliques correspondants **203** avec un contrôle total de la géométrie de la double liaison (Schéma 99).



transposition de métallate-1,2

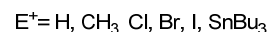


Schéma 99

Cette réaction de transposition dyotropique permet de transférer divers types de groupement (alkyle, stannyle et vinyle) à partir d'organocuprates d'ordre supérieur préparés *in situ*.¹⁵²

2. Travaux personnels

Afin d'accéder au motif vinylique **143**, le dihydrofurane **144** est engagé dans la réaction de transposition de cuprates selon Kocienski en présence de l'homocuprate d'ordre supérieur $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$.

Dans un premier temps, la transposition a été effectuée sur le 2,3-dihydrofurane commercial **207** (formation de **210**) puis a été étendue au dihydrofurane **144** comportant une chaîne éthyle en C14 avec un très bon rendement reproductible de 80% (Schéma 100).

¹⁵⁰ (a) Kocienski, P.; Wadman, S.; Cooper, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363; (b) Kocienski, P.; Barber, C. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1933; (c) Takle, A.; Kocienski, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503.

¹⁵¹ Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Berque, I.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7767.

¹⁵² Pour la préparation et les applications des cuprates mixtes d'ordre supérieur voir : (a) Lipshutz, B. H.; Wilhem, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005; (b) Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Wilhem, R. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3943; (c) Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325.

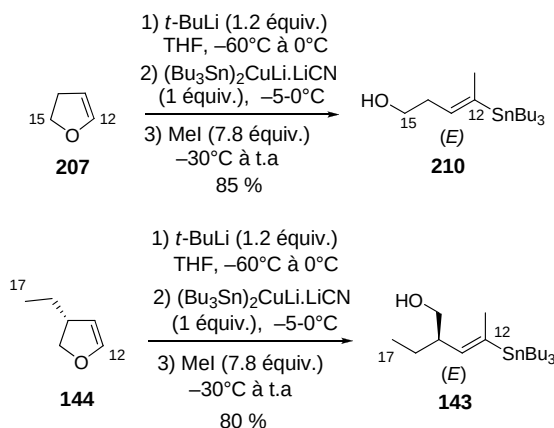


Schéma 100

Ainsi, le fragment **143** (C12-C17) a été synthétisé en six étapes à partir du chlorure de butanoyle avec un rendement total de 23 %.

II. Synthèse de l'oléfine disubstituée C10-C11

L'oléfine disubstituée **145** (C10-C11) doit permettre l'assemblage des fragments **211** (C6-C9) et **143** (C12-C17) dans un ordre modulable par des réactions de couplage de type Stille (Schéma 101).

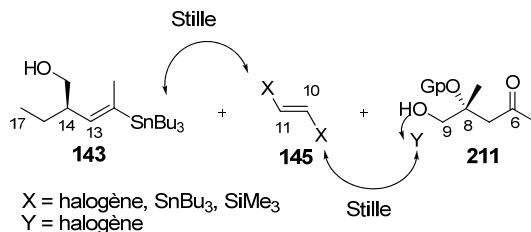


Schéma 101

Il a été choisi de préparer un motif stannylsilyléthylène (E) **145**, avec une réactivité différente aux deux extrémités de l'oléfine.

Par hydrostannylation radicalaire du triméthylsilylacétylène **159**, l'alcène **145** attendu est isolé avec un rendement de 92 % (Schéma 102).

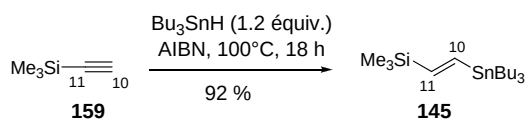


Schéma 102

Un échange silicium/iode¹⁵³ ou étain/iode¹⁵⁴ à un stade ultérieur de la synthèse permettra les couplages avec les fragments **C6-C9** et **C12-C17**.

III. Synthèse du diol C6-C9 : dihydroxylation de Sharpless

Le fragment **148** est un élément charnière dans la synthèse du FR225654 **1**. Il comporte un centre asymétrique quaternaire en C8 et, aux deux extrémités, respectivement une fonction alcool et un motif triflate vinylique. Pour la mise au point de la synthèse, il sera préparé sous forme de méthylcétone **153**, précurseur direct du groupement triflate vinylique.

Une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless de l'alcool homoallylique **149** permettra la création du centre stéréogène en C8 (formation de **155**). Puis, l'aldéhyde **212** correspondant sera engagé dans une séquence méthylation-oxydation afin d'accéder à la méthylcétone **213**. Cette cétone sera transformée en triflate vinylique **214** juste avant d'effectuer le couplage avec le fragment **C1-C5** (Schéma 103).

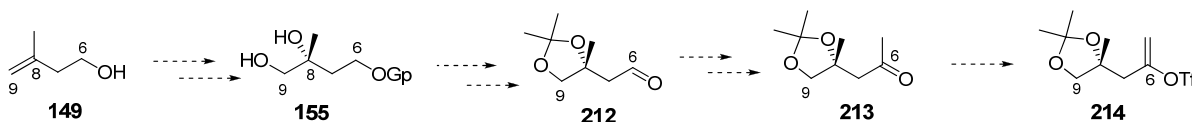


Schéma 103

A. Rappels bibliographiques

La réaction de dihydroxylation asymétrique d'oléfine selon Sharpless permet la préparation de diols vicinaux optiquement actifs. Elle met en jeu le tétraoxyde d'osmium (OsO_4) en quantité catalytique en tant qu'agent oxydant, un ligand chiral et un mélange de ferricyanure de potassium ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) et de carbonate de potassium (K_2CO_3) comme système réoxydant. Le mélange ligand-système réoxydant est commercialisé sous le nom d'AD-mix. Enfin, la réaction est effectuée dans un milieu biphasique, ce qui permet l'obtention de diols avec un excès énantiomérique élevé.

Cette réaction a fait l'objet de nombreuses publications, c'est pourquoi nous avons fait le choix de ne présenter que les résultats concernant les alcools homoallyliques. Cependant, un bref rappel sur le contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction de dihydroxylation sera effectué.

¹⁵³ Diverses méthodes ont été décrites dans la littérature afin d'obtenir l'iodure vinylique avec rétention de configuration ; (a) en présence de I_2/DCM : Miller, R. B.; Reichenbach, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 543; (b) *N*-iodosuccinimide/THF : Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E.; Matulenko, M. A.; Parker, M. H.; Armistead, D. M.; Shankara, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 332; (c) en présence de ICl/CCl_4 , une inversion de configuration est observée Huynh, C.; Linstumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1073.

¹⁵⁴ L'échange en présence de diiode/DCM permet la rétention de la configuration de la double liaison. Les sels d'étain sont ensuite éliminés par précipitation en présence d'une solution saturée de fluorure de potassium.

1. Contrôle de l'énantiosélectivité par le ligand

Le contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction de dihydroxylation est essentiellement sous la dépendance du choix du ligand chiral (sous forme d'AD-mix- α ou d'AD-mix- β). L'équipe de Sharpless a largement étudié les interactions oléfine/complexe osmium-ligand.¹⁵⁵ Ces travaux ont conduit à dégager une règle empirique permettant de prédire, pour les oléfines disubstituées de géométrie (*E*) ou à double liaison terminale, en fonction de la taille des substituants, la configuration du diol vicinal formé selon l'AD-mix utilisé.

Dans une étude récente, l'équipe de Norrby a proposé une extension de cette règle afin de rationaliser les résultats de la dihydroxylation sur tout type d'oléfine, incluant notamment les oléfines trisubstituées.¹⁵⁶ Pour cela, l'auteur se base sur un mécanisme concerté de cycloaddition [3 + 2] entre l'oléfine et le complexe osmium, considéré aujourd'hui par la communauté scientifique, comme le plus probable.

En effet, des expériences sur des oléfines trisubstituées, associées à des études de modélisation (Q2MM), lui ont permis d'établir le modèle présenté ci-dessous (Schéma 104).

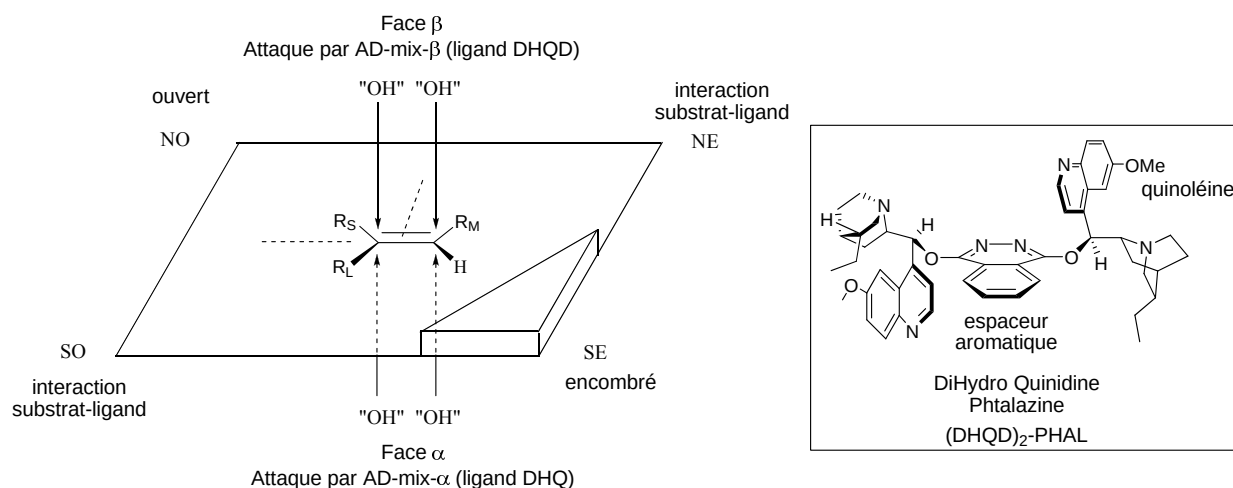


Schéma 104

Le plan de l'oléfine peut être divisé en quadrants dans lesquels seront placés les substituants. Le quadrant nord-ouest, qui n'autorisait dans l'ancien modèle que la présence d'un petit substituant, est en fait très ouvert. Les quadrants sud-ouest et nord-est favorisent les interactions substrat-ligand (substrat-quinoléine pour le sud-ouest, et substrat-quinoléine ou substrat-espaceur pour le nord-est). Enfin, le quadrant sud-est, très encombré stériquement car proche de l'espaceur, n'autorise que la présence d'un hydrogène.

¹⁵⁵ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

¹⁵⁶ Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P. O. *Chirality* **2003**, 15, 360.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

Corey *et al.* se sont beaucoup intéressés à la dihydroxylation asymétrique de Sharpless, puisque que ce sont les premiers à avoir postulé un mécanisme $[3 + 2]$.¹⁵⁷ D'un point de vue mécanistique, ils ont démontré que différents critères sont nécessaires et primordiaux pour l'obtention de diols avec de bons excès énantiomériques (Schéma 105).¹⁵⁸

- ⊢ Le complexe d'osmium ne se lie qu'à un seul cycle quinuclidine.
- ⊢ La conformation préférentielle du complexe ligand-osmium est sous forme de « U ».¹⁵⁹
- ⊢ Ce complexe possède une poche dans laquelle l'oléfine peut venir s'insérer. Cette poche est composée des deux groupements méthoxyquinoléines parallèles et du groupement pyridazine.
- ⊢ Le mode d'addition de l'alcène le plus favorable nécessite une cycloaddition avec un oxygène axial et un oxygène équatorial de l'osmium.
- ⊢ De plus, une conformation *s-cis* de l'alcène permet d'avoir le maximum d'interactions favorables (interactions hydrophobes et π -stacking) entre le substrat et le catalyseur.
- ⊢ Lors de l'insertion de l'alcène dans la poche, il existe peu de degrés de rotation au niveau de l'état de transition, ce qui permet l'accès au produit issu uniquement du complexe osmium-ligand-substrat le plus favorable thermodynamiquement et donc l'obtention d'une très bonne stéréosélectivité.

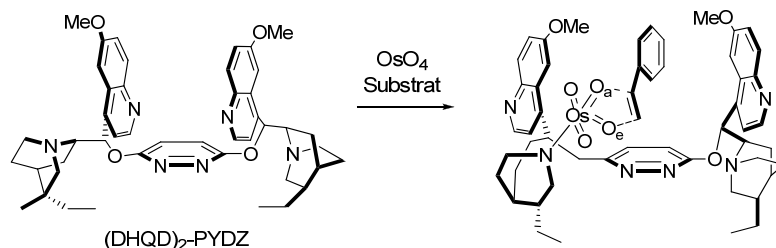


Schéma 105

2. Influence du groupement protecteur et cas des alcools homoallyliques

Lors de la synthèse de l'Ovalicine,¹⁶⁰ un puissant inhibiteur d'angiogénèse, Corey *et al.* ont pu observer que l'énantioselectivité de la réaction de Sharpless impliquant des alcools allyliques de type **215** est dépendante du groupement protecteur de l'alcool (Schéma 106, Tableau 1).¹⁶¹

¹⁵⁷ (a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3828; (b) Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12579.

¹⁵⁸ Ces études ont été réalisées en présence du ligand (DHQD)₂-PYDZ car il est plus simple à cristalliser que le (DHQD)₂-PHAL. L'alcène modèle est le styrène.

¹⁵⁹ Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2861.

¹⁶⁰ (a) Corey, E. J.; Dittami, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 256; (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12109.

¹⁶¹ (a) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10805; (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3481.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

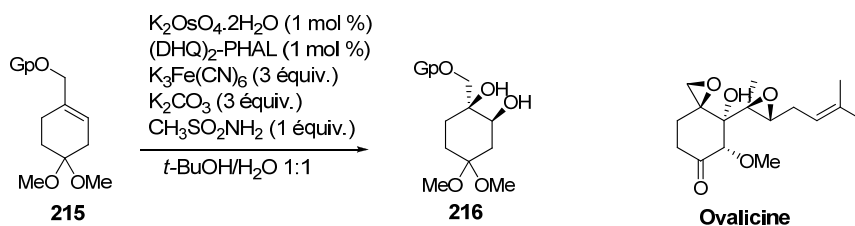


Schéma 106

Entrée	OGp	Excès énantiomérique ^[a]
1	-OH	18 %
2	-OTIPS	13 %
3	-OBn	90 %
4	-OPMBz	99 %

[a] mesuré par chromatographie phase gazeuse

Tableau 1

En effet, les conditions de dihydroxylation de Sharpless,¹⁶² appliquées à l'alcool libre et à l'éther de triisopropylsilyle, ne permettent pas l'obtention préférentielle d'un diastéréoisomère (Entrées 1 et 2, Tableau 1).

En revanche, en présence du groupement benzyle ou *para*-méthoxybenzoate (Entrées 3 et 4, Tableau 1), de bons excès énantiomériques sont obtenus ce qui peut être expliqué par la formation d'un état de transition stabilisé par des interactions de type π -stacking et hydrophobes entre le groupement benzyle ou benzoate et les groupements méthoxyquinoléines. De plus, une conformation *s-cis* du substrat permet de placer le cycle du benzoate dans une orientation spatiale idéale pour obtenir ces interactions favorables.

Par ailleurs, dans le cas de l'ester de *para*-méthoxybenzoate, le complexe est d'autant plus stabilisé que des interactions de van der Waals existent entre la pyridazine, le méthylène et le groupement carboxyle du substrat, ce qui explique le très bon excès énantiomérique observé (Schéma 107).¹⁶³

¹⁶² Selon les conditions classiques de la réaction de dihydroxylation de Sharpless, le rapport complexe d'osmium/ligand est de 1:5 ou 1:2.5. Dans le cas de leur étude, les auteurs ont ici choisi d'augmenter la quantité d'osmium engagée afin de diminuer le temps de réaction et de minimiser la formation du produit secondaire issu de la migration du groupement acyle au niveau des nouveaux groupements hydroxyles formés.

¹⁶³ Dans l'état de transition, le groupement méthoxy a été omis afin de clarifier le schéma.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

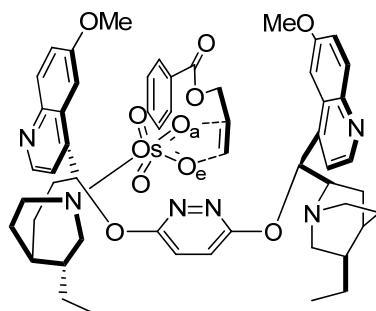


Schéma 107

Corey *et al.* ont ensuite appliqué ce modèle à des éthers et esters d'alcools homoallyliques (formation de **218** à partir de **217**) (Schéma 108, Tableau 2).

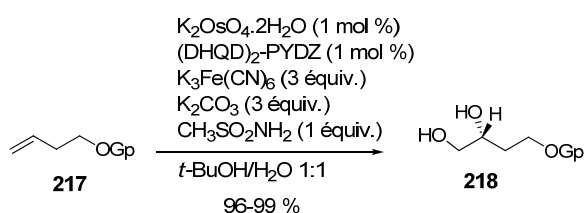


Schéma 108

Entrée	OGp	Excès énantiomérique ^[a]
1	-OTIPS	16 %
2	-OPMBz	40 %
3	-OBn	52 %
4	-OPMP	91 %

[a] mesuré par chromatographie phase gazeuse

Tableau 2

Une première étude sur des dérivés du butèn-1-ol **217** a permis de démontrer que le meilleur groupement protecteur pour la réaction de dihydroxylation de Sharpless d'alcools homoallyliques est le groupement *para*-méthoxyphényle (Entrée 4, Tableau 2).

L'état de transition proposé dans ce cas est représenté ci-dessous (Schéma 109). Les auteurs expliquent la haute stabilité de ce complexe par des interactions de type π -stacking et hydrophobes entre le groupement méthoxyphényle et le catalyseur.

Par contre, un groupe *para*-méthoxybenzoate (Entrée 2, Tableau 2) induit une faible énantiosélectivité qui peut être expliquée par des interactions électrostatiques défavorables entre la fonction carbonyle de l'ester et les atomes d'azote de la pyridazine.

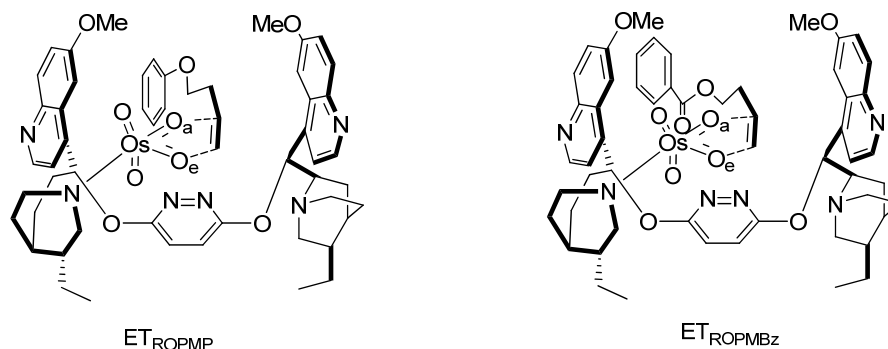


Schéma 109¹⁶³

De plus, dans le cas des éthers de benzyle (Entrée 3, Tableau 2), il existe des interactions stériques défavorables entre le groupement phényle placé, dans la conformation *s-cis* préférentielle du substrat, dans un plan perpendiculaire à l'oléfine selon des études de modélisation MM2.

Ainsi, le seul groupement protecteur permettant de réaliser une réaction de dihydroxylation hautement énantiosélective dans les conditions de dihydroxylation de Sharpless sur un alcool homoallylique est le groupement *para*-méthoxyphényle.

B. Travaux personnels : application à la synthèse du diol C6-C9

L'alcool homoallylique **149** a été protégé sous forme d'éther de *para*-méthoxyphényle **219** suivant une réaction de Mitsunobu,¹⁶⁴ puis engagé dans la réaction de dihydroxylation en présence d'AD-mix- β . Le diol asymétrique **220** a été obtenu avec un très bon excès énantiomérique supérieur à 95 % (Schéma 110).¹⁶⁵

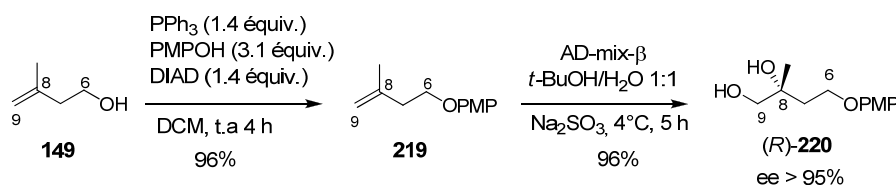


Schéma 110

Afin de préparer l'aldéhyde **212**, le diol (*R*)-**220** a été protégé sous forme d'acétal (*R*)-**221** puis soumis aux conditions de la réaction de clivage de l'éther de *para*-méthoxyphényle, en présence de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) (Schéma 111).

¹⁶⁴ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

¹⁶⁵ La pureté énantiomérique a été prouvée par analyses RMN de l'ester de Mosher correspondant : Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

Bien que cette réaction ait été décrite dans la littérature, sur l'énantiomère de ce substrat,¹⁶⁶ et malgré de nombreuses conditions testées, nous n'avons pu isoler l'alcool (*R*)-**222** avec des rendements satisfaisants mais surtout reproductibles (Tableau 3).

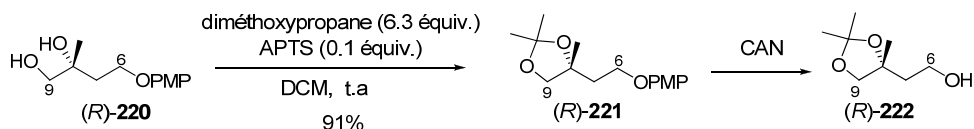


Schéma 111

Le temps de réaction, le solvant et les conditions d'addition de l'oxydant ont été modifiés mais sans succès. Afin de travailler en milieu neutre, des tampons (Entrées 4 et 5, Tableau 3) ont été utilisés, mais cela n'a pas permis d'augmenter significativement les rendements et la reproductibilité de la réaction. Etant donné ces résultats, nous avons également tenté une déprotection dans les conditions de Birch¹⁶⁷ (Entrée 6, Tableau 3), mais seul le produit de départ (*R*)-**221** est récupéré.

Entrée	Conditions	Solvant	Solution tampon	Concentration	Rendement en (<i>S</i>)- 222
1	CAN (2 équiv.) 7 min à 0°C	MeCN/H ₂ O 1:1		0.12 M	31 %
2	CAN (2 équiv.) 1 min à 0°C	MeCN/H ₂ O 1:1		0.12 M	5 à 67 % ¹⁶⁸
3	CAN (2 équiv.) 2 min à 0°C	MeOH		0.10 M	50 %
4	CAN (2 équiv.) 7 min à 0°C	MeCN/H ₂ O 1:1	Tampon ¹⁶⁹ pH = 7	0.12 M	44 %
5	CAN (2.6 équiv.) 15 min à 0°C	MeCN/H ₂ O 4:1	NaHCO ₃ ¹⁷⁰ (8 équiv.)	0.06 M	48 %
6	Lithium (24 équiv.) NH ₃ , 4.5 h à -78°C	THF		0.25 M	0 %

Tableau 3

¹⁶⁶ Tietze, L. F.; Görlitzer, J. *Synthesis* **1998**, 873.

¹⁶⁷ Her, L.; Byun, H.-S.; Smit, J.; Wilschut, J.; Bittman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 3897.

¹⁶⁸ Un rendement de 67 % a été obtenu sur une quantité de 1 mmol, mais sur une échelle de 4 mmol d'éther, le rendement n'est plus que de 5 %.

¹⁶⁹ Tampon pH = 7 : dihydrogénophosphate de potassium / hydrogénophosphate di-sodique ; Rodeschini, V.; Van de Weghe, P.; Tarnus, C.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6691.

¹⁷⁰ Floreancing, P. E.; Swalley, S. E.; Trauger, J. W.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6342.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

Comme indiqué précédemment, seule la protection de l'alcool homoallylique sous forme d'éther de *para*-méthoxyphényle **219** induit une dihydroxylation hautement énantiosélective ; cependant cet éther n'a pu être clivé par le CAN dans des conditions classiques. C'est pourquoi une alternative a été envisagée pour la création du centre asymétrique en C8.

Cependant, en parallèle, nous avons mis au point une méthode efficace de coupure d'éthers de *para*-méthoxyphényle par oxydation anodique. Ce travail sera détaillé à la fin de ce chapitre et n'a pas été appliqué à la synthèse du FR225654 **1** du fait du temps nécessaire à son optimisation et du succès de la nouvelle voie de synthèse que nous allons maintenant présenter.

Une voie alternative à la réaction de dihydroxylation a alors été mise en œuvre. Le centre stéréogène C8 sera généré via la formation de l'époxyde énantiomériquement enrichi (*R*)-**223**. Le couplage avec le fragment **145** (C10-C11) ne sera plus réalisé par couplage de Stille mais par réaction d'ouverture d'époxyde.

Comme précédemment envisagé, la méthylcétone (*S*)-**224**, précurseur du triflate vinylique (*S*)-**225**, sera synthétisée par une suite d'aménagements fonctionnels (oxydation, méthylation, oxydation) (Schéma 112).

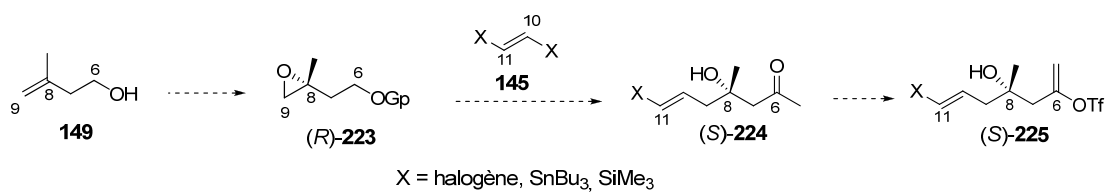


Schéma 112

IV. Synthèse de l'époxyde C6-C9 : résolution cinétique de Jacobsen

A. Rappels bibliographiques

La préparation de l'époxyde (*R*)-**223** énantiomériquement enrichi (ee : 97 %) a été décrite dans la littérature par Jacobsen.¹⁷¹ Celui-ci est formé par résolution cinétique de l'époxyde racémique (+/-)-**223** en présence du complexe métallique (*R,R*)-Salen-Cr(III)Cl **227** (avec formation de l'alcool (*S*)-**226**) (Schéma 113).

¹⁷¹ (a) Lebel, H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9624; (b) Lebel, H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7303; (c) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421; (d) Kemper, S.; Hrobàrik, P.; Kaupp, M.; Schlörér, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4172.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

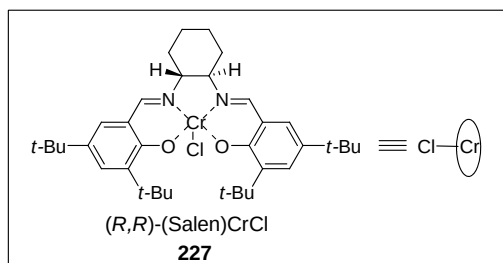
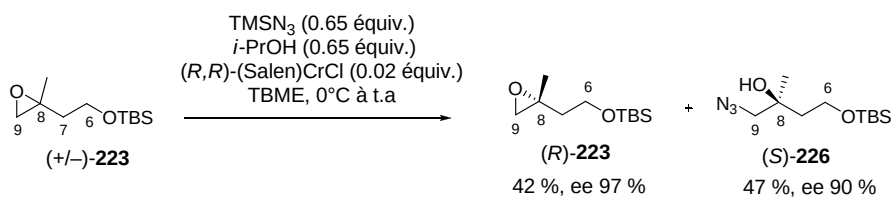


Schéma 113

Le mécanisme¹⁷² de la réaction de résolution cinétique implique l'activation à la fois de l'époxyde mais aussi de l'azoture.

La première étape de cette résolution cinétique consiste, tout d'abord, en la préparation *in situ* du catalyseur actif **228** à partir du précatalyseur **227** en présence d'acide azothydrique (issu de la réaction *in situ* entre l'isopropanol et l'azoture de triméthylsilane).

Lors de l'étape limitante du cycle catalytique, il y a transitoirement intervention de deux unités **228** pour former un complexe bimétallique **229**, jouant à la fois le rôle d'acide de Lewis pour activer l'époxyde et de donneur d'azoture. Un transfert d'azoture vers le complexe cationique **230** permet de régénérer une molécule de catalyseur actif **228**. Finalement, une hydrolyse par l'acide azothydrique conduit à la formation de l'alcool **226** attendu et d'un complexe catalytique **228** (Schéma 114).

¹⁷² (a) Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897; (b) Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924.

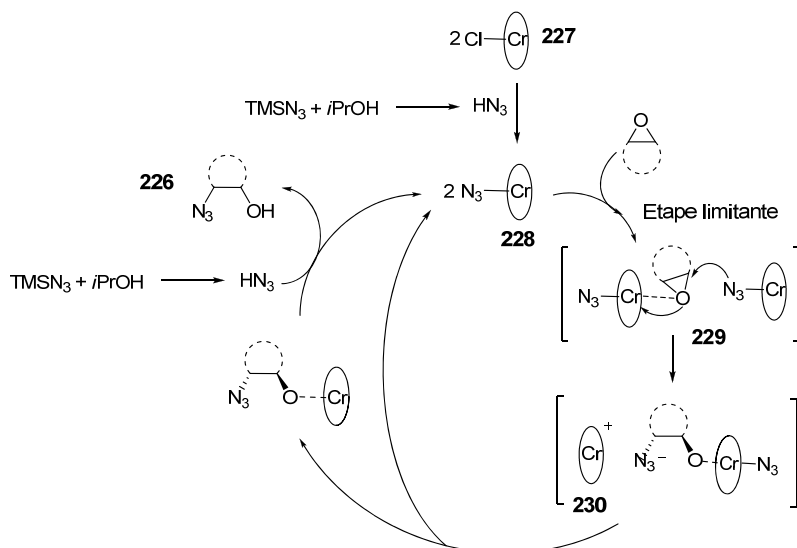


Schéma 114

L'énantiosélectivité de la réaction est principalement régie par des interactions stériques. Lors de l'étape limitante, les catalyseurs se placent selon un alignement « tête à queue ». Dans le cas du ligand (*R,R*)-Salen, l'attaque du complexe nucléophile sur le complexe portant l'époxyde (*R*) est stériquement favorisée par rapport à celle sur le complexe portant l'époxyde énantiomère. Cette deuxième approche est en effet rendue difficile en raison d'un encombrement au niveau du site dégagé de l'oxirane (*S*). Ainsi, seule la réaction d'ouverture sur l'époxyde (*R*), schématisée dans l'état de transition 229, est réalisée. (Schéma 115).¹⁷³

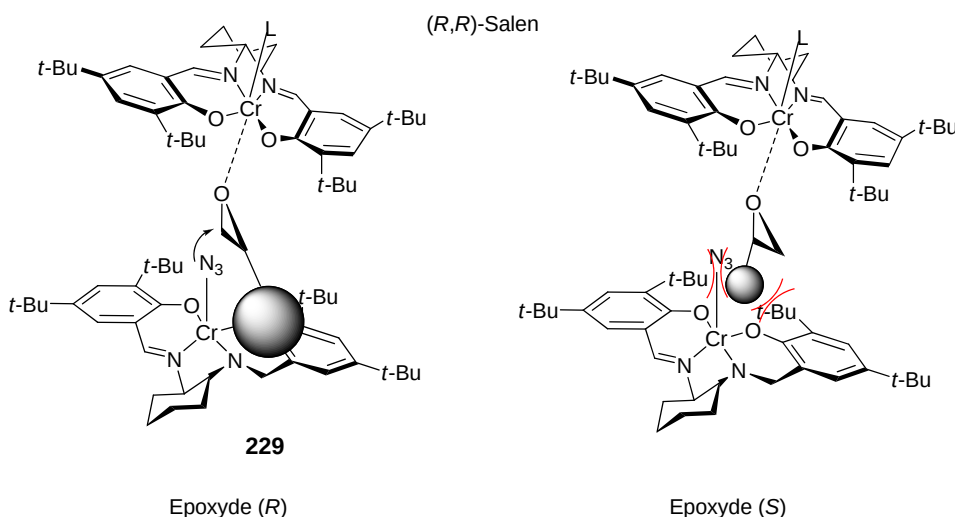


Schéma 115

¹⁷³ En raison des règles de priorité de Cahn, Ingold et Prelog, l'époxyde (*R*) de l'état de transition correspond à l'époxyde (*S*) de la synthèse du FR225654.

B. Travaux personnels

Le catalyseur **227** est préparé à partir du complexe (R,R) -(-)- N,N' -bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexanediamine commercial **231** ((R,R) -Salen) par réaction avec du dichlorure de chrome (Schéma 116).

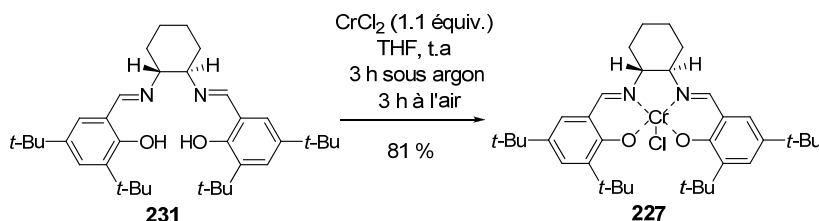


Schéma 116

Après protection et époxydation par l'acide *meta*-chloroperbenzoïque de l'alcool homoallylique **149**, l'époxyde (+/-)-**223** obtenu est engagé dans l'étape de résolution cinétique selon la méthode de Jacobsen en présence du catalyseur **227**. L'époxyde enrichi (R) -**223** a été isolé avec un très bon rendement de 49 % et un excès énantiomérique de 97 % (schéma 117).

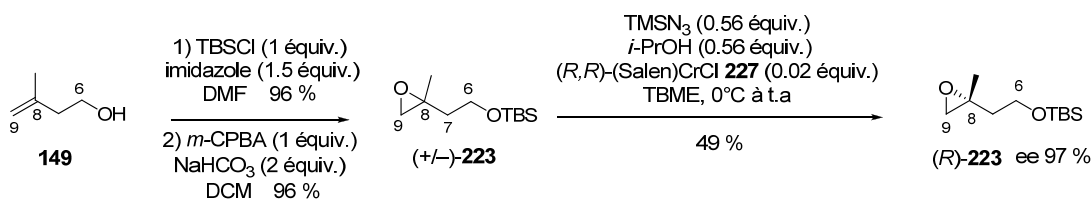


Schéma 117

V. Synthèse du fragment C6-C11 par ouverture de l'époxyde C6-C9

A. Addition d'un cuprate vinylique : synthèse de l'alcool **224**

La réaction d'ouverture d'époxyde a été tout d'abord testée en série racémique sur (+/-)-**223** par réaction avec l'homocuprate d'ordre supérieur préparé à partir du stannylsilyléthylène **145**, selon la méthode d'échange de Lipshutz (Schéma 118).¹⁷⁴

¹⁷⁴ Behling, J. R.; Babiak, K. A.; Ng, J. S.; Campbell, A. L.; Moretti, R.; Koerner, M.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2641.

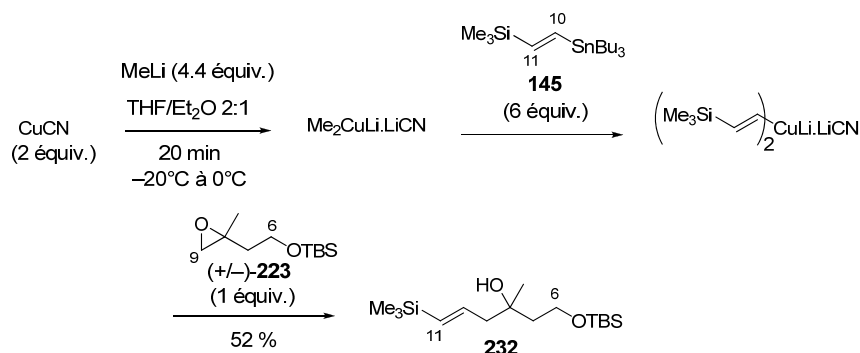


Schéma 118

Plusieurs essais ont été effectués en faisant varier les conditions (temps et température) de l'échange et de l'addition du cuprate. Cependant, le meilleur résultat obtenu (52 % de rendement en produit **232**) n'est que peu satisfaisant, c'est pourquoi une alternative pour l'ouverture d'époxyde s'est avérée nécessaire.

B. Addition d'un acétylure : synthèse de l'alcool **233**

L'accès à l'alcool homoallylique **236** peut également être envisagé par l'action d'un acétylure métallique sur l'époxyde **(R)-223** suivie d'une étape de réduction de la triple liaison. Cette dernière étape sera effectuée sur le composé **235** après un couplage de type Sonogashira entre le fragment **234** (C11-C17) sous forme d'iodure vinylique et l'alcool homopropargylique **(R)-233**. Enfin, la méthylcétone **237** sera préparée comme précédemment décrit (Schéma 119).

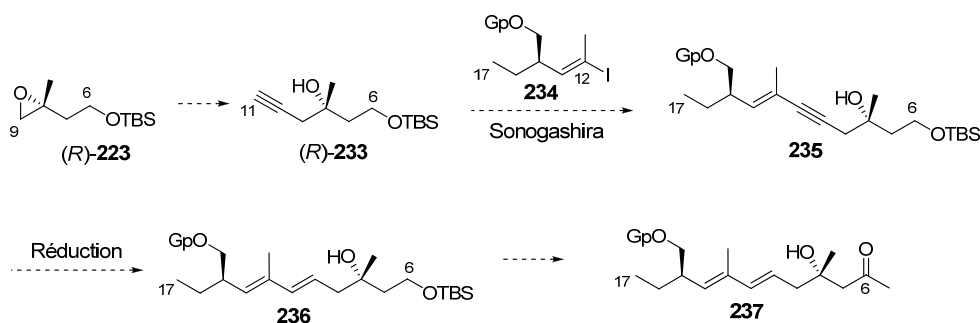


Schéma 119

Nous avons tout d'abord travaillé en présence du complexe acétylure de lithium-éthylène diamine **238** sans acide de Lewis selon le protocole de Chamberlin.¹⁷⁵ Si l'ouverture de l'époxyde racémique **(+/-)-223** a bien lieu, les produits isolés correspondent à une déprotection de l'alcool primaire avec migration du groupe TBS sur la triple liaison (formation du diol **(+/-)-240**, transposition de type rétro-Brook¹⁷⁶) ou non (formation du diol **(+/-)-239**) (Schéma 120). Une mise au point des conditions de la réaction (nombre

¹⁷⁵ L'utilisation de ce complexe nous permet d'éviter une étape de déprotection ultérieure de la triple liaison : Chamberlin, A. R.; Dezube, M.; Reich, S. H.; Sall, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6247.

¹⁷⁶ A notre connaissance, aucun réarrangement de type [1,7]-rétro-Brook n'a été reporté dans la littérature : (a) Moser, W. H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2065; (b) Jung, E. J.; Nichols, C. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9065.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

d'équivalents de complexe engagé dans la réaction, temps de réaction) n'a pas permis de diminuer la formation du produit secondaire (+/-)-**240**, ni d'augmenter le rendement en diol (+/-)-**239** (Tableau 4).

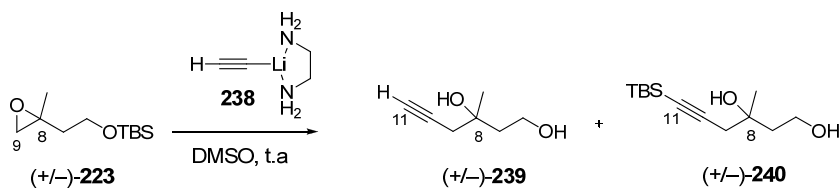


Schéma 120

Entrée	Conditions	(+/-)-239	((+/-)-240
1	Complexe 238 (11 équiv.), 12 h	47 %	23 %
2	Complexe 238 (5 équiv.), 24 h	55 %	15 %
3	Complexe 238 (3.3 équiv.), 12 h	44 %	26 %
4	Complexe 238 (1.1 équiv.), 12 h	0 %	0 %

Tableau 4

Ces résultats nous ont conduits à considérer l'utilisation de l'acétylure de triméthylsilyle **241** comme agent d'ouverture d'époxyde en présence d'un acide de Lewis.

La méthode la plus couramment utilisée à ce jour a été développée par Yamaguchi et Hirao¹⁷⁷ qui utilisent un acétylure de lithium en présence du complexe trifluorure de bore-éther diéthylique (BF₃.OEt₂). Les rendements ainsi que la régiosélectivité de l'addition sont souvent très bons.

Selon leur procédé, l'acétylure de lithium et le complexe BF₃.OEt₂ sont utilisés en excès par rapport à l'époxyde pour fournir les alcools homopropargyliques correspondants avec des rendements compris généralement entre 75 et 80 %.

Récemment, Evans *et al.*¹⁷⁸ ont mis au point une amélioration de cette méthode en substituant le complexe BF₃.OEt₂ par le complexe trifluorure de bore-tétrahydrofurane (BF₃.THF) également commercial. De meilleurs rendements en alcool homopropargylique sont observés (de l'ordre de 90 %), cette amélioration serait due à une plus grande stabilité du complexe BF₃.THF par rapport au complexe BF₃.OEt₂.

Il est à noter que dans les deux cas, l'acide de Lewis est additionné à l'acétylure de lithium **241** avant l'ajout de l'époxyde.

L'influence de l'acide de Lewis ainsi que son ordre d'addition par rapport à l'époxyde ont été étudiés (Tableau 5). Dans notre cas, la nature de l'acide de Lewis ne semble pas être un facteur

¹⁷⁷ Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391.

¹⁷⁸ Evans, A. B.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6947.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

déterminant. Par contre, il a été montré qu'une addition immédiate de ce dernier après l'époxyde conduit à l'obtention de (S)-**242** avec de meilleurs rendements (Entrées 3 et 4, Tableau 5, Schéma 121).

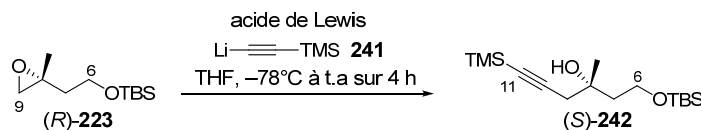


Schéma 121

Entrée	Conditions	Ordre d'addition	(S)-242
1	BF ₃ .OEt ₂ (2.5 équiv.) 241 (2.5 équiv.)	Ajout de (R)-223 10 min après BF ₃ . OEt ₂	66 %
2	BF ₃ .THF (1 équiv.) 241 (1.3 équiv.)	Ajout de (R)-223 10 min après BF ₃ .THF	65 %
3	BF ₃ .OEt ₂ (2.5 équiv.) 241 (2.0 équiv.)	Ajout de BF ₃ .OEt ₂ immédiatement après (R)-223	95 %
4	BF ₃ .THF (2.1 équiv.) 241 (2.1 équiv.)	Ajout de BF ₃ .THF immédiatement après (R)-223	85 %

Tableau 5

Nous avons alors choisi de travailler avec le complexe BF₃.OEt₂ et la réaction d'ouverture d'époxyde a conduit à l'alcool homoallylique (S)-**242** avec un très bon rendement de 95 % (Entrée 3, Tableau 5).

C. Synthèse de la méthylcétone C6-C11

A ce stade, nous avons voulu vérifier la faisabilité de la formation de la méthylcétone C6-C11 (S)-**246** (Schéma 122).

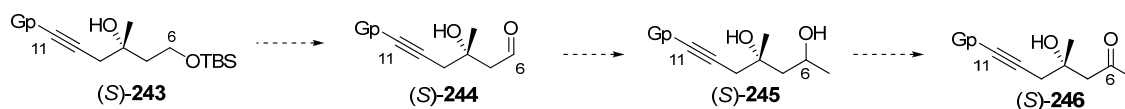


Schéma 122

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

La première étape consiste à synthétiser l'aldéhyde (S)-**244**. Pour cela, une mise au point des conditions d'oxydation des diols (S)-**239** (alcyne terminal) et (S)-**250** (alcyne protégé) était nécessaire (Schéma 123, Tableau 6).¹⁷⁹

Seule la réaction dans les conditions de Swern (Entrées 3 et 4, Tableau 6), effectuée sur les composés de type éther de triéthylsilyl¹⁸⁰ ((S)-**248** et (S)-**251**) a permis un accès reproductible à l'aldéhyde correspondant ((S)-**249** et (S)-**253** respectivement).

Les autres conditions d'oxydation (Entrées 1, 2, 5 et 6, Tableau 6) n'ont pas conduit à de bons rendements (formation de produits secondaires issus de la déshydratation de l'alcool tertiaire).

Cependant, quelle que soit la méthode d'oxydation utilisée, des problèmes de stabilité de l'aldéhyde ont été observés.¹⁸¹

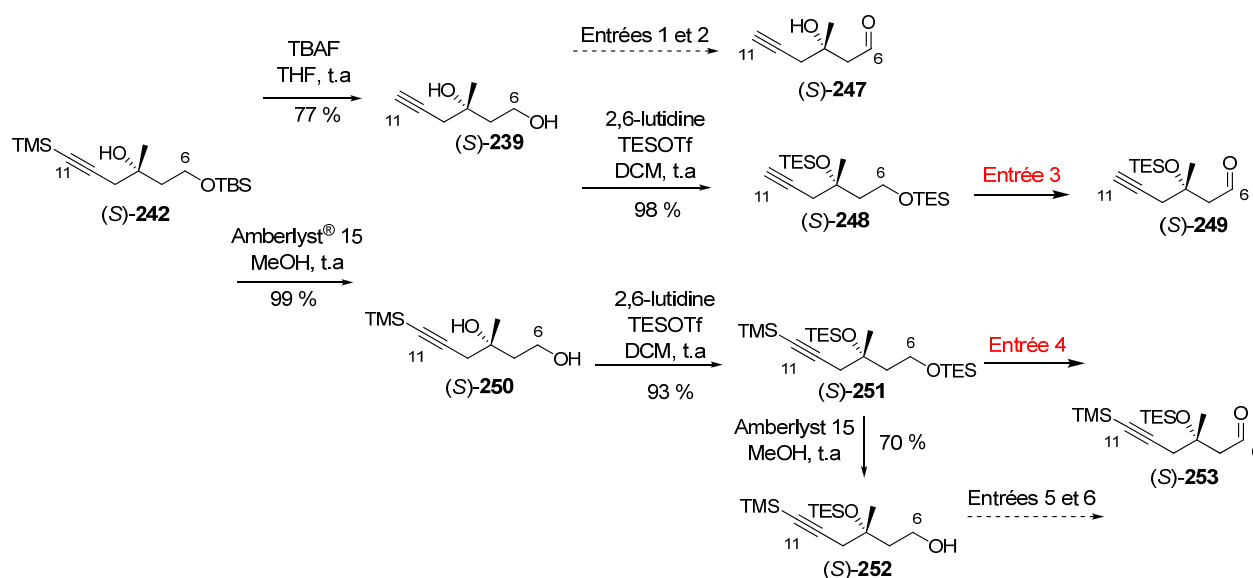


Schéma 123

¹⁷⁹ Dans l'optique de réaliser le couplage avec le fragment **C12-C17** selon une réaction de Sonogashira, une déprotection de la triple liaison semblait nécessaire. Celle-ci pouvant être effectuée avant ou après l'oxydation de l'alcool en C6, les deux composés (S)-**239** et (S)-**250** ont alors été testés.

¹⁸⁰ Pour l'oxydation de Swern sur des éthers trialkylsilylés voir : (a) Afonso, C. M.; Barros, M. T.; Maycock, C. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 1221; (b) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5161; (c) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J.; Lee, T. H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 25.

¹⁸¹ La purification par chromatographie sur gel de silice ne peut être réalisée que sur des quantités inférieures à 4 mmol, sinon cela entraîne la dégradation de la molécule. A plus grande échelle, les impuretés de type chlorhydrate de triéthylamine et triéthysanol sont éliminées par précipitation dans l'éther diéthylique et distillation sous pression réduite respectivement.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

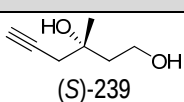
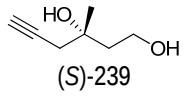
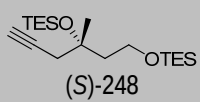
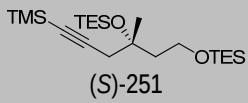
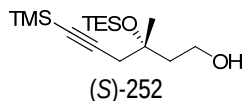
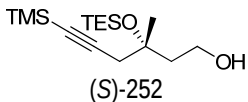
Entrée	Composé	Conditions	Rendement
1	 (S)-239	TEMPO (0.15 équiv.) BAIB (1.2 équiv.) DCM ¹⁸²	(S)-247 32 %
2	 (S)-239	Swern : DMSO (4.4 équiv.) COCl ₂ (2.3 équiv.) Et ₃ N (10 équiv.) DCM	(S)-247 13 %
3	 (S)-248	Swern : DMSO (10 équiv.) COCl ₂ (5 équiv.) Et ₃ N (18 équiv.) DCM	(S)-249 76 %
4	 (S)-251	Swern : DMSO (10 équiv.) COCl ₂ (5 équiv.) Et ₃ N (18 équiv.) DCM	(S)-253 92 %
5	 (S)-252	TEMPO (0.15 équiv.) BAIB (1.2 équiv.) DCM	(S)-253 0 %
6	 (S)-252	IBX (2.2 équiv.) ¹⁸³ DMSO	(S)-253 61 %

Tableau 6

L'aldéhyde (S)-253 a ensuite été engagé dans une séquence méthylation-oxydation pour accéder à la méthylcétone (S)-254 attendue avec un bon rendement de 63 % pour deux étapes.

Le triflate vinylique (S)-255 nécessaire pour un couplage ultérieur avec le fragment C1-C5 a été synthétisé en présence d'une base et du réactif de McMurry¹⁸⁴ avec un rendement de 64 % (Schéma 124).

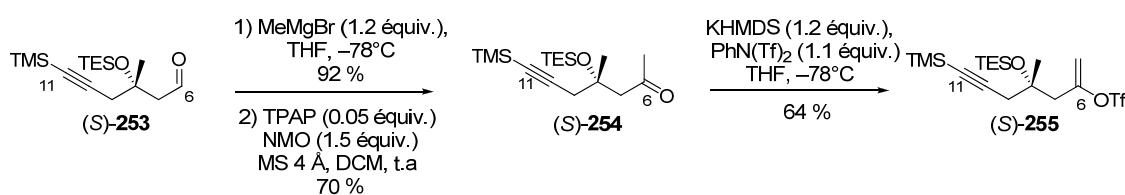


Schéma 124

¹⁸² TEMPO : radical tétraméthylpipéridin-1-oxyl, BAIB : bis(acétoxy)iodobenzène (a) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974; (b) Hansen, T. M.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 57.

¹⁸³ IBX : acide o-iodoxybenzoïque. (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019; (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272.

¹⁸⁴ (a) McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979; (b) Meinwald, J.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6693.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

La méthylcétone (S)-**254** (C6-C11) a donc été préparée avec succès en neuf étapes à partir de l'alcool homoallylique **149** avec un rendement total de 16 %.

VI. Synthèse du diène C6-C15

A. Couplage de type Sonogashira

Un couplage de type Sonogashira¹⁸⁵ a été envisagé pour former la liaison **C11-C12**. Cette étape a été mise au point entre le fragment **C12-C15** sans la chaîne éthyle sous forme d'iodure vinylique **256** et le fragment **257** (C6-C11) (Schéma 125).

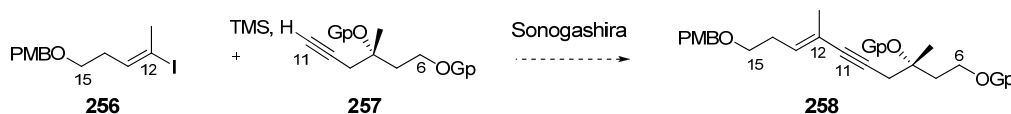


Schéma 125

Le fragment modèle **256** a été préparé en deux étapes à partir de l'alcool homoallylique **210** synthétisé précédemment, après protection¹⁸⁶ de l'alcool (formation de **259**) et échange étain/iode (Schéma 126).

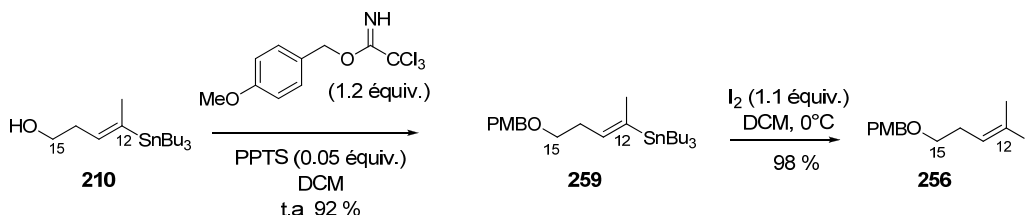


Schéma 126

Le couplage a tout d'abord été testé dans les conditions classiques en présence de l'alcyne vrai (S)-**248**.¹⁸⁷ Le produit de couplage **260** est isolé avec un bon rendement de 68 % (Schéma 127).

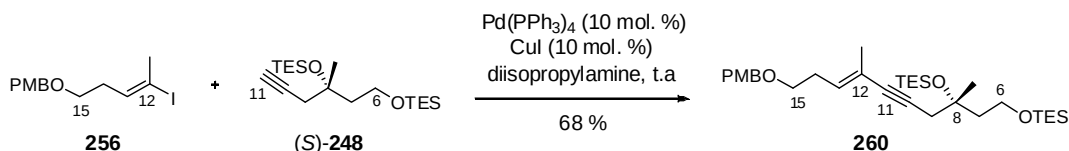


Schéma 17

Nous nous sommes ensuite intéressés à la méthode développée par Mori *et al.* qui réalisent un couplage organométallique direct entre un alkynylsilane et un halogénure vinylique. Par comparaison avec les conditions classiques de la réaction de Sonogashira, la présence d'une base aminée souvent difficile à

¹⁸⁵ Chinchilla, R.; Najear, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.

¹⁸⁶ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139.

¹⁸⁷ Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Nakano, M.; Mori, H.; Katsamura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7949.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

éliminer lors de la purification, n'est plus nécessaire.¹⁸⁸ Par ailleurs, cette méthode nous permet de travailler directement avec l'acétylénique silylé (S)-**242** issu de l'ouverture d'époxyde. L'ényne **261** est ainsi formé avec un bon rendement de 84 % (Schéma 128).

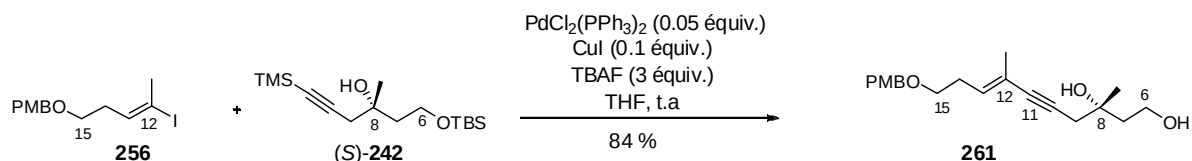


Schéma 128

B. Réduction stéréosélective du motif ényne

Afin d'obtenir le diène de configuration (*E,E*) **262**, l'ényne **261** a été engagé dans une réaction de réduction par réaction avec LiAlH₄(OCH₃).¹⁸⁹ Une gestion totale de la géométrie du diène a pu être obtenue grâce au rôle stéréodirecteur de l'alcool homopropargylique libre en C8 (Schéma 129).

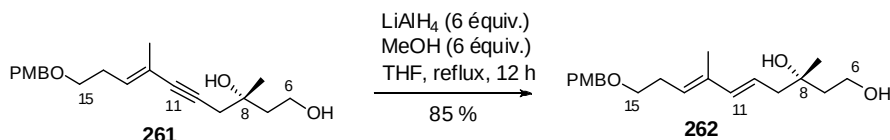


Schéma 129

C. Synthèse de la méthylcétone

La synthèse de la méthylcétone **265** a été réalisée selon la même séquence réactionnelle que précédemment à partir du composé **262**. Dans ce cas, les deux réactions d'oxydation ont pu être effectuées en utilisant le système TEMPO/BAIB avec formation successive de l'aldéhyde **263** et de la cétone **265** (Schéma 130).

¹⁸⁸ (a) Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2935; (b) Mori, A.; Shimada, T.; Kondo, T.; Sekiguchi, A. *Synlett* **2001**, 649.

¹⁸⁹ (a) Khrimyan, A. P.; Garibyan, O. A.; Makaryan, G. M.; Panosyan, G. A.; Badanyan, S. O. *Zh. Org. Khim.* **1992**, 28, 1148; (b) Grant, B.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 968; (c) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4626.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

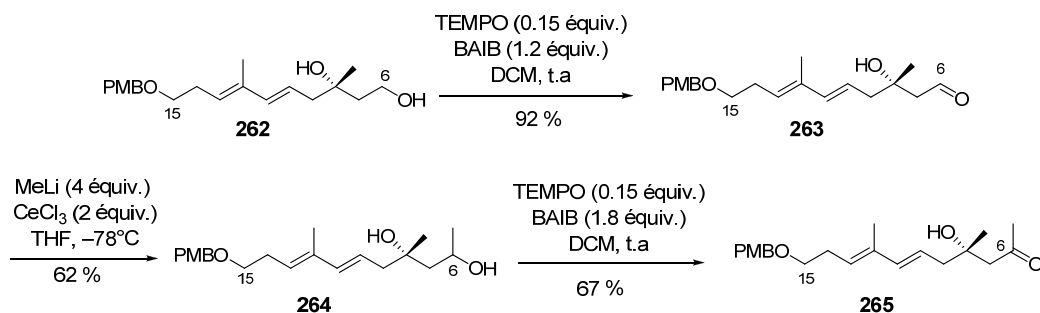


Schéma 130

Cette voie de synthèse permet donc un accès efficace, en cinq étapes à partir des précurseurs de couplage **256** (C12-C15) et (*S*)-**242** (C6-C11), à la méthylcétone **265** comportant le motif diénique de configuration (*E,E*) et le centre asymétrique en C8 (Schéma 131).

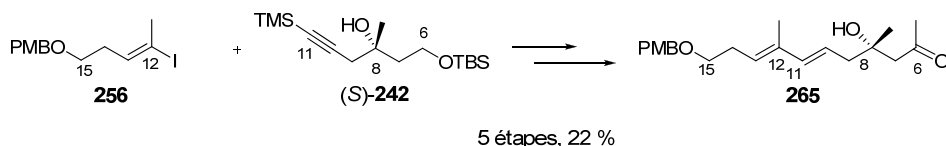


Schéma 131

VII. Bilan sur la synthèse du fragment C6-C17

Le fragment **143** (C12-C17) a été synthétisé en six étapes à partir du chlorure de butanoyle **199** avec un rendement de 23 %. Le centre stéréogène en C14 a pu être contrôlé par alkylation selon Evans et l'alcène de configuration (*E*) **C12-C13** a été mis en place par transposition dyotrope de Kocienski (Schéma 132).

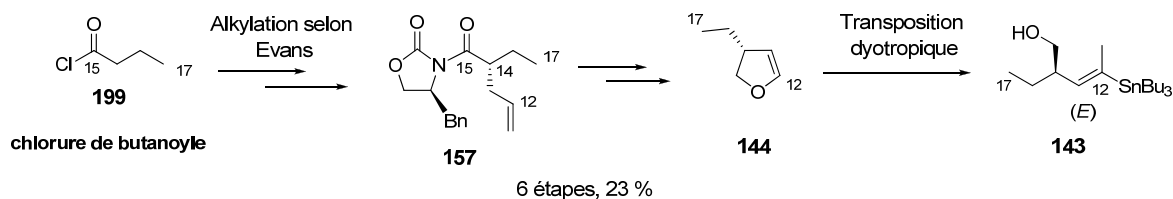


Schéma 132

La synthèse du fragment **266** (C6-C11) avait été initialement envisagée par réaction de dihydroxylation de Sharpless puis couplage de type Stille avec le vinylstannane **145**. En raison du problème de clivage d'un groupement protecteur indispensable, une voie alternative a été développée (Schéma 133).

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

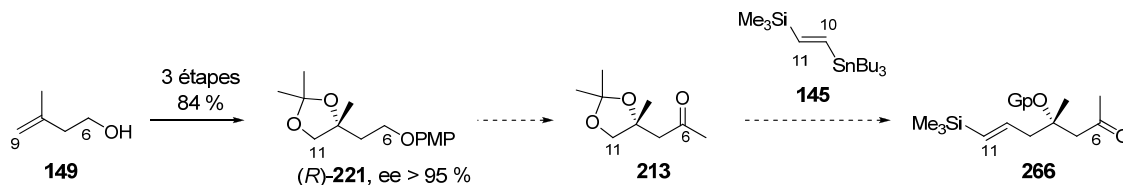


Schéma 133

Cette nouvelle stratégie a permis la synthèse du fragment **C6-C11** souhaité, en dix étapes à partir de l'alcool homoallylique **149** avec un rendement de 15 %. L'étape-clé consiste en la formation de l'époxyde énantiomériquement enrichi **(R)-223**, par résolution cinétique selon Jacobsen, pour créer le centre quaternaire asymétrique en C8 (Schéma 134).

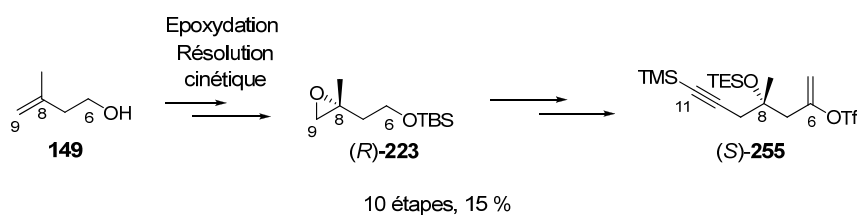


Schéma 134

Un couplage organométallique de type Sonogashira entre le fragment **256** (C12-C15) modèle et l'alcyne **(S)-242** (C6-C11) suivi d'une réaction d'hydroalumination a permis la formation du diène **265** (C6-C15) en cinq étapes avec un rendement de 22 % (Schéma 135).

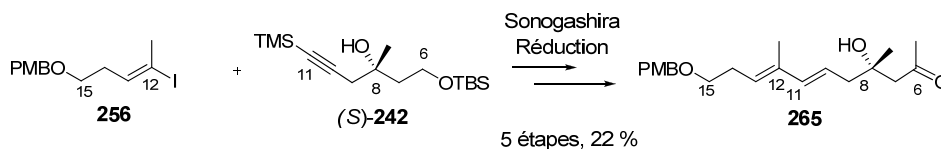


Schéma 135

Ainsi, toutes les étapes conduisant au fragment **C6-C17**, comportant un motif diénique (*E,E*) et deux centres asymétriques en C8 et en C14, ont été validées.

VIII. Clivage d'éthers de *para*-méthoxyphényle par oxydation anodique

A. *Rappels bibliographiques*

Comme indiqué dans le paragraphe III.3, la méthode la plus utilisée pour cliver un éther de *para*-méthoxyphényle (**267**) consiste à utiliser le nitrate de cérium et d'ammonium¹⁹⁰ afin de régénérer l'alcool correspondant **268** (avec oxydation de l'éther en quinone).¹⁹¹ Toutefois, les rendements étant parfois très faibles, des modifications de la méthode originale ont été développées visant notamment à diminuer le caractère acide de la réaction (NaHCO₃,¹⁷⁰ solution tampon,¹⁶⁹ pyridine¹⁹²) (Schéma 136).

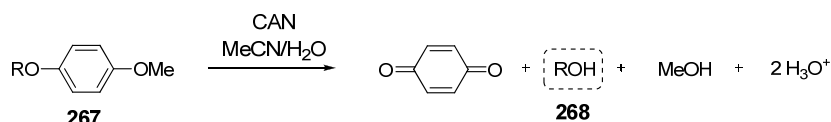


Schéma 136

Le mécanisme de cette réaction fait intervenir un transfert mono-électronique (Schéma 137).

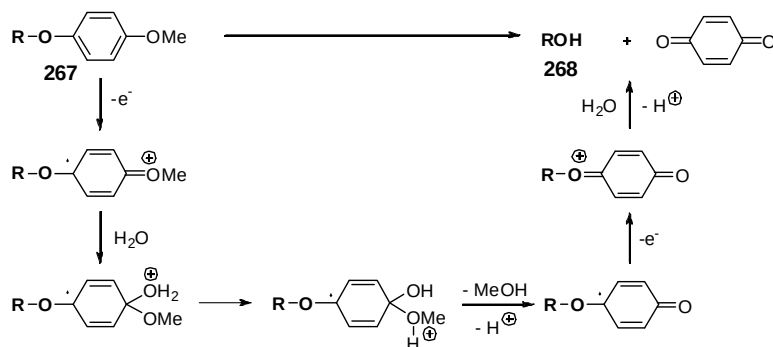


Schéma 137

D'autres méthodes de clivage ont également été reportées dans la littérature mais celles-ci n'ont été le plus souvent que très peu exemplifiées.¹⁹³

¹⁹⁰ (a) Kocienski, P. J. in *Protecting Groups*; Georg Thieme Verlag Stuttgart : New York, 1994; p. 192; (b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M in *Protective Group in Organic Synthesis*; John Wiley: New York, 1991; p. 327; (c) Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862.

¹⁹¹ Jacob, P., III; Callery, P. S.; Shulgin, A. T.; Castagnoli, N., Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3627.

¹⁹² Utilisation de pyridine : Masaki, Y.; Yoshizawa, K.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9321.

¹⁹³ (a) AgO, HNO₃ dans du dioxanne : Sisko, J.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4945; Snyder, C. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 227; (b) Complexe Ag(II) dipicolinate-H₂O dans un mélange MeCN/H₂O/MeOH : Nishida, Y.; Takamori, Y.; Ohru, H.; Ishizuka, I.; Matsuda, K.; Kobayashi, K. *Tetrahedron Lett.*

B. L'électrosynthèse

L'électrochimie organique, c'est-à-dire l'oxydation ou la réduction de substrats organiques par l'intermédiaire d'un circuit électrique et d'une électrode, débute avec la découverte, en 1849, par Kolbe de la réaction de couplage de deux carboxylates (Schéma 138).¹⁹⁴

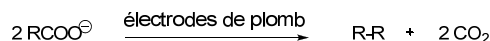


Schéma 138

Avec cette réaction, on réalise qu'une ou des étapes électrochimiques peuvent être insérées dans un schéma de synthèse organique et que la réaction électrochimique peut être un outil au service du chimiste organicien. Dans les années 1900-1940, des étapes électrochimiques sont utilisées industriellement mais elles servent en général à régénérer les réactifs à l'issue d'une étape d'oxydation ou de réduction chimique. Il faut attendre les années 1940-1960 pour que l'électrosynthèse industrielle apparaisse vraiment. L'oxydation anodique des furanes¹⁹⁵ (Schéma 139) ainsi que la fluoration électrochimique de substrats organiques¹⁹⁶ signent l'adoption par les organiciens de l'électrochimie en tant que voie de synthèse.

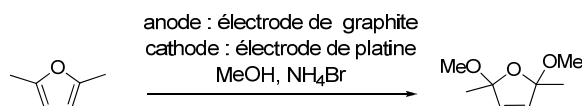


Schéma 139

A notre connaissance, deux méthodes de déprotection d'alcools sous forme d'éther de *para*-méthoxyphényle faisant intervenir une réaction d'oxydation anodique ont été reportées dans la littérature mais présentent, à ce jour, un champ d'application très restreint.

Une première publication,¹⁹⁷ concernant uniquement des éthers diaryliques de type **269**, conduit à la formation de composés diacétaliques de type **270** (Schéma 140).

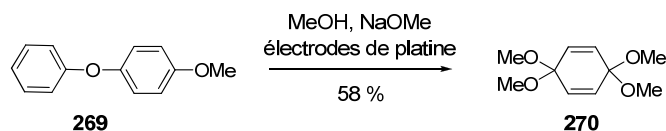


Schéma 140

Le second exemple¹⁹⁸ traite du clivage de l'éther de *para*-méthoxyphényle **271** en position anomérique sur des structures de type pyranose (formation de **272**) (Schéma 141). Outre la réactivité

1999, 40, 2371; (c) Ag₂O /acide 2,6-pyridine dicarboxylique dans un mélange MeCN/H₂O : Stoinova, D. S.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3285.

¹⁹⁴ Kolbe, H. *Ann. Chem.* **1849**, 69, 257.

¹⁹⁵ Kaas, N. C.; Limborg, F.; Glens, K. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 531.

¹⁹⁶ Simons, J. H. *Electrochem. Soc.* **1949**, 95, 47.

¹⁹⁷ Janissek, P. R.; Pardini, V. L.; Viertler, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 576.

¹⁹⁸ Iacobucci, S.; Filippova, N.; D'Alarcao, M. *Carbohydr. Res.* **1995**, 277, 321.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

particulière de ces éthers, les échelles mises en œuvre sont très faibles (0,006 à 0,139 mmol). Cette méthode est donc difficilement applicable en synthèse multi-étapes.

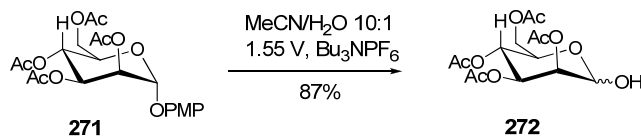


Schéma 141

C'est dans ce contexte, et en se basant sur ces travaux, que nous nous sommes intéressés à la déprotection sélective d'alcools fonctionnalisés protégés par un groupement *para*-méthoxyphényle par voie électrochimique.

C. Mise au point de la méthode et exemplification

Afin de mettre au point les conditions de la réaction,¹⁹⁹ l'éther modèle **274** a été synthétisé par réaction de Mitsunobu à partir du 2-phényléthanol **273** (Schéma 142).

Il est à noter que tous les substrats utilisés dans la suite de cette méthodologie ont été préparés de la même façon à partir de l'alcool correspondant par réaction de Mitsunobu.

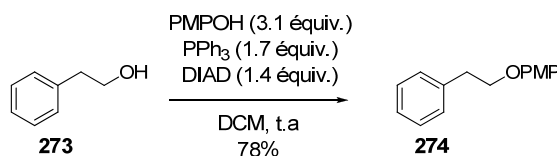


Schéma 142

Une expérience de voltampérométrie cyclique a été réalisée afin de connaître le potentiel d'oxydation du substrat. Un premier saut d'intensité est observé pour une tension comprise entre 1.5 et 1.75 V (Figure 31).

¹⁹⁹ Les expériences ont été réalisées en présence d'électrodes de platine à potentiel fixe. Les compartiments anodique et cathodique sont séparés par un verre fritté. Le sel de fond utilisé est le perchlorate de sodium et le solvant, un mélange acétonitrile-eau. Une électrode au calomel saturée en chlorure de potassium est employée comme électrode de référence.

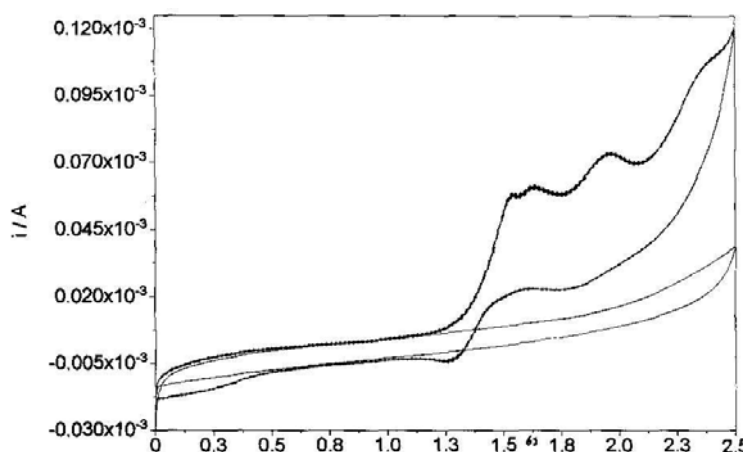


Figure 31

Le premier essai a été réalisé à une concentration de 1.5 mM à un potentiel fixe de 1.55 V par rapport à l'électrode de référence. Le 2-phényléthanol **273** est obtenu avec un rendement de 77 % accompagné de produits secondaires non identifiés (Tableau 7, Entrée 1).

D'autres essais nous ont permis de montrer qu'en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et à un potentiel de 1.7 V, la réaction est plus propre (Tableau 7, Entrée 2). De plus, la concentration du milieu réactionnel a pu être augmentée (de 1,5 mM à 15 mM) sans perte d'efficacité (Schéma 143).

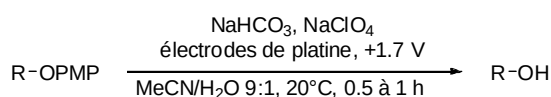
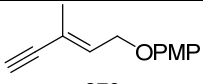
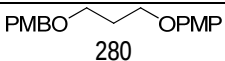
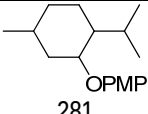


Schéma 143

Entrée	R-OPMP	Oxydation anodique (%) ^{[a],[b]}	CAN (%) ^[b]
1	 274	77 ^[c]	72
2	 274	92	72
3	 275	67	5
4	 276	72	64
5	 (R)-221	78	0-80 ^[d]
6	 277	48	nc
7	 278	79	54

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

8		66	30
9		65 ^[e]	59
10		50	nc

[a] 3.75 mmol de réactif ont été engagés, C = 15 mM [b] rendement en produit isolé [c] E = 1.55 V et C = 1.5 mM [d] non reproductible, cf chapitre III [e] E = 1.4 V ; nc = non connu.

Tableau 7

Les substrats ont ensuite été diversifiés dans le but d'établir la compatibilité de ces conditions avec des molécules sensibles au milieu acide (Tableau 7, Entrées 3, 4, 5 et 6), au milieu basique (Tableau 7, Entrée 7) ou bien encore au milieu oxydant (Tableau 7, Entrées 8 et 9).

De plus, cette méthodologie est particulièrement chimiosélective puisque nous avons pu cliver l'éther de *para*-méthoxyphényle (OPMP) en présence d'un éther de *para*-méthoxybenzyle (OPMB) à condition de diminuer le potentiel d'oxydation à 1,4 V (Tableau 7, Entrée 9). Enfin, les alcools secondaires sont également régénérés dans ces conditions (Tableau 7, Entrée 10).

Afin de réellement démontrer l'avantage de cette réaction par rapport à la méthode classique de déprotection, pratiquement tous les substrats ont été traités parallèlement par du nitrate d'ammonium et de cérium en milieu tamponné par de l'hydrogénocarbonate de sodium (Tableau 7). Il a alors été observé que les rendements issus de l'oxydation anodique sont supérieurs à ceux obtenus par voie chimique.

*Par conséquent, nous avons mis au point une nouvelle méthode de clivage d'éthers de para-méthoxyphényle efficace, sélective, rapide et reproductible, pouvant être effectuée sur des échelles de 0.1 à environ 10 mmol.*²⁰⁰

IX. Conclusion générale

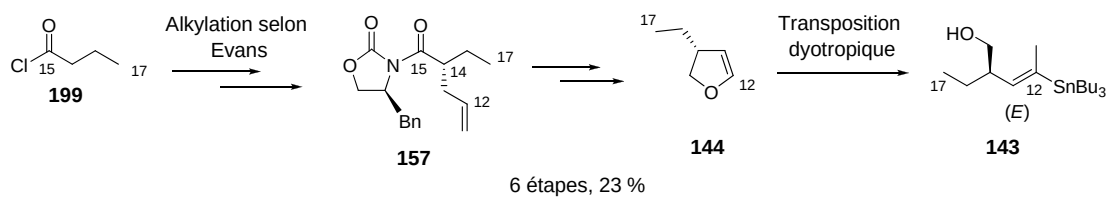
Ce chapitre a comporté deux parties :

- ⊂ l'étude de la synthèse du fragment **C6-C17** avec la validation de toutes les étapes-clés : mise en place des deux centres asymétriques en C8 et C14 et formation du motif diénique (*E,E*) (Schéma 144 et paragraphe VII).

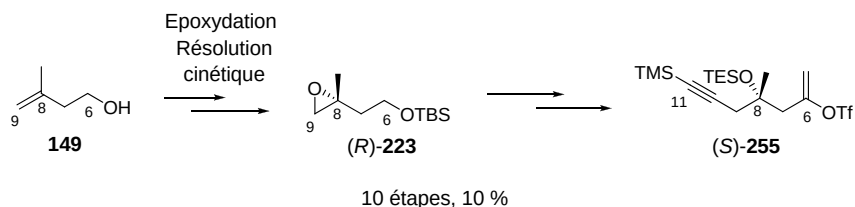
²⁰⁰ Vaxelaire, C.; Souquet, F.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J.; Royer, J. *Eur J. Org. Chem.* **2009**, 19, 3138.

Chapitre 4 : Synthèse du fragment C6-C17

Mise en place du centre asymétrique en C14 et de la double liaison C12-C13 (E)



Création du centre asymétrique en C8



Formation du diène C10-C13 (E,E)

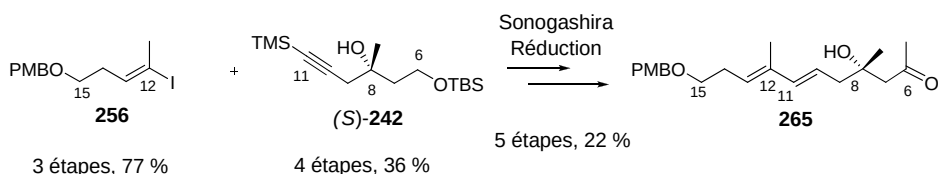


Schéma 144

□ la mise au point d'une méthode orthogonale de clivage d'éthers de *para*-méthoxyphényle par oxydation anodique (Schéma 145).

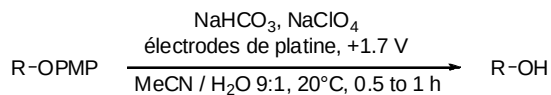


Schéma 145

Le chapitre suivant sera consacré à la synthèse du fragment **C1-C11** avec formation du motif diénone par couplage entre la partie **C1-C5** et la partie **C6-C11** (Schéma 146).

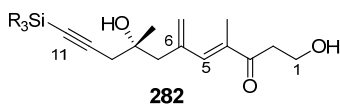


Schéma 146

CHAPITRE 5

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Dans ce chapitre sera présentée l'élaboration du fragment **C1-C11 283** du FR225654 **1**.

La stratégie de synthèse repose sur la préparation du fragment **C1-C5** et la mise en place du motif diène **C4-C6** par couplage avec le fragment **C6-C11**, formé précédemment (Schéma 147).

Pour cela, différentes approches de couplage ont été envisagées :

- ⊂ un couplage organométallique de type Heck entre le triflate vinylique (S)-**255** et l'alcène terminal **150a**,
- ⊂ un couplage organométallique de type Stille entre (S)-**255** et le stannane vinylique **150b**,
- ⊂ une addition nucléophile du métal vinylique **284** sur l'aldéhyde (S)-**253**,
- ⊂ une addition nucléophile de l'alcynure **285** sur l'aldéhyde (S)-**253**, suivie d'une addition 1,4 pour la mise en place du motif vinylique trisubstitué (E) **C4-C5**.

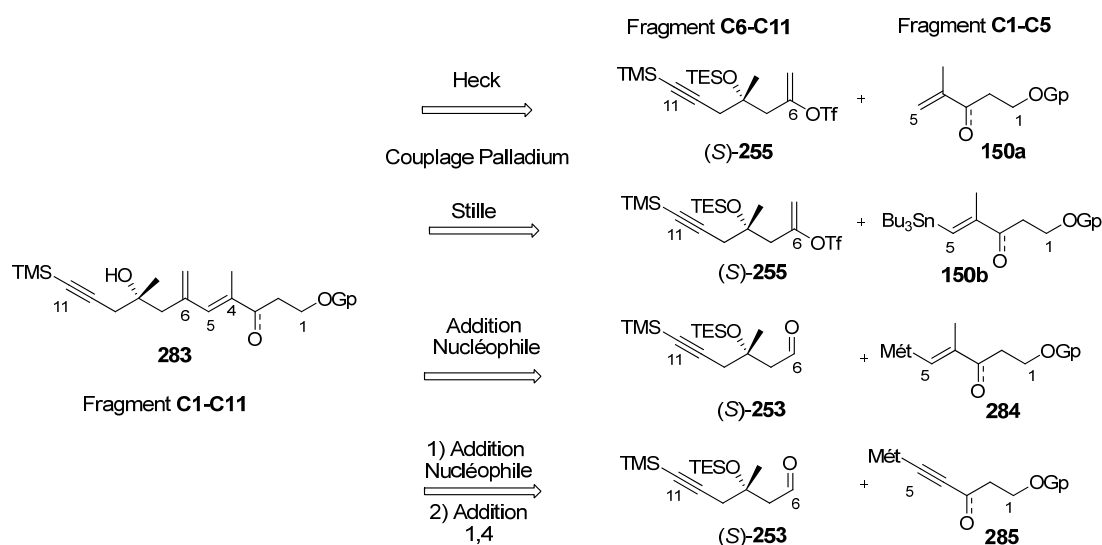


Schéma 147

La synthèse des quatre fragments **C1-C5** pourra être réalisée à partir du même produit de départ, le 1,3-propane-diol **151**. Après monoprotection et oxydation, l'addition sur l'aldéhyde **152**, ainsi formé, d'un métal propénylique ou d'un acétylure permettra d'accéder aux différentes entités **C1-C5** : **150a**, **150b**, **286** et **287** (Schéma 148).

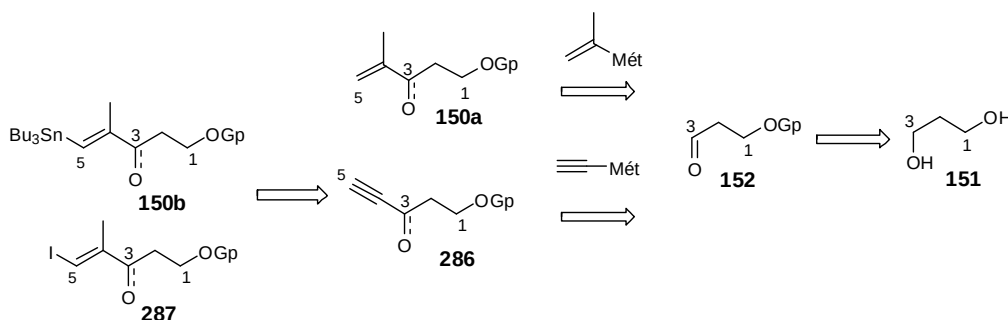


Schéma 148

I. Première voie de synthèse : couplage de type de Heck

A. Synthèse de l'oléfine terminale

L'alcool **288** a été préparé par monoprotection du 1,3-propanediol **151** en présence de chlorure de *tert*-butyldiphénysilyle et de triéthylamine.²⁰¹

L'aldéhyde **289** obtenu par oxydation, en utilisant le système TEMPO/BAIB ou les conditions de Swern, est mis en réaction avec l'organomagnésien issu du 2-bromopropène en présence de trichlorure de cérium²⁰² anhydre. Cette méthode, qui permet de générer un organocérique *in situ*, conduit à l'alcool **290** avec un bon rendement de 79 %.

Enfin, l'énone **291** est formée par oxydation selon les conditions classiques de Swern et a ainsi été synthétisée en quatre étapes avec un rendement total de 51 % (schéma 149).

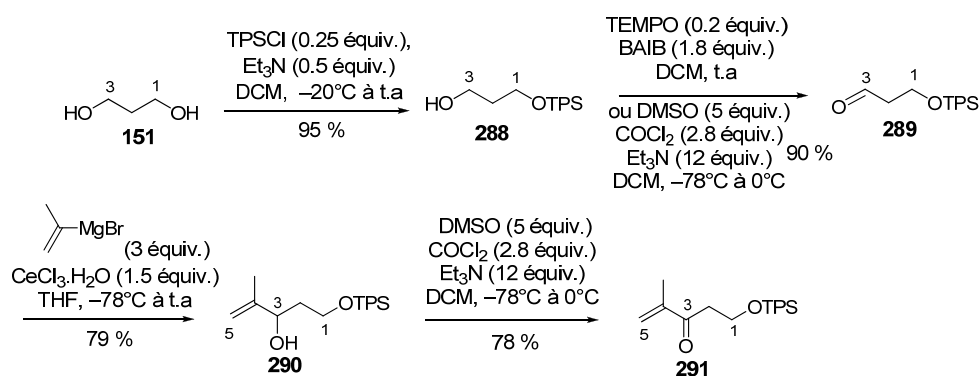


Schéma 149

B. Etude du couplage de type Heck

La réaction de Heck²⁰³ consiste en un couplage sp^2 - sp^2 , entre un halogénure d'aryle ou de vinyle et un alcène, catalysé par un complexe du palladium(0).

Il est à noter, qu'à notre connaissance, aucun exemple bibliographique ne reporte de couplage de type Heck entre un triflate vinylique *gem* disubstitué et une double liaison 1,1'-disubstituée (Schéma 150).

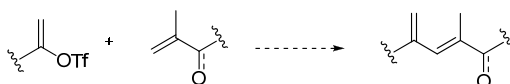


Schéma 150

²⁰¹ La protection par ce groupement silylé a été choisie pour sa stabilité *vis-à-vis* de l'addition du magnésien. En effet, lorsque l'alcool est protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthysilyle, on observe la formation de produit issu du clivage du OTBS.

²⁰² En absence de CeCl₃, les rendements sont plus faibles (50 %). Nemoto, H.; Shiraki, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1347.

²⁰³ Campagne, J.-M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*; CNRS Ed.; Paris, 2001.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Les deux exemples présentés ci-dessous sont représentatifs des données de la littérature ; le triflate vinylique est le plus souvent cyclique et seuls quelques exemples reportent un couplage avec un alcène terminal *gem*-disubstitué (Schéma 151).²⁰⁴

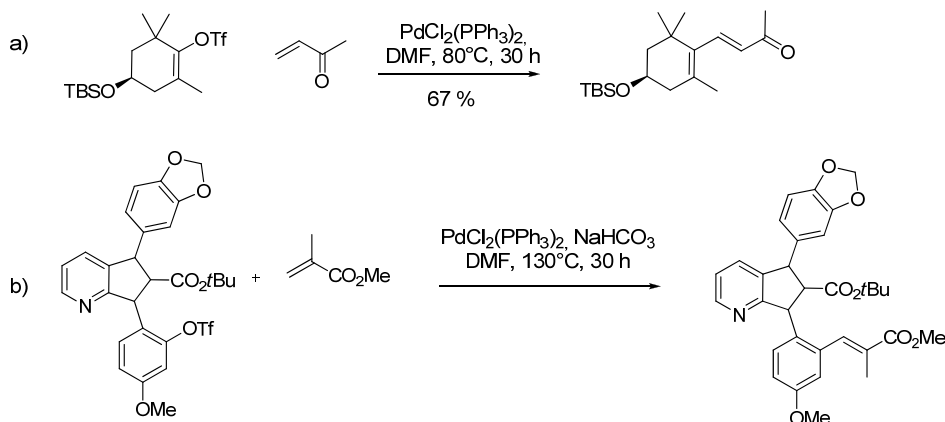


Schéma 151

Dans un premier temps, la faisabilité de cette réaction de couplage a été testée sur un triflate vinylique modèle **293** synthétisé à partir de l'octan-2-one **292** commerciale (Schéma 152).

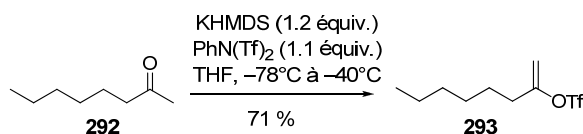


Schéma 152

Différents essais de couplage ont été réalisés dans des conditions développées, entre autres, par Jeffery²⁰⁵ (Entrées 1, 3 et 5, Tableau 8). Cet auteur a démontré, dans les années 1980, que la co-addition d'un sel de chlorure ou d'iodure de tétralkylammonium ou d'hydrogénosulfate de tétra-alkyle, permet de réaliser le couplage dans des conditions plus douces, c'est-à-dire à température quasi-ambiante (40°C au lieu de 75°C) tout en conservant la stéréochimie des oléfines de départ.

Les conditions de réaction ont été étudiées, sur l'alcool allylique **290** et l'énone **291**, en faisant varier la base (K₂CO₃, Et₃N, NaHCO₃, AgOAc), le catalyseur (Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂), le solvant (DCM, DMF) et la température de réaction (40°C, 75°C) (Schéma 153, Tableau 8).

²⁰⁴ (a) Nesnas, N.; Rando, R. R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6577; (b) Takahashi, H.; Ohtake, N.; Sakamoto, T.; Iino, T.; Kawanishi, N.; Nakamura, M.; Yoshizumi, T.; Niiyama, K.; Ozaki, S.; Okada, H.; Kano, A.; Takahashi, H.; Ishii, Y.; Okada, M.; Saito, M.; Sawazaki, Y.; Hayama, T.; Nishikibe, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1503; (c) Scott, W. J.; Pena, M. R.; Swärd, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2302.

²⁰⁵ (a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287; (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667; (c) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2121; (d) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

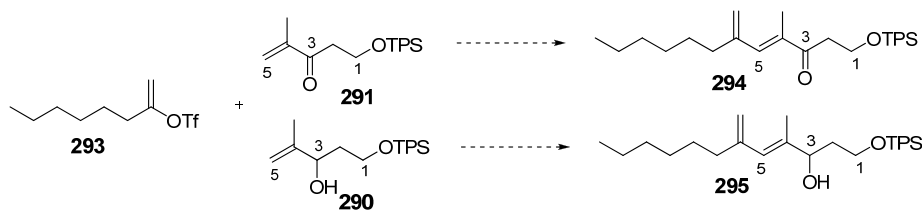


Schéma 153

Entrée	Modèle 293	Alcène	Conditions	Résultats
1	1 équiv.	Enone 291 (1 équiv.)	K ₂ CO ₃ , PPh ₃ , Pd(OAc) ₂ , <i>n</i> -Bu ₄ NCl, DMF, H ₂ O, 40°C, 12 h	Dégradation
2	1 équiv.	Enone 291 (2 équiv.)	Et ₃ N, Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ , DCM, 40°C, 9 h ²⁰⁶	Composé de départ 291
3	1 équiv.	Enone 291 (2 équiv.)	NaHCO ₃ , <i>n</i> -Bu ₄ NCl, PPh ₃ , Pd(OAc) ₂ , DMF, 75°C, 7 h	Composé de départ 291
4	1 équiv.	Enone 291 (2 équiv.)	AgOAc, PPh ₃ , Pd(OAc) ₂ , DMF, H ₂ O, 75°C, 7 h	Composé de départ 291
5	1 équiv.	Alcool 290 (1 équiv.)	Et ₃ N, PPh ₃ , PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , <i>n</i> -Bu ₄ NCl, DMF, H ₂ O, 40°C, 12 h	Composé de départ 290

Tableau 8

Cependant, toutes ces tentatives ne nous ont pas permis d'isoler les produits de couplage **294** ou **295** attendus, seul les alcènes terminaux **290** ou **291** accompagnés de produits de dégradation sont récupérés.

Nous avons alors envisagé un couplage organométallique de type Stille entre le vinyle stannane trisubstitué **150b** et le triflate vinylique (S)-**255** (Schéma 154). Pour cela, il a été nécessaire de synthétiser un nouveau fragment **C1-C5**.

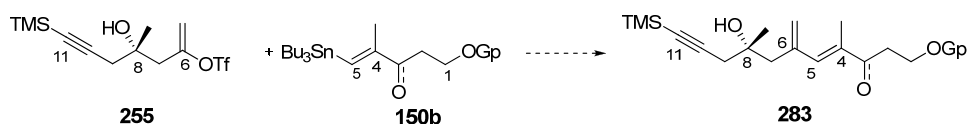


Schéma 154

²⁰⁶ Wovkulich, P. M.; Shankaran, K.; Kiegel, K.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 832.

II. Deuxième voie de synthèse : couplage de type Stille

A. Synthèse du stannane vinylique C1-C5 : carbo-alumination de Negishi

Dans un premier temps, afin de synthétiser la double liaison trisubstituée **C4-C5**, une réaction de carbométallation de Negishi²⁰⁷ a été envisagée. En effet, cette méthode permet, à partir d'un alcyne vrai, une addition *syn* sur la triple liaison d'un groupe méthyle en position interne et d'un iode en position terminale. L'iodure vinylique sera ensuite transformé en stannane vinylique (Schéma 155).

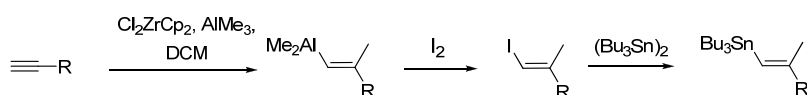


Schéma 155

1. Rappels bibliographiques

La réaction de carbo-alumination entre un alcyne, le triméthylaluminium et un dérivé du zirconium conduit à un alcénylalane (*E*) avec de bons rendements et une très bonne sélectivité. La stéréosélectivité est généralement supérieure à 98 % et la régiosélectivité, pour les alcynes terminaux, est d'environ 95 %.

Le mécanisme de cette réaction n'a pas été totalement élucidé.^{7d} Negishi a montré qu'en omettant Cp_2ZrCl_2 ou en utilisant Cp_2ZrMeCl en absence du complexe d'aluminium, on obtient uniquement des traces du produit attendu ; cela prouve que l'aluminium et le zirconium sont tous les deux nécessaires à la réaction. Dans les conditions de la réaction, Negishi a aussi observé que le triméthylaluminium et Cp_2ZrCl_2 subissaient un échange Me/Cl pour conduire de manière réversible au dérivé MeClZrCp_2 (Schéma 156).

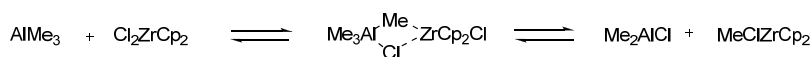


Schéma 156

Les électronégativités des deux métaux étant comparables, une polarisation *via* une liaison à deux électrons et trois centres est envisageable dans les deux directions. Il semble pourtant que, dans la majorité des cas, cette réaction implique une addition directe de la liaison Al-C sur l'alcyne, assistée par le complexe de zirconium (Schéma 157).

²⁰⁷ (a) Van Horn, D. E.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252; (b) Yoshida, T.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985; (c) Negishi, E.-I.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639; (d) Negishi, E.; Kondakov, D. Y.; Choveiry, D.; Kasai, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

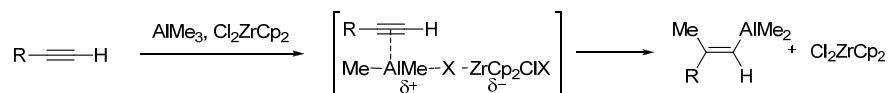


Schéma 157

Wipf *et al.* ont observé que lors de la réaction de carbo-alumination de Negishi, l'addition d'un ou deux équivalents d'eau au milieu réactionnel à basse température accélère considérablement le processus de formation du vinylalane intermédiaire.²⁰⁸ Le vinylalane est ainsi généré en quelques minutes à -23°C et permet la préparation stéréosélective de nombreux alcènes trisubstitués fonctionnalisés. Il semble qu'en présence d'eau, de triméthylaluminium et de Cp_2ZrCl_2 à basse température, il y ait formation du complexe bimétallique **C2** possédant un pont oxygéné (Schéma 158).

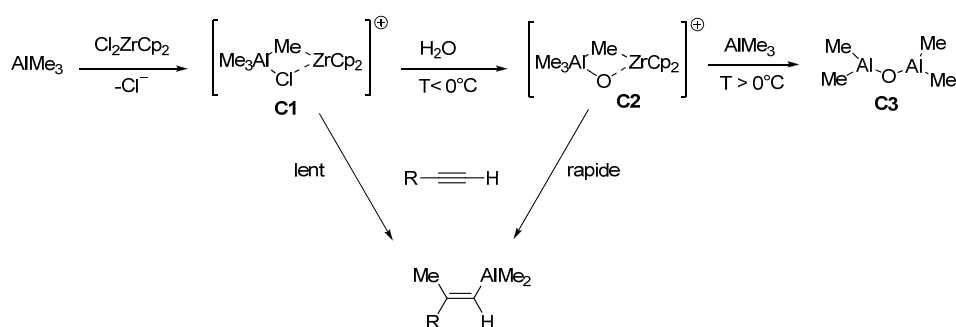


Schéma 158

Ce complexe, instable thermodynamiquement, est un catalyseur plus actif *vis-à-vis* de la carboalumination que le complexe bimétallique **C1** ayant un chlore ponté. Mais, si la réaction est réalisée à une température trop élevée ($T > 0^\circ\text{C}$), le complexe bimétallique **C2** se dégrade en alkylalumoxane **C3**, inactif.

2. Travaux personnels

Les conditions décrites par Negishi ont été appliquées à l'alcool propargylique libre **297**, synthétisé en quatre étapes, à partir du 1,3-propanediol **151**.²⁰⁹

La préparation de l'aldéhyde **296** est réalisée selon un procédé identique à précédemment (monoprotection et oxydation) ; une réaction d'addition nucléophile de l'anion triméthylsilylacétylure **241** sur l'aldéhyde **296** suivie d'une désilylation de la triple liaison conduit ensuite à l'alcyne terminal **297** (schéma 159).²¹⁰

²⁰⁸ (a) Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1068; (b) Chang, M. H.; Dougherty, D. A. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4093.

²⁰⁹ Cette réaction est parfois plus performante en présence d'hydroxyles libres : (a) Toshima, K.; Jyojima, T.; Yamaguchi, H.; Noguchi, Y.; Yoshida, T.; Murase, H.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3271; (b) Schiedt, K. A.; Bannister, T. D.; Tasaka, A.; Wendt, M. D.; Savall, B. M.; Fegley, G. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6981.

²¹⁰ Nomura, J.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1803.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

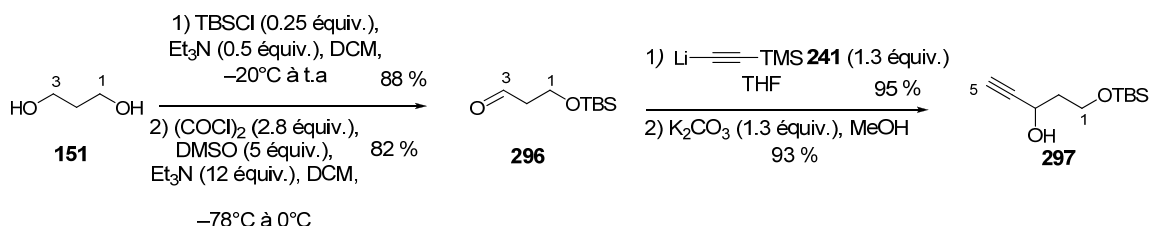


Schéma 159

La réaction a été effectuée en présence ou en absence d'eau (Entrées 1 et 2, Tableau 9) ou bien en précoordinant l'alcool propargylique avec du triméthylaluminium (Entrée 3, Tableau 9), mais l'iodure vinylique **298** attendu n'a pu être isolé (Schéma 160).²¹¹



Schéma 160

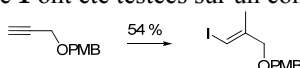
Entrée	Conditions	Résultats
1	Cp ₂ ZrCl ₂ (0.25 équiv.), AlMe ₃ (3 équiv.), DCM	Composé de départ 297
2	Cp ₂ ZrCl ₂ (0.25 équiv.), AlMe ₃ (3 équiv.), H ₂ O (1.5 équiv.), DCM, -20°C	Composé de départ 297
3	Cp ₂ ZrCl ₂ (0.25 équiv.), AlMe ₃ (3 équiv. + 0.4 équiv.), H ₂ O (1.5 équiv.), DCM, -20°C	Composé de départ 297 et dégradation

Tableau 9

Dans la littérature, certains groupes ont reporté des difficultés lors de l'application de la réaction de Negishi à des alcools propargyliques, c'est pourquoi nous n'avons pas plus approfondi cette approche.²¹²

Une alternative, basée sur une réaction de stannylcupration, a alors été envisagée. Cette réaction permet, à partir d'un alcyne vrai, une addition *syn* sur la triple liaison d'un groupe méthyle en position interne et d'un groupe stannyle en position terminale.

²¹¹ Les conditions réactionnelles de l'entrée 1 ont été testées sur un composé modèle :



²¹² (a) White, J. D.; Holoboski, M. A.; Green, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7333; (b) Paquette, L. A.; Duan, M.; Konetzi, I.; Kempamnn, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4257.

B. Synthèse du stannane vinylique : stannylcupration

La fonctionnalisation de l'alcyne **299** par stannylcupration, suivie du piégeage du carbocuprate par de l'iodure de méthyle, peut fournir le vinylo trisubstitué **300** attendu (Schéma 161).

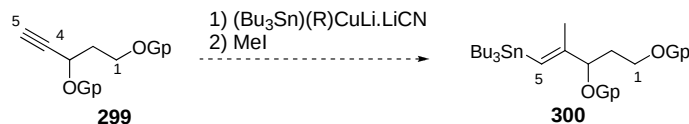


Schéma 161

1. Rappels bibliographiques

La réaction de stannylcupration²¹³ sur une triple liaison a été décrite, pour la première fois, par Piers *et al.*, en 1980,²¹⁴ lors de la réaction entre des esters α,β -acétyléniques et des stannylcuprates d'ordre inférieur.

La stéréochimie de cette réaction est fonction de divers paramètres tels le substrat, le solvant, la température ou bien encore le temps de réaction.²¹⁵

Bien que le mécanisme ne soit pas connu en détail, il est généralement établi que l'addition des stannylcuprates sur des alcynes terminaux procède *via* des vinylcuivres intermédiaires de type **301** et **303**.

Enfin, Oehlschlager *et al.* ont clairement démontré, par des expériences spectroscopiques et par d'autres expériences croisées, que la réaction d'addition du cuprate est réversible et que donc l'alcyne de départ et les vinylcuivres intermédiaires sont en équilibre (Schéma 162).²¹⁶

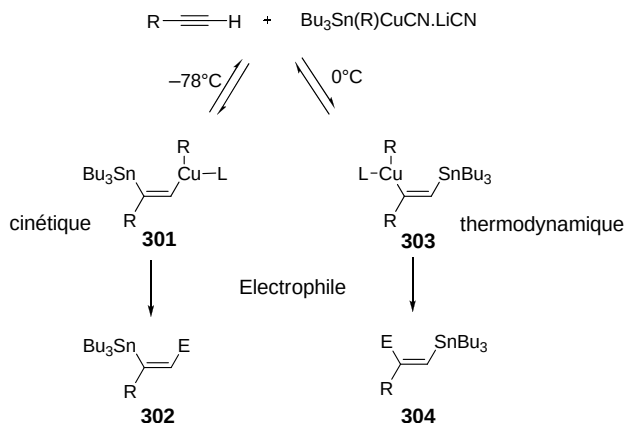


Schéma 162

²¹³ Barbero, A.; Pulido, F. J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 913.

²¹⁴ Piers, E.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4264.

²¹⁵ (a) Piers, E.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5366; (b) Piers, E.; Chong, J. M.; Morton, H. E. *Tetrahedron* **1989**, 45, 363; (c) Piers, E.; Wong, T.; Ellis, K. A. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 2058.

²¹⁶ (a) Oehlschlager, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9397; (b) Singer, R. D.; Hutzinger, M. W.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4933.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Le produit majoritaire de la réaction d'un alcyne terminal avec un cuprate d'ordre supérieur, sous contrôle cinétique (à -78°C , formation de **302**), est issu de l'intermédiaire **301** comportant l'entité stannane liée au carbone le plus encombré. Alors que la même réaction réalisée à 0°C (contrôle thermodynamique) conduit cette fois au produit **304** issu du vinylcuivre intermédiaire **303**.²¹⁷

L'entité cuivre des intermédiaires est déplacée par une source électrophile (proton, halogénures d'alkyle, d'allyle,²¹⁸ ...) en fin de réaction afin de former le vinylstannane.

2. Travaux personnels

Plusieurs groupes ont appliqué cette réaction à la synthèse d'alcènes trisubstitués à partir d'alcools propargyliques par piégeage de l'entité cuivre par de l'iodure de méthyle.²¹⁹

Les conditions originelles développées par Lipshutz²²⁰ ont été modifiées et améliorées par exemple, par l'ajout d'un co-solvant polaire comme HMPT ou DMPU, qui permet de privilégier la formation du produit thermodynamique.²²¹

Dans le cadre de la synthèse du fragment **150b** (C1-C5), la fonctionnalisation de la triple liaison par la réaction de stannylcupration a été réalisée sur les deux alcools propargyliques **297** et **307** différemment protégés.

Les premiers essais ont été effectués, selon les conditions décrites par White,²¹⁹ sur le composé **297**, précédemment synthétisé, comportant l'hydroxyle en C3 libre (Entrées 1, 2 et 5, Tableau 10).

Un second substrat **307**, dans lequel les deux fonctions alcools sont protégés sous forme d'acétonide, a également été synthétisé (Entrées 3, 4 et 6, Tableau 10). Ainsi, l'utilisation d'éthers de silyles, réputés peu stables dans les conditions de la réaction,²²² est évitée. L'acétonide **307** a été synthétisé en deux étapes à partir de l'alcool **305** par une séquence déprotection (formation de **306**)-diprotection avec un rendement de 67 % (Schéma 163).

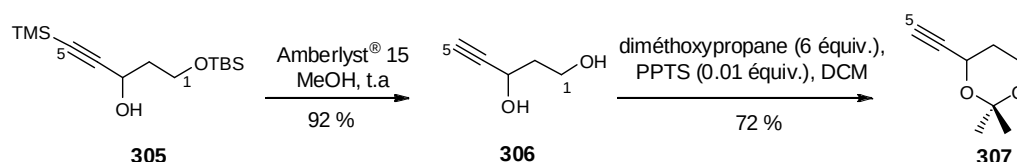


Schéma 163

²¹⁷ Cabezas, J. A.; Oehlschlager, A. C. *Synthesis* **1994**, 432.

²¹⁸ Westmize, H.; Ruitenbergh, K.; Meijer, J.; Vermeer, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2797.

²¹⁹ (a) White, J. D.; Blakemore, P. R.; Green, N. J.; Hauser, F. B.; Holoboski, M. A.; Keown, L. E.; Nyulund Kolz, C. S.; Phillips, B.W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7750; (b) Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10772; (c) White, J. D.; Quaranta, L.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1717; (d) Organ, M. G.; Bratovanov, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6945; (e) Harris, L.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Bell, R. *Synlett* **1996**, 903.

²²⁰ Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2065.

²²¹ Cabezas, J. A.; Oehlschlager, A. C. *Synthesis* **1994**, 432.

²²² Organ, M. G.; Bratovanov, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6945.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Afin d'obtenir le stannane vinylique attendu (Schéma 164), différents paramètres ont été évalués.²²³

⊂ la nature et les conditions de préparation du cuprate :

A : formation de l'hétérocuprate $\text{Bu}_3\text{Sn}(n\text{-Bu})\text{CuLi}.\text{LiCN}$ en présence d'hydruure de tributylétain (Entrées 1, 2, 3 et 4, Tableau 10).²²⁴



B : formation de l'homocuprate $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuLi}.\text{LiCN}$ (Entrée 5, Tableau 10) :



C : formation de l'hétérocuprate $\text{Bu}_3\text{Sn}(n\text{-Bu})\text{CuLi}.\text{LiCN}$ en présence de *bis*(tributylétain)²²⁵ (Entrée 6, Tableau 10) :



⊂ la température d'addition de l'alcyne et de piégeage du cuprate intermédiaire.

⊂ l'addition de DMPU (Entrées 1 à 4, Tableau 10) ou non (Entrées 5 et 6, Tableau 10).

L'ensemble de l'étude de cette réaction de carbocupration est rassemblée dans le tableau ci-dessous (Schéma 164, Tableau 10).

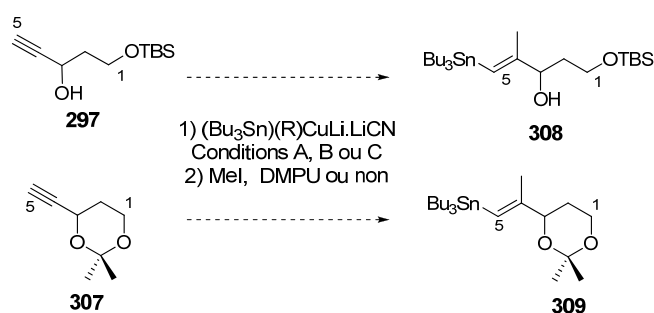
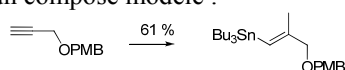


Schéma 164

²²³ Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 1 mmol d'alcyne.

²²⁴ Les conditions A ont été testées sur un composé modèle :



²²⁵ Du fait de l'instabilité de l'hydruure de tributylétain et dans l'optique de mettre au point des conditions de réaction reproductibles, il nous est apparu opportun de préparer l'hétérocuprate à partir du *bis*(tributyl)étain plus stable.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Entrée	Cuprate	Substrat	Tps et T°C de réaction	Piégeage du cuprate formé	Résultats
1	A	297	80 min à -78°C	DMPU : 30 min à -78°C puis Mel : 12h de -78°C à t.a	Produits non identifiés
2	A	297	80 min à -78°C	DMPU : 30 min à -78°C puis Mel : 12h de -78°C à t.a.	Echange étain-iodure direct ; produits non identifiés ²²⁶
3	B	297	2 h à -35°C	Mel, 12h à -30°C	Départ 297 + produits non identifiés
4	A (quantité divisée par 2)	307	45 min à -78°C	DMPU et Mel, 1.5 h de -78°C à t.a	Produit 309 : 33 % Produit 310 : 43 % Départ 307 : 24 %
5	A (quantité divisée par 2)	307	50 min à -40°C	DMPU et Mel, 12 h de -40°C à t.a	Produit 309 : 31 %
6	C	307	10 min à -50°C	Mel, 12 h de -50°C à t.a	Produit 309 : 80 %

Tableau 10

Quelles que soient les conditions, à partir de l'alcool **297**, le produit **308** n'est jamais observé (Entrées 1, 2 et 3, Tableau 10).

Par contre, en présence de l'acétonide **307**, il a été remarqué que lorsque la réaction est conduite à -78°C en présence de DMPU, le produit **309** est isolé avec un rendement de 33 %. Cependant, le piégeage par l'iodure de méthyle nécessite un temps de réaction assez long. En effet, lorsque celui-ci ne dure que 1.5 h, le produit non méthylé **310** est également isolé (Entrée 4, Tableau 10) (Schéma 165).

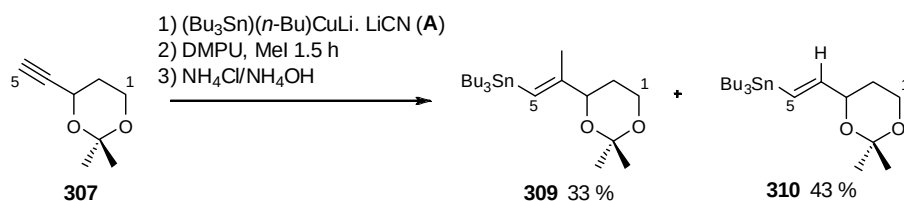


Schéma 165

Au final, les meilleures conditions pour réaliser la réaction de stannylcupration suivie d'un traitement à l'iodure de méthyle sont : une addition rapide de l'hétérocuprate préparé à partir du

²²⁶ La conversion directe en produit iodé peut permettre de faciliter l'élimination des sous-produits de l'étain ainsi qu'une meilleure purification du milieu réactionnel.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

bis(tributylétain) sur l'alcyne à -50°C suivie d'un piégeage suffisamment long et en l'absence d'additif (Entrée 6, Tableau 10, Schéma 164).²²⁷

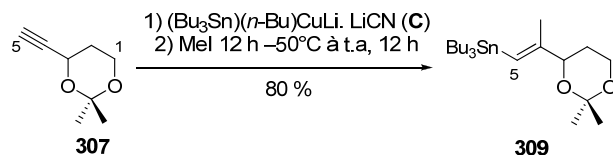


Schéma 164

C. Etude du couplage de type Stille

Une réaction de couplage de type Stille^{20203,228} entre le triflate vinylique (S)-**255** et le stannane vinylique **309** représentait une bonne alternative au couplage de type Heck testé précédemment pour la création de la liaison C5-C6.

La réaction de couplage organométallique de type Stille est en effet une réaction très efficace et très utilisée de formation de liaison carbone-carbone entre un organostannane et un électrophile organique, catalysée par un complexe de palladium(0). De façon générale, il y a rétention de configuration des doubles liaisons mises en jeu.

Une étude bibliographique n'a montré aucun exemple de couplage de type Stille entre un alcène trisubstitué comportant un substituant en position vicinale par rapport à l'étain et un triflate vinylique *gem*-disubstitué. Par contre, le couplage avec soit un triflate vinylique *gem* disubstitué soit un stannane vinylique trisubstitué a déjà été reporté.²²⁹

Les composés (S)-**255** et **309** ont été mis en réaction en présence de différents catalyseurs (Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂) dans divers solvants polaires (DMF, THF, DMSO) et en faisant varier la température mais le produit de couplage n'a pu être obtenu (Tableau 11, schéma 167).

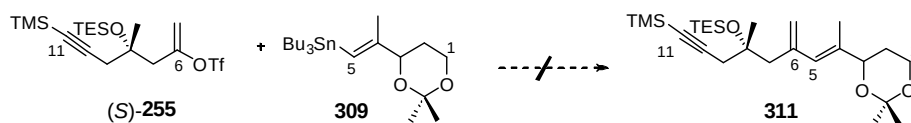


Schéma 167

²²⁷ De même, la protection employée pour les deux fonctions hydroxyles semblent avoir une importance puisque seul le produit **307** sous forme d'un acétonide conduit à l'obtention de stannane vinylique.

²²⁸ Farina, V.; Krishnamurthy, V. K.; Scott, W. J. *The Stille reaction*; Wiley, J. Ed.; New York, 1998.

²²⁹ Exemples avec un triflate vinylique *gem*-disubstitué : (a) Stille, J. K.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3785; (b) Gurjar, M. K.; Mohapatra, S.; Phalgune, U. D.; Puranik, V. G.; Mohapatra, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7899; exemple avec un stannane vinylique trisubstitué : (c) Wiemer, D. F.; Han, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7692.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Entrée	Conditions	Résultats
1	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (10 mol %), LiCl (3 équiv.), DMF, t.a, 12 h	Composé de départ : 309
2	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (10 mol %), LiCl (3 équiv.), THF, 65°C, 12 h ²³⁰	Composé de départ : 309
3	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %), LiCl (3 équiv.), DMF, 80°C, 12 h ²³¹	Dégradation
4	Pd(OAc)_2 (10 mol %), DMF, 45°C, 8 h ²³²	Composé de départ : 309
5	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (10 mol %), CuCl, LiCl (3 équiv.), DMSO, 60°C, 6 h ^{229b,233}	Dégradation

Tableau 11

La formation de la liaison **C5-C6** semble être difficilement réalisable selon un couplage organométallique de type Heck ou Stille, c'est pourquoi une formation de liaison carbone-carbone selon une réaction d'addition nucléophile entre un lithien vinylique et un aldéhyde a alors été examinée.

III. Voie de l'addition nucléophile : préparation d'un iodure vinylique C1-C5

La formation de la liaison **C5-C6** peut aussi être envisagée selon une addition nucléophile entre l'aldéhyde (S)-**253** précédemment synthétisé et le lithien correspondant à l'iodure vinylique **312**. La double liaison terminale en C6 sera ensuite générée par une séquence réactionnelle oxydation-méthylénation (Schéma 168).

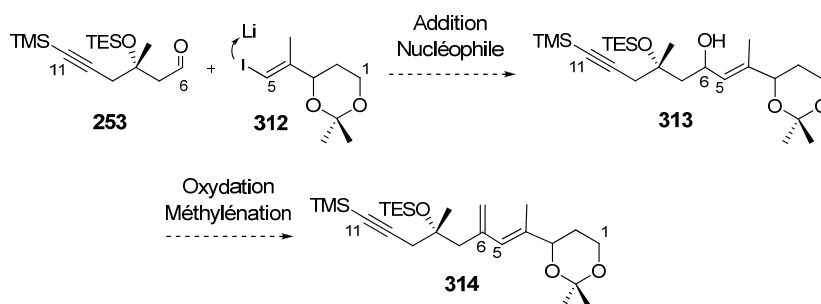


Schéma 168

²³⁰ Padwa, A.; Sheehan, S. M.; Straub, C. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8648.

²³¹ Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5478.

²³² Von Zezschwitz, P.; Petry, F.; De Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, 18, 4035.

²³³ L'utilisation de CuCl pour accélérer la réaction de Stille a été pour la première fois reportée par Corey *et al.* : Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7600.

A. Synthèse du motif iodure vinylique et couplage

L'iodure vinylique **312** a été préparé à partir du stannane vinylique **309** par échange étain-iodure à 0°C. Celui-ci est quantitatif (Schéma 169).

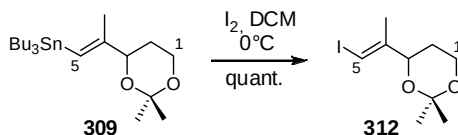


Schéma 169

Le lithien vinylique nécessaire à la réaction d'addition a été généré en présence de *tert*-butylate de lithium par échange iode-lithium puis a été mis en réaction avec l'aldéhyde **253** afin d'obtenir l'alcool allylique **313** avec un bon rendement de 76 % (Schéma 170).

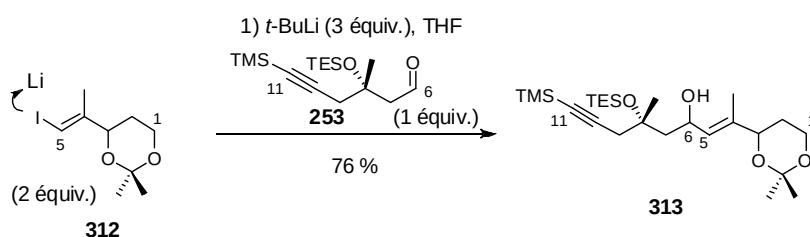


Schéma 170

Pratiquement, l'iodure vinylique **312** est utilisé en excès (2 équiv.) par rapport à l'aldéhyde **253**. Après formation du lithien à -50°C, l'aldéhyde **253** est additionné lentement puis la température du milieu réactionnel est lentement remontée à 0°C, afin de fournir l'alcool allylique **313**. L'influence du solvant a également été étudiée, puisque des rendements plus faibles sont observés lorsque la réaction est réalisée dans l'éther diéthylique pur ou bien dans un mélange éther diéthylique/THF 1:1 par rapport au THF pur.

B. Synthèse du motif diénique C4-C6

L'énone **315**, précurseur de la réaction de méthylation, a été obtenue par oxydation de l'alcool allylique **313** en présence de dioxyde de manganèse avec un rendement de 85 %.

Le diène **314** a ensuite été installé par réaction de Wittig avec un rendement non optimisé de 70 % (Schéma 171).²³⁴

²³⁴ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

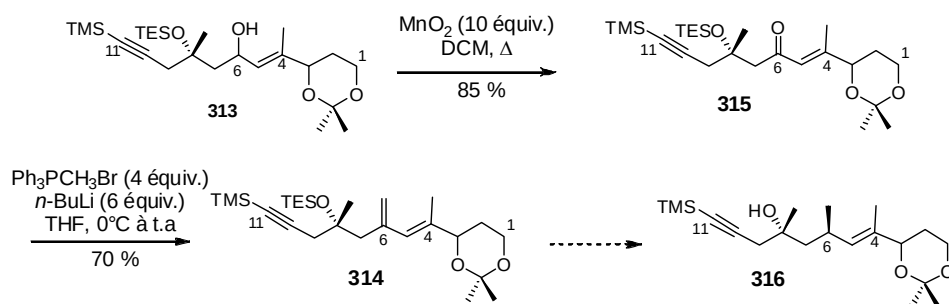


Schéma 171

Il est à rappeler cette oléfine devra permettre, par une réaction de réduction hydroxycontrôlée, la mise en place du centre asymétrique en C6 (synthèse de **316**).

Toutefois, la synthèse du stannane vinylique **309** précurseur, selon une réaction de stannylcupration du composé **307**, s'est révélée peu reproductible à grande échelle (12 mmol) avec des rendements variant de 30 à 80 %, la rendant ainsi peu applicable dans le cadre d'une synthèse totale. Le couplage entre les fragments **C1-C5** et **C6-C11** doit donc être envisagé selon une variante.

IV. Voie de l'addition nucléophile par un acétylure et addition 1,4

La problématique de la formation de la liaison **C5-C6** a été finalement résolue en envisageant le couplage à un stade moins avancé de la synthèse du fragment **C1-C5**.

L'aldéhyde **253** sera couplé par addition nucléophile à l'alcyne **317**. L'oléfine trisubstituée **319** (**C4-C5**) sera synthétisée par addition 1,4 de méthylcuprate sur l'ynone **318**. Enfin, comme précédemment, une réaction de méthylation de l'énone **319** permettra l'accès au diène **320** (Schéma 172).

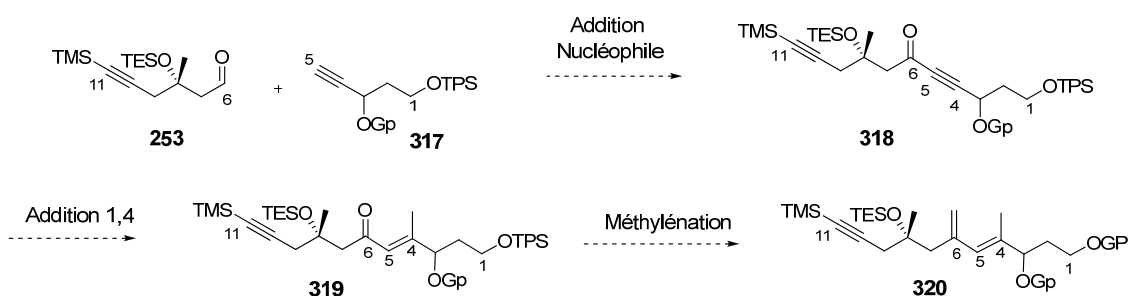


Schéma 172

A. Addition nucléophile

L'alcyne **321**, comportant les deux fonctions hydroxyles protégées sous forme d'éthers silylés, a été préparé à partir de l'aldéhyde **289** par addition nucléophile de l'anion triméthylsilylacétylure **241** et simple aménagement fonctionnel avec un rendement de 90 % pour deux étapes (Schéma 173).

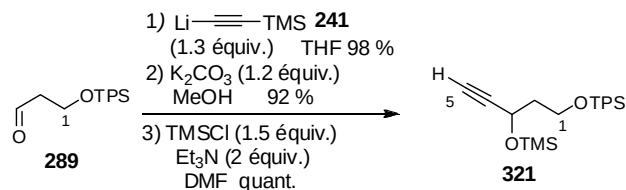


Schéma 173

L'acétylure de lithium, formé par déprotonation de **321** en présence de *n*-butylate de lithium, est mis en réaction avec l'aldéhyde **253** afin de fournir l'alcool propargylique **322** avec un bon rendement de 89 %. L'ynone **323** est obtenue selon une séquence oxydation de l'alcool en C6 par le réactif de Dess-Martin et déprotection de l'éther en C3 en présence d'acide camphorsulfonique (Schéma 174).

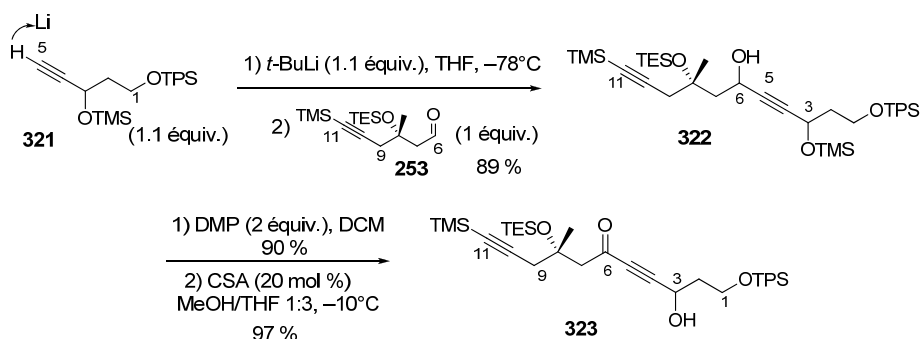


Schéma 174

B. Synthèse de l'alcène trisubstitué

La synthèse de l'alcène trisubstitué **319** a été envisagée selon une addition 1,4 du cyanocuprate d'ordre supérieur $\text{Me}_2\text{CuLi}.\text{LiCN}$ sur l'ynone **318**.

Le mécanisme de l'addition des cyanocuprates sur des ynones a été étudié par plusieurs groupes²³⁵ et il a été démontré qu'il existe un équilibre entre le cuprate **324** (*E*) et le cuprate **326** (*Z*) via la formation de l'allène **325**. Dans notre cas, le cuprate **326** (*Z*) est stabilisé par l'alcool libre en C3, d'où la formation unique, après piégeage, de l'alcène **328**.²³⁶ En effet, sans fonction alcool libre, cette réaction conduit généralement à l'obtention d'un mélange d'isomères **327** (*E*) et **328** (*Z*) (Schéma 175).²³⁷

²³⁵ (a) Nilsson, K.; Andersson, T.; Ullenius, C.; Gerold, A.; Krause, N. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2501; (b) Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *Organometallics* **2004**, 23, 1081.

²³⁶ Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285.

²³⁷ (a) Nielsen, T. E.; Cubillo de Dios, M. A.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7309; (b) Roche, C.; Desroy, N.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3911.



Schéma 176

Schéma 177

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

De plus, le déplacement chimique en RMN ^1H du méthyle en C4 est de 2.05 ppm, ce qui est caractéristique du groupement méthyle en δ d'une énone trisubstituée (*E*). En effet, ce déplacement chimique rend compte du déblindage engendré par le cône d'anisotropie du carbonyle.²³⁸

D'autre part, l'existence d'un nOe entre le proton éthylénique en C5 et les protons du méthyle en C4 pourrait indiquer une stéréochimie (*Z*). Or, cette corrélation n'est pas observée (Schéma 178).

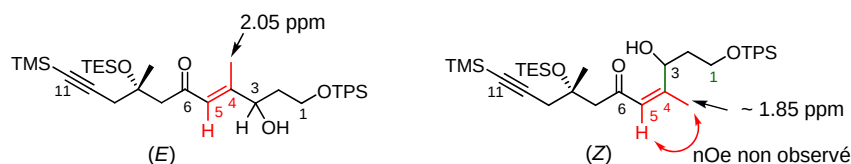


Schéma 178

En conclusion, seul l'énantiomère **330** (*E*) attendu a été formé.

C. Formation du motif diénique C4-C6

Avant d'installer la double liaison terminale en C6, l'alcool **329** a été protégé en C3 sous forme d'éther de triéthylsilyle **331** (Schéma 179).²³⁹



Schéma 179

La réaction de méthylation a été étudiée et une mise au point des conditions de réaction s'est révélée nécessaire (Schéma 180).

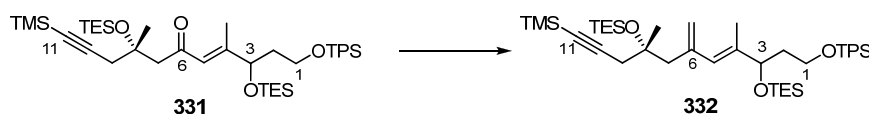


Schéma 180

Les principaux résultats sont regroupés dans le tableau 12 ci-dessous.

²³⁸ Pour l'isomère (*Z*), le déplacement chimique RMN ^1H du méthyle porté par la double liaison devrait être d'environ 1.85 ppm : Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1851.

²³⁹ Ce groupement protecteur a été choisi car suffisamment stable par rapport aux conditions de méthylation mais il peut aussi être clivé sélectivement par rapport aux autres éthers de silyles présents dans la molécule.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Entrée	Méthode	Conditions	Résultats
1	Wittig	Ph ₃ PCH ₃ Br (3 équiv.), <i>n</i> -BuLi (3 équiv.), 0°C à t.a	Produit 332 : 15 % Départ 331 : 85 %
2	Wittig	Ph ₃ PCH ₃ Br (5 équiv.), NaHMDS (5 équiv.), 0°C à t.a	Produit 332 : 32 % + dégradation
3	HWE	Diéthylméthylphosphonate (2 équiv.), NaH (2 équiv.), t.a	Départ 331
4	HWE	Diéthylméthylphosphonate (2 équiv.), NaH (2 équiv.), reflux	Départ 331 + dégradation
5	Peterson	TMSCH ₂ MgCl (1M dans le THF) (2 équiv.), t.a HCl 2M	Dégradation
6	Peterson	TMSCH ₂ MgCl (1M dans Et ₂ O) (2 équiv.), t.a HCl 2M	Produit 332 : 41 % + dégradation
7	Lebel	<i>i</i> -PrOH, TMSCH ₂ N ₂ , RhCl(PPh ₃) ₃ , 60°C	Dégradation
8	Tebbe	Réactif commercial (C = 0.15 M, 1.1 équiv.) -30°C à t.a	Produit 332 : 38 % + dégradation
9	Tebbe	Réactif commercial (C = 0.15 M, 3 équiv.) -20°C à t.a	Dégradation
10	Tebbe	Réactif préparé (C = 0.5 M, 1 équiv.) 0°C à t.a	Produit 332 : 61 % + dégradation <i>non séparables</i>
11	Petasis	Réactif préparé (0.15 M, 3 équiv.) THF, reflux	Produit 332 : 45 % + dégradation <i>non séparables</i>
12	Petasis	Réactif préparé (0.15 M, 3 équiv.), toluène, reflux	Dégradation
13	Petasis	Réactif préparé (0.15 M, 3 équiv.) 1-éthyl-3-méthyl imidazolium hexafluorophosphate Irradiation micro-onde (MW), 160°C, 10 min ²⁴⁸	Produit 332 : 59 % + dégradation <i>non séparables</i>
14	Wittig	Ph ₃ PCH ₃ Br (2 équiv.), <i>n</i> -BuLi (1.8 équiv.), THF Déprotonation à -40°C, 2 h Ajout cétone 331 à -78°C, 3 h	Produit 332 : 82 %

Tableau 12

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Dans un premier temps, afin de réaliser la réaction de méthylation, les conditions classiques de type Wittig²⁴⁰ ou Horner-Wadsworth-Emmons²⁴¹ ont été testées sur le composé **331**, mais sans résultat satisfaisant (Entrées 1, 2, 3 et 4, Tableau 12).

Nous nous sommes ensuite intéressés à la méthode de Peterson,²⁴² plus performante dans le cas de systèmes stériquement encombrés. Dans ce cas, seul le magnésien du chlorure de triméthylsilylméthyle en solution dans l'éther diéthylique nous a permis d'isoler l'oléfine avec un rendement moyen de 41 % (Entrée 6, Tableau 12).

Une méthode récente développée par Lebel *et al.*, réalisée en présence du catalyseur de Wilkinson et de triméthylsilyldiazométhane, a été testée sans succès (Entrée 7, Tableau 12).²⁴³

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réaction d'oléfination en présence du réactif de Tebbe (Cp₂TiCH₂ClAlMe₂), également moins sensible à l'encombrement stérique de la fonction carbonyle que les réactifs de Wittig et de Horner-Wadsworth-Emmons.^{244,245} De plus, ce réactif étant moins basique, les produits secondaires, pouvant être formés par épimérisation des centres énolisables ou par β -élimination lors de l'utilisation des méthodes précédentes, ne devraient pas être observés.²⁴⁶

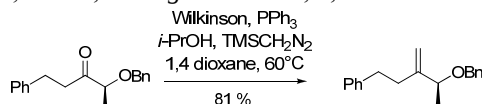
Suite à des essais infructueux avec le réactif de Tebbe commercial (Entrées 8 et 9, Tableau 12), celui-ci a été préparé au laboratoire.²⁴⁷ Dans ces conditions, le diène attendu a pu être obtenu, après optimisation, avec un rendement de 50 %, cependant il est difficilement purifiable (Entrée 10, Tableau 12).

²⁴⁰ Exemple d'utilisation des conditions de Wittig pour la formation de diène : Smith, P. M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3541.

²⁴¹ Boutagy, G.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87.

²⁴² Cette méthode repose sur la synthèse d'un intermédiaire β -hydroxysilane, qui est soumis à un traitement acide (élimination *anti*) ou basique (élimination *syn*) pour conduire à l'alcène : Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384 ; Référence pour l'application de cette méthode sur une énone : Laurent, A.; Part, V.; Valla, A.; Andriamialisoa, Z.; Giraud, M.; Labia, R.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7221.

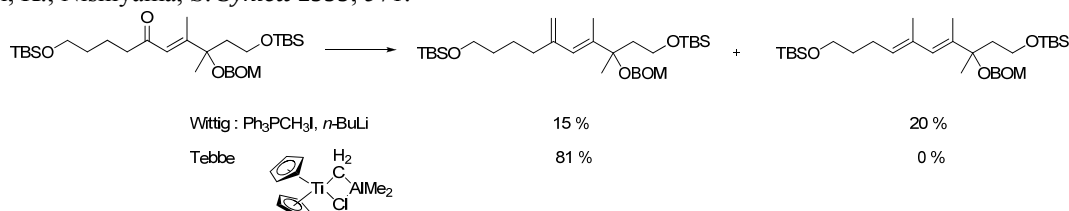
²⁴³ Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3047.



²⁴⁴ (a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611; (b) Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2386.

²⁴⁵ Une comparaison des réactifs de Wittig et de Tebbe a été reportée : Pine, S. H.; Shen, G.; Hoang, H. *Synthesis* **1991**, 165.

²⁴⁶ Ohi, K.; Nishiyama, S. *Synlett* **1999**, 571.



²⁴⁷ Celui-ci est préparé à partir du complexe dichlorotitanocène Cp₂TiCl₂ en présence de triméthylaluminium : Pine, S. H.; Kim, G.; Lee, V. *Org. Synth., Coll. Vol.* **1993**, 512.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Petasis a, quant à lui, mis au point un complexe de titane (Cp_2TiMe_2), permettant de réaliser la réaction dans des conditions plus neutres que celles utilisant le réactif de Tebbe.²⁴⁸ Différentes conditions ont aussi été testées avec le réactif de Petasis (Entrées 11, 12 et 13, Tableau 12), mais le même souci de purification a été rencontré.

Enfin, nous avons repris la réaction de méthylation selon Wittig, mais dans d'autres conditions. Une déprotonation lente à froid de l'ylure de phosphore par l'action du *n*-butylate de lithium, suivie d'une addition à basse température de l'énone **331** a permis d'obtenir le diène **332** avec un bon rendement reproductible de 82 % (Entrée 14, Tableau 12, Schéma 181).²⁴⁹

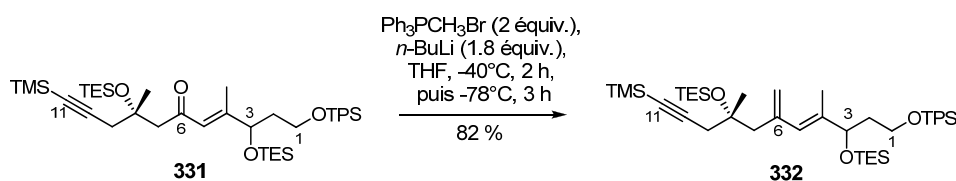


Schéma 181

L'étape suivante consiste en la réduction régio- et stéréosélective de la double liaison en C6. Dans ce but, il sera nécessaire de protéger préalablement la triple liaison (Schéma 182). Deux types de méthodes ont alors été envisagés :

- ⊂ soit une complexation par l'octacarbonyl-dicobalt ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$)²⁵⁰ de la triple liaison du composé **332** précédemment préparé (formation de **333**),
- ⊂ soit une substitution de la triple liaison par un groupement silyle encombrant tel le triisopropylsilyle **334**.

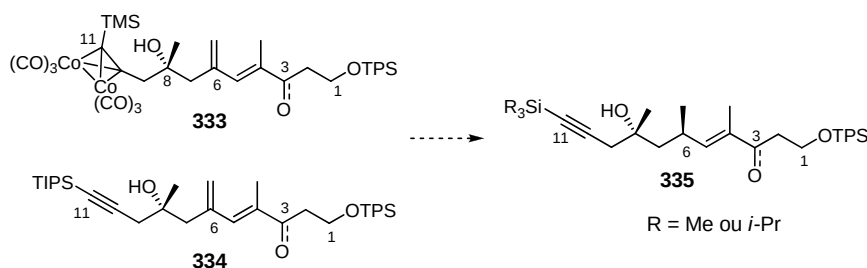
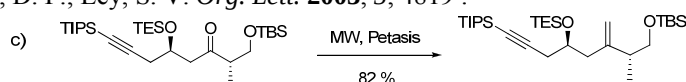


Schéma 182

²⁴⁸ (a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392; (b) Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. *Org. Synth., Coll. Vol. 10* **2004**, 355; (c) Gaunt, M. J.; Jessiman, A. S.; Orsini, P.; Tanner, H. R.; Hook, D. F.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4819 :



²⁴⁹ Commeiras, L.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2987.

²⁵⁰ (a) Nicholas, K. M.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3475; (b) Seyferth, D.; Nestle, M. O.; Wehman, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7417; (c) Rychlet Elliott, M.; Dhimane, A. L.; Hamon, L.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 155.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

L'étude de la réaction de réduction diastéréocontrôlée du motif vinylique en C6 fera l'objet du chapitre 6 de ce manuscrit.

Nous allons maintenant présenter la synthèse du fragment **334** (C1-C11) triisopropylsilylé en C11.

V. Synthèse du fragment C1-C11 triisopropylsilylé en C11

Selon les besoins en matière première, deux possibilités de préparation du composé **334** s'offraient à nous :

- ⊂ une séquence déprotection sélective de la triple liaison de **332** - protection par un groupe triisopropylsilyle ;
- ⊂ la reprise de la synthèse du fragment **C1-C11** au stade de l'ouverture de l'époxyde par l'anion triisopropylacétylure.

A. Séquence déprotection-protection

Un aménagement fonctionnel du fragment triméthylsilylé **332** a permis la formation du composé triisopropylsilylé **336** avec un rendement de 52 % (Schéma 183).

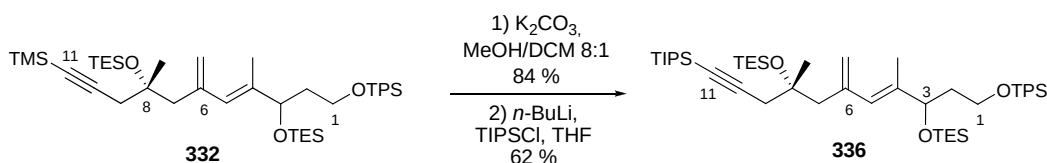


Schéma 183

B. Synthèse du fragment C6-C11 à partir du triisopropylacétylène

1. Ouverture de l'époxyde

La même séquence réactionnelle que celle utilisée pour la synthèse du fragment **253** (C6-C11) comportant un groupement triméthylsilyle a été réalisée avec succès à partir de l'époxyde (*R*)-**223** pour l'obtention du fragment **339** (C6-C11) (Schéma 184).

La réaction d'ouverture d'époxyde a été effectuée par l'anion triisopropylacétylure **337** (formé par déprotonation du triisopropylacétylène par le *n*-butylate de lithium) pour conduire à l'alcool **338**.

L'aldéhyde **340** a pu être préparé par oxydation de l'éther silylé **339** selon les conditions de Swern avec un très bon rendement de 92 % et un rendement de 46 % pour 4 étapes à partir de l'époxyde enrichi (*R*)-**223**.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

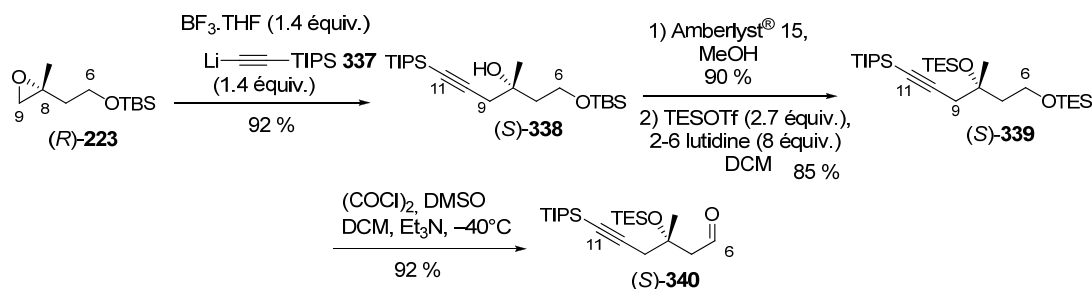


Schéma 184

2. Couplage et synthèse du diène

Le couplage entre l'aldéhyde (S)-340 et l'acétylénique 321 a donné l'alcool propargylique 341. Après oxydation, déprotection (formation de 342), addition 1,4 et protection de l'alcool en C3 de l'adduit correspondant 343, l'énone 344 est finalement formée (Schéma 185).

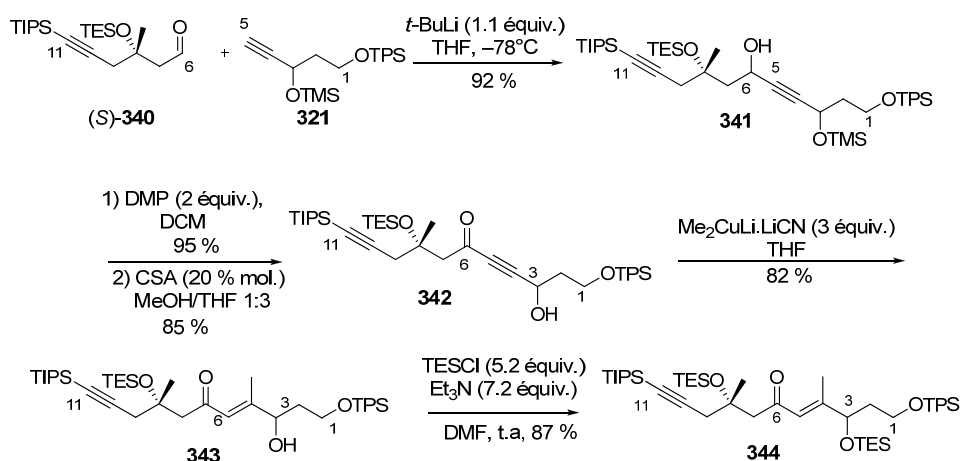


Schéma 185

La réaction de méthylation a été réalisée en présence du réactif de Petasis, soit au reflux du toluène, soit sous irradiation micro-ondes. En effet, ce sont ces conditions qui conduisent au meilleur rendement. Le diène 336 a ainsi été isolé avec un rendement de 80 %, sans souci de purification (Schéma 186).

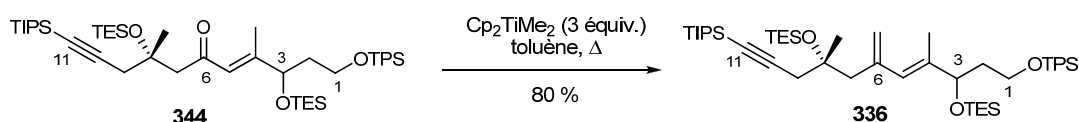


Schéma 186

VI. Conclusion

La synthèse du fragment C1-C11 du FR225654 1 a été abordée selon différentes approches dont l'étape-clé consiste en la préparation du motif diénique.

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

Les deux premières voies de synthèse reposent sur un couplage organométallique de type Heck ou Stille, entre le triflate vinylique **255** et les alcènes **290-291** et **309** respectivement. Toutefois, le produit de couplage **283** n'a pu être observé (Schéma 187).

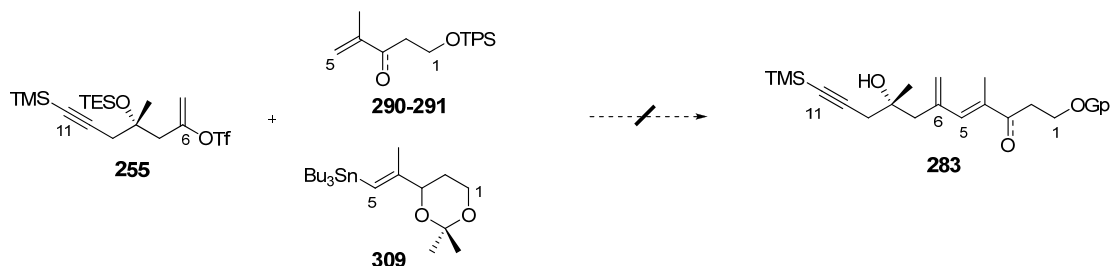


Schéma 187

Une autre voie est basée sur l'addition nucléophile du lithien correspondant à l'iodure vinylique **312** sur l'aldéhyde **253** et sur une réaction de méthylation en C6. Si cette voie a abouti à l'obtention du diène **314**, des problèmes de reproductibilité ont été rencontrés lors de la synthèse du stannane vinylique **309**, précurseur de **312**, notamment à grande échelle (Schéma 188).

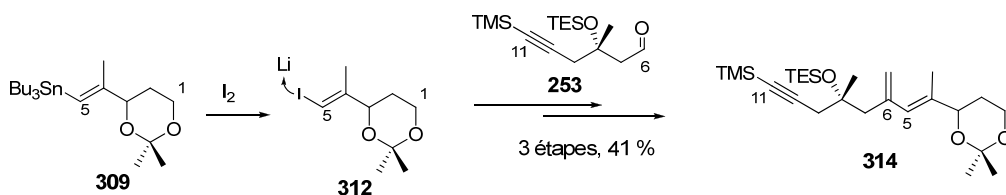


Schéma 188

Pour la dernière voie, la double liaison trisubstituée **C4-C5** a été installée en deux étapes : une réaction d'addition nucléophile entre l'alcyne **321** et l'aldéhyde **253** ou **339** suivie d'une addition 1,4 stéréosélective pour l'introduction du groupe méthyle en C4. Enfin, une réaction d'oléfine, qui a nécessité une mise au point des conditions réactionnelles, a conduit au motif diénique **332** ou **344**.

Cet enchaînement réactionnel a pu être réalisé de façon très efficace et reproductible à grande échelle.

Le fragment **C1-C11**, comportant la fonction alcyne substituée soit par un groupement triméthylsilyle (**332**) soit par un groupement triisopropylsilyle (**336**), a ainsi pu être synthétisé en 11 étapes à partir du 1,3 propanediol **151** avec des rendements de 32 % et 35 % respectivement (Schéma 189).

Chapitre 5 : Synthèse du fragment C1-C11

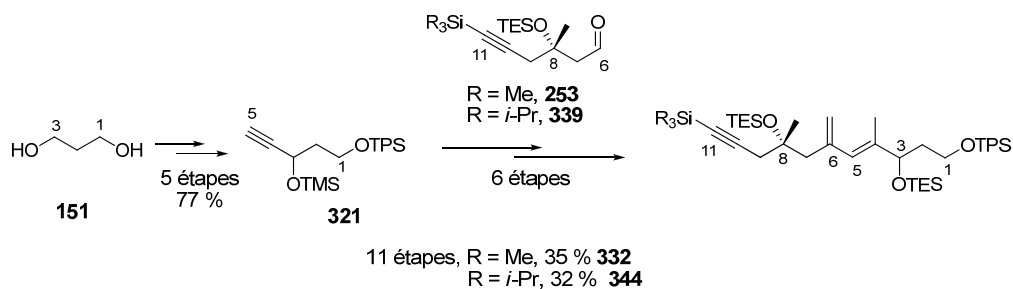


Schéma 189

A ce stade, les synthèses des trois fragments **C1-C5**, **C6-C11** et **C12-C17** ainsi que leurs couplages respectifs ont été validés.

Le fragment **C1-C11** est un intermédiaire-clé avancé de la synthèse du FR225654 **1** proposée dans ce projet : après réduction diastéréocontrôlée de la double liaison terminale, pour la mise en place du centre asymétrique en C6, et couplage au fragment gauche **C12-C17**, il permettra d'aboutir à l'étape-clé de cycloaddition de Diels-Alder et par conséquent à la formation du motif trans-décaline.

CHAPITRE 6

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

Le chapitre 6 aura pour objet, dans une première partie, la mise en place du centre asymétrique en C6, envisagée selon une réduction de la double liaison (Schéma 190). Les différentes méthodes étudiées (hydrogénation catalytique hydroxycontrôlée ou en présence de ligands chiraux, réduction par le diimide) seront présentées.

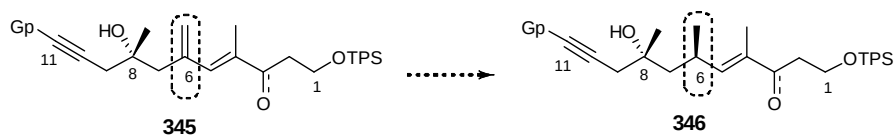


Schéma 190

Dans une seconde partie, la synthèse de la chaîne latérale **124** (C1'-C5') sera décrite (Schéma 191).

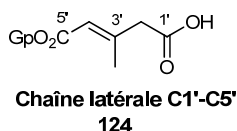


Schéma191

I. Installation du centre stéréogène en C6

Comme exposé dans le chapitre 3, de nombreuses méthodes de réduction hydroxydirigée de doubles liaisons carbone-carbone sont reportées dans la littérature : catalyse par des complexes de métaux de transition, hydrosilylation, hydroalumination, ...

Il est à rappeler qu'en série acyclique, ces méthodes n'ont été décrites, à notre connaissance, qu'à propos d'alcools secondaires (voire primaires) allyliques ou homoallyliques, mais jamais d'alcools tertiaires.

Dans le cadre de notre synthèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux méthodes faisant intervenir un transfert de chiralité intramoléculaire par un catalyseur métallique : les catalyseurs les plus utilisés sont à base de Rhodium tels le catalyseur de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) ou un complexe cationique de Rhodium ($\text{Rh}(\text{nbd})(\text{dppb})\text{BF}_4$), dit de Brown ou à base d'Iridium tel le catalyseur de Crabtree ($\text{Ir}[(\text{cod})(\text{pyr})(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$) (Schéma 192).

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

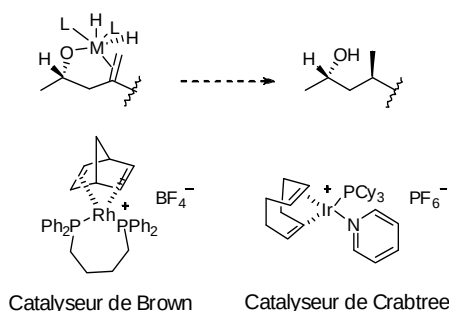


Schéma 192

A. Premiers essais sur le fragment C1-C11

Dans le cadre de la synthèse du FR225654 **1**, l'alcool tertiaire directeur est à la fois homoallylique et homopropargylique. De plus, la double liaison qui doit être réduite fait partie d'un système diénone (voire diène). La réduction devra donc être chimio-, régio- et stéréosélective (Schéma 193).

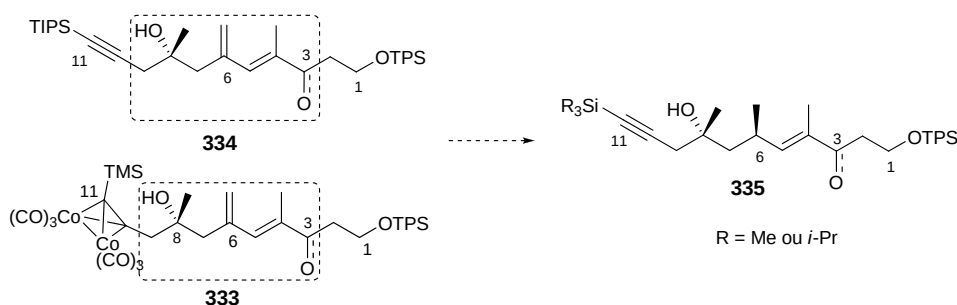


Schéma 193

Les premiers essais d'hydrogénation de la double liaison terminale en C6 ont été réalisés, en parallèle, sur deux types de substrats **333** et **334** différenciés au niveau de la protection de la triple liaison :

- ⊂ soit la fonction alcyne est substituée par un groupement triisopropylsilyl (**334**);
- ⊂ soit le système acétylénique est protégé par un groupe triméthylsilyl et un complexe hexacarbonyl-dicobalt (**333**).

1. Substrat de type triisopropylsilylacétylène

Trois composés avec des réactivités différentes, sous forme diénone (**347**) ou diène (**348**, **349**), ont été synthétisés par simple aménagement fonctionnel de type protection, déprotection ou oxydation du fragment **336** avec formation intermédiaire des alcools **350** et **351** (Schéma 194).

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

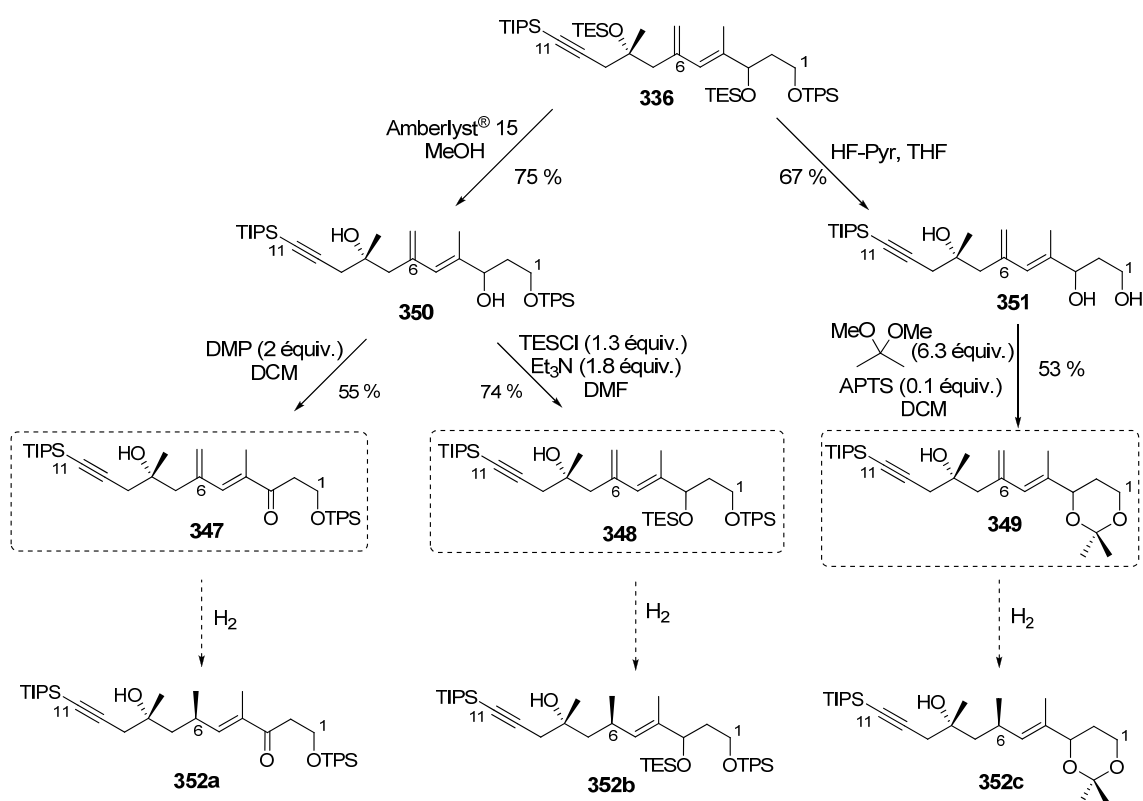


Schéma 194

La réaction d'hydrogénation a été réalisée sous différentes conditions en faisant varier le catalyseur (Wilkinson, Brown ou Crabtree), la pression d'hydrogène (P atm. ou 5 bars) et la température (-20°C , 0°C , t.a) mais seuls les composés de départ ou de dégradation ont été récupérés (Tableau 13).

Entrée	Catalyseur	Conditions ^[a]	347	348	349
1	Wilkinson	Toluène, t.a, 48 h, P atm.	départ	départ	départ
2	Brown	DCM t.a, 48 h, P atm.	départ	départ	départ
3	Brown	DCM, t.a, 72 h, 5 bars	départ	départ	—
4	Crabtree	THF, t.a, 4 h, P atm.	dégradation	dégradation	dégradation
5	Crabtree	THF, -20°C , 1 h, P atm.	départ	départ	départ
6	Crabtree	THF, 0°C , 1 h, P atm.	—	dégradation	départ

^[a] catalyseur 10 mol %

Tableau 13

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

Par examen RMN, le système acétylénique ne semble pas être retrouvé dans les produits de dégradation. Les substrats **347**, **348** et **349** comportant la triple liaison substituée par un groupement triisopropylsilyle n'apparaissent donc pas adaptés aux conditions de la réaction d'hydrogénation catalytique.

2. Protection par un complexe du cobalt

- *Réduction par un complexe métallique*

En parallèle, le système acétylénique **354** protégé par un groupement triméthylsilyle et un cluster de cobalt a été étudié. Il a été obtenu à partir de l'alcool **353**, lui-même préparé selon une séquence déprotection-protection de l'éther silylé **332** (Schéma 195).

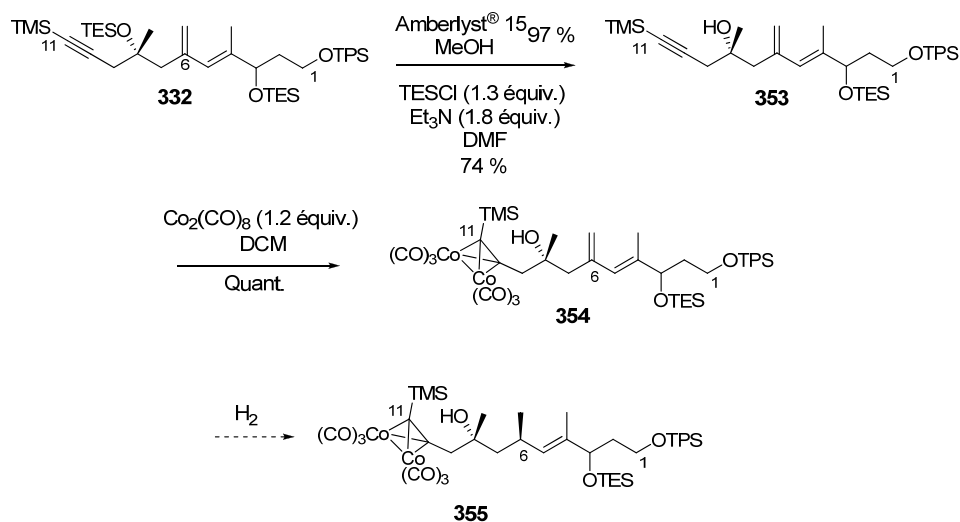


Schéma 195

Cependant, quel que soit le catalyseur utilisé, seul le produit de départ est récupéré (Tableau 14).

Entrée	Catalyseur ^[a]	Conditions	354	355
1	Brown	DCM, DIPEA, 24 h, t.a, 40 bars	100 %	0 %
2	Crabtree	THF, t.a, 5 h, P atm.	100 %	0 %
3	Crabtree	THF, t.a, 5 h, 20 bars	100 %	0 %
4	Pd/C	AcOEt, t.a, 5 h, P atm.	100 %	0 %

^[a] catalyseur 10 mol %

Tableau 14

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

Ces résultats, pouvant être interprétés par une inhibition des catalyseurs métalliques en présence d'un complexe de cobalt, nous ont paru tout d'abord surprenants. En effet, des réactions en présence de catalyseurs métalliques sur des composés comportant un cluster de cobalt ont été décrites dans la littérature. Par exemple, Danishefsky *et al.* ont reporté une réaction de métathèse catalysée par un complexe métallique de Ruthénium sans perte d'efficacité du catalyseur (Schéma 196).²⁵¹

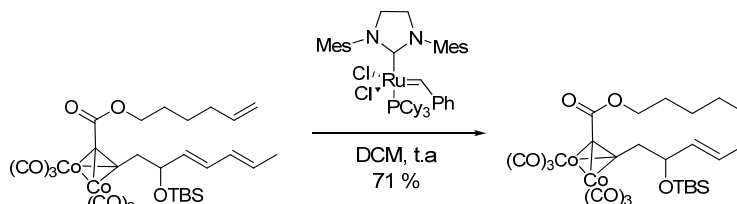
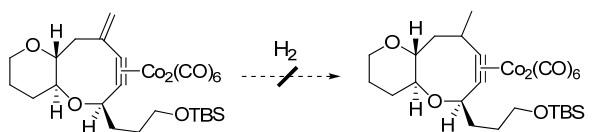


Schéma 196

Toutefois, suite à une recherche bibliographique plus approfondie, nous avons pu remarquer que ce problème avait déjà été souligné par l'équipe d'Isobe²⁵² lors de la réduction de l'alcène ci-dessous bien que la cause (encombrement stérique ou effet électronique) n'ait pas été établie (Schéma 197).



Conditions : Rh, Pd/C, Ni Raney, PtO_2 , Wilkinson ($P > 110$ bars)

Schéma 197

Les auteurs ont alors effectué la réaction de réduction en présence de diimide (Schéma 198).

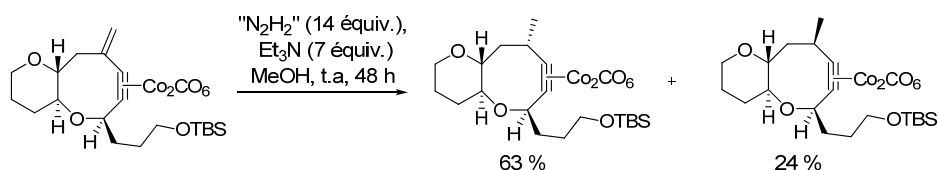


Schéma 198

²⁵¹ Yang, Z.-Q.; Geng, X.; Solit, D.; Pratilas, C. A.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7881.

²⁵² Liu, T.-Z.; Li, J.-M.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10209.

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

- **En présence de diimide**

Cette méthode a été testée sur les substrats **356** et **357**, comportant la fonction alcool tertiaire libre ou non, et synthétisés suivant la même séquence réactionnelle que précédemment à partir de **332** (Schéma 199).

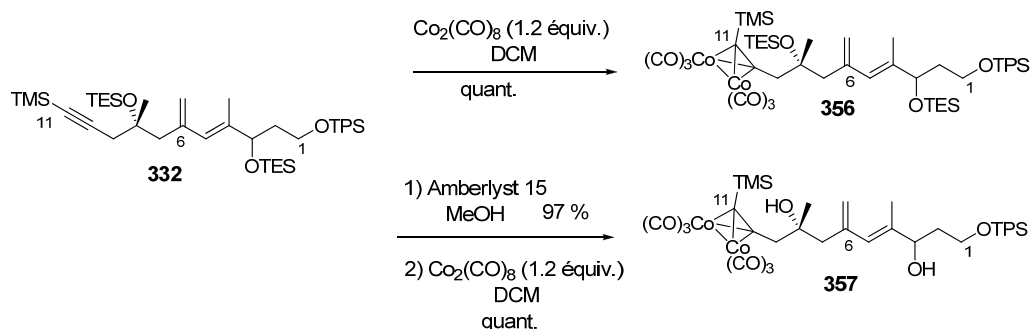


Schéma 199

Le diimide est formé *in situ* à partir de l'hydrazide de triisopropylbenzène sulfonyle. Quel que soit le solvant utilisé (méthanol ou DCM), à température ambiante, aucune réaction n'a lieu même au bout de 48 h (Schéma 200, Tableau 15, Entrées 1, 2 et 4).

Par contre, au reflux du dichlorométhane, seuls des produits de dégradation non caractérisés sont obtenus (Tableau 15, Entrées 3 et 5).

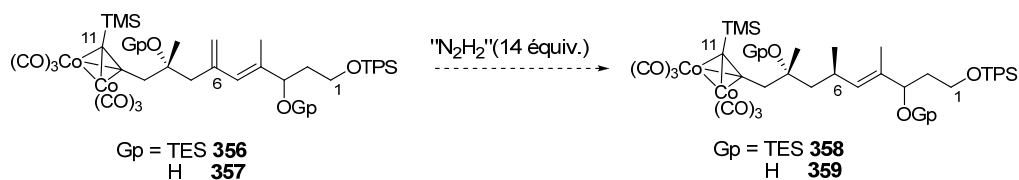


Schéma 200

Entrée	Composé	Conditions	Résultats
1	356	MeOH, t.a. 48 h	Composé de départ : 356
2	356	DCM, t.a. 48 h	Composé de départ : 356
3	356	DCM, reflux, 12 h	Dégradation
4	357	DCM, t.a. 48 h	Composé de départ : 357
5	357	DCM, reflux, 12 h	Dégradation

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

Tableau 15

A ce stade, la réaction d'hydrogénation catalysée par des complexes métalliques a été complètement réétudiée sur des composés modèles afin de déterminer l'influence :

- ⊂ de l'alcool tertiaire homoallylique (faisabilité et stéréosélectivité) puisque ce cas n'a jamais été reporté dans la littérature ;
- ⊂ de la fonction alcyne (chimiosélectivité) ;
- ⊂ du système diénique (régiosélectivité).

B. Synthèse et réduction de composés modèles

1. Influence de l'alcool tertiaire

• Etude de faisabilité

Dans l'optique d'évaluer la faisabilité de la réaction de réduction à partir d'un alcool tertiaire homoallylique, le fragment (+/-)-**360** racémique a été préparé par réaction d'ouverture de l'époxyde (+/-)-**223** par le cyanocuprate issu du 2-bromopropène. Le composé (+/-)-**360** a été obtenu avec un bon rendement de 82 %.

La réduction de l'oléfine en présence des catalyseurs de Wilkinson, de Brown et de Crabtree sous pression atmosphérique d'hydrogène a été étudiée (Schéma 201, Tableau 16).

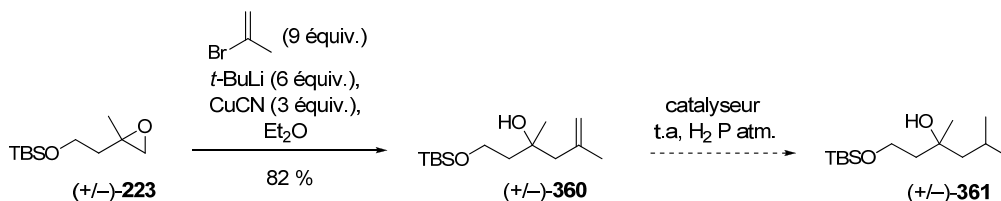


Schéma 201

Pour les trois catalyseurs, la réduction fonctionne très bien ; d'excellents rendements sont obtenus.

Il est à noter que le catalyseur de Crabtree (Tableau 16, Entrée 3) permet une conversion beaucoup plus rapide que les catalyseurs à base de Rhodium (Tableau 16, Entrées 1 et 2).

Entrée	Catalyseur ^[a]	Conditions	(+/-)- 360 ^[b]	(+/-)- 361 ^[b]
1	Wilkinson	Toluène, 24 h	10	90
2	Brown	DCM, 24 h	7	93
3	Crabtree	THF, 4.5 h	0	100

^[a] catalyseur 10 mol % ; ^[b] taux de conversion

Tableau 16

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

• Etude de la diastéréosélectivité

La diastéréosélectivité de la réaction hydroxydirigée a été analysée sur les modèles **365** et **366** synthétisés à partir de l'énantiomère (S)-**223**.²⁵³

L'époxyde (S)-**223** a été engagé dans une réaction d'ouverture par un cuprate d'ordre supérieur issu du bromure vinylique **363**, lui-même synthétisé à partir de l'acroléine **362**.²⁵⁴ Le diol **364** a ensuite été protégé sous forme d'éther silylé **365** ou d'éther de benzyle **366** (Schéma 202).

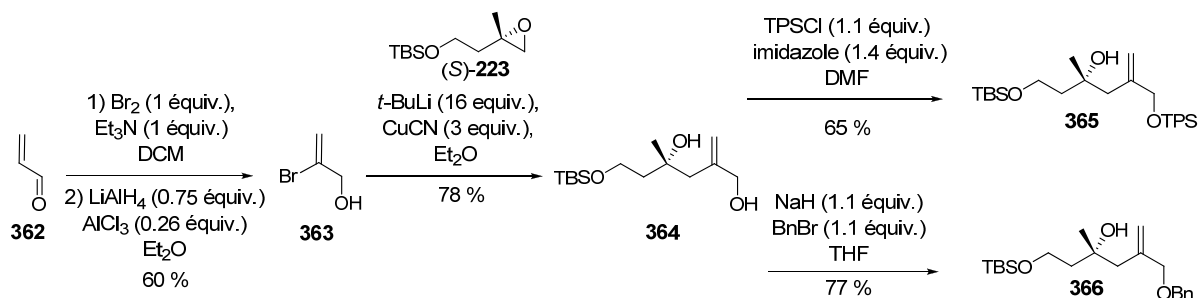


Schéma 202

Le composé **365** a été soumis aux conditions d'hydrogénation en présence des différents catalyseurs cités précédemment et de Pd/C sous différentes pressions (Schéma 203, Tableau 17).

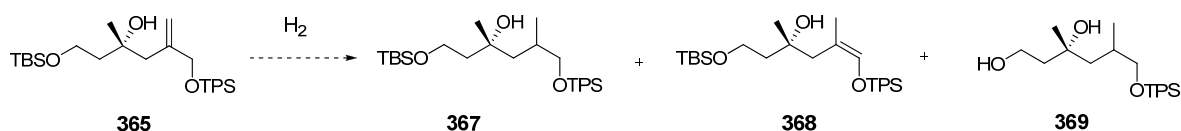
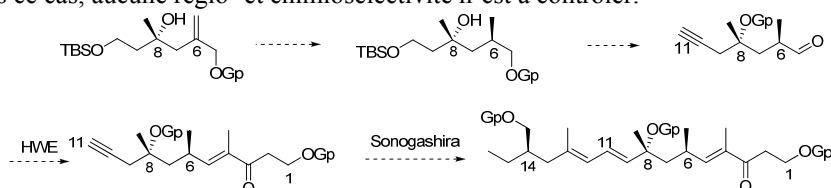


Schéma 203

En présence du catalyseur de Wilkinson, une faible conversion en produit réduit **367** (Entrée 1, Tableau 17) est observée, sans différenciation diastéréomérique.

L'addition de diisopropyléthylamine (DIPEA), pouvant permettre une meilleure chélation du complexe de Rhodium à l'alcool, oblige l'application d'une pression d'hydrogène de 40 bars pour que la réaction soit totalement effective, mais conduit également à un faible excès diastéréomérique (Entrée 3, Tableau 17).

²⁵³ Il est à noter que ces modèles peuvent permettre l'élaboration d'une stratégie alternative, mais sensiblement plus longue. Dans ce cas, aucune régio- et chimiosélectivité n'est à contrôler.



²⁵⁴ Cloninger, M. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1092.

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

La réduction a pareillement été tentée en présence d'hydruure de sodium mais aucune réaction n'a lieu (Entrée 4, Tableau 17).²⁵⁵

Lorsque la réaction est effectuée en présence du catalyseur de Brown, seule une faible conversion en produit isomérisé **368** est observée sous pression atmosphérique d'hydrogène (Entrée 5, Tableau 17).

Au contraire, sous une pression d'hydrogène de 40 bars, cette réaction parasite n'a plus lieu. Deux produits sont alors isolés : le produit **367** attendu et le produit **369** issu de la déprotection de l'alcool primaire en C10 (Entrée 6, Tableau 17).

Seul le catalyseur de Crabtree permet une réduction sous pression atmosphérique d'hydrogène, mais, là encore, sans sélectivité. Il est connu que la quantité de complexe utilisée permet de moduler la diastéréosélectivité,¹⁰⁷ mais, dans notre cas, celle-ci est toujours restée très faible (Entrées 7 et 8, Tableau 17).

Enfin, nous avons pu remarquer que cette réaction de réduction fonctionne parfaitement en présence de Pd/C, mais comme attendu, sans aucune sélectivité (Entrée 9, Tableau 17).

Entrée	catalyseur	conditions	365 ^[a]	367 ^[a]	368 ^[a]	369 ^[a]
1	Wilkinson, 15 mol %	Toluène, t.a, 72 h, P atm	50	50 rd : 50:50	0	0
2	Wilkinson, 15 mol %	Toluène, t.a, 46 h, DIPEA, 10 bars	100	0	0	0
3	Wilkinson, 15 mol %	Toluène, t.a, 46 h, DIPEA, 40 bars	0	100 rd : 60:40	0	0
4	Wilkinson, 20 mol %	Toluène, NaH, t.a, 46 h, 40 bars	100	0	0	0
5	Brown, 10 mol %	DCM, t.a, 24 h, P atm	50	0	50	0
6	Brown, 10 mol %	DCM, t.a, 24 h, 40 bars	0	50 rd : 70:30	0	50 rd : 50:50
7	Crabtree, 10 mol %	THF, t.a, 2 h, P atm	0	100 rd : 55:45	0	0
8	Crabtree, 5 mol %	THF, t.a, 2 h, P atm.	0	100 rd : 60:40	0	0

²⁵⁵ Paquette, L. A.; Peng, X.; Bondar, D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 937.

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

9	Pd/ C, 10 mol %	AcOEt, t.a, 6 h, P atm.	0	100 rd : 50:50	0	0
---	-----------------	-------------------------	---	-------------------	---	---

^[a] taux de conversion

Tableau 17

A partir du composé **366** comportant l'alcool allylique protégé sous forme d'éther de benzyle, des résultats similaires sont observés (Schéma 204, Tableau 18).

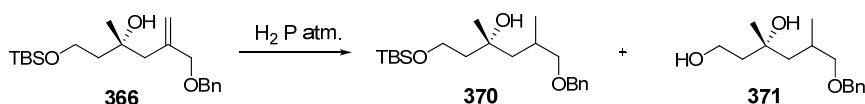


Schéma 204

Il est à noter, cependant, qu'en présence du catalyseur de Crabtree, il y a déprotection quasi-totale de l'alcool primaire (formation de **371**, Tableau 18, Entrée 1) ; lorsqu'une base telle la DIPEA est additionnée au milieu réactionnel, aucune réaction n'a lieu (Tableau 18, Entrée 2). D'autre part, en diminuant considérablement la quantité de catalyseur, la réaction est beaucoup plus lente et cela ne permet pas d'améliorer la sélectivité (Tableau 18, Entrée 3).

Entrée	catalyseur	conditions	366	370 ^[a]	371 ^[a]
1	Crabtree, 10 mol %	THF, t.a, 2 h	0	20 rd : 50:50	80 rd : 50:50
2	Crabtree, 10 mol %	THF, t.a, 24 h, DIPEA	100	0	0
3	Crabtree, 2.5 mol %	THF, t.a, 2 h	70	30 rd : 50:50	0

^[a] taux de conversion

Tableau 18

La réaction de réduction du motif vinylique d'un alcool tertiaire homoallylique par un catalyseur métallique à base de Rhodium, d'Iridium ou de Palladium fonctionne bien. Toutefois, l'effet « stéréodirecteur » de l'alcool n'a pu être observé.

2. Influence de la triple liaison

Nous nous sommes également intéressés à étudier la viabilité de la réaction de réduction sur un substrat modèle (+/-)-**375** peu fonctionnalisé comportant une triple liaison protégée par un groupement triisopropylsilyl, bien que les premiers essais en présence de ce groupement protecteur n'aient pas été prometteurs. Toutefois, il était nécessaire de vérifier que les produits de dégradation observés sont bien causés par l'existence d'une fonction alcyne dans la molécule.

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

Le composé (+/-)-**375** a été synthétisé à partir de l'alcool homoallylique (+/-)-**360**. Une séquence réactionnelle similaire à celle utilisée pour la synthèse du fragment **C6-C11** de type déprotection-protection-oxydation conduit à l'aldéhyde (+/-)-**373** via la formation de l'éther silylé (+/-)-**372**. L'alcyne terminal (+/-)-**374** est obtenu par homologation de (+/-)-**373** par du diazométhane de triméthylsilyle.²⁵⁶ Enfin, une réaction de protection de la triple liaison suivie d'une déprotection de l'alcool homoallylique ont permis d'isoler le modèle (+/-)-**375** (Schéma 205).

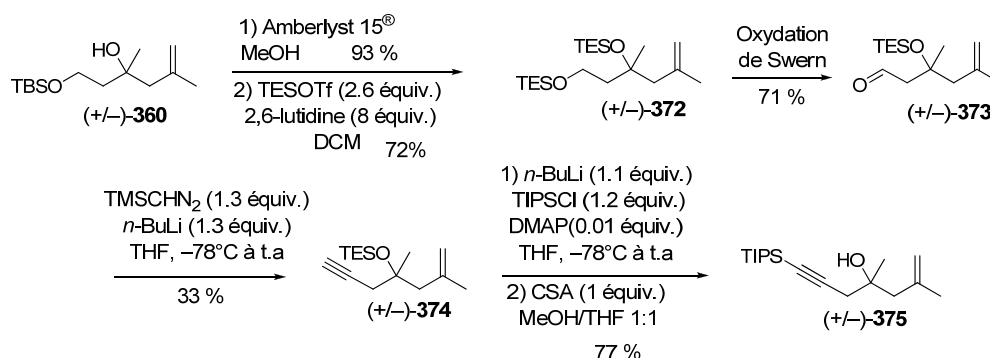


Schéma 205

En présence du complexe de Brown, le produit de départ est entièrement récupéré alors qu'avec le catalyseur de Crabtree, seuls des produits de dégradation non identifiables sont observés (Schéma 206, Tableau 19).

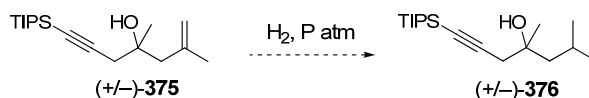


Schéma 206

Entrée	Catalyseur ^[a]	Conditions	Résultats
1	Brown	DCM, 10 h, t.a	Composé de départ : (+/-)- 375
2	Crabtree	THF, 1.5 h, 10°C	Dégradation

^[a] catalyseur 10 mol %

Tableau 19

*En conclusion, la protection de la fonction alcyne par un groupement triisopropylsilyle encombrant ne semble pas convenir. Comme observé lors des premiers essais avec le fragment **336**, la*

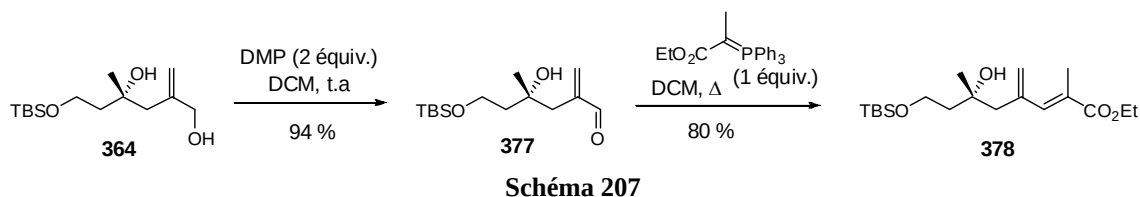
²⁵⁶ (a) Miwa, K.; Aoyama, T.; Shiori, T. *Synlett* **1994**, 107; (b) le mode opératoire de cette publication a été suivi : Felzmann, W.; Castagnolo, D.; Rosenbeiger, D.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2182.

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

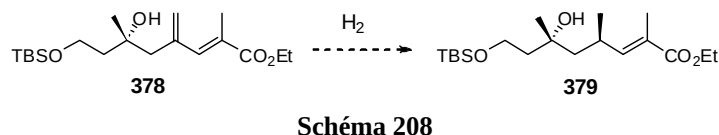
triple liaison n'est pas stable dans les conditions de la réaction d'hydrogénation employant le catalyseur de Crabtree.

3. Réduction d'un motif ester diénique

Dans un même temps, la régiosélectivité de cette réaction de réduction a été analysée sur le modèle **378**, synthétisé à partir du diol **364**. Celui-ci a été oxydé en aldéhyde **377** puis engagé dans une réaction d'oléfination selon les conditions de Wittig (Schéma 207).



La réduction du modèle **378** a été étudiée en présence du catalyseur de Crabtree ou de Pd/C (Schéma 208, Tableau 20).



En présence du catalyseur de Crabtree, une pression de 20 bars d'hydrogène est nécessaire pour observer une conversion totale en produit réduit **379** mais là encore, sans diastéréosélectivité (Tableau 20, Entrées 1 et 2).

Comme pour le modèle **365**, une réduction sous pression atmosphérique d'hydrogène en présence de Pd/C est parfaitement efficace, bien que non diastéréosélective (Tableau 20, Entrée 3).

Entrée	Catalyseur ^[a]	Conditions	378 ^[b]	379 ^[b]
1	Crabtree	THF, 24 h, t.a, P atm.	100	0
2	Crabtree	THF, 7 h, t.a, 20 bars	0	100 rd : 50:50
3	Pd/C	AcOEt, 2 h, t.a, P atm.	0	100 rd : 50:50

^[a] catalyseur 10 mol % ; ^[b] taux de conversion

Tableau 20

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

Ces résultats permettent de démontrer que la réduction de l'ester diénique est totalement régiosélective, bien que non diastéréosélective.²⁵⁷

4. Bilan de l'étude de la réaction de réduction par transfert de chiralité sur des motifs modèles

La faisabilité de la réaction d'hydrogénation en présence des catalyseurs de Brown, de Crabtree ou de Pd/C a été validée sur les alcools homoallyliques (+/-)-**360**, **365** et **366** ainsi que sur l'ester diénique **378**. Cependant une absence de diastéréosélectivité est observée.

Deux hypothèses peuvent être formulées pour rendre compte du manque de sélectivité observé :

- ⊂ soit aucune chélation n'a lieu entre l'alcool tertiaire et le catalyseur, rendant ainsi les deux faces d'attaque équivalentes.
- ⊂ soit aucun état de transition n'est privilégié du fait de la présence dans chaque cas d'interactions de type *syn*-pentanes (Schéma 209).

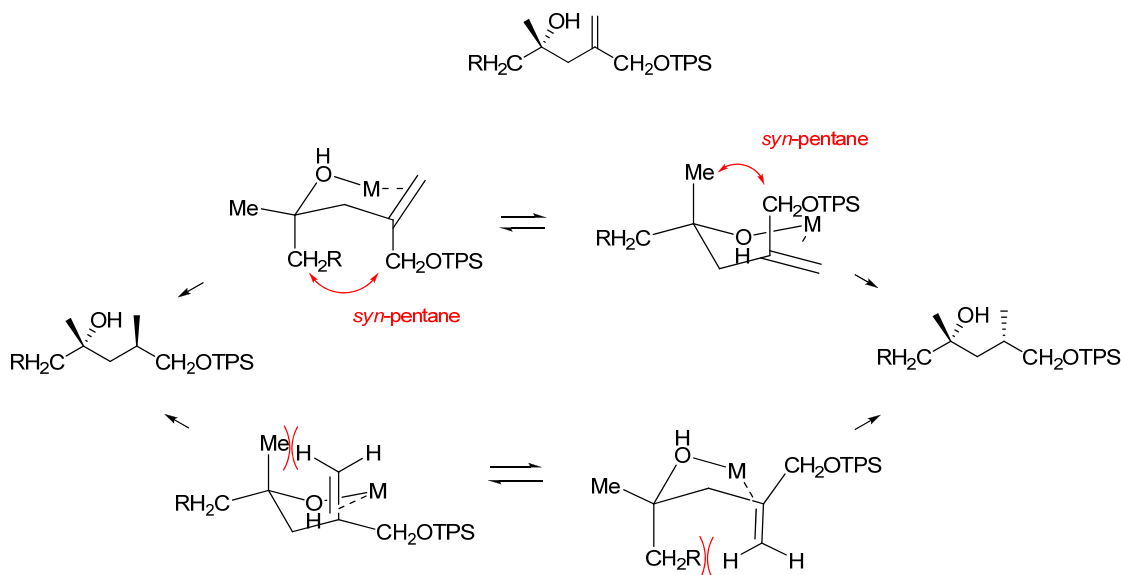
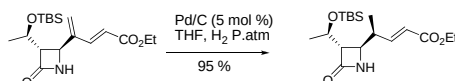


Schéma 209

D'autre part, des premières études sur le composé modèle (+/-)-**375** comportant une triple liaison protégée par un groupement triisopropylsilyle, couplées aux essais préliminaires sur le fragment **C1-C11** (**347**, **348** et **349**) ont permis d'émettre des premières remarques.

²⁵⁷ Dans la littérature un seul exemple de réduction de double liaison *gem*-disubstituée sur un système de type diényl ester a été décrit. Une régiosélectivité totale est observée : Fujisawa, T.; Hayakawa, R.; Shimizu, M. *Chem. Lett.* **1995**, 1013



Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

En présence du catalyseur de Brown, aucune réaction n'est généralement observée. Par contre, le catalyseur de Crabtree conduit à de la dégradation.

Lorsque la triple liaison triméthysilylée est sous forme de cluster de cobalt (**354**), aucune réaction n'a lieu.

Comme cela a été décrit dans le chapitre 3, l'utilisation de ligands chiraux procure généralement de bons excès diastéréomériques. C'est pourquoi, à ce stade, nous avons considéré leur emploi.

5. Réduction en présence de ligand chiraux

Dans l'optique de réduire la double liaison terminale en C6 de façon stéréosélective et en s'inspirant des travaux de Du Bois présentés dans le chapitre 3,^{258, 127} des essais à partir de l'alcool **366** en présence de ligands chiraux, tel le (S)-BINAP²⁵⁹ ou le (S,S)-Et-DUPHOS, ont été entrepris (Schéma 210).

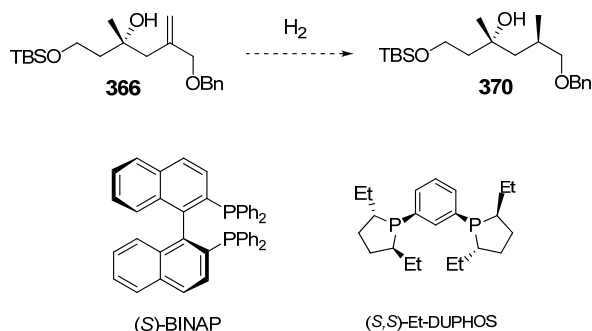
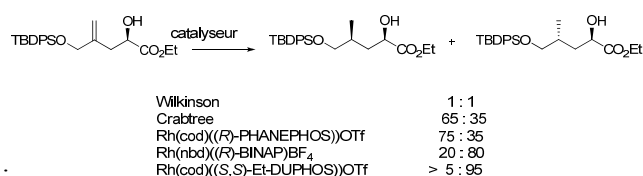


Schéma 210

Cependant, quel que soit le ligand utilisé, la sélectivité n'a pu être réellement améliorée (Tableau 21, Entrées 1, 2 et 3).



²⁵⁸ Travaux de Du Bois :

²⁵⁹ Bien que, théoriquement, le (S)-BINAP conduise au diastéréoisomère non attendu, il a été utilisé puisque disponible au laboratoire, contrairement à son énantiomère.

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

Entrée	Catalyseur	Conditions	366 ^[a]	370 ^[a]
1	Brown, 10 mol %	(S)-BINAP, DIPEA, DCM, t.a, 20 h, 40 bars	0	100 rd : 50:50
2	Wilkinson, 15 mol %	(S)-BINAP, toluène, t.a, 27 h, 40 bars	0	100 rd : 60:40
3	Rh[(S,S)-Et-DUPHOS](cod)OTf, 10 mol %	DCM, t.a, 24 h, 40 bars	0	100 rd : 55:45

^[a] taux de conversion

Tableau 21

A ce stade, une nouvelle étude sur le fragment **C1-C11** en présence de ligands chiraux a été envisagée. En effet, nous espérons une réactivité des complexes métalliques différente ainsi qu'une meilleure différenciation des faces énantiotopiques par le ligand chiral.

C. Réduction du fragment C1-C11 en présence de ligands chiraux

Le fragment **380** (C1-C11) sous forme de diénone et dont la triple liaison est protégée par un groupement triméthylsilyle, a été synthétisé, en deux étapes, à partir de **332** (Schéma 211).

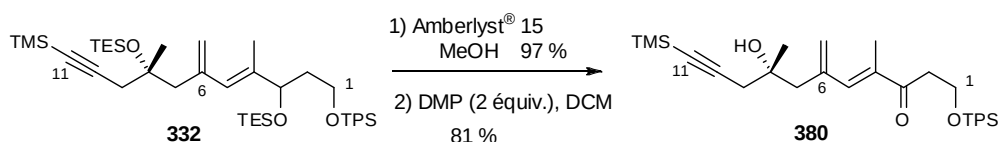


Schéma 211

La réaction d'hydrogénation de la double liaison en présence du catalyseur chiral Rh((S,S)-Et-DUPHOS)(cod)OTf (Tableau 22, Entrée 1) ou bien en présence du catalyseur **177** à base d'Iridium développé par Pfaltz (Tableau 22, Entrée 2) n'a pas été efficace, seul le produit de départ **380** est récupéré (Schéma 212).

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

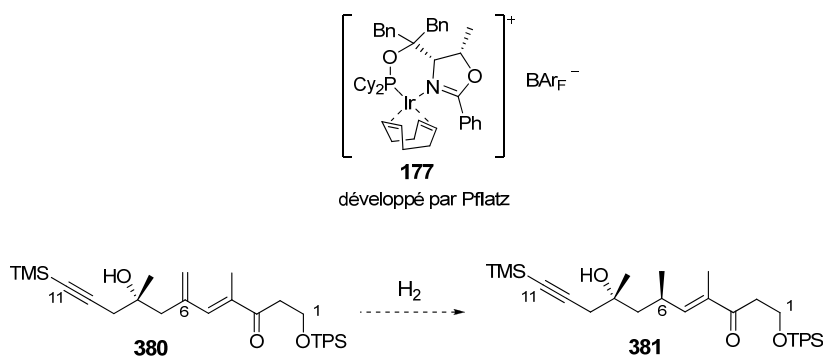


Schéma 212

Entrée	Catalyseur ^[a]	Conditions	380 ^[a]	381 ^[a]	Dégradation ^[a]
1	Rh[[(S,S)-Et-DUPHOS](cod)]OTf	DCM, t.a, 3 h, 20 bars	100	0	0
2	Catalyseur 177	DCM, t.a, 4 h, 40 bars	100	0	0

^[a] taux de conversion

Tableau 22

Afin de compléter ce travail, il nous a semblé opportun de réaliser des essais d'hydrogénation en présence de Pd/C de ce même fragment **C1-C11**, dont la triple liaison est protégée par un groupe silylé avec, comme ambition, une réaction chimio- et régiosélective.

D. Réduction du fragment C1-C11 en présence de Pd/C

Les essais ont été effectués sur les composés **380** et **347** dont les triples liaisons sont substituées respectivement par un groupe triméthylsilyle et triisopropylsilyle (Schéma 213 et 214).

A partir du composé **380** et en présence de 10 mol % de Pd/C, le produit réduit attendu **381** est observé, mais accompagné de produits de dégradation (Tableau 23, Entrée 1).²⁶⁰

Par contre, lorsque la réaction est réalisée avec 50 mol % de catalyseur, la réaction est beaucoup plus rapide et le taux de dégradation est diminué (Tableau 23, Entrée 2).

Toutefois, les composés secondaires ne sont pas séparables du produit **381**.

²⁶⁰ Les produits de dégradation semblent être issus de la réduction de la seconde oléfine et de la triple liaison.

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

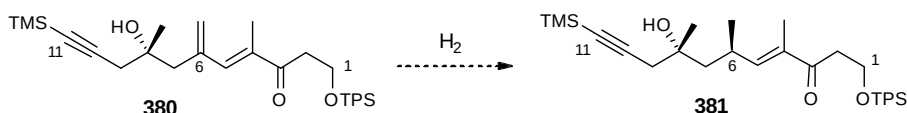


Schéma 213

Entrée	Catalyseur ^[a]	Conditions	380 ^[c]	381 ^[c]	Dégradation ^[c]
1	Pd/C	AcOEt, t.a, 2 h, P atm.	0	35 rd : 50:50	65
2	Pd/C ^[b]	AcOEt, t.a, 20 min, P atm.	0	60 rd : 50:50	40

^[a] catalyseur 10 mol % ; ^[b] catalyseur 50 mol % ; ^[c] taux de conversion

Tableau 23

Cette même réaction appliquée au fragment **347** conduit à la disparition totale du produit de départ après 20 min de réaction et à l'obtention du produit réduit **352a** avec un rendement non optimisé de 55 %, après purification (Schéma 214).

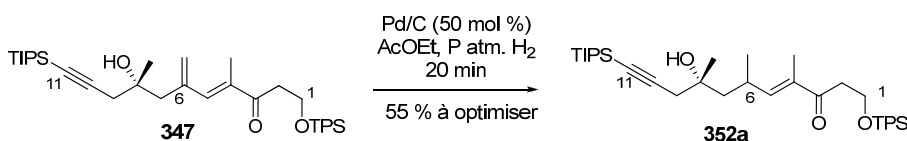


Schéma 214

E. Conclusion

De nombreux essais d'optimisation sur des composés modèles et sur différents fragments **C1-C11** ont été entrepris afin d'installer le centre asymétrique en C6 par réaction d'hydrogénation hydroxycontrôlée.

Du fait de la présence d'une triple liaison et d'un diène, la réaction doit être régio-, chimio- et stéréosélective.

Au travers de ces expériences, nous avons pu remarquer que la protection de l'alcyne par un complexe de hexacarbonyl-dicobalt ne peut être utilisée ; le produit de départ est intégralement récupéré.

Quel que soit le catalyseur employé et en ajoutant ou non des ligands chiraux, le produit de réduction *anti* attendu n'a pu être obtenu.

Le résultat le plus intéressant a été observé lorsque la réaction est conduite en présence de Pd/C (50 mol %) sur le fragment **347** (C1-C11) sous forme d'une diénone et comportant la triple

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

liaison protégée par un groupe triisopropylsilyle. Dans ces conditions, le produit de réduction attendu (+/-) **352a** a été obtenu avec un rendement de 55 % à optimiser (Schéma 215).

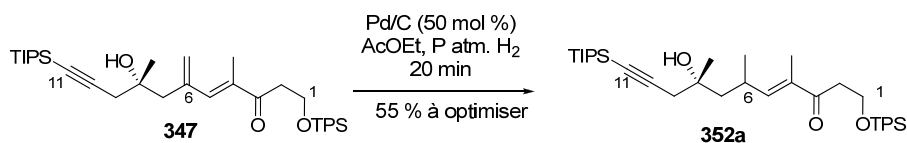


Schéma 215

A ce stade, toutes les étapes-clés de la synthèse du précurseur **382** de la réaction de Diels-Alder ont été validées. Le couplage du fragment **352a** (C1-C11) avec le fragment **383** (C12-C17) devrait permettre un accès rapide au triène **382** et donc à la trans-décالية **384**. Les isomères 6-(R) et 6-(S) pourront être séparés à un stade ultérieur de la synthèse (Schéma 216).

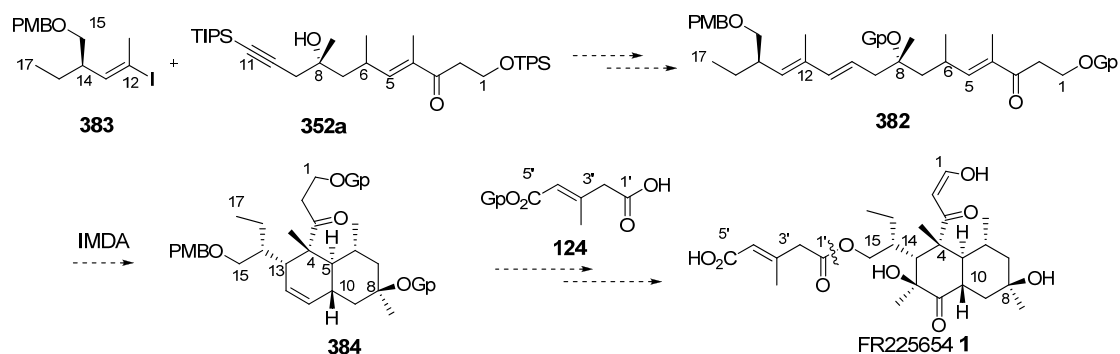


Schéma 216

En marge de la synthèse du bicyclic **384**, qui était le premier objectif de ces travaux, la synthèse de la chaîne latérale **124** (C1'-C5'), indispensable à l'activité antidiabétique du FR225654 **1**, a été effectuée. Cette séquence fera l'objet de la deuxième partie de ce chapitre.

II. Synthèse de la chaîne C1'-C5'

La chaîne **124** (C1'-C5'), nommée chaîne latérale, est reliée au cœur de la molécule par une fonction ester (Schéma 217).

Le FR225654 **1** est actif *in vivo*, mais le remplacement de cette fonction ester labile par un groupe isostère plus stable (telle une fonction éther) conduirait sans aucun doute à une augmentation de l'activité.

Ce fragment comporte une double liaison (*E*) trisubstituée conjuguée et deux fonctions acides carboxyliques qu'il faudra différencier. Le motif vinylique **160** sera synthétisé à partir de l'ester acétylénique **161**, soumis aux conditions de Kobayashi-Mukaiyama (*via* la formation de **385**).²⁶¹ L'ester **161** sera issu de la fonctionnalisation du 3-butyn-1-ol **162** par substitution nucléophile (Schéma 218).

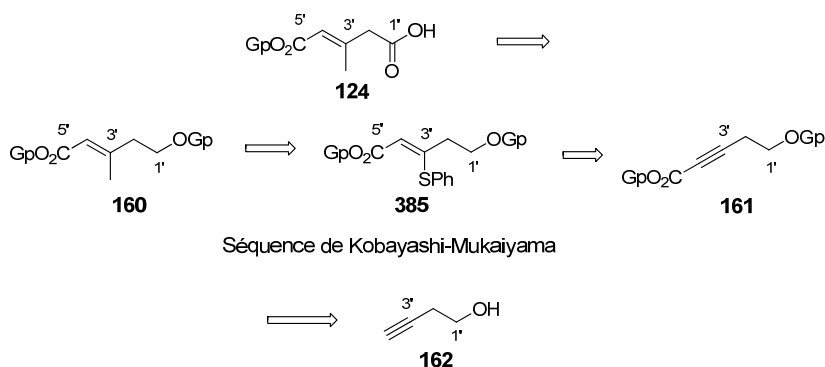


Schéma 218

Le propiolate de méthyle **387** a été préparé à partir du 3-butyn-1-ol **162**, protégé sous forme d'éther de tétrahydropyrane, puis engagé dans une réaction d'acylation en présence de chloroformiate de méthyle **386**. La méthode de Kobayashi-Mukaiyama consiste en une réaction d'addition 1,4 du

175

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

thiophénol sur l'alcyne ester **387** suivie d'un échange stéréospécifique par un alkylcuprate. Au cours de cette séquence, une rétention totale de la configuration de la double liaison est observée.

L'ester vinylique **388** est obtenu avec un ratio de 92:8 en faveur du composé de stéréochimie (Z). A partir de l'ester (Z), l'alcène **389** de configuration (E) a été isolé avec un rendement de 89 % (Schéma 219).

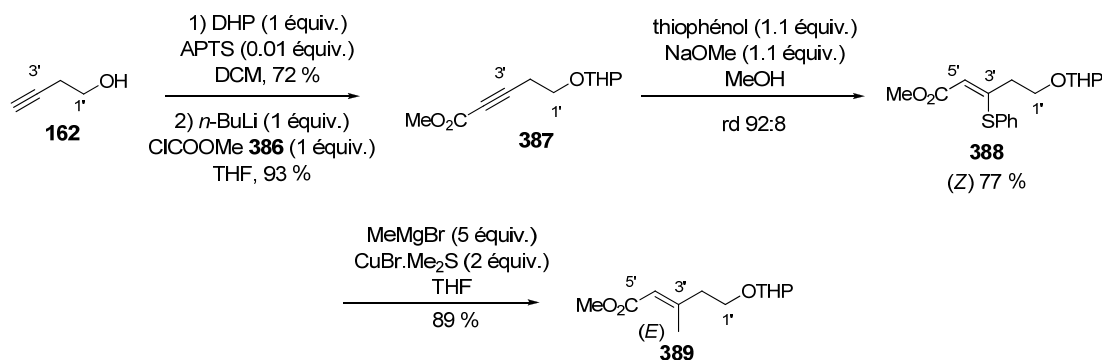


Schéma 219

B. Synthèse du diacide

Afin de pouvoir différencier par la suite les fonctions esters ou acides en C1' et C5', l'acide en C5' a été protégé sous forme d'ester de triméthylsilyléthyle **390** en deux étapes à partir de **389** avec un rendement de 55 % (Schéma 220).

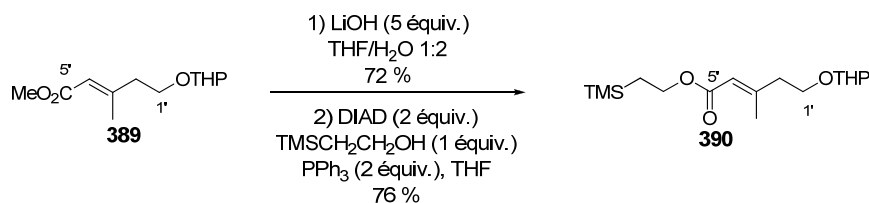


Schéma 220

L'hydrolyse en milieu acide de l'éther de tétrahydropyrane **390** a fourni l'alcool **391** ; celui-ci a ensuite été engagé dans une réaction d'oxydation par le réactif de Jones pour conduire au fragment **392** (C1'-C5') (Schéma 221).

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'

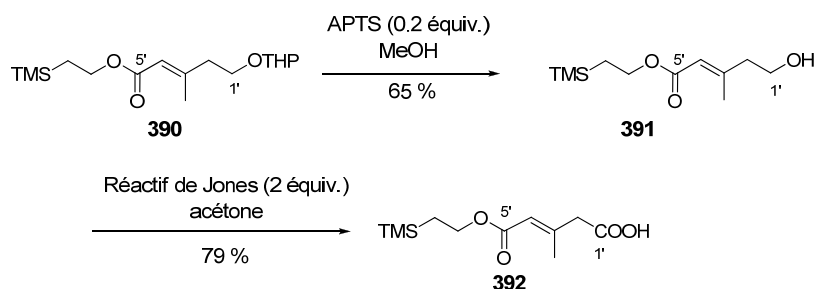


Schéma 221

Ainsi, la chaîne latérale **392** (C1'-C5') a été préparée en 8 étapes à partir du 3-butyn-1-ol **162** avec un rendement total de 13 %.

III. Conclusion

Une étude approfondie de la réaction d'hydrogénation de la double liaison en C6 a permis de réaliser une réduction chimio- et régiosélective et le fragment **352a** (C1-C11) a été obtenu avec un rendement de 10 % à partir du 1,3-propanediol **151** en quatorze étapes (Schéma 222).

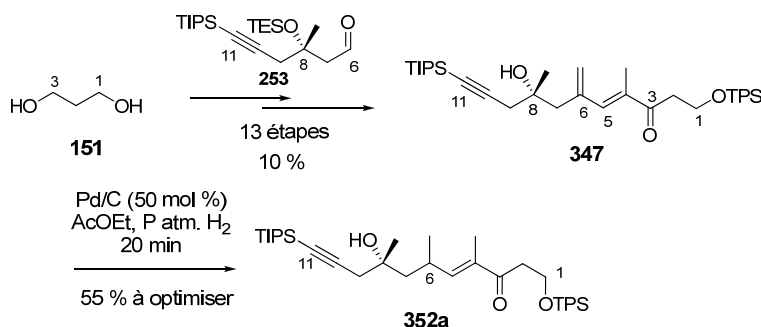


Schéma 222

Des études de réduction par hydroxyalumination et addition 1,6 d'un hydruure de cuivre sont en cours au laboratoire.²⁶²

La chaîne latérale **392** (C1'-C5') comportant une double liaison conjuguée de configuration (*E*) a été synthétisée en 8 étapes à partir du 3-butyn-1-ol **162** avec un rendement de 13 % (Schéma 223).

²⁶² Uerdingen, M.; Krause, N. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2799.

Chapitre 6 : Mise en place du centre asymétrique en C6 et synthèse de la chaîne C1'-C5'



Schéma 223

La voie de synthèse du fragment C1'-C5' a fait intervenir la formation de l'alcool 391 ; celui-ci pourra être utilisé pour la synthèse d'un analogue 393 comportant une fonction éther en C1' (Schéma 224).

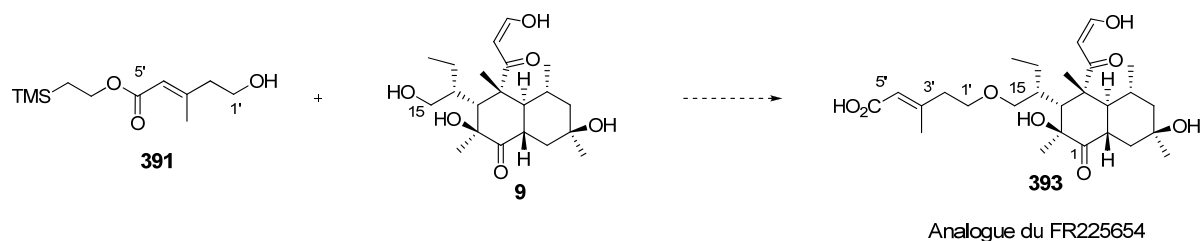


Schéma 224

CONCLUSION GENERALE

Le diabète de type II peut être considéré aujourd'hui comme une maladie de civilisation emblématique du vieillissement de la population, des mauvaises habitudes alimentaires, de l'obésité et de la sédentarité. Cette maladie constitue un problème mondial de santé publique. Il atteint plus de 180 millions de personnes dans le monde et tue environ 6 personnes par minute.

Un traitement efficace du diabète de type II et plus généralement des maladies métaboliques de surcharge pondérale doit viser, non seulement à la normalisation de la glycémie, mais aussi à celle des paramètres lipidiques. Le diabète est classiquement traité par les « antidiabétiques oraux » avec les insulino-sécréteurs (sulfonylurées et glinides), les incrétines, les inhibiteurs des α -glucosidases, les agonistes des PPARs (glitazones), et un seul agent sur le marché diminuant la gluconéogenèse hépatique, la Metformine. A l'heure actuelle, l'efficacité des traitements disponibles est souvent insuffisante à long terme et les effets secondaires sont difficiles à éviter.

Les composés inhibiteurs de la gluconéogenèse, très étudiés actuellement, ont pour avantage d'avoir une action normoglycémiante et non pas hypoglycémiante, d'où moins d'effets secondaires potentiels. Cependant, la Metformine n'inhibe la gluconéogenèse que de façon indirecte ; de plus, à la dose maximale chez l'homme, l'inhibition n'est que de 33-36%.

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse du précurseur bicyclique **141** du FR225654 **1** selon une réaction-clé de Diels-Alder intramoléculaire. Cette stratégie implique la préparation du précurseur **142** (C1-C17) et de la chaîne **124** (C1'-C5') (Schéma 225).

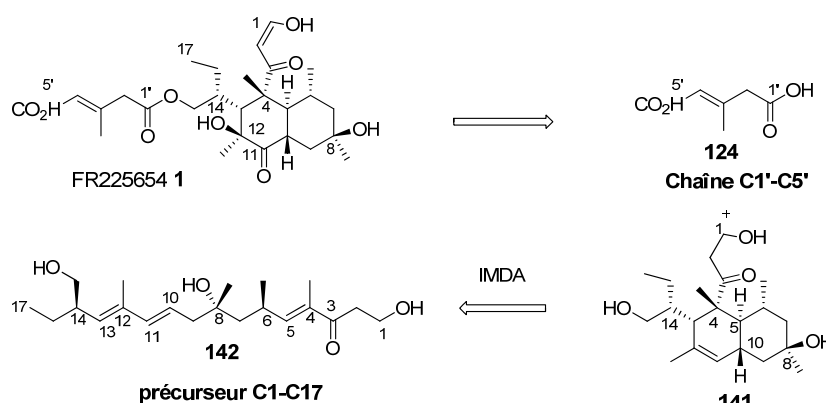


Schéma 225

Dans un premier temps, nous avons mis au point une synthèse efficace de l'enchaînement **C6-C17**. Pour cela deux fragments (**C6-C11** et **C12-C17**) ont été préparés puis couplés par une réaction de type Sonogashira.

Le centre asymétrique en C14 a été introduit par réaction d'alkylation selon Evans et le centre quaternaire asymétrique en C8 contrôlé par résolution cinétique de Jacobsen. La double liaison trisubstituée **C12-C13** est formée par une réaction de transposition de cuprates selon Kocienski et celle, disubstituée, en **C10-C11**, selon une réaction d'hydroalumination (Schéma 226).

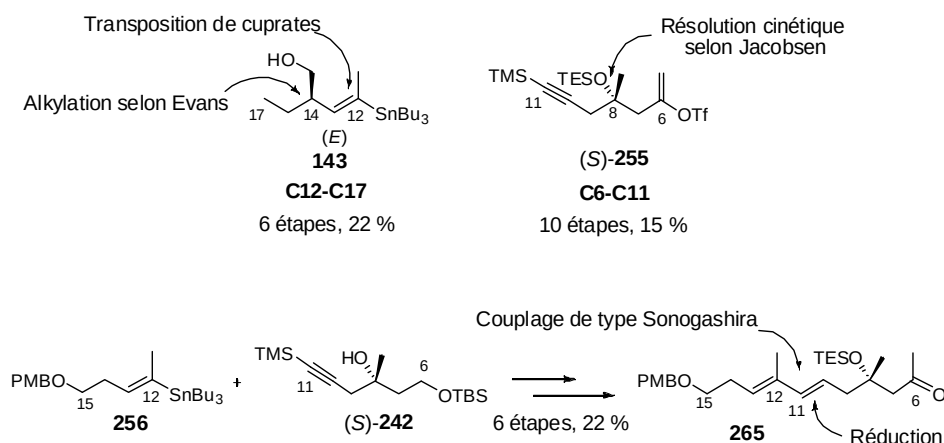


Schéma 126

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse du fragment **321** (C1-C5) et à son couplage avec le fragment **C6-C11**. A l'issue d'une mise au point, nous avons élaboré le diène **C1-C11** de manière convergente en treize étapes pour la séquence linéaire la plus longue. Pour cela, nous avons associé deux réactions chimiques : une addition nucléophile de l'acétylénique **C1-C5** sur l'aldéhyde **C6-C11**, puis une réaction d'addition 1,4 stéréosélective pour introduire le groupement méthyle en C4 (Schéma 227). Ainsi le fragment **C1-C11** a été synthétisé, pour la séquence la plus longue, en 13 étapes à partir du 3-butèn-1-ol avec un rendement de 12 % (Schéma 227).

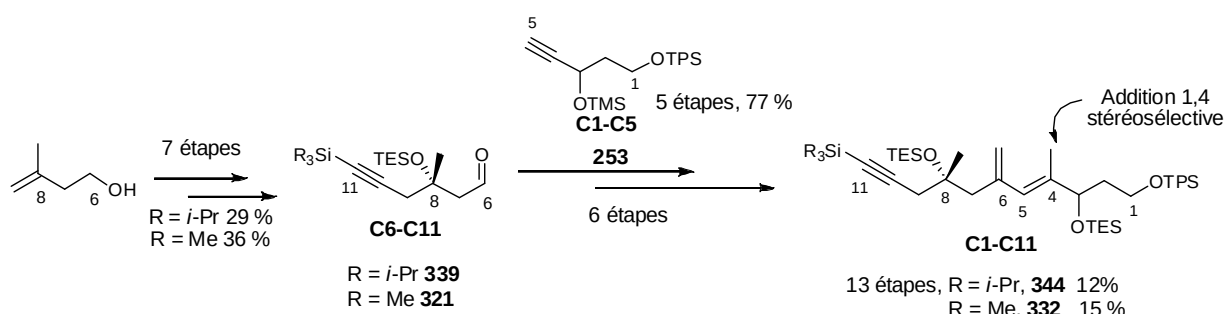


Schéma 227

L'installation du centre asymétrique en C6 devait être réalisée à l'issue d'une réduction régio-, chimio- et diastéréosélective de la double liaison en C6 en se basant sur l'effet « directeur » de l'alcool tertiaire homoallylique.

Une étude approfondie a préalablement été menée sur des substrats modèles et différents fragments **C1-C11**. Au final, une réduction régio- et chimiosélective de la diénone **347** en énone **350** a été réalisée avec un rendement restant à optimiser. La méthode ayant conduit à ce résultat (Pd/C, H₂) ne permet aucune diastéréosélectivité (Schéma 228).

Des études complémentaires d'installation du centre asymétrique en C6 sont en cours au laboratoire.

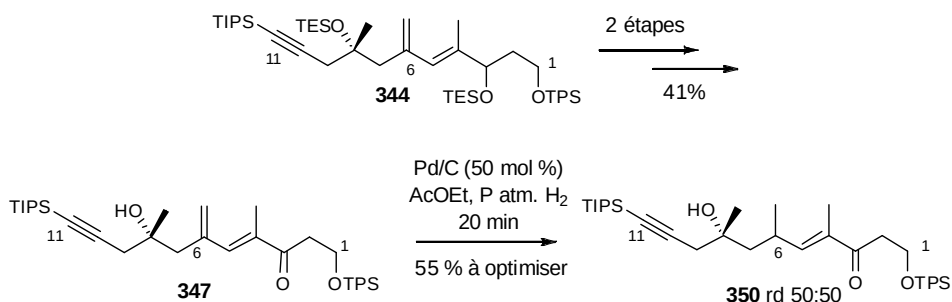


Schéma 228

Enfin, la chaîne **392** (C1'-C5') a été préparée stéréosélectivement en huit étapes avec un rendement global de 13% (Schéma 229).

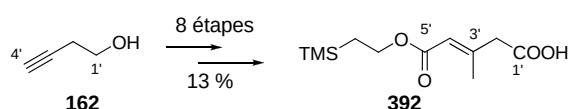


Schéma 229

Dans l'objectif premier de la synthèse du FR225654 **1**, nous nous attachons actuellement à préparer la trans-décالية **141** à partir de l'acétylénique **350** précédemment synthétisé, par couplage avec le fragment C12-C17 puis réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Un aménagement fonctionnel **392** suivie d'une estérification avec l'acide C1'-C5' nous permettra d'accéder à la molécule-cible, le FR225654 **1** (Schéma 230). Il est important de signaler que l'ensemble des étapes restant a déjà été validé sur des composés proches, au laboratoire ou dans la littérature.

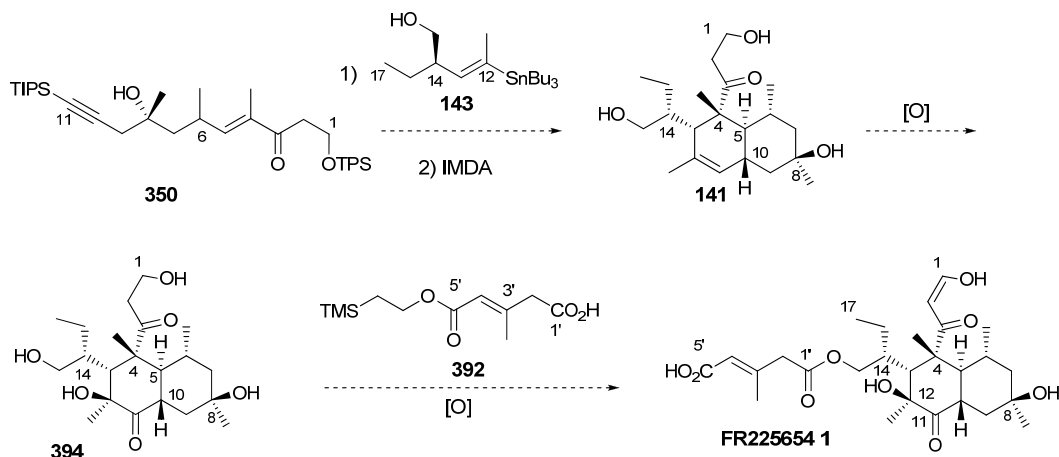


Schéma 230

D'autre part, en s'appuyant sur cette synthèse, divers analogues du FR225654 **1** comportant un bicyclic simplifié mais aussi une fonction isostère de l'acide en C1', pourront être préparés en vue d'accéder à des composés originaux et actifs.

Lors de la synthèse du fragment **C6-C11**, la nécessité de développer une nouvelle méthode de clivage d'éthers de *para*-méthoxyphényle orthogonale et douce est apparue. Ainsi, une déprotection sélective d'alcools fonctionnalisés protégés par un groupement *para*-méthoxyphényle par oxydation anodique a été mise au point (Schéma 231).

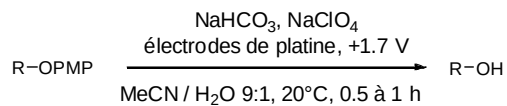


Schéma 231

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- ¹ Wild, S.; Roglic, G.; Green, A.; Sigree, R.; King, H. *Diabetes Care* **2004**, 5, 1047.
- ² ANAES. Principes du dépistage du diabète de type II, février 2003.
- ³ Fédération Internationale du diabète, *Diabetes Atlas Résumé*, 2003.
- ⁴ (a) Knowler, W. C.; Barrett-Connor, E.; Fowler, S. E.; Hamman, R. F.; Lachin, J. M.; Walker, E. A. *N. Engl. J. Med.* **2002**, 346, 393; (b) Orchard, T. J.; Temprosa, M.; Goldberg, R.; Haffner, S.; Ratner, R.; Marcovina, S.; Fowler, S. *Ann. Intern. Med.* **2005**, 142, 609.
- ⁵ Zimmet, P.; Alberti, K. G. M. M.; Shaw, J. *Nature* **2001**, 414, 782.
- ⁶ Mohler, M. L.; He, Y.; Wu, Z.; Hwang, D. J.; Miller, D. D. *Med. Res. Rev.* **2009**, 29, 125.
- ⁷ Bell, G. I.; Polonsky, K. S. *Nature* **2001**, 414, 788.
- ⁸ Farilla, L.; Hui, H.; Bertolotto, C.; Kang, E.; Bulotta, A.; Di Mario, U.; Perfetti, R. *Endocrinology* **2002**, 143, 4397.
- ⁹ Gallwitz, B. *Treat. Endocrinol.* **2005**, 4, 361.
- ¹⁰ Marguet, D.; Baggio, L.; Kobayashi, T.; Bernard, A. M.; Pierres, M.; Nielsen, P. F.; Ribel, U.; Watanabe, T.; Drucker, D. J.; Wagtmann, N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 6874.
- ¹¹ Wilson, T. M.; Brown, P. J.; Stembach, D. D.; Henke, B. R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 527.
- ¹² Lehman, J. M.; Moore, L. M.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Wilson, T. M.; Klierer, S. A. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 12953.
- ¹³ Way, M.; Harrington, W. W.; Brown, K. K.; Gottschalk, W. K.; Sundseth, S. S.; Manfield, T. A.; Ramachandran, R. K.; Wilson, T. M.; Klierer, S. A. *Endocrinology* **2001**, 142, 1269.
- ¹⁴ (a) Foretz, M.; Viollet, B. *Médecine des Maladies Métaboliques* **2009**, 3, 48; (b) Zhou, G.; Myers, R.; Li, Y.; Chen, Y.; Shen, X.; Fenick-Melody, J.; Wu, M.; Ventre, J.; Doebber, T.; Fujii, N.; Musi, N.; Hirshman, M. F.; Goodyear, L. J.; Moller, D. E. *J. Clin. Invest.* **2001**, 108, 1167; (c) Bosi, E. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **2009**, 11, 3.
- ¹⁵ Turner, N.; Li, J.-Y.; Gosby, A.; To, S. W.; Cheng, Z.; Miyoshi, H.; Taketo, M. M.; Cooney, G. J.; Kraegen, E. W.; James, D. E.; Hu, L. H.; Li, J.; Ye, J. M. *Diabetes* **2008**, 57, 1414.
- ¹⁶ Ring, D. B.; Johnson, K. W.; Henriksen, E. J.; Nuss, J. M.; Goff, D.; Kinnick, T. R.; Ma, S. T.; Reeder, J. W.; Samuels, I.; Slabiak, T.; Wagman, A. S.; Hammond, M. E. W.; Harrison, S. D. *Diabetes* **2003**, 52, 588.
- ¹⁷ Meijer, L.; Flajolet, M.; Greengard, P. *Trends in Pharmacological Sciences* **2004**, 25, 471.
- ¹⁸ Bertrand, J. A.; Thieffine, S.; Vulpetti, A.; Cristiani, C.; Valsasina, B.; Knapp, S.; Kalisz, H. M.; Flocco, M. J. *Mol. Biol.* **2003**, 333, 393.
- ¹⁹ Erion, M. D.; Dang, Q.; Reddy, M. R.; Kasibhatla, S. R.; Huang, J.; Lipscomb, W. N.; van Poelje, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15480.
- ²⁰ Dang, Q.; Kasibhatla, S. R.; Reddy, R.; Jiang, T.; Reddy, M. R.; Potter, S. C.; Fujitaki, J. M.; van Poelje, P. D.; Huang, J.; Lipscomb, W. N.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15491.
- ²¹ Fradet, M.; Giroix, M. H.; Bailbé, D.; Bawab, S. El.; Autier, V.; Kergoat, M.; Portha, B. *Diabetes & Metabolism* **2009**, 35, A23.
- ²² Leighton, B.; Atkinson, A.; Coghlan, M. P. *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, 33, 371.
- ²³ Johnson, D.; Shepherd, R. M.; Gill, D.; Gorman, T.; Smith, D. M.; Dunne, M. J. *Diabetes* **2007**, 56, 1694.
- ²⁴ Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, 58, 447.
- ²⁵ Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, 58, 452.
- ²⁶ Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, 58, 479.
- ²⁷ (a) Ichihara, A.; Oikawa, H.; Hashimoto, M.; Sakamura, S.; Haraguchi, T.; Nagano, H. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 2965; (b) Sakamura, S.; Ichihara, A.; Oikawa, H. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, 48, 2603.
- ²⁸ Sakai, R.; Mino, Y.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *Am. Phytopath. Soc. Japan* **1985**, 51, 219.
- ²⁹ Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; Holzapfel, C. W.; Potgieter, D. J. J.; Louw, W. K. A. *Tetrahedron* **1972**, 28, 4775.
- ³⁰ (a) Barash, I.; Pupkin, G.; Netzer, D.; Kashman, Y. *Plant Physiol.* **1982**, 69, 23; (b) Barash, I.; Manulis, S.; Kashman, Y.; Springer, J. P.; Chen, M. H. M.; Clardy, J.; Strobel, G. A. *Science* **1983**, 220, 1065.
- ³¹ (a) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 814; (b) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 600; (c) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 908.
- ³² Harrison, P. H.; Cane, D. E. *Chemtracts : Org. Chem.* **1988**, 1, 369.
- ³³ Les groupements méthyles provenant de la (S)-adénosyl méthionine sont représentés par un triangle.
- ³⁴ Miki, S.; Sato, Y.; Tabuchi, H.; Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1228.
- ³⁵ Ichihara, A.; Kawagishi, H.; Tokugawa, N.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1347.
- ³⁶ Ichihara, A.; Miki, S.; Kawagishi, H.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4551.
- ³⁷ Epstein, W. W.; Sonntag, A. C. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3390.

Références bibliographiques

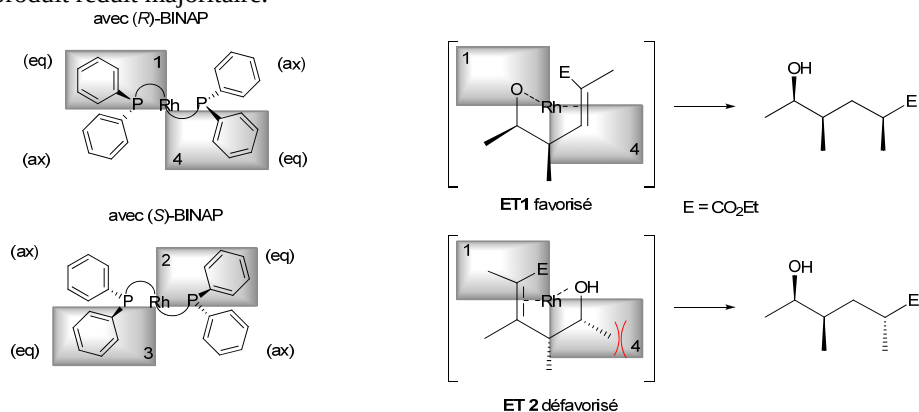
- ³⁸ (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833; (b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829.
- ³⁹ Hanessian, S.; Rancourt, G. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 1111.
- ⁴⁰ Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4233.
- ⁴¹ (a) Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3065; (b) Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5885.
- ⁴² Birnbaum, G. I. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1660.
- ⁴³ Cette dernière a été obtenue par oxydation de la vanilline en présence de peroxyde d'hydrogène et d'une quantité catalytique de diphényldisélénium : Pratt, D. V.; Ruan, D. V.; Hopkins, P. R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5053.
- Vanilline
- ⁴⁴ MacDonald, T. L.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5280.
- ⁴⁵ Chapelon, A. S.; Moraléda, D.; Rodriguez, R.; Ollivier, C.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11511.
- ⁴⁶ Revues récentes concernant la synthèse de *trans*-décalines : (a) Varner, M. A.; Grossman, R. B. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13867; (b) Tokorayama, T. *Synthesis* **2000**, 611.
- ⁴⁷ Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9197.
- ⁴⁸ (a) Rapson, W. S.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285; (b) Gawley, R. E. *Synthesis* **1976**, 777.
- ⁴⁹ (a) Heathcock, C. H.; Ellis, J. E.; McMurry, J. E.; Coppolino, A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 4995; (b) Zoretic, P. A.; Branchaud, B.; Maestroni, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 527; (c) Heathcock, C. H.; Mahaim, C.; Schlecht, M. F.; Utawanit, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3264; (d) Paquette, L. A.; Belmont, D. T.; Hsu, Y.-L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4667.
- ⁵⁰ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- ⁵¹ Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Gonzalez, M. A.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 941.
- ⁵² Quelques exemples de synthèses asymétriques : (a) Buschschacher, P.; Fürst, A.; Gutzwiller, J. *Org. Synth. Coll. Vol. 7*, **1990**, 368; (b) Barbas, C. F.; Buy, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6951.
- ⁵³ Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843.
- ⁵⁴ Bouchard, H.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5151.
- ⁵⁵ Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6531.
- ⁵⁶ Watanabe, H.; Onoda, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2545.
- ⁵⁷ (a) Ihara, M.; Toyota, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2167; (b) Ihara, M.; Toyota, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3235.
- ⁵⁸ (a) Ihara, M.; Toyota, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1537; (b) Ihara, M.; Suzuki, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1963; (c) Ihara, M.; Suzuki, M.; Fukumoto, K.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1164.
- ⁵⁹ Ihara, M.; Hirabayashi, A.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5089.
- ⁶⁰ Johnson, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 9.
- ⁶¹ Johnson, W. S.; Plummer, M. S.; Pulla Reddy, S.; Bartlett, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 515.
- ⁶² Fish, P. V.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2324.
- ⁶³ Revue sur la synthèse de diterpènes : Gonzalez, M. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 445.
- ⁶⁴ (a) Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10641; (b) Snider, B. B.; Patricia, J. J.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2137; (c) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339.
- ⁶⁵ (a) Zoretic, P. A.; Weng, X.; Caspar, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4819; (b) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7213.
- ⁶⁶ Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1295.
- ⁶⁷ Tokoroyama, T.; Tsukamoto, M.; Iio, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5067.
- ⁶⁸ Rodgen, S. A.; Shaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4929.
- ⁶⁹ Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3078.
- ⁷⁰ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- ⁷¹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. in *Advanced Organic Chemistry*; Springer : New-York, 2007; p 474; (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668; (c) Ibrahim-Ouali, M. *Steroids* **2009**, 74, 133.
- ⁷² Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779.

Références bibliographiques

- ⁷³ (a) Mukhopadhyay, A.; Ali, S. M.; Husain, M.; Suryawanshi, S. N.; Bhakuni, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1853; (b) Stevens, R. V.; Angle, S. R.; Kloc, K.; Mak, K. F.; Trueblood, K. N.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4347.
- ⁷⁴ Revues sur la réaction intramoléculaire de Diels-Alder : (a) Brieger, G.; Bennet, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 63; (b) Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 597; (c) Takao, K. I.; Munakata, R.; Tadano, K. I. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779.
- ⁷⁵ (a) Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K. I.; Tadano, K. I. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2261; (b) Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K. I.; Tadano, K. I. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2265; (c) Sawamura, K.; Yoshida, K.; Suzuki, A.; Motozaki, T.; Kozawa, I.; Hayamizu, T.; Munakata, R.; Takao, K. I.; Tadano, K. I. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6143; (d) Tadano, K. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 26, 4381.
- ⁷⁶ Alder, K.; Schumacher, M. *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **1953**, 10, 66.
- ⁷⁷ Chackalamannil, S.; Davies, R. J.; Wang, Y.; Asberom, T.; Doller, D.; Wong, J.; Leone, D.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1932.
- ⁷⁸ Roush, W. R.; Kageyama, M.; Riva, R.; Brown, B. B.; Warmus, J. S.; Moriarty, K. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1192.
- ⁷⁹ (a) Wu, T. C.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2293; (b) Roush, W. R.; Essendorf, A. P.; Warmus, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2447.
- ⁸⁰ Clasby, M. C.; Craig, D.; Jaxa-Chamiec, A. A.; Lai, J. Y. Q.; Marsh, A.; Slawin, A. M. Z.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6071.
- ⁸¹ (a) Araki, Y.; Konoike, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5299; (b) Roush, W. R.; Champoux, J. A.; Peterson, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8989; (c) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1355.
- ⁸² Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2268.
- ⁸³ Marshall, J. A.; Grote, J.; Shearer, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1186.
- ⁸⁴ Roush *et al.* ont démontré que les états de transition de type bateau sont à prendre en compte lors de l'IMDA de 1,7,9 décatrién-3-ones substituées du fait des minimisations des interactions butane gauche (remplacement d'un Csp^3 par un Csp^2) : Coe, J. W.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 915.
- ⁸⁵ (a) Pindur, U.; Lutz, G.; Otto, C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 741; (b) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007.
- ⁸⁶ (a) Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436; (b) Engler, T. A.; Iyengar, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1929; (c) Yakelis, N. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 955.
- ⁸⁷ Catalyseur asymétrique de type cation oxaborolidinium : (a) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3805; (b) Zhou, G.; Hu, Q. Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3979; (c) Snyder, S. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 740; (d) Wilson, R. M.; Jen, S. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11616; catalyseur de type complexe cuivre-bis(oxazolidine) : (e) Evans, D. A.; Murry, J. A.; von Matt, P.; Norcross, R. D.; Miller, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 798; (f) Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 786.
- ⁸⁸ Kumar, A. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1.
- ⁸⁹ Born, S.; Bacani, G.; Olson, E. E.; Kobayashi, Y. *Synlett* **2008**, 2877.
- ⁹⁰ Marshall, J. A.; Salovich, J. M.; Shearer, B. G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2398.
- ⁹¹ (a) Roush, W. R.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4825; (b) Frey, B.; Hünig, S.; Koch, M.; Reissig, H. U. *Synlett* **1991**, 854.
- ⁹² Oppolzer, W.; Dupuis, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5437.
- ⁹³ Ceccarelli, S. M.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8531.
- ⁹⁴ Nicolaou, K. C.; Xu, J.-Y.; Kim, S.; Pfefferkorn, J.; Ohshima, T.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8661.
- ⁹⁵ Srikrishna, A.; Gharpure, S. J.; Kumar, P. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3177.
- ⁹⁶ Exemple de synthèse de décaline à partir de la carvone par métathèse : Fang, L.; Bi, F.; Zhang, C.; Zheng, G.; Li, Y. *Synlett* **2006**, 2655.
- ⁹⁷ Le produit majoritaire est issu d'une attaque *endo* sur la face la moins encombrée, c'est-à-dire en *anti* du groupement OR' : Aspinall, J. H.; Cowley, P. M.; Stoodley, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3397.
- ⁹⁸ (a) Campagne, J.-M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*; CNRS Ed.; Paris, **2001**; (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2121.
- ⁹⁹ N'Zoutani, M.-A.; Lensen, N.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Synlett* **2005**, 491.
- ¹⁰⁰ Farina, V.; Krishnamurthy, V. K.; Scott, W. J. *The Stille reaction*; Wiley, J. Ed.; New York, **1998**.
- ¹⁰¹ (a) Kocienski, P.; Barber, C. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1933; (b) Fargeas, V.; Le Ménez, P.; Berque, I.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6613; (c) Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Berque, I.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3592.
- ¹⁰² (a) Gorgan, M. G.; Yaroslav, V. B.; Bratovanov, S. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5176; (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6260.

Références bibliographiques

- ¹⁰³ Cunico, R. F.; Clayton, F. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *8*, 1481.
- ¹⁰⁴ (a) Kobayashi, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1973**, 1097; (b) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 705.
- ¹⁰⁵ Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1851.
- ¹⁰⁶ Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Jahans, A.; Robertson, J.; Swallow, S. *Synlett* **1999**, 185.
- ¹⁰⁷ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- ¹⁰⁸ (a) Minckler, L. S.; Hussey, A. S.; Baker, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1009; (b) Thompson, H. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2577.
- ¹⁰⁹ (a) Thompson, H. W.; Naipawer, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6379; (b) Thompson, H. W.; Wong, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4270; (c) Thompson, H. W.; Rashid, S. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2813.
- ¹¹⁰ Thompson, H. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2577.
- ¹¹¹ Bouzide, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1347.
- ¹¹² Nagano, H.; Yokota, M.; Iwasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3035.
- ¹¹³ Thompson, H. W.; McPherson, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6232.
- ¹¹⁴ (a) Brown, J. M.; Naik, R. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 348; (b) Brown, J. M.; Hall, S. A. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 333.
- ¹¹⁵ (a) Crabtree, R. H.; Davis, M. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655; (b) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205.
- ¹¹⁶ (a) Evans, D. A.; Morrissey, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3866; (b) Evans, D. A.; Morrissey, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4637.
- ¹¹⁷ Stork, G.; Kahne, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072.
- ¹¹⁸ Bueno, J. M.; Coteron, J. M.; Chiara, J. L.; Fernandez-Mayoralas, A.; Fiandor, J. M.; Valle, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4379.
- ¹¹⁹ Birtwistle, D. H.; Brown, J. M.; Herbert, R. H.; James, A. P.; Lee, K. F.; Taylor, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 194.
- ¹²⁰ Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6005.
- ¹²¹ Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 190.
- ¹²² R¹, R², R³ sont des groupements non-chélatants.
- ¹²³ Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.
- ¹²⁴ Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A.* **1966**, 1711.
- ¹²⁵ Evans, D. A.; Dow, R. L.; Dhih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290.
- ¹²⁶ Noyori, R. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 380. Deux états de transition diastéréoisomères sont envisageables, suivant la configuration absolue de la diphosphine chirale employée. La diphosphine, une fois complexée au métal, crée un environnement chiral. Les groupements aromatiques (généralement phényle) portés par les atomes de phosphore peuvent être positionnés soit en équatorial, soit en axial. Les groupements équatoriaux étant dirigés vers les sites de coordination du substrat, ils créent une gêne stérique dans l'espace qu'ils occupent. L'espace encombré diffère en fonction de la configuration absolue du ligand. Avec les ligands de configuration (R), les quadrants 1 et 4 sont encombrés par les groupes phényles équatoriaux ; dans le cas de ligands de configuration (S), ce sont les quadrants 2 et 3. Par exemple, lors d'une hydrogénation avec le ligand (R)-BINAP, la complexation de l'alcool homoallylique conduit à deux états de transition diastéréoisomères (ET1 et ET2). L'état de transition ET2 est défavorisé par une gêne stérique entre le groupement méthyle et le groupement aromatique du quadrant (schématisé par le rectangle 4). Ainsi, l'état de transition ET1, présentant une gêne stérique moindre, conduira au produit réduit majoritaire.



Références bibliographiques

- ¹²⁷ Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950.
- ¹²⁸ (a) Mc Intyre, S.; Hörmann, E.; Menges, F.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 282; (b) Källström, K.; Hedberg, C.; Brandt, P.; Bayer, A.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14308; (c) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272.
- ¹²⁹ (a) Hochstein, F. A.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3484; (b) Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3531.
- ¹³⁰ Wong, M. Y. H.; Gray, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3548.
- ¹³¹ Tamao, K.; Tanaka, T.; Nakajima, T.; Sumiya, R.; Arai, H.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3377.
- ¹³² (a) Tamao, K.; Nakagawa, Y.; Sumiya, R.; Arai, H.; Higuchi, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6090; (b) Tamao, K.; Nakagawa, Y.; Arai, H.; Higuchi, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3712.
- ¹³³ (a) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063; (b) Tamao, K.; Nakajima, T.; Sumiya, R.; Arai, H.; Higuchi, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6090; (c) Hale, M. R.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1643.
- ¹³⁴ Par oxydation d'hydrazines : Corey, E. J.; Mock, W. L.; Pasto, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 347; Par décomposition thermique : (a) Van Tamelen, E. E.; Dewey, R. S.; Timmons, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 8725; (b) Dewey, R. S.; Van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 8729; Par décomposition en milieu basique : Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1771.
- ¹³⁵ Grabisch, E. W.; Schildcrout, S. M.; Patterson, D. B.; Sprecher, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2932.
- ¹³⁶ (a) Baird, W. C.; Franzus, B.; Surridge, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 410; (b) Groves, J. T.; Ma, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4076.
- ¹³⁷ Thompson, H. W.; Mc Pherson, R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3350.
- ¹³⁸ Gorgan, M. G.; Yaroslav, V. B.; Bratovanov, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176.
- ¹³⁹ Giannis, A.; Sandhoff, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 218.
- ¹⁴⁰ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth., Coll. Vol. 8* **1993**, 523.
- ¹⁴¹ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth., Coll. Vol. 8* **1993**, 339.
- ¹⁴² (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737; (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260.
- ¹⁴³ La réaction conduite en présence d'iodure d'allyle donne sensiblement le même rendement (76 %).
- ¹⁴⁴ (a) Penning, P. D.; Djuric, S. W.; Haack, R. A.; Kalish, V. J.; Miyashiro, J. M.; Rowell, B. W.; Yu, S. S. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307; (b) Paquette, L. A.; Duan, M.; Konetzi, I.; Kempmann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257; (c) D'autres conditions plus douces permettant d'éviter une isomérisation éventuelle du centre asymétrique ont été décrites en présence de borohydrure de sodium dans un mélange THF/H₂O : Prashad, M.; Har, D.; Kim, H. Y.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 7067. N'ayant jamais observé d'isomérisation, nous avons gardé les conditions initialement employées.
- ¹⁴⁵ Temme, O.; Taj, S.-A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6007.
- ¹⁴⁶ De Lemos, E.; Poree, F.-H.; Bourin, A.; Barbion, J.; Agouridas, E.; Lannou, M.-I.; Commercon, A.; Betzer, J.-F.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11092.
- ¹⁴⁷ Fujisawa, T.; Kurita, Y.; Kawashima, M.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1641.
- ¹⁴⁸ (a) Hill, C. M.; Senter, G. W.; Haynes, L.; Hill, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4538; (b) Pattison, F. L. M.; Dear, R. E. A. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2600.
- ¹⁴⁹ Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246.
- ¹⁵⁰ (a) Kocienski, P.; Wadman, S.; Cooper, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363; (b) Kocienski, P.; Barber, C. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1933; (c) Takle, A.; Kocienski, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503.
- ¹⁵¹ Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Berque, I.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7767.
- ¹⁵² Pour la préparation et les applications des cuprates mixtes d'ordre supérieur voir : (a) Lipshutz, B. H.; Wilhem, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005; (b) Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Wilhem, R. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3943; (c) Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325.
- ¹⁵³ Diverses méthodes ont été décrites dans la littérature afin d'obtenir l'iodure vinylique avec rétention de configuration ; (a) en présence de I₂/DCM : Miller, R. B.; Reichenbach, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 543; (b) N-iodosuccinimide/THF : Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E.; Matulenko, M. A.; Parker, M. H.; Armistead, D. M.; Shankara, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 332; (c) en présence de ICl/CCl₄, une inversion de configuration est observée Huynh, C.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1073.
- ¹⁵⁴ L'échange en présence de diiode/DCM permet la rétention de la configuration de la double liaison. Les sels d'étain sont ensuite éliminés par précipitation en présence d'une solution saturée de fluorure de potassium.
- ¹⁵⁵ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- ¹⁵⁶ Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P. O. *Chirality* **2003**, *15*, 360.
- ¹⁵⁷ (a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3828; (b) Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12579.

Références bibliographiques

- ¹⁵⁸ Ces études ont été réalisées en présence du ligand (DHQD)₂-PYDZ car il est plus simple à cristalliser que le (DHQD)₂-PHAL. L'alcène modèle est le styrène.
- ¹⁵⁹ Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2861.
- ¹⁶⁰ (a) Corey, E. J.; Dittami, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 256; (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12109.
- ¹⁶¹ (a) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10805; (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3481.
- ¹⁶² Selon les conditions classiques de la réaction de dihydroxylation de Sharpless, le rapport complexe d'osmium/ligand est de 1:5 ou 1:2.5. Dans le cas de leur étude, les auteurs ont ici choisi d'augmenter la quantité d'osmium engagée afin de diminuer le temps de réaction et de minimiser la formation du produit secondaire issu de la migration du groupement acyle au niveau des nouveaux groupements hydroxyles formés.
- ¹⁶³ Dans l'état de transition, le groupement méthoxy a été omis afin de clarifier le schéma.
- ¹⁶⁴ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- ¹⁶⁵ La pureté énantiomérique a été prouvée par analyses RMN de l'ester de Mosher correspondant : Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543.
- ¹⁶⁶ Tietze, L. F.; Görlitzer, J. *Synthesis* **1998**, 873.
- ¹⁶⁷ Her, L.; Byun, H.-S.; Smit, J.; Wilschut, J.; Bittman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 3897.
- ¹⁶⁸ Un rendement de 67 % a été obtenu sur une quantité de 1 mmol, mais sur une échelle de 4 mmol d'éther, le rendement n'est plus que de 5 %.
- ¹⁶⁹ Tampon pH = 7 : dihydrogénophosphate de potassium / hydrogénophosphate di-sodique ; Rodeschini, V.; Van de Weghe, P.; Tarnus, C.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6691.
- ¹⁷⁰ Floreancing, P. E.; Swalley, S. E.; Trauger, J. W.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6342.
- ¹⁷¹ (a) Lebel, H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9624; (b) Lebel, H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7303; (c) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421; (d) Kemper, S.; Hrobàrik, P.; Kaupp, M.; Schlörner, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4172.
- ¹⁷² (a) Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5897; (b) Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924.
- ¹⁷³ En raison des règles de priorité de Cahn, Ingold et Prelog, l'époxyde (R) de l'état de transition correspond à l'époxyde (S) de la synthèse du FR225654.
- ¹⁷⁴ Behling, J. R.; Babiak, K. A.; Ng, J. S.; Campbell, A. L.; Moretti, R.; Koerner, M.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2641.
- ¹⁷⁵ L'utilisation de ce complexe nous permet d'éviter une étape de déprotection ultérieure de la triple liaison : Chamberlin, A. R.; Dezube, M.; Reich, S. H.; Sall, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6247.
- ¹⁷⁶ A notre connaissance, aucun réarrangement de type [1,7]-rétro-Brook n'a été reporté dans la littérature : (a) Moser, W. H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2065; (b) Jung, E. J.; Nichols, C. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9065.
- ¹⁷⁷ Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391.
- ¹⁷⁸ Evans, A. B.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6947.
- ¹⁷⁹ Dans l'optique de réaliser le couplage avec le fragment **C12-C17** selon une réaction de Sonogashira, une déprotection de la triple liaison semblait nécessaire. Celle-ci pouvant être effectuée avant ou après l'oxydation de l'alcool en C6, les deux composés (S)-**239** et (S)-**250** ont alors été testés.
- ¹⁸⁰ Pour l'oxydation de Swern sur des éthers trialkylsilylés voir : (a) Afonso, C. M.; Barros, M. T.; Maycock, C. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 1221; (b) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5161; (c) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J.; Lee, T. H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 25.
- ¹⁸¹ La purification par chromatographie sur gel de silice ne peut être réalisée que sur des quantités inférieures à 4 mmol, sinon cela entraîne la dégradation de la molécule. A plus grande échelle, les impuretés de type chlorhydrate de triéthylamine et triéthysilanol sont éliminées par précipitation dans l'éther diéthylique et distillation sous pression réduite respectivement.
- ¹⁸² TEMPO : radical tétraméthylpipéridin-1-oxyl, BAIB : bis(acétoxy)iodobenzène (a) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974; (b) Hansen, T. M.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 57.
- ¹⁸³ IBX : acide o-iodoxybenzoïque. (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019; (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272.
- ¹⁸⁴ (a) McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979; (b) Meinwald, J.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6693.
- ¹⁸⁵ Chinchilla, R.; Najear, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- ¹⁸⁶ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139.
- ¹⁸⁷ Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Nakano, M.; Mori, H.; Katsamura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7949.
- ¹⁸⁸ (a) Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2935; (b) Mori, A.; Shimada, T.; Kondo, T.; Sekiguchi, A. *Synlett* **2001**, 649.

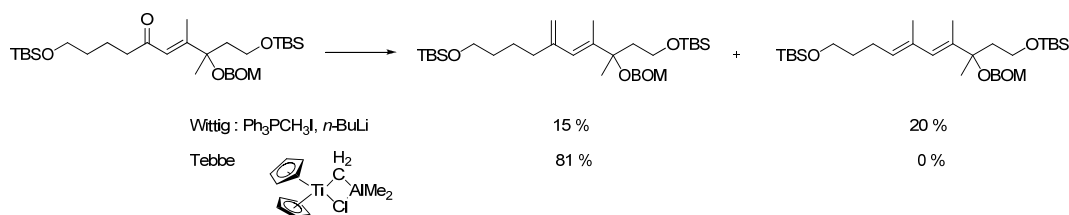
Références bibliographiques

- ¹⁸⁹ (a) Khrimyan, A. P.; Garibyan, O. A.; Makaryan, G. M.; Panosyan, G. A.; Badanyan, S. O. *Zh. Org. Khim.* **1992**, 28, 1148; (b) Grant, B.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 968; (c) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4626.
- ¹⁹⁰ (a) Kocienski, P. J. in *Protecting Groups*; Georg Thieme Verlag Stuttgart : New York, 1994; p. 192; (b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M in *Protective Group in Organic Synthesis*; John Wiley: New York, 1991; p. 327; (c) Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1862.
- ¹⁹¹ Jacob, P., III; Callery, P. S.; Shulgin, A. T.; Castagnoli, N., Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3627.
- ¹⁹² Utilisation de pyridine : Masaki, Y.; Yoshizawa, K.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9321.
- ¹⁹³ (a) AgO, HNO₃ dans du dioxanne : Sisko, J.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4945; Snyder, C. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 227; (b) Complexe Ag(II) dipicolinate-H₂O dans un mélange MeCN/H₂O/MeOH : Nishida, Y.; Takamori, Y.; Ohru, H.; Ishizuka, I.; Matsuda, K.; Kobayashi, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2371; (c) Ag₂O /acide 2,6-pyridine dicarboxylique dans un mélange MeCN/H₂O : Stoinova, D. S.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3285.
- ¹⁹⁴ Kolbe, H. *Ann. Chem.* **1849**, 69, 257.
- ¹⁹⁵ Kaas, N. C.; Limborg, F.; Glens, K. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 531.
- ¹⁹⁶ Simons, J. H. *Electrochem. Soc.* **1949**, 95, 47.
- ¹⁹⁷ Janissek, P. R.; Pardini, V. L.; Viertler, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 576.
- ¹⁹⁸ Iacobucci, S.; Filippova, N.; D'Alarcao, M. *Carbohydr. Res.* **1995**, 277, 321.
- ¹⁹⁹ Les expériences ont été réalisées en présence d'électrodes de platine à potentiel fixe. Les compartiments anodique et cathodique sont séparés par un verre fritté. Le sel de fond utilisé est le perchlorate de sodium et le solvant, un mélange acétonitrile-eau. Une électrode au calomel saturée en chlorure de potassium est employée comme électrode de référence.
- ²⁰⁰ Vaxelaire, C.; Souquet, F.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J.; Royer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 19, 3138.
- ²⁰¹ La protection par ce groupement silylé a été choisie pour sa stabilité vis-à-vis de l'addition du magnésien. En effet, lorsque l'alcool est protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle, on observe la formation de produit issu du clivage du OTBS.
- ²⁰² En absence de CeCl₃, les rendements sont plus faibles (50 %). Nemoto, H.; Shiraki, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1347.
- ²⁰³ Campagne, J.-M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*; CNRS Ed.; Paris, 2001.
- ²⁰⁴ (a) Nesnas, N.; Rando, R. R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6577; (b) Takahashi, H.; Ohtake, N.; Sakamoto, T.; Iino, T.; Kawanishi, N.; Nakamura, M.; Yoshizumi, T.; Niiyama, K.; Ozaki, S.; Okada, H.; Kano, A.; Takahashi, H.; Ishii, Y.; Okada, M.; Saito, M.; Sawazaki, Y.; Hayama, T.; Nishikibe, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1503; (c) Scott, W. J.; Pena, M. R.; Swärd, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2302.
- ²⁰⁵ (a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287; (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667; (c) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2121; (d) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.
- ²⁰⁶ Wovkulich, P. M.; Shankaran, K.; Kiegel, K.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 832.
- ²⁰⁷ (a) Van Horn, D. E.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2252; (b) Yoshida, T.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4985; (c) Negishi, E.-I.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6639; (d) Negishi, E.; Kondakov, D. Y.; Choveiry, D.; Kasai, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9577.
- ²⁰⁸ (a) Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1068; (b) Chang, M. H.; Dougherty, D. A. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4093.
- ²⁰⁹ Cette réaction est parfois plus performante en présence d'hydroxyles libres : (a) Toshima, K.; Jyojima, T.; Yamaguchi, H.; Noguchi, Y.; Yoshida, T.; Murase, H.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3271; (b) Schiedt, K. A.; Bannister, T. D.; Tasaka, A.; Wendt, M. D.; Savall, B. M.; Fegley, G. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6981.
- ²¹⁰ Nomura, J.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1803.
- ²¹¹ Les conditions réactionnelles de l'entrée 1 ont été testées sur un composé modèle :
- Reaction scheme showing the conversion of an alkyne (with a PMB group) to an alkene (with a PMB group) in 54% yield.
- ²¹² (a) White, J. D.; Holoboski, M. A.; Green, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7333; (b) Paquette, L. A.; Duan, M.; Konetzi, I.; Kempamnn, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4257.
- ²¹³ Barbero, A.; Pulido, F. J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 913.
- ²¹⁴ Piers, E.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4264.
- ²¹⁵ (a) Piers, E.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5366; (b) Piers, E.; Chong, J. M.; Morton, H. E. *Tetrahedron* **1989**, 45, 363; (c) Piers, E.; Wong, T.; Ellis, K. A. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 2058.
- ²¹⁶ (a) Oehlschlager, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9397; (b) Singer, R. D.; Hutzinger, M. W.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4933.
- ²¹⁷ Cabezas, J. A.; Oehlschlager, A. C. *Synthesis* **1994**, 432.

Références bibliographiques

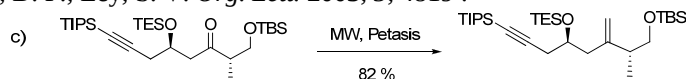
- ²¹⁸ Westmize, H.; Ruitenberg, K.; Meijer, J.; Vermeer, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2797.
- ²¹⁹ (a) White, J. D.; Blakemore, P. R.; Green, N. J.; Hauser, F. B.; Holoboski, M. A.; Keown, L. E.; Nyulund Kolz, C. S.; Phillips, B.W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7750; (b) Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10772; (c) White, J. D.; Quaranta, L.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1717; (d) Organ, M. G.; Bratovanov, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6945; (e) Harris, L.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Bell, R. *Synlett* **1996**, 903.
- ²²⁰ Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2065.
- ²²¹ Cabezas, J. A.; Oehlschlager, A. C. *Synthesis* **1994**, 432.
- ²²² Organ, M. G.; Bratovanov, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6945.
- ²²³ Les réactions ont été réalisées sur une échelle de 1 mmol d'alcyne.
- ²²⁴ Les conditions A ont été testées sur un composé modèle :
- Reaction scheme: CC#CCOPMB >> CC(C)C(=C)OPMB (61 % yield)
- ²²⁵ Du fait de l'instabilité de l'hydruide de tributylétain et dans l'optique de mettre au point des conditions de réaction reproductibles, il nous est apparu opportun de préparer l'hétérocuprate à partir du bis(tributyl)étain plus stable.
- ²²⁶ La conversion directe en produit iodé peut permettre de faciliter l'élimination des sous-produits de l'étain ainsi qu'une meilleure purification du milieu réactionnel.
- ²²⁷ De même, la protection employée pour les deux fonctions hydroxyles semblent avoir une importance puisque seul le produit **307** sous forme d'un acétonide conduit à l'obtention de stannane vinylique.
- ²²⁸ Farina, V.; Krishnamurthy, V. K.; Scott, W. J. *The Stille reaction*; Wiley, J. Ed.; New York, 1998.
- ²²⁹ Exemples avec un triflate vinylique *gem*-disubstitué : (a) Stille, J. K.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3785; (b) Gurjar, M. K.; Mohapatra, S.; Phalgune, U. D.; Puranik, V. G.; Mohapatra, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7899; exemple avec un stannane vinylique trisubstitué : (c) Wiemer, D. F.; Han, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7692.
- ²³⁰ Padwa, A.; Sheehan, S. M.; Straub, C. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8648.
- ²³¹ Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5478.
- ²³² Von Zezschwitz, P.; Petry, F.; De Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, 18, 4035.
- ²³³ L'utilisation de CuCl pour accélérer la réaction de Stille a été pour la première fois reportée par Corey *et al.* : Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7600.
- ²³⁴ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
- ²³⁵ (a) Nilsson, K.; Andersson, T.; Ullenius, C.; Gerold, A.; Krause, N. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2501; (b) Mori, S.; Nakamura, E.; Morokuma, K. *Organometallics* **2004**, 23, 1081.
- ²³⁶ Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285.
- ²³⁷ (a) Nielsen, T. E.; Cubillo de Dios, M. A.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7309; (b) Roche, C.; Desroy, N.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3911.
- ²³⁸ Pour l'isomère (Z), le déplacement chimique RMN ¹H du méthyle porté par la double liaison devrait être d'environ 1.85 ppm : Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1851.
- ²³⁹ Ce groupement protecteur a été choisi car suffisamment stable par rapport aux conditions de méthylation mais il peut aussi être clivé sélectivement par rapport aux autres éthers de silyles présents dans la molécule.
- ²⁴⁰ Exemple d'utilisation des conditions de Wittig pour la formation de diène : Smith, P. M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3541.
- ²⁴¹ Boutagy, G.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87.
- ²⁴² Cette méthode repose sur la synthèse d'un intermédiaire β-hydroxysilane, qui est soumis à un traitement acide (élimination *anti*) ou basique (élimination *syn*) pour conduire à l'alcène : Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384 ; Référence pour l'application de cette méthode sur une énone : Laurent, A.; Part, V.; Valla, A.; Andriamialisoa, Z.; Giraud, M.; Labia, R.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7221.
- ²⁴³ Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3047.
- Reaction scheme: PhCH2CH2C(=O)CH(OMe)CO2Bn >> PhCH2CH2CH=CHOMe (81 % yield)
- ²⁴⁴ (a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611; (b) Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2386.
- ²⁴⁵ Une comparaison des réactifs de Wittig et de Tebbe a été reportée : Pine, S. H.; Shen, G.; Hoang, H. *Synthesis* **1991**, 165.
- ²⁴⁶ Ohi, K.; Nishiyama, S. *Synlett* **1999**, 571.

Références bibliographiques



²⁴⁷ Celui-ci est préparé à partir du complexe dichlorotitanocène Cp_2TiCl_2 en présence de triméthylaluminium : Pine, S. H.; Kim, G.; Lee, V. *Org. Synth., Coll. Vol. 8* **1993**, 512.

²⁴⁸ (a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6392; (b) Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. *Org. Synth., Coll. Vol. 10* **2004**, 355; (c) Gaunt, M. J.; Jessiman, A. S.; Orsini, P.; Tanner, H. R.; Hook, D. F.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4819 :



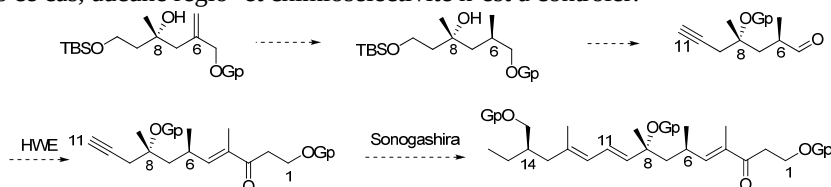
²⁴⁹ Commeiras, L.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2987.

²⁵⁰ (a) Nicholas, K. M.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3475; (b) Seyferth, D.; Nestle, M. O.; Wehman, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7417; (c) Rychlet Elliott, M.; Dhimane, A. L.; Hamon, L.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 155.

²⁵¹ Yang, Z.-Q.; Geng, X.; Solit, D.; Pratilas, C. A.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7881.

²⁵² Liu, T.-Z.; Li, J.-M.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10209.

²⁵³ Il est à noter que ces modèles peuvent permettre l'élaboration d'une stratégie alternative, mais sensiblement plus longue. Dans ce cas, aucune régio- et chimiosélectivité n'est à contrôler.

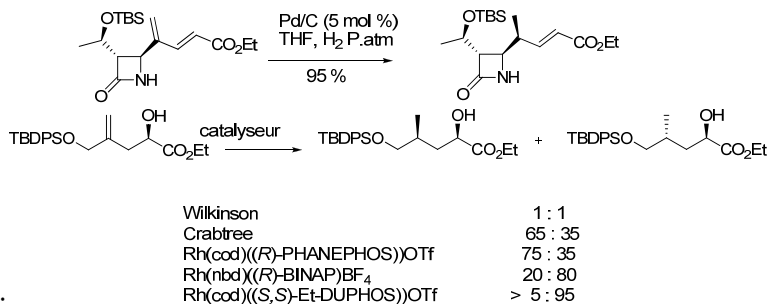


²⁵⁴ Cloninger, M. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1092.

²⁵⁵ Paquette, L. A.; Peng, X.; Bondar, D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 937.

²⁵⁶ (a) Miwa, K.; Aoyama, T.; Shiori, T. *Synlett* **1994**, 107; (b) le mode opératoire de cette publication a été suivi : Felzmann, W.; Castagnolo, D.; Rosenbeiger, D.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2182.

²⁵⁷ Dans la littérature un seul exemple de réduction de double liaison *gem*-disubstituée sur un système de type diénylester a été décrit. Une régiosélectivité totale est observée : Fujisawa, T.; Hayakawa, R.; Shimizu, M. *Chem. Lett.* **1995**, 1013



²⁵⁸ Travaux de Du Bois :

²⁵⁹ Bien que, théoriquement, le (S)-BINAP conduise au diastéréoisomère non attendu, il a été utilisé puisque disponible au laboratoire, contrairement à son énantiomère.

²⁶⁰ Les produits de dégradation semblent être issus de la réduction de la seconde oléfine et de la triple liaison.

²⁶¹ (a) Kobayashi, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1973**, 1097; (b) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 705.

²⁶² Uerdingen, M.; Krause, N. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2799

EXPERIMENTAL PART

Experimental Part

TABLE OF CONTENTS

(S)-(-)- 2-amino-3-phenylpropan-1-ol 197	207
(S)-(-)-4-Benzylloxazolidin-2-one 198	207
(S)-(+)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-one 158	208
(S)-(+)-3-((R)-2-Ethylpent-4-enoyl)-4-benzylloxazolidin-2-one 157	209
(R)-(+)-2-Ethylpent-4-en-1-ol 156	210
(4R)-4-Ethyl-tetrahydrofuran-2-ol 201	211
(R)-3-Ethyl-2,3-dihydrofuran 144	212
(E)-4-(Tributylstannyl)pent-3-en-1-ol 210	212
(R,E)-2-Ethyl-4-(tributylstannyl)pent-3-en-1-ol 143	213
(E)-Tributyl(5-(4-methoxybenzyloxy)pent-2-en-2-yl)stannane 259	215
(E)-1-((4-Iodopent-3-enyloxy)methyl)-4-methoxybenzene 256	216
(E)-2-(Tributylstannyl)vinyltrimethylsilane 145	216
1-(3-Methylbut-3-enyloxy)-4-methoxybenzene 219	217
(R)-(-)-4-(4-Methoxyphenoxy)-2-methylbutane-1,2-diol 220	217
(2R)-(R)-4-(4-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-2-methylbutyl-2-methoxy-2-phenylacetate	218
(R)-(+)-4-(2-(4-Methoxyphenoxy)ethyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolane 221	219
2-(R)-(+)-Methyl-2-hydroxyethyldioxolane 222	219
(2-(2-Methyloxiran-2-yl)ethoxy)(tert-butyl)dimethylsilane 223	221
(R,R) (salen)Cr(III) Complexe of Jacobsen 227	222
R-(2-(2-Methyloxiran-2-yl)ethoxy)(tert-butyl)dimethylsilane 223	223
(E)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-en-3-ol 232	223
(S)-(+)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yn-3-ol 242	224
(S)-(+)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-6-(triisopropylsilyl)hex-5-yn-3-ol 338	225
3-Methylhex-5-yne-1,3-diol 239	225
(S)-(+)-3-Methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yne-1,3-diol 250	226

Experimental Part

3,3,9,9-Tetraethyl-5-Methyl-5-(prop-2-ynyl)-4,8-dioxo-3,9-disilaundecane 248	226
(S)-(+)-3,3,9,9-Tetraethyl-5-methyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,8-dioxo-3,9-disilaundecane 251	227
(S)-3-methyl-3-(triethylsilyloxy)-6-(trimethylsilyl)hex-5-yn-1-ol 252	228
(S)-3,3,9,9-Tetraethyl-5-methyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,8-dioxo-3,9-disilaundecane 339	228
(+/-) 3-Methyl-3-(triethylsilyloxy)hex-5-ynal 249	230
(S)-(-)-3-Methyl-3-(triethylsilyloxy)-6-(trimethylsilyl)hex-5-ynal 253	231
(S)-3-Methyl-3-(triethylsilyloxy)-6-(tripropylsilyl)hex-5-ynal 340	231
4-Methyl-4-(triethylsilyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-one 254	232
Oct-1-en-2-yl trifluoromethanesulfonate 293	233
(S)-4-methyl-4-(triethylsilyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-1-en-6-yn-2-yl trifluoromethanesulfonate 255	234
(S,E)-3,3,9,9-Tetraethyl-5-(7-(4-methoxybenzyloxy)-4-methylhept-4-en-2-ynyl)-5-methyl-4,8-dioxo-3,9-disilaundecane 260	234
(S,E)-(+)-10-(4-Methoxybenzyloxy)-3,7-dimethyldec-7-en-5-yne-1,3-diol 261	235
(S,5E,7E)-(+)-10-(4-methoxybenzyloxy)-3,7-dimethyldeca-5,7-diene-1,3-diol 262	236
(S,5E,7E)-3-Hydroxy-10-(4-methoxybenzyloxy)-3,7-dimethyldeca-5,7-dienal 263	237
(4S,6E,8E)-11-(4-Methoxybenzyloxy)-4,8-dimethylundeca-6,8-diene-2,4-diol 264	237
(S,6E,8E)-4-Hydroxy-11-(4-methoxybenzyloxy)-4,8-dimethylundeca-6,8-dien-2-one 265	238
3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propanal 296	239
1-Trimethylsilyl-3-hydroxy-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yne 305	241
3-Hydroxy-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yne 297	242
Pent-4-yne-1,3-diol 306	242
4-Ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane 307	243
Tributyl((E)-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)prop-1-enyl)stannane 309	244
(E)-4-(1-Iodoprop-1-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane 312	245
3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)propan-1-ol 288	245
3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)propanal 289	246
5-(tert-Butyldiphenyloxy)-2-methylpent-1-en-3-ol 290	247

Experimental Part

5-(di-tert-butyl(phenyl)silyloxy)-2-methylpent-1-en-3-one 291	248
4-Ethynyl-2,2,9,9-tetramethyl-8,8-diphenyl-3,7-dioxo-2,8-disiladecane 321	249
(6 <i>S</i> , <i>E</i>)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-6-methyl-6-(triethylsilyloxy)-9-(trimethylsilyl)non-2-en-8-yn-4-ol 313	251
(6 <i>S</i> , <i>E</i>)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-6-methyl-6-(triethylsilyloxy)-9-(trimethylsilyl)non-2-en-8-yn-4-one 315	252
((4 <i>R</i> , <i>E</i>)-8-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-4-methyl-6-methylene-1-(trimethylsilyl)non-7-en-1-yn-4-yl oxy)trimethylsilane 314	253
(5 <i>S</i>)-3,3-Diethyl-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-10-(trimethylsilyloxy)-4,13- dioxo-3,14-disilahexadec-8-yn-7-ol 322	253
(5 <i>S</i>)-3,3-Diethyl-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-10-(trimethylsilyloxy)- 4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-yn-7-ol 341	254
(5 <i>S</i>)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14- disilahexadec-8-yn-7-one 323	255
(5 <i>S</i>)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo- 3,14-disilahexadec-8-yn-7-one 342	257
((5 <i>S</i> , <i>E</i>)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,9,15,15-tetramethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13- dioxo-3,14-disilahexadec-8-en-7-one 329	259
(5 <i>S</i> , <i>E</i>)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,9,15,15-tetramethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13- dioxo-3,14-disilahexadec-8-en-7-one 343	260
(5 <i>S</i> , <i>E</i>)-3,3-Diethyl-5,9,15,15-tetramethyl-14,14-diphenyl-10-(triethylsilyloxy)-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)- 4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-en-7-one 331	260
(5 <i>S</i> , <i>E</i>)-3,3-Diethyl-5,9,15,15-tetramethyl-14,14-diphenyl-10-(triethylsilyloxy)-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)- 4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-en-7-one 344	261
(12 <i>R</i> , <i>E</i>)-14,14-Diethyl-2,2,8,12-tetramethyl-10-methylene-3,3-diphenyl-7-(triethylsilyloxy)-12-(3- (trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-ene 332	262
Cobalt complexe of (12 <i>R</i> , <i>E</i>)-14,14-Diethyl-2,2,8,12-tetramethyl-10-methylene-3,3-diphenyl-7-(triethylsilyloxy)- 12-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-ene 356	263
Cobalt complexe of (8 <i>R</i> , <i>E</i>)-1-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(trimethylsilyl)undec-4- en-10-yne-3,8-diol 357	264
(<i>R</i> , <i>E</i>)-1-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-8-hydroxy-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(trimethylsilyl)undec-4-en-10-yn-3- one 380	267
(12 <i>R</i> , <i>E</i>)-14,14-Diethyl-2,2,8,12-tetramethyl-10-methylene-3,3-diphenyl-7-(triethylsilyloxy)-12-(3- (triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-ene 336	269

Experimental Part

(8 <i>R,E</i>)-1-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-yne-3,8-diol 350	270
(<i>R,E</i>)-1-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-8-hydroxy-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-yn-3-one 347	270
(4 <i>R,E</i>)-11-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-9-(triethylsilyloxy)-1-(triisopropylsilyl)undec-7-en-1-yn-4-ol 348	271
(8 <i>R,E</i>)-4,8-Dimethyl-6-methylene-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-yne-1,3,8-triol 351	272
(<i>R,E</i>)-8-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-4-methyl-6-methylene-1-(triisopropylsilyl)non-7-en-1-yn-4-ol 349	272
(8 <i>R,E</i>)-1-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-8-hydroxy-4,6,8-trimethyl-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-yn-3-one 352a	273
2-Bromoprop-2-en-1-ol 363	274
(<i>R</i>)-6-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-2-methylenehexane-1,4-diol 364	275
(<i>R</i>)-2,2,3,3,7,13,13-Heptamethyl-9-methylene-12,12-diphenyl-4,11-dioxo-3,12-disilatetradecan-7-ol 365	276
(7 <i>R</i>)-2,2,3,3,7,9,13,13-Octamethyl-12,12-diphenyl-4,11-dioxo-3,12-disilatetradecan-7-ol 367	277
(3 <i>R</i>)-6-(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy)-3,5-dimethylhexane-1,3-diol 369	277
(<i>R</i>)-5-(Benzyloxymethyl)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-en-3-ol 366	278
(3 <i>R</i>)-6-(Benzyloxy)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethylhexan-3-ol 370	278
(3 <i>R</i>)-6-(Benzyloxy)-3,5-dimethylhexane-1,3-diol 371	279
(<i>R</i>)-6-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-4-methyl-2-methylenehexanal 377	280
(<i>R,E</i>)-Ethyl 8-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-2,6-dimethyl-4-methyleneoct-2-enoate 378	280
(6 <i>R,E</i>)-Ethyl 8-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-2,4,6-trimethyloct-2-enoate 379	281
1-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethylhex-5-en-3-ol 360	282
1-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethylhexan-3-ol 361	282
3,3,9,9-Tetraethyl-5-methyl-5-(2-methylallyl)-4,8-dioxo-3,9-disilaundecane 372	283
3,5-Dimethyl-3-(triethylsilyloxy)hex-5-enal 373	284
(2,4-Dimethylhept-1-en-6-yn-4-yloxy)trimethylsilane 374	284
2,4-Dimethyl-7-(triisopropylsilyl)hept-1-en-6-yn-4-ol 375	285
Methyl 5-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy)pent-2-ynoate 387	287

Experimental Part

(Z)-Methyl 3-(phenylthio)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate 388	288
(E)-Methyl 3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate ¹ 389	289
(E)-2-(Trimethylsilyl)ethyl 3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate 390	290
(E)-2-(Trimethylsilyl)ethyl 5-hydroxy-3-methylpent-2-enoate 391	291
(E)-3-Methyl-5-oxo-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)pent-3-enoic acid 392	292
1-Methoxy-4-phenethoxybenzene 274	293
<i>tert</i> -Butyl(3-(4-methoxyphenoxy)propoxy)dimethylsilane 275	293
2-(3-(4-Methoxyphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran 276	293
3-((4S,5S)-5-((4-Methoxyphenoxy)methyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-ol 277	294
3-(4-Methoxyphenoxy)propyl pivalate 278	294
(E)-1-Methoxy-4-(3-methylpent-2-en-4-ynyloxy)benzene 279	295
1-Methoxy-4-(3-(4-methoxybenzyloxy)propoxy)benzene 280	295
1-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-4-methoxybenzene 281	295
3-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propan-1-ol	296
3-((4S,5S)-5-(Hydroxymethyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-ol	296
3-Hydroxypropyl pivalate	297
3-(4-Methoxybenzyloxy)propan-1-ol	297

Experimental Part

Experimental Part

Usual procedures

All reactions were carried out in oven or flame-dried glassware under an argon atmosphere employing standard techniques in handling air-sensitive materials. All solvents were employing reagent grade. Tetrahydrofurane (THF) and diethyl ether (Et₂O) were freshly distilled from sodium/benzophenone under nitrogen immediately prior to use. Dichloromethane (DCM) and dimethylformamide (DMF) were freshly distilled over calcium hydride. All other reagents were used as supplied. Purification procedures were in accordance with the instructions in D. D. Perrin and W. L. F. Armarego, "Purification of Laboratory Chemicals", Fourth Edition, The Bath Press, Bath, 2002. All reactions were carried out under argon atmosphere.

Reactions were magnetically stirred and monitored by thin layer chromatography with 0.20 mm SDS 60F₂₅₄ pre-coated silica gel plates. Visualisation was accomplished with UV light when applicable and/or by treatment with a 10% ethanolic phosphomolybdic acid solution followed by heating. When compounds could not be visualised with phosphomolybdic acid, a solution of 10% vanillin in acidic ethanol could be utilised.

Flash chromatography was performed on silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm) supplied by SDS. Yield refers to chromatography and spectroscopically pure compounds, unless otherwise noted.

Physical data and spectroscopic measurements

¹H NMR spectra were recorded using an internal deuterium lock at ambient temperature on a 400 MHz spectrometer (Jeol JNM-ECX or Bruker) or on a 300 MHz spectrometer (Bruker). Internal references of δ_{H} 7.26 and 1.96 ppm were used respectively for CDCl₃ and CD₃CN. Data are represented as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = single, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, m = multiplet), coupling constant (J/Hz), integration, attribution. ¹³C-NMR spectra were recorded on a Jeol 100 MHz or a Bruker 75 MHz spectrometer. Internal references of δ_{C} 77.16 and 118.26 ppm were used respectively for CDCl₃ and CD₃CN.

Infrared spectra were recorded on a Nicolet 510 FT-IR and wavelength (ν) are given in cm⁻¹.

Mass spectra were recorded on Micromasse Q ToF 1 spectrometer. Ionisation was obtained by electrospray (ES) using Na, K or Li. Mass spectral data are reported as m/z.

Optical rotations were recorded on a Perkin Elmer Model 341 polarimeter at 589 nm and reported as follow: $[\alpha]_{\text{D}}$, concentration (c in g/100 mL) and solvent.

High-resolution mass-spectra were recorded by positive electron impact ionisation (EI⁺) at 70 eV on a JEOL JMS-GCmate II mass spectrometer. The quoted masses are accurate to +/-5 ppm. Some masses are missing because of some technical problems of the apparatus.

Experimental Part

Organometallic bases titration

The procedure of S.C. Watson and J.F. Eastham was used.¹ The solution of organolithium or organomagnesium compound to be titrated was slowly added to a solution of benzylalcohol (500 μ L, 4.83 mmol, 1.0 equiv.) at 0°C in dry diethyl ether or THF containing a small amount of 2,2-biquinoline or 1,10-phenanthroline. The addition was stopped when the colourless solution became red.

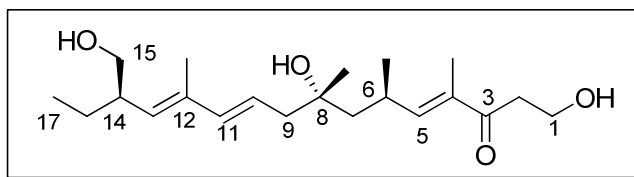
Nomenclature

The names of the molecules were generated with ChemDraw 11.0 (IUPAC nomenclature).

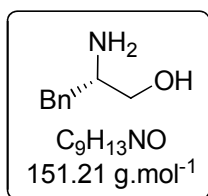
¹ Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165-168.

Experimental Part

Part C1-C17



(S)-(-)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol **197**



(S)-Phenylalanine (10 g, 60.54 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of trimethylsilyl chloride (31 mL, 242 mmol, 4 equiv.) and lithium borohydride (2M in THF, 60 mL, 120 mmol, 2 equiv.) at 0°C. The mixture was stirred vigorously for 15 min at 0°C and for 20 h at room temperature. The reaction was quenched by slow addition of methanol (90 mL) followed by an aqueous KOH solution (2.5 M, 50 mL). The mixture was concentrated under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with DCM (8 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated on reduced pressure. The crude alcohol was recrystallised in ethyl acetate (6.78 g, 78%, white powder).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.15 (m, 5H, H_{ar.}), 3.65 (dd, J = 10.5, 3.7 Hz, 1H, CH_aH_bOH), 3.39 (dd, J = 10.5, 7.4 Hz, 1H, CH_aH_bOH), 3.13 (dddd, J = 8.7, 7.4, 5.0, 3.7 Hz, 1H, CHN), 2.80 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar), 2.79 (dd, J = 13.3, 8.7 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar), 2.07 (br, 3H, NH₂ + OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.8 (1C, C_{IV.ar.}), 129.3 (2CH, C_{ar.}), 128.7 (2CH, C_{ar.}), 126.5 (1CH, C_{ar.}), 66.3 (1CH₂, CH₂OH), 54.3 (1CH, CHNH₂), 40.9 (1CH₂, CH₂-Ar).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1.03, EtOH) = -18.4.

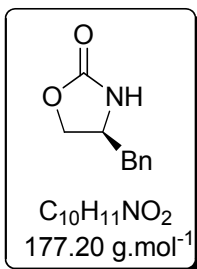
Littérature²: $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1.03, EtOH) = -22.4.

IR ν (cm⁻¹): 3049, 2839, 1605, 1001, 838.

(S)-(-)-4-Benzyloxazolidin-2-one **198**

² Gage, J. R.; Evans, D. A. *Organic Syntheses, Coll.* **1990**, vol. 68, 77.

Experimental Part



A solution of (*S*)-phenylalaninol **197** (2.35 g, 15.56 mmol, 1 equiv.), potassium carbonate (215 mg, 1.56 mmol, 0.1 equiv.) and diethylcarbonate (3.8 mL, 32.05 mmol, 2.6 equiv.) was placed in a distillation system and stirred at 135°C for 3 h in order to distill ethanol. When the distillation is complete, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature then was extracted with DCM (15 mL). The organic layer was washed with water (2 x 15 mL), dried over MgSO₄, filtered, concentrated under reduced pressure and purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 20:80) in order to obtain **198** (2.54 g, 90%, white powder). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.²

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.38-7.18 (m, 5H, H_{ar.}), 5.00 (sl, 1H, NH), 4.50 (dd, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 1H, CH_aH_b-O), 4.17 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H, CH_aH_b-O), 4.09 (ddt, *J* = 7.5, 5.5, 4.6 Hz, 1H, CHN), 2.91 (dd, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar), 2.85 (dd, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 159.5 (1C, OC(O)N), 136.1 (1C, C_{ar.}), 129.2 (3CH, C_{ar.}), 127.4 (2C, C_{ar.}), 69.8 (1CH₂, CH₂O), 53.9 (1CH, CHN), 41.6 (1CH₂, CH₂-Ar).

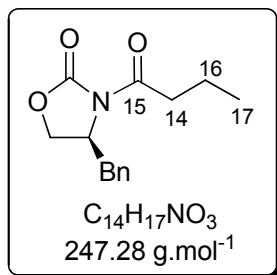
[α]_D²⁰ (*c* = 1, CHCl₃) = -63.

Literature: [α]_D²⁰ (*c* = 1, CHCl₃) = -62.

Melting point: 88°C.

IR ν(cm⁻¹): 3290, 1747, 1454, 1242, 1025, 702.

(*S*)-(+)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-one **158**



n-BuLi (6.5 mL, 1.6 M in hexane, 10.40 mmol, 1.01 equiv.) was slowly added to a solution of (*S*)-4-benzylloxazolidin-2-one **198** (1.82 g, 10.31 mmol, 1 equiv.) in THF (31 mL) at -78°C. The

Experimental Part

mixture was stirred for 30 min at -78°C and butanoyl chloride (1.2 mL, 11.57 mmol, 1.12 equiv.) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature over 3 h and then stopped by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (8 mL). The mixture was stirred for 5 min and concentrated under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with an aqueous NaOH solution (1 M, 10 mL), then brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) in order to obtain **158** (2.24 g, 88%, colourless oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.³

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37-7.20 (m, 5H, H_{ar}), 4.72-4.67 (m, 1H, CHN), 4.23-4.17 (m, 2H, CH_2O), 3.30 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-Ar}$), 3.00-2.83 (m, 2H, H-14), 2.76 (dd, $J = 13.3, 9.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-Ar}$), 1.79-1.73 (m, 2H, H-16), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-17).

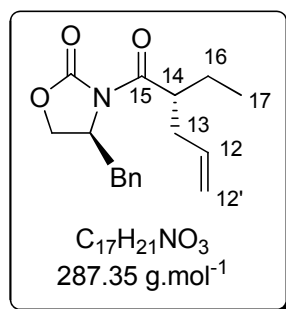
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.4 (1C, C-15), 153.6 (1C, O-C(O)-N), 135.4 (1C, $\text{C}_{\text{IV.ar}}$), 129.6 (2CH, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 127.5 (1CH, C_{ar}), 66.3 (1CH₂, CH_2O), 55.3 (1CH, CHN), 38.1 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 37.5 (1CH₂, C-14), 17.8 (1CH₂, C-16), 13.8 (1CH₃, C-17).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c = 1.04$, CHCl_3) = +56.

Literature: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ ($c = 1.07$, CHCl_3) = +58.7.

IR ν (cm^{-1}): 3029, 2964, 2921, 1781, 1701, 1388, 1292, 1211, 1053, 703.

(S)-(+)-3-((R)-2-Ethylpent-4-enoyl)-4-benzyloxazolidin-2-one **157**



A solution of compound **158** (6 g, 24.3 mmol, 1 equiv.) in THF (24 mL) cooled at -78°C was treated with sodium hexamethyldisilylazide (1M solution in THF, 31.2 mL, 31.2 mmol, 1.3 equiv.). The mixture was stirred at -78°C for 30 min prior to the slow addition of allyl bromide (6.24 mL, 72 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred for 2.5 h at -78°C , then allowed to warm to 0°C , hydrolysed with a saturated aqueous NH_4Cl solution (20 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was diluted with diethyl ether (30 mL) and the organic layer was washed with water (30 mL), a saturated aqueous NaHSO_4 solution (30 mL), water (30 mL), a saturated

³ Tao, T.; Parry, R. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3045.

Experimental Part

aqueous NaHCO₃ solution (30 mL), brine (40 mL), then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) (10.9 g, 78%, yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.35-7.18 (m, 5H, H_{ar.}), 5.82 (m, 1H, H-12), 5.08 (m, 1H, H_a-12'), 5.03 (m, 1H, H_b-12'), 4.68 (m, 1H, CHN), 4.14 (m, 2H, CH₂O), 3.84 (tt, *J* = 7.8, 5.6 Hz, 1H, H-14), 3.29 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar), 2.66 (dd, *J* = 13.3, 10.1 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar), 2.47 (m, 1H, H_a-13), 2.32 (m, 1H, H_b-13), 1.74 (m, 1H, H_a-16), 1.57 (m, 1H, H_b-16), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-17).

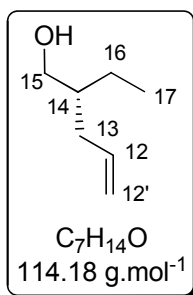
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 176.1 (1C, C-15), 153.3 (1C, OC(O)N), 135.5 (1CH+ 1C, C12 + C_{ar.}), 129.6 (2CH, C_{ar.}), 129.1 (2CH, C_{ar.}), 127.5 (1CH, C_{ar.}), 117.2 (1CH₂, C-12'), 66.1 (1CH₂, CH₂O), 55.7 (1CH, CHN), 43.9 (1CH, C-14), 38.3 (1CH₂, CH₂-Ar), 36.5 (1CH₂, C-13), 24.7 (1CH₂, C-16), 11.7 (1CH₃, C-17).

[α]_D²⁰ (c= 0.45, CHCl₃) = +41.

Literature: **[α]_D²⁸** (c= 1.04, CHCl₃) = +55.

IR ν (cm⁻¹): 3063, 2996, 2931, 1781, 1697, 1388, 1209, 918, 702.

(*R*)-(+)-2-Ethylpent-4-en-1-ol **156**



Lithium borohydride (316 mg, 14.5 mmol, 1.5 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of compound **157** (2.78 g, 9.7 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether (25 mL) and water (230 μL, 12.7 mmol, 1.3 equiv.) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 50 min at 0°C and a saturated aqueous sodium potassium tartrate solution (20 mL) was added. After 1h of vigorous stirring, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 25 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and carefully concentrated under reduced pressure. Purification on silica

⁴ Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6260.

Experimental Part

gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded compound **156** (774 mg, 70%, colourless oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 5.81 (m, 1H, H-12), 5.01 (m, 2H, H-12'), 3.55 (dd, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 2H, H-15), 2.11 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-13), 1.58-1.17 (m, 3H, H-14 + H-16), 0.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H, H-17).

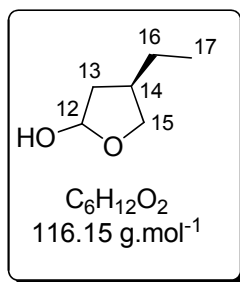
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 137.3 (1CH, C-12), 116.2 (1CH₂, C-12'), 65.3 (1CH₂, C-15), 42.1 (1CH, C-14), 35.5 (1CH₂, C-13), 23.3 (1CH₂, C-16), 11.4 (1CH₃, C-17).

[α]_D²⁰ (*c* = 1.1, CHCl₃) = -2.0.

Literature: **[α]_D²³** (*c* = 2.505, CHCl₃) = -1.2.

IR ν (cm⁻¹): 3279, 2932, 2867, 2360, 2333, 1743, 1641, 1440, 990, 909.

(4*R*)-4-Ethyl-tetrahydrofuran-2-ol **201**



A stream of ozone was bubbled into a magnetically stirred DCM/Methanol 1:1 (40 mL) solution of compound **156** (1.90 g, 16.7 mmol, 1 equiv.) and Sudan III (cat.) at -78°C, until the pink solution became colourless (about 1.5 h). The reaction mixture was then stirred for 1 h under argon atmosphere and triphenylphosphine (4.46 g, 17 mmol, 1 equiv.) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h and the reaction mixture was stirred for another 3 h, then concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by distillation (*T* = 95-100°C, *P* = 0.08 mbar) (1.65 g, 85%, colourless oil).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

Major diastereoisomer: δ(ppm) 5.49 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-12), 4.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_a-15), 4.00 (br, 1H, OH), 3.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_b-15), 2.36 (m, 1H, H_a-13), 2.00 (m, 1H, H_b-13), 1.58-1.30 (m, 3H, H-14, H-16), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-17).

⁵ Crimmins, M. T.; O'Mahony, R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1157.

Experimental Part

Minor diastereoisomer: δ (ppm) 5.50 (t, J = 4.9 Hz, 1H, H-12), 3.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_a-15), 4.00 (br, 1H, OH), 3.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_b-15), 2.26 (m, 1H, H_a-13), 2.08 (m, 1H, H_b-13), 1.58-1.30 (m, 3H, H-14, H-16), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

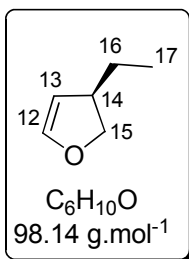
Major diastereoisomer: δ (ppm) 98.8 (1CH, C-12), 72.8 (1CH₂, C-15), 39.7 (1CH₂, C-13), 38.7 (1CH, C-14), 26.4 (1CH₂, C-16), 12.8 (1CH₃, C-17).

Minor diastereoisomer: δ (ppm) 99.2 (1CH, C-12), 72.0 (1CH₂, C-15), 40.8 (1CH₂, C-13), 39.7 (1CH, C-14), 26.0 (1CH₂, C-16), 13.0 (1CH₃, C-17).

IR ν (cm⁻¹): 3395, 2997, 2954, 1711, 1365, 1222.

MS (ES): [MNa⁺] = 139.

(R)-3-Ethyl-2,3-dihydrofuran **144**



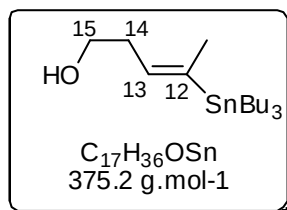
A solution of lactol **201** (1.65 g, 14.2 mmol, 1 equiv.) and *para*-toluene sulphonic acid monohydrate (PTSA, 6 mg, 0.03 mmol, 0.0022 equiv.) in freshly distilled quinoline (0.6 mL) was heated from 165°C to 245°C. Distillation of a mixture of dihydrofuran **144** and water was achieved in 75 min (T = 90-100°C, P = 1 atm.). After separation from water, dihydrofuran **144** was obtained (975 mg, 70%, colourless liquid).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-12), 4.95 (dd, J = 2.0, 1.7 Hz, 1H, H-13), 4.34 (dd, J = 9.8, 8.9 Hz, 1H, H_a-15), 3.94 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H, H_b-15), 2.93-2.82 (m, 1H, H-14), 1.46-1.35 (m, 2H, H-16), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.6 (1CH, C-12), 104.4 (1CH, C-13), 75.0 (1CH₂, C-15), 43.9 (1CH, C-14), 28.4 (1CH₂, C-16), 11.6 (1CH₃, C-17).

(E)-4-(Tributylstannyl)pent-3-en-1-ol **210**

Experimental Part



Preparation of the 5-lithio-2,3-dihydrofuran derivative: *t*-BuLi (1.5 M solution in hexane, 11 mL, 16.6 mmol, 1.2 equiv.) was slowly added to a solution of dihydrofuran (1 mL, 13.8 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) at -60°C. The stirring was maintained for 10 min at -60°C and the flask was rapidly immersed in an ice bath for 50 min.

Preparation of dilithium bis(tributyl stannyl)cyanocuprate: *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 16.5 mL, 26.5 mmol, 1.9 equiv.) was slowly added to a solution of hexabutylditin (9.9 mL, 19.6 mmol, 1.4 equiv.) in THF (9 mL) at -40 °C. The mixture was stirred for 20 min at -40 °C and then was added, *via* cannula, to a suspension of copper cyanide (dried for 1 h under vacuum, 1.19 g, 13.8 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether at -40 °C (11 mL). The reaction mixture was stirred for 30 to 45 min between -20 to -30 °C.

The solution of 5-lithio-2,3-dihydrofuran derivative was added, *via* cannula, to a solution of the cuprate at -30°C. The mixture was stirred for 1.5 h between -5 and 0°C, then cooled at -40°C. Methyl iodide (5.5 mL, 88 mmol, 6.4 equiv.) was added and the temperature was allowed to rise to 0°C for 1 h. Stirring was maintained for 4 h, allowing the temperature to reach 20°C. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl/NH₄OH 2:1 mixture at 0°C and stirred for 30 min before extraction with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate + 2% triethylamine, gradient from 95:5 to 80:20) afforded **210** (4.27 g, 85%).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.52.

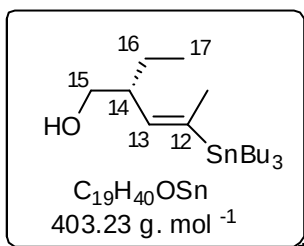
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 5.50 (tq, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H, $J^{\text{H-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{H-}^{119}\text{Sn}} = 69.1$ Hz, H-13), 3.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-15), 2.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-14), 1.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, $J^{\text{H-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{H-}^{119}\text{Sn}} = 45.1$ Hz, C12-CH₃), 1.14 -1.68 (m, 13H, OH + Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 0.69 -1.05 (m, 15H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 142.0 (1C, $J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 384.2$ Hz, C-12), 135.6 (1CH, $J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 30.0$ Hz, C-13), 62.0 (1CH₂, C-15), 31.5 (1CH₂, $J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 55.0$ Hz, C-14), 29.0 (3CH₂, $J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 20.0$ Hz, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 27.2 (3CH₂, $J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 55.0$ Hz, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 19.1 (1CH₃, $J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 45.0$ Hz, C12-CH₃), 13.5 (3CH₃, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 8.9 (3CH₂, $J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 330.0$ Hz, $J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = 315.0$ Hz, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3550, 2950, 2850, 845.

(*R,E*)-2-Ethyl-4-(tributylstannyl)pent-3-en-1-ol **143**

Experimental Part



Preparation of the 5-lithio-2,3-dihydrofuran derivative: *t*-BuLi (1.54 M solution in hexane, 4 mL, 6.12 mmol, 1.2 equiv.) was slowly added to a solution of dihydrofuran **144** (500 mg, 5.1 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) at -60°C. The stirring was maintained for 10 min at -60 °C and the flask was rapidly immersed in an ice bath for 50 min.

Preparation of dilithium bis(tributyl stannyl)cyanocuprate: *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 10.2 mmol, 2 equiv.) was slowly added to a solution of hexabutylditin (5.1 mL, 10.2 mmol, 2 equiv.) in THF (6 mL) at -40°C. The mixture was stirred for 20 min at -40°C and then was added, *via* cannula, to a suspension of copper cyanide (dried for 1h under vacuum, 460 mg, 5.1 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether at -40°C (11 mL). The reaction mixture was stirred for 30 to 45 min between -20 to -30°C.

The solution of 5-lithio-2,3-dihydrofuran derivative was added, *via* cannula, to a solution of the cuprate at -30°C. The mixture was stirred for 1.5 h between -5 and 0°C then cooled at -40°C. Methyl iodide (2.5 mL, 40.1 mmol, 7.8 equiv.) was added and the temperature was allowed to rise to 0°C for 1 h. Stirring was maintained for 4 h, allowing the temperature to reach 20°C. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl/NH₄OH 1/1 mixture at 0 °C and stirred for 30 min before extraction with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate + 2% triethylamine, gradient from 95:5 to 80:20) afforded **143** (1.65 g, 80%).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.51.

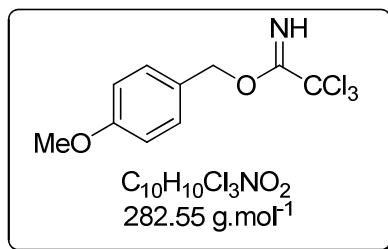
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 5.17 (ddd, J = 9.4, 3.6, 1.7 Hz, J ¹H-¹¹⁷Sn = J ¹H-¹¹⁹Sn = 70.0 Hz, 1H, H-13), 3.61-3.48 (m, 1H, H_a-15), 3.32 (dd, J = 10.4, 8.8 Hz, 1H, H_b-15), 2.76-2.65 (m, 1H, H-14), 1.88 (d, J = 1.8 Hz, J ¹H-¹¹⁷Sn = J ¹H-¹¹⁹Sn = 46 Hz, 3H, C12-CH₃), 1.56-1.40 (m, 8H, H-16 + Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 1.31 (sext, J = 7.2 Hz, 6H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 0.80-0.96 (m, 18H, H-17 + Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 143.0 (1C, J ¹³C-¹¹⁷Sn = J ¹³C-¹¹⁹Sn = 378.6 Hz, C-12), 141.9 (1CH, C-13), 66.4 (1CH₂, C-15), 42.8 (1CH, C-14), 29.3 (3CH₂, J ¹³C-¹¹⁷Sn = J ¹³C-¹¹⁹Sn = 19.8 Hz, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 27.5 (3CH₂, J ¹³C-¹¹⁷Sn = J ¹³C-¹¹⁹Sn = 52.8 Hz, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 24.5 (1CH₂, C-16), 20.1 (1CH₃, J ¹³C-¹¹⁷Sn = J ¹³C-¹¹⁹Sn = 44.0 Hz, C12-CH₃), 13.9 (3CH₃, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 11.8 (1CH₃, C-17), 2.3 (3CH₂, J ¹³C-¹¹⁷Sn = 312 Hz, J ¹³C-¹¹⁹Sn = 326 Hz, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

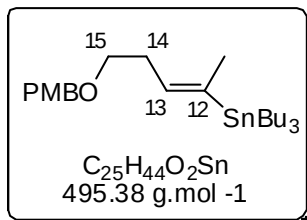
$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1.1, CHCl₃) = +4.6.

Experimental Part

(*E*)-Tributyl(5-(4-methoxybenzyloxy)pent-2-en-2-yl)stannane **259**



para-Methoxybenzylalcohol (20.0 g, 144.7 mmol, 1.0 equiv.) was added to a suspension of NaH (60% in mineral oil, 0.58 g, 14.5 mmol, 0.1 equiv.) in anhydrous diethyl ether (45 mL) over 30 min at 20°C. The mixture was stirred for 1 h and cooled to 0°C. Trichloroacetonitrile (23.0 g, 16 mL, 159.2 mmol, 1.1 equiv.) was then introduced over 10 min. After 1.5 h the solution was concentrated *in vacuo*. The crude residue was treated with a mixture of pentane (150 mL) and methanol (0.6 mL), stirred at 20°C for 30 min, and filtered through a pad of Celite® (pentane washes). Concentration under reduced pressure afforded compound trichloroacetimidate (40.2 g, 98% yield) as a yellow oil which was used without further purification.



To a solution of alcohol **210** (1.87 g, 5 mmol, 1.0 equiv.) and pyridinium *para*-toluene sulfonate (PPTS, 62 mg, 0.25 mmol, 0.05 equiv.) in a DCM /Cyclohexane 1:2 mixture at 0°C, was added crude trichloroacetimidate (1.69 g, 6 mmol, 1.2 equiv.) dropwise over 10 min. After 3 h, the mixture was warmed to 20°C and stirred for 24 h. The solution was filtered through a pad of Celite® (DCM washes) and concentrated under reduced pressure. Compound **259** (2.33 g, 92%, colourless oil) was afforded after purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate + 2% triethylamine, gradient from 98:2 to 95:5).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) = 0.54.

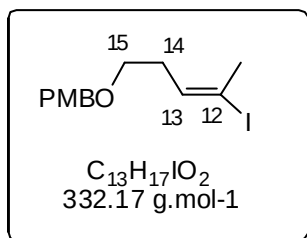
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.21-7.29 (m, 2H, H_{ar}), 6.87 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, H_{ar}), 5.52 (tq, $J = 6.6, 1.8 \text{ Hz}$, $J \text{ } ^1\text{H}-^{117}\text{Sn} = J \text{ } ^1\text{H}-^{119}\text{Sn} = 70.0 \text{ Hz}$, 1H, H-13), 4.45 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 3.80 (s, 3H, Ar-O CH_3), 3.46 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, H-15), 2.44 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, H-14), 1.83 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, $J \text{ } ^1\text{H}-^{117}\text{Sn} = 34.4 \text{ Hz}$, $J \text{ } ^1\text{H}-^{119}\text{Sn} = 45.6 \text{ Hz}$, 3H, C12- CH_3), 1.52-1.39 (m, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.29 (sext, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.93-0.77 (m, 15H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.2 (1C, C_{ar}), 140.4 (1C, $J \text{ } ^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn} = J \text{ } ^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn} = 383.4 \text{ Hz}$, C-12) 136.5 (1CH, C-13), 130.9 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 113.9 (2CH, C_{ar}), 72.6 (1CH₂, O- CH_2 -Ar), 69.8 (1CH₂, C-15), 55.4 (1CH₃, Ar-O CH_3), 29.3 (3CH₂, $J \text{ } ^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn} = J \text{ } ^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn} = 19.6 \text{ Hz}$,

Experimental Part

Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃, 29.0 (1CH₂, C-14), 27.5 (3CH₂, $J^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn} = J^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn} = 53.2$ Hz, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃, 19.4 (1CH₃, $J^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn} = J^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn} = 43.8$ Hz, C12-CH₃), 13.9 (3CH₃, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃, 9.2 (3CH₂, $J^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn} = J^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn} = 319.2$ Hz, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

(*E*)-1-((4-Iodopent-3-enyloxy)methyl)-4-methoxybenzene **256**

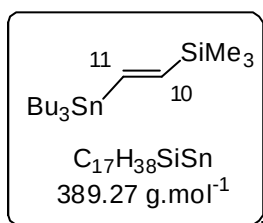


A solution of iodine (1.02 g, 4.01 mmol, 1.1 equiv.) in DCM (16 mL) was slowly added to a solution of compound **259** (1.8 g, 3.63 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (16 mL) at 0°C. The mixture was immediately quenched with a aqueous 1 M Na₂S₂O₃ solution (6 mL) and the organic layer was then concentrated under reduced pressure. The residue was taken up with diethyl ether (30 mL) and a 0.7M KF solution (30 mL). After stirring for 12 h at 20°C, the solution was filtered on Celite® (diethyl ether washes) and extracted with diethyl ether. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 97:3 to 90:10) afforded compound **256** (1.12 g, 98 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar.}), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar.}), 6.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-13), 4.44 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.81 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-15), 2.37 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C12-CH₃), 2.32 (td, $J = 7.3, 6.8$ Hz, 2H, H-14).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 159.3 (1C, C_{ar.}), 137.6 (1CH, C-13), 130.9 (1C, C_{ar.}), 129.4 (2CH, C_{ar.}), 113.9 (2CH, C_{ar.}), 95.5 (1C, C-12), 72.8 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 69.4 (1CH₂, C-15), 55.4 (1CH₃, Ar-OCH₃), 31.3 (1CH₂, C-14), 27.8 (1CH₃, C12-CH₃).

(*E*)-2-(Tributylstannyl)vinyl)triméthylsilane **145**

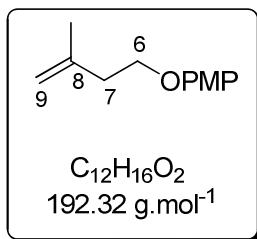


A solution of trimethylsilylacetylene (2.8 mL, 20 mmol, 1 equiv.), tributyltin hydride (6.5 mL, 24 mmol, 1.2 equiv.) and azobisisobutyronitrile (AIBN, 80 mg, 0.4 mmol, 0.02 equiv.) were heated to 100°C for 18 h, then cooled to room temperature. The crude residue was purified by distillation ($T = 90-92^\circ\text{C}$, $P = 0.08$ mmHg) to afford **145** (7.2 g, 92%, colourless liquid). Spectroscopic data were

Experimental Part

consistent with those reported in the literature: Cunico, R. F.; Clayton, J. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1480.

1-(3-Methylbut-3-enyloxy)-4-methoxybenzene **219**



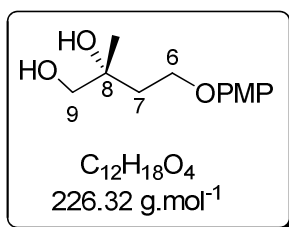
Triphenylphosphine (20.88 g, 79.5 mmol, 1.37 equiv.), *para*-methoxyphenol (22.33 g, 179.9 mmol, 3.1 equiv.), and diisopropylazodicarboxylate (15.7 mL, 79.5 mmol, 1.37 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of 3-methyl-3-buten-1-ol (5 g, 58.05 mmol, 1 equiv.) in DCM (17.5 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature then quenched with an aqueous 4 M NaOH solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 80 mL) and the combined organic layers were washed with brine (3 x 60 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5) (10.72 g, 96%, yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.⁶

R_f(cyclohexane/ethyl acetate, 95:5) = 0.28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 6.84 (m, 4H, H_{ar.}), 4.86 (s, 1H, H_a-9), 4.81 (s, 1H, H_b-9), 4.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH₃) 2.49 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H, H-7), 1.81 (s, 3H, C8-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 153.4 (1C, C_{ar.}), 152.6 (1C, C_{ar.}), 142.0 (1C, C-8), 112.6 (2CH, C_{ar.}), 114.2 (2CH, C_{ar.}), 111.6 (1CH₂, C-9), 66.8 (1CH₂, C-6), 55.4 (1CH₃, Ar-OCH₃), 37.0 (1CH₂, C-7), 22.5 (1CH₃, C8-CH₃).

(*R*)-(-)-4-(4-Methoxyphenoxy)-2-methylbutane-1,2-diol **220**



Compound **219** (10.3 g, 53.64 mmol, 1 equiv.) diluted in a *t*-BuOH/water 1:1 mixture (10 mL) was added to a mechanically stirred solution of Admix-β (75.09 g) in a *t*-BuOH/water 1:1 mixture

⁶ Tietze, L. F.; Görlitzer, J. *Synthesis* **1998**, 873.

Experimental Part

(542 mL) at 4°C. The reaction mixture was stirred for 5 h then Na₂SO₃ (80.4 g) was added. After 1 h stirring at room temperature, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* and purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5, then 90:10, then 80:20) (11.59 g, 96%, white powder). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.⁷

R_f(cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.23.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 6.82 (m, 4H, H_{ar.}), 4.13 (ddd, *J* = 9.7, 7.5, 4.9 Hz, 1H, H_a-6), 4.06 (ddd, *J* = 9.7, 6.4, 5.3 Hz, 1H, H_b-6), 3.74 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H_a-9), 3.45 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H_b-9), 3.26 (br, 1H, OH), 3.19 (br, 1H, OH), 2.05 (ddd, *J* = 14.7, 7.5, 5.3 Hz, 1H, H_a-7), 1.90 (ddd, *J* = 14.7, 6.4, 4.9 Hz, 1H, H_b-7), 1.23 (s, 3H, C8-CH₃).

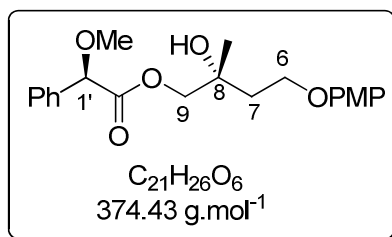
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 154.1 (1C, C_{ar.}), 152.4 (1C, C_{ar.}), 115.5 (2CH, C_{ar.}), 114.7 (2CH, C_{ar.}), 72.4 (1C, C-8), 70.0 (1CH₂, C-9), 65.3 (1CH₂, C-6), 55.7 (1CH₃, Ar-OCH₃), 37.5 (1CH₂, C-7), 24.0 (1CH₃, C8-CH₃).

Melting point = 58°C.

[α]_D²⁷ (c = 2.0, CHCl₃) = -8.5.

Literature: [α]_D¹⁸ (c = 2.8, CHCl₃) = -7.7.

(2*R*)-(*R*)-4-(4-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-2-methylbutyl-2-methoxy-2-phenylacetate



Dimethylaminopyridine (DMAP, 11.5 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv.), dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 76 mg, 0.37 mmol, 1.2 equiv.) and (*R*)-methoxyphenyl acetic acid (62 mg, 0.37 mmol, 1.2 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of compound 220 (70 mg, 0.31 mmol, 1 equiv.) in DCM (3 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature then hydrolysed with brine (5 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting suspension was diluted in diethyl ether (10 mL), then filtered and concentrated on reduced pressure (101 mg, 87%, colourless oil, d.e > 95%).

⁷ Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10805.

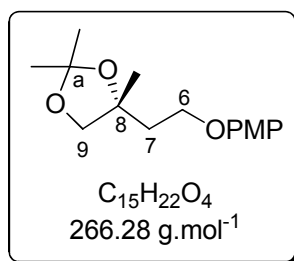
Experimental Part

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.56.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46-7.42 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.38-7.31 (m, 3H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 6.80 (2s, 4H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 4.80 (s, 1H, $\text{H}_{-1'}$), 4.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_a -9), 4.06 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_b -9), 4.00 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, H_{-6}), 3.76 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.42 (s, 3H, C1'-OCH_3), 1.84 (2dt, $J = 5.9, 4.6$ Hz, 2H, H_{-7}), 1.15 (s, 3H, C8-CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.6 (CO), 154.2 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 152.5 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 136.3 ($\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.0 (1CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 128.8 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.3 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 115.5 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 114.7 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 82.6 (1CH, $\text{C}_{-1'}$), 71.4 (1C, C_{-8}), 71.2 (1CH₂, C_{-9}), 65.0 (1CH₂, C_{-6}), 57.6 (1CH₃, C1'-OCH_3), 55.7 (1CH₃, Ar-OCH_3), 37.3 (1CH₂, C_{-7}), 24.5 (1CH₃, C8-CH_3).

(*R*)-(+)-4-(2-(4-Methoxyphénoxy)ethyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolane **221**



2,2-Dimethoxypropane (300 mL, 245.6 mmol, 6.3 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (PTSA, 741 mg, 3.9 mmol, 0.1 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of compound **220** (8.816 g, 39 mmol, 1 equiv.) in DCM (170 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature then quenched with triethylamine (218 mL), and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) afforded compound **221** (9.54 g, 91%, yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.⁶

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.49.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.83 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 4.10-4.00 (m, 2H, H_{-6}), 3.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_a -9), 3.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_b -9), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH_3), 2.06 (m, 2H, H_{-7}), 1.41 (s, 3H, Ca-CH_3), 1.39 (s, 3H, Ca-CH_3), 1.35 (s, 3H, C8-CH_3).

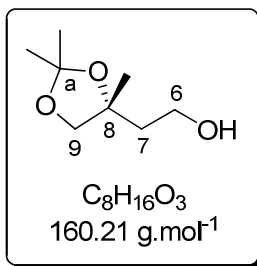
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.9 (1C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 153.0 (1C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 115.4 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 114.8 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 109.2 (1C, C_{-a}), 80.2 (1CH₂, C_{-9}), 74.6 (1C, C_{-8}), 64.9 (1CH₂, C_{-6}), 55.9 (1CH₃, Ar-OCH_3), 39.2 (1CH₂, C_{-7}), 27.3 (1CH₃, Ca-CH_3), 27.2 (1CH₃, Ca-CH_3), 25.2 (1CH₃, C8-CH_3).

$[\alpha]_D^{24}$ ($c = 4$, CH_2Cl_2) = +4.5.

Literature: $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1$, CH_2Cl_2) = -5.0.

2-(*R*)-(+)-Methyl-2-hydroxyethylidioxolane **222**

Experimental Part



Procedure for the anodic oxidation of PMP ether

The electrolysis was conducted in an electrochemical cell with a porosity glass frit to separate anodic and cathodic parts, each fitted with platinum electrodes. A saturated calomel electrode was used as reference.

para-Methoxyphenyl ether **221** (3.75 mmole, 975 mg, 1 equiv.) was dissolved in an acetonitrile/saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution 9:1 (200 mL) mixture containing $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mmol, 1.4 g, $C = 0.5 \text{ M}$, **warning: explosive, should be handled with care**) at room temperature in the anodic part. The cathodic cell was filled with the same mixture (50 mL). The potential was maintained at 1.7 V until 2.2 F/mol were delivered. Evolution of the reaction can also be monitored either by TLC or by diminution of the intensity to less than 5% of the initial intensity. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and diluted in DCM (80 mL) and water (80 mL). The aqueous phase was neutralised ($\text{pH} = 6$) with aqueous HCl 1 M, then extracted (x 2) with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Alcohol **222** was provided by purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 90:10 to 70:30) (468 mg, 78%, colourless liquid).

Procedure for buffered CAN-mediated cleavage of PMP ether

para-Methoxyphenyl ether **221** (260 mg, 0.97 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a acetonitrile/water 4:1 (16.2 mL) mixture, sodium hydrogencarbonate (677 mg, 8.1 mmol, 8.1 equiv.) was added, then the reaction mixture was cooled to 0°C . Ceric ammonium nitrate (1.45 g, 2.65 mmol, 2.65 equiv.) was added portionwise and the reaction was stirred for 5 minutes. The aqueous phase was neutralised by addition of 1N HCl then extracted (x2) with diethyl ether, then (x2) with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Alcohol **222** was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 100:0 to 70:30) (yield = 10 to 80%).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) = 0.28.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.87 (m, 1H, H_a -6), 3.84 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, H_a -9), 3.76 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, H_b -9), 3.75 (m, 1H, H_b -6), 2.76 (m, 1H, OH), 1.90 (ddd, $J = 14.3, 8.7, 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H_a -7), 1.72 (ddd, $J = 14.3, 6.0, 4.1 \text{ Hz}$, 1H, H_b -7), 1.41 (s, 3H, Ca-CH_3), 1.40 (s, 3H, Ca-CH_3), 1.32 (s, 3H, C8-CH_3).

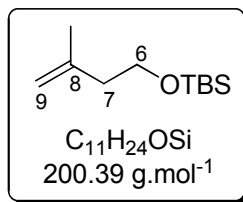
Experimental Part

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 109.7 (1C, C-a), 81.5 (1C, C-8), 74.8 (1CH₂, C-9), 59.6 (1CH₂, C-6), 41.1 (1CH₂, C-7), 27.3 (1CH₃, Ca-C₃H₃), 27.0 (1CH₃, Ca-C₃H₃), 25.0 (1CH₃, C8-C₃H₃).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2) = +6.2.

Literature⁷: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c = 1.97$, CHCl_3) = +8.02.

(2-(2-Methyloxiran-2-yl)ethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane 223

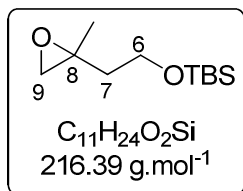


Imidazole (6 g, 88 mmol, 1.5 equiv.) followed by *tert*-butyldimethylsilyl chloride (9 g, 60 mmol, 1 equiv.) were added portionwise to a magnetically stirred solution of 3-methyl-3-buten-1-ol (6.0 mL, 60 mmol, 1 equiv.) in DMF (12.5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, then diluted with diethyl ether (50 mL) and water (50 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (100% cyclohexane) afforded silylether (10.57 g, 96%, colourless oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.⁸

R_f (100% cyclohexane) = 0.78.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 4.74 (s, 1H, H_a-9), 4.73 (s, 1H, H_b-9), 3.71 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, H-6), 2.24 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, H-7), 1.74 (s, 3H, C8-CH₃), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 143.2 (1C, C-8), 111.6 (1CH₂, C-9), 62.3 (1CH₂, C-6), 41.3 (1CH₂, C-7), 26.1 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 23.0 (1CH₃, C8-CH₃), 18.7 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.1 (2CH₃, Si(CH₃)₂).



⁸ Kao, C-L.; Kiteman, W.; Zhand, H.; Seto, H.; Liu, H-W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5677.

Experimental Part

meta-Chloroperbenzoic acid (*m*CPBA, 1.2 g, 10 mmol, 2 equiv.) and NaHCO₃ (0.84 g, 10 mmol, 2 equiv.) were added portionwise to a solution of (3-methylbut-3-enyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (1 g, 5 mmol, 1 equiv.) in DCM (25 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature then a saturated aqueous NaHCO₃ solution (20 mL) was added. After 1 h of vigorous stirring, the aqueous layer was extracted with DCM (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by distillation (T = 65°C, P = 1 mmHg) (1.01 mg, 96%, colourless oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.⁹

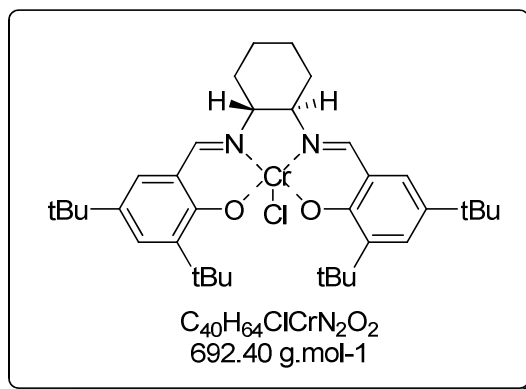
R_f (100% cyclohexane) = 0.16.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 3.73 (m, 2H, H-6), 2.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_a-9), 2.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_b-9), 1.86 (td, *J* = 12.6, 6.2 Hz, 1H, H_a-7), 1.69 (td, *J* = 12.6, 6.2 Hz, 1H, H_b-7), 1.34 (s, 3H, C8-CH₃), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 59.8 (1CH₂, C-6), 55.7 (1C, C-8), 54.3 (1CH₂, C-9), 39.9 (1CH₂, C-7), 26.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 21.6 (1CH₃, C8-CH₃), 18.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.3 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

IR ν (cm⁻¹): 2955, 2930, 2858, 2103, 1471, 1257, 1092.

(*R,R*) (salen)Cr(III) Complex of Jacobsen **227**



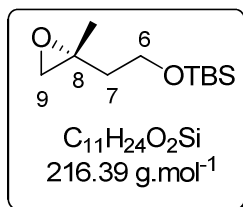
Chromium dichloride (160 mg, 1.3 mmol, 1.4 equiv.) was added to a degassed solution of (*R,R*)-salen (500 mg, 0.915 mmol, 1 equiv.) in THF (20 mL). The brown reaction mixture was stirred for 3 h under argon atmosphere and for 3 h under air atmosphere and then diluted in *tert*-butylmethylether (MTBE, 100 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous NH₄Cl

⁹ Lebel, H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9624.

Experimental Part

solution (3 x 100 mL), brine (3 x 100 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford catalyst **227** (522 mg, 81%, red powder).¹⁰

R-(2-(2-Methyloxiran-2-yl)ethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane **223**

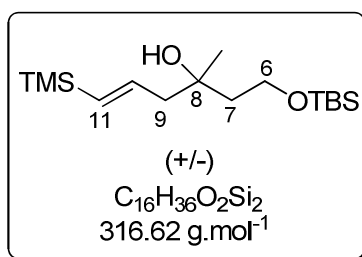


Catalyst **227** (128 mg, 0.2 mmol, 0.02 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of racemic epoxide (+/-)-**223** (2.16 g, 10 mmol, 1 equiv.) in *tert*-butylmethylether (3.5 mL). The brown reaction mixture was stirred for 5 min at room temperature, cooled at 0°C and freshly distilled *iso*-propanol (425 µL, 5.6 mmol, 0.56 equiv.) and trimethylsilylazide (735 µL, 5.6 mmol, 0.56 equiv.) were added. The brown-red reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature then concentrated on reduced pressure. The brown crude oil was purified by distillation (T = 65°C, P = 1 mmHg) (1.06 g, 49%, colourless liquid).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 2.93, CHCl₃) = -13.4.

$[\alpha]_D^{20}$ literature⁹ of the isomer (*S*) (c = 2.93, CHCl₃) = +13.96.

(*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-en-3-ol **232**



Preparation of Me₃Si(Me)CuLi.LiCN

MeLi (1.6 M in diethyl ether, 2.8 mL, 4.48 mmol, 4.5 equiv.) was slowly added to a suspension of copper cyanide (182 mg, 2.03 mmol, 2.03 equiv.) in THF (2 mL) at -40°C. The reaction mixture was stirred for 20 min at -20°C and for 5 min at room temperature.

The solution was cooled to -20°C and stannylsilylethylene **145** (2.33 g, 5.97 mmol, 6 equiv.) in THF (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 3.5 h from -20°C to -5°C. At -30°C,

¹⁰ Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897.

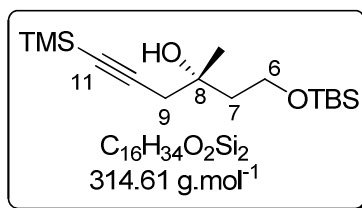
Experimental Part

diethyl ether (2 mL) was added followed by epoxide (+/-)-**223** (216 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL). The mixture was stirred for 1 h 30 min at -15°C and was then poured into a saturated aqueous NH₄Cl/NH₄OH 2:1 mixture at 0°C and stirred for 30 min before extraction with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 98:2 to 95:5) afforded (+/-)-**232** (1.65 g, 52%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.05 (td, *J* = 18.4, 6.8 Hz, 1H, H-10), 5.70 (td, *J* = 18.4, 1.3 Hz, 1H, H-11), 3.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-6), 3.85 (s, 1H, OH), 2.39-2.27 (m, 2H, H-9), 1.76-1.58 (m, 2H, H-7), 1.18 (s, 3H, C8-CH₃), 0.90 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 142.8 (1CH, C-10), 134.2 (1CH, C-11), 72.7 (1C, C-8), 60.9 (1CH₂, C-6), 50.2 (1CH₂, C-9), 41.2 (1CH₂, C-7), 26.8 (1CH₃, C8-CH₃), 26.0 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 18.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), -1.0 (3CH₃, Si(CH₃)₃), -5.5 (2CH₃, Si-C(CH₃)₃).

(*S*)-(+)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yn-3-ol **242**



n-BuLi (1.5M in hexane, 2.8 mL, 4.2 mmol, 2.1 equiv.) was added dropwise to a magnetically stirred solution of trimethylsilyl acetylene (0.56 mL, 4 mmol, 2 equiv.) in THF (8 mL) at -78°C. After 30 min at -78°C, compound (*R*)-**223** (532 mg, 2 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) was added followed by BF₃·OEt₂ (643 μL, 5 mmol, 2.5 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 4 h. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) afforded compound **242** (600 mg, 95%, colourless oil).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.72.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 3.92 (m, 2H, H-6), 2.49 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H_a-9), 2.43 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H_b-9), 1.94-1.72 (m, 2H, H-7), 1.31 (s, 3H, C8-CH₃), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.14 (9H, Si(CH₃)₃), 0.09 (6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 104.3 (1C, C11), 86.9 (1C, C10), 72.7 (1C, C8), 60.9 (1CH₂, C6), 40.4 (1CH₂, C7), 33.8 (1CH₂, C9), 26.8 (1CH₃, C8-CH₃), 26.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), 0.2 (3CH₃, Si(CH₃)₃), -5.4 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

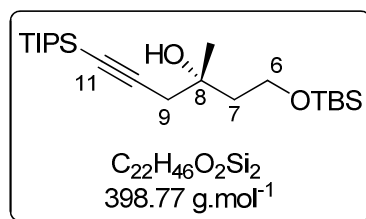
[α]_D²⁷ (c = 1.0, CHCl₃) = + 10.6.

Experimental Part

IR ν (cm⁻¹): 3466, 2176, 1224.

MS (ES): [MNa⁺] = 337.

(S)-(+)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-6-(triisopropylsilyl)hex-5-yn-3-ol **338**



n-BuLi (1.6 M in hexane, 9.12 mL, 14.6 mmol, 1.4 equiv.) was added dropwise to a magnetically stirred solution of triisopropylsilyl acetylene (3.3 mL, 14.6 mmol, 1.4 equiv.) in THF (35 mL) at -78°C. After 50 min at -78°C, epoxide (*R*)-**223** (2.25 g, 10.43 mmol, 1 equiv.) in THF (7 mL) was added followed by BF₃·THF (1.61 mL, 14.6 mmol, 1.4 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 5 h. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution and the aqueous layer was extracted by diethyl ether (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5) afforded compound **338** (3.82 g, 92%, colourless oil).

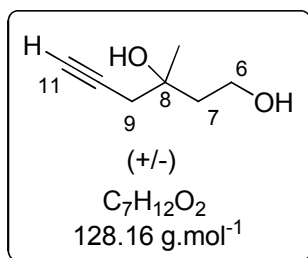
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 93:7) = 0.52.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.03 (s, 1H, OH), 3.94 (m, 2H, H-6), 2.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H_a-9), 2.47 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H_b-9), 1.86 (m, 2H, H-7), 1.33 (s, 3H, C8-CH₃), 1.05 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.91 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 105.9 (1C, C11), 82.7 (1C, C10), 73.0 (1C, C8), 60.9 (1CH₂, C-6), 40.2 (1CH₂, C7), 33.6 (1CH₂, C9), 27.0 (1CH₃, C8-CH₃), 26.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.8 (6CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), 11.4 (3CH, Si(CH(CH₃)₂)₃), -5.5 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

[α]_D²⁷ (c = 1.24, CHCl₃) = + 17.

3-Methylhex-5-yne-1,3-diol **239**



Experimental Part

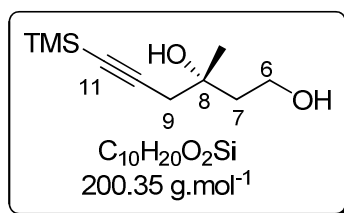
A solution of tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 2.69 g, 10.32 mmol, 3 equiv.) in THF (2 mL) was added to a magnetically stirred solution of compound (+/-)-**242** (1.08 g, 3.44 mmol, 1 equiv.) in THF (8 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, and quenched by addition of water (10 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine then dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 60:40 to 40:60) afforded compound (+/-)-**239** (340 mg, 77%, colourless oil).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 50:50) = 0.42.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.98-3.84 (m, 2H, H-6), 2.96-2.85 (br, 1H, OH), 2.47 (dd, J = 16.6, 2.7 Hz, 1H, H_a -9) (dd, J = 16.6, 2.7 Hz, 1H, H_b -9), 2.08 (t, J = 2.7 Hz, 1H, H-11), 1.93 (ddd, J = 14.7, 7.3, 4.4 Hz, 1H, H_a -7), 1.79 (ddd, J = 14.7, 6.7, 4.3 Hz, 1H, H_b -7), 1.37 (s, 3H, C8- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 80.8 (1C, C-10), 72.9 (1C, C-8), 71.3 (1CH, C-11), 59.8 (1 CH_2 , C-6), 40.8 (1 CH_2 , C-7), 32.8 (1 CH_2 , C-9), 26.7 (1 CH_3 , C8- CH_3).

(S)-(+)-3-Methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yne-1,3-diol **250**



Amberlyst 15[®] (510 mg) was added to a solution of compound **242** (5.32 g, 16.94 mmol, 1equiv.) in methanol (60 mL). The reaction mixture was stirred for 6 h, filtered on Celite[®] (DCM washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 70:30 to 60:40) afforded compound **250** (3.35 g, 99%, colourless oil).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 60:40) = 0.38.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.97-3.84 (m, 2H, H-6), 3.11 (br, 2H, OH) 2.52 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H_a -9), 2.44 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H_b -9), 1.90 (ddd, J = 14.7, 6.9, 4.7 Hz, 1H, H_a -7), 1.77 (ddd, J = 14.7, 6.4, 4.5 Hz, 1H, H_b -7), 1.35 (s, 3H, C8- CH_3), 0.12 (s, 9H, Si(CH_3)₃).

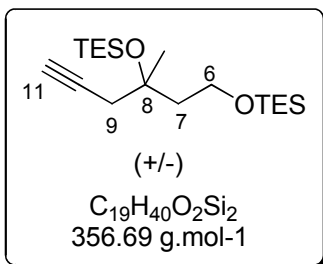
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 103.2 (1C, C-11), 88.0 (1C, C-10), 73.1 (1C, C-8), 59.8 (1 CH_2 , C-6), 40.9 (1 CH_2 , C-7), 34.2 (1 CH_2 , C-9), 26.8 (1 CH_3 , C8- CH_3), 0.2 (3 CH_3 , Si(CH_3)₃).

$[\alpha]_D^{27}$ (c=1, CHCl_3) = + 12.1.

IR ν (cm⁻¹): 3347, 2175, 1249, 1133.

3,3,9,9-Tetraethyl-5-Methyl-5-(prop-2-ynyl)-4,8-dioxo-3,9-disilaundecane **248**

Experimental Part



2,6-lutidine (1.9 mL, 15.9 mmol, 6 equiv.) and triethylsilyltrifluoromethanesulfonate (1.8 mL, 6.95 mmol, 3 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of diol **239** (340 mg, 2.65 mmol, 1 equiv.) in DCM (20 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for 1 h and was stopped by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) afforded compound (+/-)-**248** (820 mg, 98%, yellow oil).

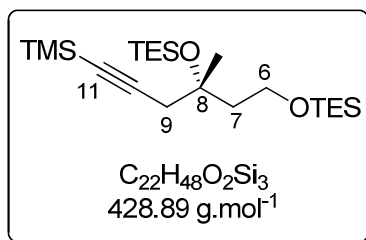
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) = 0.60.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.76 (ddd, *J* = 8.2, 6.5, 1.6 Hz, 2H, H-6) 2.40 (dd, *J* = 16.5, 2.7 Hz, 1H, H_a-9), 2.32 (dd, *J* = 16.5, 2.7 Hz, 1H, H_b-9), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-11), 1.92 (ddd, *J* = 13.3, 8.2, 6.5 Hz, 1H, H_a-7), 1.82 (ddd, *J* = 13.3, 8.2, 6.5 Hz, 1H, H_b-7), 1.33 (s, 3H, C8-CH₃), 0.99-0.90 (m, 18H, Si(CH₂-CH₃)₃ x 2), 0.60 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.51 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 81.8 (1C, C-10), 74.1 (1C, C-8), 70.3 (1CH, 11), 59.2 (1CH₂, C-6), 44.3 (1CH₂, C7), 33.3 (1CH₂, C9), 28.0 (1CH₃, C8-CH₃), 7. (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.9 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.8 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 4.5 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3311, 1237, 1152, 1120.

(S)-(+)-3,3,9,9-Tetraethyl-5-methyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane
251



2,6-lutidine (2.8 mL, 24 mmol, 6 equiv.) and triethylsilyltrifluoromethanesulfonate (2.7 mL, 12 mmol, 3 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of diol **250** (800 mg, 4 mmol, 1 equiv.) in DCM (28 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for 2 h and was quenched by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL).

Experimental Part

The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) afforded compound **251** (1.59 g, 93%, yellow oil).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 75:25) = 0.25.

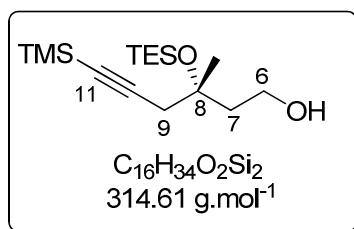
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-6), 2.43 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_a -9), 2.36 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_b -9), 1.96-1.74 (m, 2H, H-7), 1.32 (s, 3H, C8- CH_3), 1.06-0.85 (t, J = 8 Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3})_3$), 0.73-0.45 (q, J = 8 Hz, 12H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3)_3$), 0.14 (s, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 104.3 (1C, C-11), 86.9 (1C, C-10), 74.3 (1C, C-8), 59.3 (1 CH_2 , C-6), 44.7 (1 CH_2 , C-7), 34.7 (1 CH_2 , C-9), 28.0 (1 CH_3 , C8- $\underline{\text{CH}_3}$), 7.3 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3})_3$), 6.8 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3})_3$), 6.5 (3 CH_2 , $\text{Si}(\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3)_3$), 4.5 (3 CH_2 , $\text{Si}(\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3)_3$), 0.2 (3 CH_3 , $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_3$).

$[\alpha]_D^{20}$ (C = 2.46, CDCl_3) = +8.52.

IR ν (cm^{-1}): 2954, 2875, 1110, 1007.

(S)-3-methyl-3-(triethylsilyloxy)-6-(trimethylsilyl)hex-5-yn-1-ol **252**



Amberlyst 15[®] (15 mg) was added to a solution of compound **251** (214 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (5 mL). The reaction mixture was stirred for 5 h, filtered through a pad of Celite[®] (DCM washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) afforded alcohol **252** (109 mg, 70%, colourless oil).

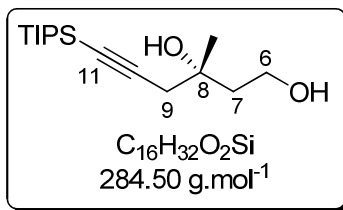
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.84-3.81 (m, 2H, H-6), 2.86 (br s, 1H, OH), 2.54 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_a -9), 2.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_b -9), 1.90-1.82 (m, 2H, H_a -7), 1.80-1.70 (m, 2H, H_b -7), 1.38 (s, 3H, C8- CH_3), 1.06-0.85 (t, J = 8 Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3})_3$), 0.73-0.45 (q, J = 8 Hz, 6H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3)_3$), 0.14 (s, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 104.1 (1C, C-11), 87.2 (1C, C-10), 74.7 (1C, C-8), 59.7 (1 CH_2 , C-6), 42.7 (1 CH_2 , C-7), 34.1 (1 CH_2 , C-9), 27.9 (1 CH_3 , C8- $\underline{\text{CH}_3}$), 6.9 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3})_3$), 6.5 (3 CH_2 , $\text{Si}(\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3)_3$), 0.2 (3 CH_3 , $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_3$).

(S)-3,3,9,9-Tetraethyl-5-methyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane **339**

(S)-3-methyl-6-(triisopropylsilyl)hex-5-yne-1,3-diol:

Experimental Part



Amberlyst 15[®] (300 mg) was added to a solution of compound **338** (3.98 g, 10 mmol, 1 equiv.) in methanol (60 mL). The reaction mixture was stirred for 6 h, filtered through a pad of Celite[®] (DCM washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 60:40) afforded diol (2.10 g, 90%, colourless oil).

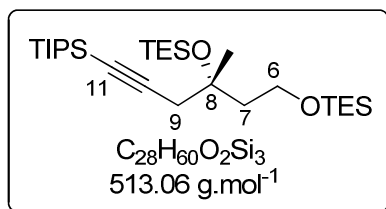
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 60:40) = 0.29.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.91 (ddd, J = 6.1, 4.8, 0.9 Hz, 2H, H-6), 2.55 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H_a-9), 2.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H_b-9), 2.34-2.11 (br, 2H, OH), 1.99-1.87 (m, 1H, H_a-7), 1.85-1.74 (m, 1H, H_b-7), 1.36 (s, 3H, C8-CH₃), 1.05 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 104.7 (1C, C-11), 84.0 (1C, C-10), 73.2 (1C, C-8), 59.9 (1CH₂, C-6), 41.0 (1CH₂, C-7), 34.23 (1CH₂, C-9), 26.99 (1CH₃, C8-CH₃), 18.75 (6CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 11.36 (3CH, Si(CH(CH₃)₂)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3335, 2942, 2865, 2172.

(S)-3,3,9,9-Tetraethyl-5-methyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane **339**



2,6-lutidine (11.37 mL, 98.16 mmol, 8 equiv.) and triethylsilyltrifluoromethanesulfonate (7.4 mL, 32.8 mmol, 2.7 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of diol (3.48 g, 12.27 mmol, 1 equiv.) in DCM (165 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for 30 min and was stopped by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (70 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 80 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) afforded compound **339** (5.34 g, 85%, yellow oil).

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.83.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.76 (m, 2H, H-6), 2.49 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_a-9), 2.37 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_b-9), 1.96 (ddd, J = 13.4, 8.0, 7.0 Hz, 1H, H_a-7), 1.82 (ddd, J = 13.4, 7.7, 6.4 Hz, 1H,

Experimental Part

H_b-7), 1.34 (s, 3H, C8-CH₃), 1.12-1.01 (m, 21 H, Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 1.01-0.87 (m, 18H, Si(CH₂-CH₃)₃ x 2), 0.58 (m, 12H, Si(CH₂-CH₃)₃ x 2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 106.0 (1C, C-11), 82.4 (1C, C-10), 74.5 (1C, C-8), 59.3 (1CH₂, C-6), 44.4 (1CH₂, C7), 34.8 (1CH₂, C9), 28.1 (1CH₃, C8-CH₃), 18.78 (6CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 11.48 (3CH, Si(CH(CH₃)₂)₃), 7.2 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.9 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.8 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 4.5 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃).

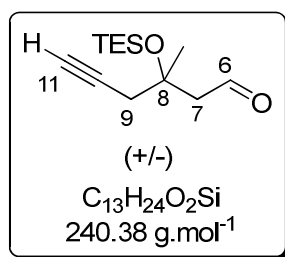
IR ν (cm⁻¹): 2955, 2866, 2170, 1090, 101.

MS (ES): [MNa⁺] = 536.

General procedure A : Swern oxidation of disilylether

A solution of DMSO (0.35 mL, 5 mmol, 10 equiv.) in DCM (2 mL) was added dropwise to a magnetically stirred solution of oxalyl chloride (0.22 mL, 2.5 mmol, 5 equiv.) in DCM (2 mL) at -80°C. When the gas evolution has ceased, triethylsilylether (0.5 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 min at -80°C and for 20 min at -40°C and cooled to -80°C. Triethylamine (1.25 mL, 9 mmol, 18 equiv.) was added and the temperature was allowed to warm to 0°C over 1.5 h. The reaction mixture was hydrolysed, then neutralised. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), then dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residual oil was diluted in diethyl ether (15 mL), filtered through a pad of Celite[®] (diethyl ether washes), and concentrated. The residual triethylsilyl hydroxide was distilled and pure aldehyde was obtained as a pale yellow oil.

(+/-) 3-Methyl-3-(triethylsilyloxy)hex-5-ynal **249**



Following general procedure **A**, 1.12 mmol of ether (+/-)-**248** was engaged and aldehyde (+/-)-**249** was purified by distillation (T = 85°C, P = 0.5 mmHg) with 76% yield.

R_f (pentane/diethyl ether, 90/10) = 0.47.

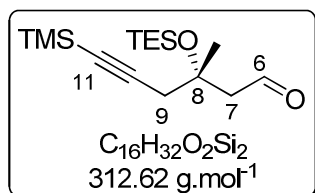
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 9.88 (t, J = 2.9 Hz, 1H, H-6), 2.70 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H, H_a-7), 2.53 (m, 3H, H_b-7 + H9), 2.06 (dd, J = 5.6, 2.7 Hz, 1H, H-11), 1.44 (s, 3H, C8-CH₃), 1.00-0.86 (t, J = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.61 (q, J = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃).

Experimental Part

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202.7 (1CH, C-6), 80.6 (1C, C-10), 74.1 (1C, C-8), 71.6 (1CH, C-11), 54.5 (1CH₂, C-7), 33.8 (1CH₂, C-9), 28.2 (1CH₃, C8-CH₃), 7.1 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.8 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3419, 2956, 2359, 1717, 1652, 1457, 1375, 1120, 725.

(S)-(-)-3-Methyl-3-(triethylsilyloxy)-6-(trimethylsilyl)hex-5-ynal **253**



Following general procedure **A**, 2.5 mmol of ether **251** was engaged and the aldehyde **253** was isolated in 92% yield by flash chromatography.

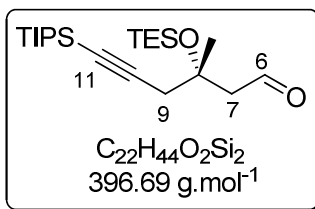
R_f (pentane/diethyl ether, 80:20) = 0.64.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.9 (t, J = 2.9 Hz, 1H, H-6), 2.67 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H, H_a-7), 2.72-2.42 (m, 3H, H_b-7 + H-9), 1.42 (s, 3H, C8-CH₃), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.61 (q, J = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202.8 (1CH, C-6), 103.1 (1C, C-11), 88.2 (1C, C-10), 74.2 (1C, C-8), 54.8 (1CH₂, C-7), 35.2 (1CH₂, C-9), 28.3 (1CH₃, C8-CH₃), 7.1 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.1 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

$[\alpha]_D^{27}$ (c = 1.1, CHCl_3) = -16.2.

(S)-3-Methyl-3-(triethylsilyloxy)-6-(tripropylsilyl)hex-5-ynal **340**



Following general procedure **A**, 4.5 mmol of ether **339** were engaged and the aldehyde **340** was isolated by flash chromatography. (1.64 g, 92%).

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.61.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.9 (dd, J = 3.2, 2.5 Hz, 1H, H-6), 2.75 (dd, J = 14.9, 2.5 Hz, 1H, H_a-7), 2.64 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H_a-9), 2.56 (dd, J = 14.9, 3.2 Hz, 1H, H_b-7), 2.52 (d, J = 16.7 Hz, 1H,

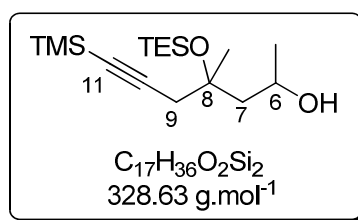
Experimental Part

H_b-9), 1.44 (s, 3H, C8-CH₃), 1.09-1.02 (m, 21H, Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.61 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 202.9 (1C, C-6), 104.7 (1C, C-11), 84.2 (1C, C-10), 74.6 (1C, C-8), 54.6 (1CH₂, C-7), 35.5 (1CH₂, C-9), 28.4 (1CH₃, C8-CH₃), 18.9 (6CH₃, Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 11.5 (3CH₃, Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 7.2 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.5 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃).

4-Methyl-4-(triethylsilyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-one **254**

4-methyl-4-(triethylsilyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-ol:



Methylmagnesiumbromide (2.1 M in diethyl ether, 0.37 mL, 0.77 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a magnetically stirred solution of aldehyde 253 (180 mg, 0.57 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 40 min at -78°C and quenched by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) afforded alcohol as a mixture of two diastereoisomers 1:1 (174 mg, 92%).

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.54.

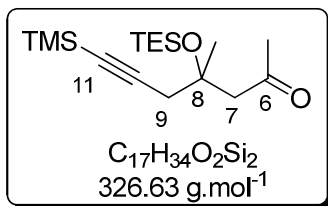
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.22-4.11 (m, 1H, H-6), 4.06 (br, 0.5 H, OH), 3.96 (br, 0.5H, OH), 2.72-2.36 (m, 2H, H-9), 1.90-1.73 (m, 1H, H_a-7), 1.67-1.50 (m, 1H, H_b-7), 1.43-1.39 (3H, C8-CH₃), 1.2 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.5H, C6-CH₃), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 1.5H, C6-CH₃), 1.03-0.88 (m, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.69-0.58 (m, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.16 (s, 4.5H, Si(CH₃)₃), 0.12 (s, 4.5H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 103.6 (1C, C-11), 87.9 (1C, C-10), 68.8 (1C, C-8), 65.0 (1CH, C-6), 48.9 (0.5CH₂, C-7), 48.5 (0.5CH₂, C-7), 36.1 (0.5CH₂, C-9), 32.7 (0.5CH₂, C-9), 29.1 (1CH₃, C8-CH₃), 23.9 (0.5CH₃, C6-CH₃), 23.8 (0.5CH₃, C6-CH₃), 7.1 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.1 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3418, 2959, 2911, 2878, 2176, 1456, 1416, 1375, 1249, 1142, 843, 743.

4-Methyl-4-(triethylsilyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-one **254**:

Experimental Part



A solution of alcohol (288 mg, 0.88 mmol, 1 equiv.), crushed MS 4Å (440 mg) and *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (155 mg, 1.32 g, 1.5 equiv.) in DCM (1.8 mL) was stirred at room temperature for 5 min, then tetra-*n*-propylammonium perruthenate (TPAP, 16 mg, 0.044 mmol, 0.05 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 45 min, then another portion of TPAP (16 mg, 0.044 mmol, 0.05 equiv.) in acetonitrile (0.8 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h, and then filtered on Celite® (DCM washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) afforded ketone **254** (198 mg, 70%).

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.52.

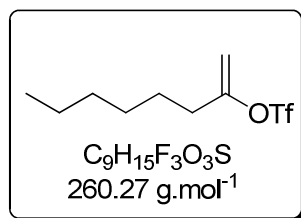
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 2.72 (d, J = 13.7 Hz, 1H, H_a-7), 2.68 (d, J = 13.7 Hz, 1H, H_b-7), 2.51 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_a-9), 2.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_b-9), 2.19 (s, 3H, C6-CH₃), 1.38 (s, 3H, C8-CH₃), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.60 (q, J = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 208.2 (1C, C-6), 104.0 (1C, C-11), 87.4 (1C, C-10), 74.5 (1C, C-8), 54.3 (1CH₂, C7), 34.7 (1CH₂, C9), 32.7 (1CH₃, C6-CH₃), 27.7 (1CH₃, C8-CH₃), 7.2 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.1 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3418, 2958, 2175, 1694, 1455, 1258, 862.

MS (ES): [MNa⁺] = 349.

Oct-1-en-2-yl trifluoromethanesulfonate **293**



Octan-2-one (128 mg, 0.156 mL, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) was added to a solution of potassium hexamethyldisilane (0.5 M in toluene, 2.4 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) in THF (2 mL) and the mixture was stirred for 2 h at -78°C. A solution of *N*-phenyltriflimide (393 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) in THF (2 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h and quenched by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (5 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl

Experimental Part

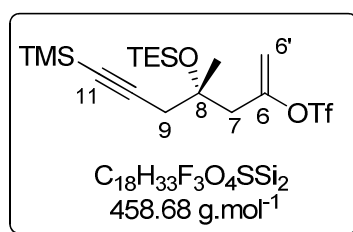
ether (3 x 8 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), then dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification afforded enol **293** (205 mg, 79%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.92 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 2.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.56-1.50 (m, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.39-1.19 (m, 6H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.4 (1C, $\text{CH}_2=\text{C}$), 157.2 (1C, CF_3), 104.1 (1 CH_2 , $\text{CH}_2=\text{C}$), 34.0 (1 CH_2 , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.5 (1 CH_2 , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.4 (1 CH_2 , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.0 (1 CH_2 , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 22.6 (1 CH_2 , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 14.2 (1 CH_3 , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).

IR ν (cm^{-1}): 1670, 1417.

(S)-4-methyl-4-(triethylsilyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-1-en-6-yn-2-yl trifluoromethanesulfonate **255**

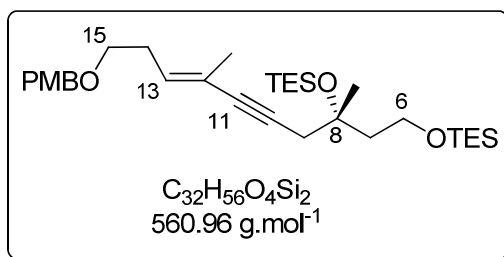


Compound **254** (262 mg, 0.8 mmol, 1 equiv.) in THF (0.8 mL) was added to a solution of potassium hexamethyldisilane (0.5 M in toluene, 1.9 mL, 0.95 mmol, 1.2 equiv.) in THF (1.5 mL) and the mixture was stirred for 1 h at -78°C . A solution of *N*-phenyltriflimide (315 mg, 0.9 mmol, 1.1 equiv.) in THF (1.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 1.5 h and quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 8 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), then dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification afforded enol **255** (235 mg, 64%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.22 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, $\text{Ha}-6'$), 4.92 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, $\text{Hb}-6'$), 2.67 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, $\text{Ha}-9$), 2.60 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, $\text{Hb}-7$), 2.50 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $\text{Ha}-9$), 2.41 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $\text{Hb}-7$), 1.38 (s, 3H, $\text{C8}-\text{CH}_3$), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$), 0.59 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$), 0.15 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

(S,E)-3,3,9,9-Tetraethyl-5-(7-(4-methoxybenzyloxy)-4-methylhept-4-en-2-ynyl)-5-methyl-4,8-dioxo-3,9-disilaundecane **260**

Experimental Part



Copper iodide (3 mg, 0.017 mmol, 0.01 equiv.) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0.017 mmol, 0.01 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of alkene **256** (610 mg, 1.7 mmol, 1 equiv.) and alkyne **248** (565 mg, 1.7 mmol, 1 equiv.) in diisopropylethylamine (9 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, filtered over Celite® (diethyl ether washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 98:2 to 90:10) afforded enyne **260** (648 mg, 68%, brown oil).

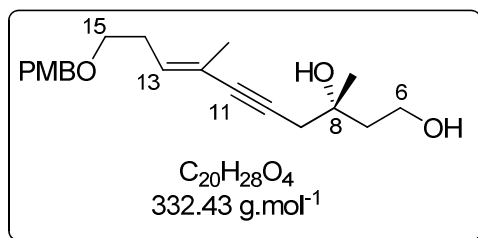
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) = 0.27.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 5.74 (t, J = 6.7 Hz, 1H, H-13), 4.44 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 3.80 (s, 3H, O-Ar-O- CH_3), 3.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-6), 3.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-15), 2.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_a -9), 2.42-2.32 (m, 3H, H_b -9 + H-14), 1.97-1.77 (m, 2H, H-7), 1.58 (s, 3H, C12- CH_3), 1.31 (s, 3H, C8- CH_3), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.59 (q, J = 7.8 Hz, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3 (1C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 132.4 (1CH, C-13), 130.6 (1C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.4 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 120.0 (1C, C-12), 113.9 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 85.3 (1C, C-11), 82.7 (1C, C-10), 74.5 (1C, C-8), 72.8 (1CH₂, O- CH_2 -Ar), 68.8 (1CH₂, C-15), 59.3 (1CH₂, C-6), 55.4 (1CH₃, O-Ar-O- CH_3), 45.3 (1CH₂, C-7), 34.1 (1CH₂, C-9), 29.7 (1CH₂, C-14), 24.6 (1CH₃, C8- CH_3), 17.1 (1CH₃, C12- CH_3), 7.2 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 7.0 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 6.8 (3CH₂, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 4.5 (3CH₂, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3501, 2957, 2930, 2858, 2174, 1251, 1094, 841.

(*S,E*)-(+)-10-(4-Methoxybenzyloxy)-3,7-dimethyldec-7-en-5-yne-1,3-diol **261**



Copper iodide (20 mg, 0.1 mmol, 0.1 equiv.) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of alkene **256** (340 mg, 1.02 mmol, 1.02 equiv.) and alkyne **242** (314 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (7 mL). A solution of tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1M in THF, 3 mL, 3 mmol, 3 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred

Experimental Part

for 5 h at room temperature, filtered through a pad of Celite[®] (diethyl ether washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 70:30 to 40:60) afforded **261** (280 mg, 84%, brown oil).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 40:60) = 0.54.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 5.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H13), 4.44 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.99-3.84 (m, 2H, H-6), 3.80 (s, 3H, OCH₂-Ar-CH₃), 3.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-15), 2.75 (s, 1H, OH), 2.61 (s, 1H, OH), 2.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_a-9), 2.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H_b-9), 2.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H-14), 1.92 (ddd, J = 14.6, 7.3, 4.5 Hz, 1H, H_a-7), 1.82-1.73 (m, 4H, H_b-7 + C12-CH₃), 1.35 (s, 3H, C8-CH₃).

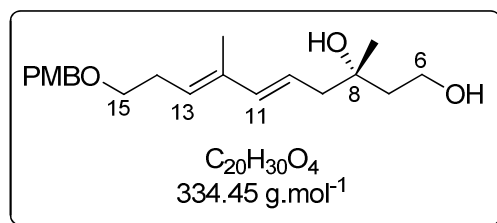
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.3 (1C, C_{ar}), 133.6 (1CH, C-13), 130.5 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 119.5 (1CH₂, C-12), 113.9 (2CH, C_{ar}), 86.6 (1C, C-11), 82.4 (1C, C-10), 73.3 (1C, C-8), 72.7 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 68.9 (1CH₂, C-15), 60.0 (1CH₂, C-6), 55.4 (1CH₃, O-Ar-O-CH₃), 41.2 (1CH₂, C7), 33.8 (1CH₂, C-9), 29.2 (1CH₂, C-14), 26.8 (1CH₃, C8-CH₃), 17.7 (1CH₃, C12-CH₃).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1, CHCl₃) = +22.

IR ν (cm⁻¹): 3418, 2932, 2360, 1714, 1613, 1514, 1248, 1093, 1035.

MS (ES): [MNa⁺] = 355.

(*S*,5*E*,7*E*)-(+)-10-(4-methoxybenzyloxy)-3,7-dimethyldeca-5,7-diene-1,3-diol **262**



Compound **261** (260 mg, 0.79 mmol, 1 equiv.) and methanol (236 μ L, 5 mmol, 6 equiv.) were added to a solution of lithium aluminium hydride (LiAlH₄, 200 mg, 5.3 mmol, 6.6 equiv.) in THF (3 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 24 h at 80°C, and then cooled to room temperature. A saturated aqueous Na₂SO₄ solution was added until obtention of a glue and the mixture was filtered on Celite[®] (diethyl ether washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 50:50 to 30:70) afforded diene **262** (225 mg, 85%, colourless oil).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, J = 8.66 Hz, 2H, H_{ar}), 6.13 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H-11), 5.58 (td, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H, H-10), 5.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-13), 4.50 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.96-3.82 (m, 2H, H-6), 3.80 (s, 3H, O-Ar-OCH₃), 3.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-15), 2.82 (br, 1H, OH), 2.60 (br, 1H, OH), 2.44 (q, J = 7.20 Hz, 2H, H-14), 2.31 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 2H, H-9), 1.86-1.62 (m, 4H, H-7 + C12-CH₃), 1.24 (s, 3H, C8-CH₃).

Experimental Part

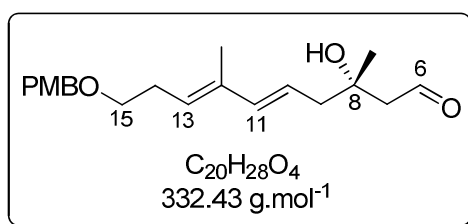
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.2 (1C, C_{ar}), 139.1 (1CH, C-11), 135.0 (1C, C12), 130.56 (1C, C_{ar}), 129.44 (2CH, C_{ar}), 127.9 (1CH, C-13), 121.9 (1CH, C-10), 113.9 (2CH, C_{ar}), 73.9 (1C, C-8), 72.71 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 69.5 (1CH₂, C-15), 59.9 (1CH₂, C-6), 55.41 (1CH₂, O-Ar-OCH₃), 46.2 (1CH₂, C-7), 41.6 (1CH₂, C-9), 30.4 (1CH₂, C-14), 29.01 (1CH₃, C8-CH₃), 12.77 (1CH₃, C12-CH₃).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ($c = 1$, CHCl_3) = +17.7.

IR ν (cm^{-1}): 3363, 2926, 2854, 2355, 1651, 1249, 1091.

HRMS (EI⁺): m/z [M]⁺ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 334.2144; found 334.2151.

(*S*,*5E*,*7E*)-3-Hydroxy-10-(4-methoxybenzyloxy)-3,7-dimethyldeca-5,7-dienal **263**



2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 2 mg, 0.01 mmol, 0.15 equiv.) and bis(acetoxy)iodobenzene (BAIB, 36 mg, 0.11 mmol, 1.2 equiv.) were added to a solution of alcohol **262** (28 mg, 0.09 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL). The reaction mixture was stirred for 1.5 h and quenched with a saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (3 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 5 mL). The combined organic layer were washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 70:30 to 50:50) afforded aldehyde **263** (26 mg, 92%, colourless oil).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 50:50) = 0.35

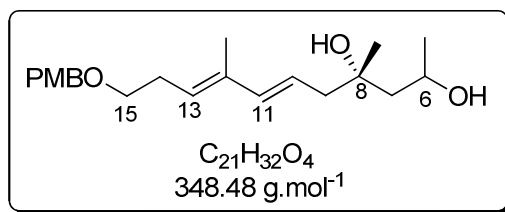
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.87 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-6), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, $J = 8.68$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.12 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-11), 5.56 (td, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1H, H-10), 5.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-13), 4.45 (s, 2H, OCH₂-Ar), 3.80 (s, 3H, O-Ar-OCH₃), 3.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-15), 2.52 (m, 6H, H-7 + H-9 + H-14), 1.75 (s, 3H, C12-CH₃), 1.30 (s, 3H, C8-CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 203.3 (1CH, C-6), 159.2 (1C, C_{ar}), 139.5 (1CH, C-11), 134.9 (1C, C12), 130.6 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 128.3 (1CH, C-13), 121.3 (1CH, C-10), 113.88 (2CH, C_{ar}), 72.7 (1CH₂, OCH₂-Ar), 72.1 (1C, C-8), 69.4 (1CH₂, C-15), 55.4 (1CH₃, O-Ar-OCH₃), 53.7 (1CH₂, C-7), 46.1 (1CH₂, C-9), 29.0 (1CH₂, C-14), 27.6 (1CH₃, C8-CH₃), 12.7 (1CH₃, C12-CH₃).

HRMS (EI⁺): m/z [M]⁺ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 334.1988; found 334.1871.

(*4S*,*6E*,*8E*)-11-(4-Methoxybenzyloxy)-4,8-dimethylundeca-6,8-diene-2,4-diol **264**

Experimental Part



Methyl lithium (1.6 M in diethyl ether, 0.5 mL, 0.8 mmol, 4 equiv.) was added dropwise to a solution of cerium trichloride monohydrate (prepared from cerium trichloride heptahydrate ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ dried 2 h at 145°C under vacuum, 150 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.)) in THF (1.5 mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 1.5 h and a solution of aldehyde **263** (67 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) was added. The mixture was allowed to warm to 0°C over 2 h and then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 50:50) afforded alcohol **264** as a mixture of two diastereoisomers (43 mg, 62%, colourless oil).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 40:60) = 0.29.

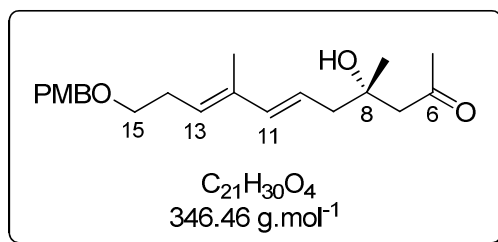
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.13 (d, J = 15.6 Hz, 0.5H, H-11), 6.12 (d, J = 15.6 Hz, 0.5H, H-11), 5.64-5.49 (m, 1H, H-10), 5.47-5.36 (m, 1H, H-13), 4.45 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{-Ar}$), 4.11 (m, 1H, H-6), 3.80 (s, 3H, O-Ar-OCH_3), 3.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-15), 2.40 (br, 1H, OH), 2.83 (br, 0.5 H, OH), 2.73 (br, 0.5H, OH), 2.43 (m, 2H, H-9), 2.28 (m, 2H, H-14), 1.75 (s, 3H, C12-CH_3 + C6-CH_3), 1.74 (s, 3H, C12-CH_3 + C6-CH_3), 1.62-1.45 (m, 2H, H-7) 1.19 (s, 1.5H, C8-CH_3), 1.18 (s, 1.5H, C8-CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3 (1C, C_{ar}), 139.2 (0.5 C, C-11), 138.8 (0.5 C, 11), 135.05 (1C, 12), 130.6 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 127.9 (0.5C, C-13), 127.8 (0.5C, C-13), 122.3 (0.5C, C-10), 121.7 (0.5C, C-10), 113.9 (2CH, C_{ar}), 73.75 (1C, C-8), 72.7 (1CH₂, $\text{OCH}_2\text{-Ar}$), 69.5 (1CH₂, C15), 65.5 (0.5CH, C-6), 65.3 (0.5CH, C-6), 55.4 (1C, O-Ar-OCH_3), 48.2 (0.5CH₂, C-7), 48.1 (0.5CH₂, C-7), 47.9 (0.5CH₂, C-9), 43.9 (0.5CH₂, C-9), 29.2 (0.5CH₃, C6-CH₃), 29.0 (1CH₂, C14), 27.0 (0.5CH₃, C6-CH₃), 25.8 (0.5CH₃, C8-CH₃), 24.5 (0.5CH₃, C8-CH₃), 12.8 (1CH₃, C12-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3390, 2931, 1714, 1613, 1514, 1455, 1372, 1248, 1097, 813.

(S,6E,8E)-4-Hydroxy-11-(4-methoxybenzyloxy)-4,8-dimethylundeca-6,8-dien-2-one **265**

Experimental Part



2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 2 mg, 0.01 mmol, 0.15 equiv.) and bis(acetoxy)iodobenzene (BAIB, 40 mg, 0.125 mmol, 1.8 equiv.) were added to a solution of alcohol **264** (25 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL). The reaction mixture was stirred for 12 h. TEMPO (2 mg, 0.01 mmol, 0.15 equiv.) and BAIB (40 mg, 0.125 mmol, 1.8 equiv.) were added and the mixture was stirred for 2 h, then quenched with a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (6 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 8 mL) and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 60:40 to 50:50) afforded ketone **265** (16 mg, 67%, colourless oil).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 40:60) = 0.62.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.07 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-11), 5.57 (td, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 1H, H-10), 5.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-13), 4.45 (s, 2H, OCH₂-Ar), 3.80 (s, 3H, O-Ar-OCH₃), 3.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H15), 2.64 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_a-7), 2.52 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_b-7), 2.48-2.36 (m, 2H, H-14), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-9), 2.16 (s, 3H, C6-CH₃), 1.75 (s, 3H, C12-CH₃), 1.22 (s, 3H, C8-CH₃).

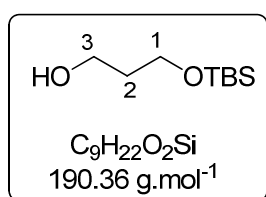
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 211.0 (1C, C-6), 159.3 (1C, C_{ar}), 138.3 (1CH, C-11), 135.2 (1CH, C12), 130.6 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 127.5 (1C, C-13), 122.6 (1CH, C-10), 113.9 (2CH, C_{ar}), 72.70 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 72.11 (1C, C-8), 69.5 (1CH₂, C15), 55.4 (1CH₃, O-Ar-OCH₃), 51.8 (1CH₂, C-7), 45.8 (1CH₂, C-9), 32.0 (1CH₂, C14), 29.0 (1CH₃, C6-CH₃), 27.3 (1CH₃, C8-CH₃), 12.8 (1CH₃, C12-CH₃).

IR ν(cm⁻¹): 3390, 2933, 2381, 1714, 1614, 1514, 1095.

HRMS (EI⁺): *m/z* [M]⁺ calculated for C₂₁H₃₀O₄: 346.2144, found: 346.2156.

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propanal **296**

3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol:



Experimental Part

A solution of *tert*-butyldimethylsilyl chloride (2.16 g, 14.35 mmol, 1 equiv.) in DCM (15 mL) was added over 30 min to a solution of propane-1,3-diol (4.2 mL, 57.4 mmol, 4 equiv.) and triethylamine (4 mL, 28.7 mmol, 2 equiv.) in DCM (57 mL) at -20°C. The mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h, and then was concentrated under reduced pressure. The resulting solution was diluted in diethyl ether (30 mL) and filtered on Celite® (diethyl ether washes). The organic layer was washed with water (8 x 15 mL), a saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), brine (2 x 15 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 90:10 to 80:20) in order to afford alcohol (2.40 g, 88%, yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹¹

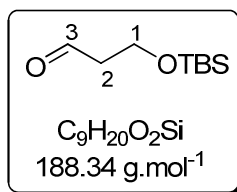
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 80:20) = 0.32.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H, H-3), 3.80 (t, J = 5.5 Hz, 2H, H-1), 2.62 (br, 1H, OH), 1.77 (quint, J = 5.5 Hz, 2H, H-2), 0.91 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 62.4 (1CH₂, C-3), 61.7 (1C H₂, C-1), 34.2 (1C H₂, C-2), 25.7 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.0 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.6 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

IR ν (cm⁻¹): 3354, 2954, 2929, 2857, 1001, 854.

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propanal **296**:



Swern oxidation

DMSO (0.8 mL, 11.18 mmol, 4.4 equiv.) was added dropwise to a solution of oxalyl chloride (733.6 mg, 5.77 mmol, 2.27 equiv.) in DCM (10 mL) at -78°C. When the gas evolution was ceased, a solution of alcohol (484 mg, 2.54 mmol, 1 equiv.) in DCM (4 mL) was slowly added and the reaction medium was stirred for 20 min at -78°C before the addition of triethylamine (3.66 mL, 25 mmol, 10 equiv.). The mixture was warmed to 0°C over 1h and water (5 mL) was added. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with aqueous HCl 1M solution (3 x 8 mL), a saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL), water (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde **296** was purified by distillation (T = 48-50°C, P = 1 mmHg) (420 mg, 82%, yellow oil).

¹¹ Smith, A. B. III ; Fox, R. J.; Vanecko, J.A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3099.

Experimental Part

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹¹

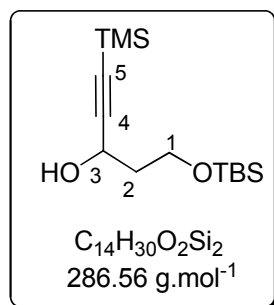
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 70:30) = 0.46.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.80 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-3), 3.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-1), 2.60 (td, J = 6.0, 2.3 Hz, 2H, H-2), 0.88 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 6H, Si(CH_3)₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.4 (1CH₂, C-3), 57.3 (1CH₂, C-1), 46.5 (1CH₂, C-2), 25.7 (3CH₃, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (1C, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.5 (2CH₃, Si(CH_3)₂).

IR ν (cm⁻¹): 3315, 2951, 2928, 2857, 1709, 1470, 1253, 1006, 883, 775, 669.

1-Trimethylsilyl-3-hydroxy-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-yne **305**



n-BuLi (1.6 M in hexane, 2 mL, 3.05 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of trimethylsilylacetylene (0.52 mL, 3.81 mmol, 1.5 equiv.) in THF (10 mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 45 min at -78°C and a solution of aldehyde **296** (512 mg, 2.54 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) was slowly added. The reaction medium was stirred and allowed to warm to 0°C over 3 h. The reaction was quenched by addition of water and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The desired alcohol **305** was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) (684 mg, 95%, yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹²

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.58.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.60 (dt, J = 6.4, 4.1 Hz, 1H, H-3), 4.06 (ddd, J = 10.6, 8.2, 3.7 Hz, 1H, H_a-1), 3.83 (ddd, J = 10.6, 6.0, 4.6 Hz, 1H, H_b-1), 3.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H, OH), 2.04-1.96 (m, 1H, H_a-2), 1.89-1.81 (m, 1H, H_b-2), 0.90 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.17 (s, 9H, Si(CH_3)₃), 0.09 (s, 3H, Si(CH_3)₂), 0.08 (s, 3H, Si(CH_3)₂).

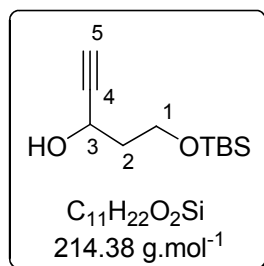
¹² Nomura, J.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1803.

Experimental Part

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 106.2 (1C, C-5), 89.4 (1C, C-4), 62.5 (1CH, C-3), 61.3 (1CH₂, C-1); 38.4 (1CH₂, C-2), 26.0 (3CH₃ Si-C(CH₃)₃), 18.3 (1C, Si-C(CH₃)₃), 0.08 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), -6.0 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

IR ν (cm⁻¹): 3426, 2958, 2171, 1110.

3-Hydroxy-5-(*tert*-butyldimethyl)silyloxy)pent-1-yne **297**



A solution of alcohol **305** (512 mg, 1.78 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (122 mg, 0.89 mmol, 0.5 equiv.) in methanol (9 mL), was stirred for 2.5 h. The reaction was hydrolysed by addition of water (5 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) (355 mg, 93%, yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹³

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 3:1) = 0.60.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 4.62 (m, 1H, H-3), 4.08 (ddd, $J = 10.1, 8.2, 3.7$ Hz, 1H, H_a-1), 3.85 (ddd, $J = 10.1, 6.0, 4.1$ Hz, 1H, H_b-1), 3.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 2.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5), 2.07-1.99 (m, 1H, H_a-2), 1.91-1.83 (m, 1H, H_b-2), 0.90 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

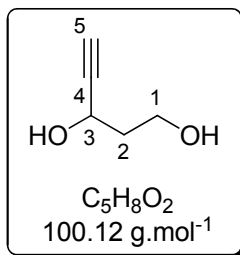
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 84.6 (1C, C-4), 73.0 (1CH, C-5), 61.9 (1CH, C-3), 61.2 (1CH₂, C-1), 38.6 (1CH₂, C-2), 27.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.4 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.3 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

IR ν (cm⁻¹): 3406, 3305, 2957, 2857, 1111.

Pent-4-yne-1,3-diol **306**

¹³ Pearson, W. H.; Postich, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5662.

Experimental Part



A solution of **305** (1.57 g, 7.3 mmol, 1 equiv.) and Amberlyst[®] 15 (250 mg) in methanol (30 mL) was stirred for 6 h at room temperature. The mixture was then filtered on Celite[®] (DCM washes) and concentrated under reduced pressure. The crude compound was purified on silica gel (100% diethyl ether) in order to obtain diol **306** (670 mg, 92%, yellow oil).

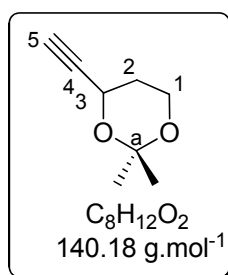
R_f (100% diethyl ether) = 0.38.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.65 (m, 1H, H-3), 4.02 (ddd, J = 11.0, 7.8, 3.7 Hz, 1H, H_a-1), 3.85 (ddd, J = 11.0, 6.4, 4.1 Hz, 1H, H_b-1), 3.04-2.79 (br, 1H, OH), 2.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-5), 2.23-2.10 (br, 1H, OH), 2.08-1.90 (m, 2H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN) δ (ppm) 86.2 (1C, C-4), 73.2 (1CH, C-5), 60.0 (1CH, C-3), 59.2 (1CH₂, C-1), 40.8 (1CH₂, C-2).

¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) 86.2 (1C, C-4), 74.0 (1CH, C-5), 58.3 (1CH, C-3), 57.0 (1CH₂, C-1), 41.7 (1CH₂, C-2).

4-Ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane **307**



2,2-dimethoxypropane (3 mL, 24 mmol, 6 equiv.) and pyridinium *para*-toluenesulfonate (PPTS, 10 mg, 0.04 mmol, 0.01 equiv.) were added to a solution of **306** (400 mg, 4 mmol, 1 equiv.) in DCM (15 mL). The mixture was stirred for 2 h at room temperature, then neutralised with triethylamine (20 mL, 144 mmol, 36 equiv.) and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) in order to obtain **307** (402 mg, 72 %, yellow powder). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁴

¹⁴ Robles, O.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1811.

Experimental Part

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 20:80) = 0.42.

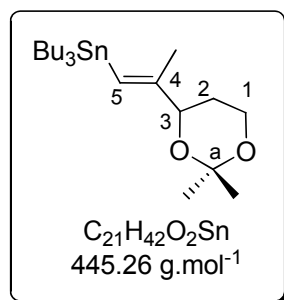
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.69 (dt, J = 11.4, 1.9 Hz, 1H, H-3), 3.96 (td, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H, H_a -1), 3.85 (ddd, J = 11.9, 5.5, 2.3 Hz, 1H, H_b -1), 2.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-5), 2.03 (m, 1H, H_a -2), 1.72 (ddd, J = 13.3, 5.5, 2.7 Hz, 1H, H_b -2), 1.47 (s, 3H, C_a - $\underline{\text{CH}_3}$), 1.45 (s, 3H, C_a - $\underline{\text{CH}_3}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 99.0 (1C, C-4), 82.6 (1CH, C-5), 72.9 (1C, Ca), 60.0 (1CH, C-3), 59.1 (1CH₂, C-1), 31.6 (1CH₂, C-2), 29.5 (1CH₃, C_a - $\underline{\text{CH}_3}$), 19.4 (1CH₃, C_a - $\underline{\text{CH}_3}$).

IR ν (cm^{-1}): 3240, 2932, 2870, 2121, 1378, 1106, 850.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 163$.

Tributyl((*E*)-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)prop-1-enyl)stannane **309**



Formation of the cuprate: *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 1.25 mL, 3.1 mmol, 3 equiv.) was added to a solution of copper cyanide (135 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv., dried 1 h under vacuum) in THF (2.5 mL) at -60°C . The mixture was allowed to warm to -30°C over 30 min in order to obtain a clear solution.

Preparation of Bu_3SnLi : *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 1.25 mL, 3.1 mmol, 3 equiv.) was added to a solution of $\text{Bu}_3\text{SnSnBu}_3$ (1.62 mL, 3.1 mmol, 3 equiv.) in THF (2 mL) at -30°C . The mixture was stirred for 20 min.

The latter solution was added *via* cannula to the cuprate at -30°C and stirred for 2 h. The reaction mixture was cooled to -50°C and a solution of alkyne 307 (140 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) was added dropwise. After 10 min of stirring, methyl iodide (1 mL, 16 mmol, 16 equiv.) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature over 12 h. The reaction was stopped by addition of the reaction mixture into a saturated aqueous $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ 1:1 mixture (20 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 25 mL) and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution (30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 2% Et_3N , gradient from 95:5 to 90:10) in order to obtain 309 (356 mg, 80%, yellow oil).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.35.

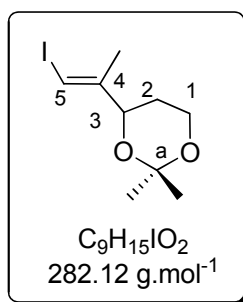
Experimental Part

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.83 (s, J ^1H - ^{117}Sn = J ^1H - ^{119}Sn = 68.4 Hz, 1H, H-5), 4.30 (dd, J = 11.9, 1.5 Hz, 1H, H-3), 4.02 (dt, J = 12.2, 2.7 Hz, 1H, H_a-1), 3.86 (ddd, J = 12.2, 5.4, 1.2 Hz, 1H, H_b-1), 1.77 (s, J ^1H - ^{117}Sn = J ^1H - ^{119}Sn = 10 Hz, 3H, C4-CH₃), 1.75-1.65 (m, 2H, H-2), 1.49 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.43 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.54-1.44 (m, 6H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 1.35-1.23 (m, 6H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 0.92-0.84 (m, 15H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 153.8 (1C, C-4); 123.0 (1CH, J ^{13}C - ^{117}Sn = J ^{13}C - ^{119}Sn = 362 Hz, C-5); 98.6 (1C, C-a), 74.8 (1CH, C-3); 60.2 (1CH₂, C1), 30.7 (1CH₂, C2); 30.2 (1CH₃, J ^{13}C - ^{117}Sn = J ^{13}C - ^{119}Sn = 30 Hz, C4-CH₃), 29.3 (3CH₂, J ^{13}C - ^{117}Sn = J ^{13}C - ^{119}Sn = 24 Hz, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 27.6 (3CH₂, J ^{13}C - ^{117}Sn = J ^{13}C - ^{119}Sn = 56.4 Hz, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 20.5 (1CH₃, Ca-CH₃); 19.4 (1CH₃, Ca-CH₃), 13.8 (3CH₃, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃), 10.3 (3CH₂, Sn(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)₃).

MS (ES): [MNa^+] = 468.

(*E*)-4-(1-Iodoprop-1-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane **312**

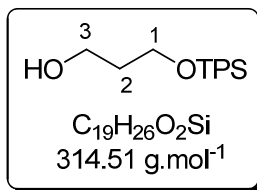


An iodine solution (520 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.) in DCM (10 mL) was added slowly to a solution of compound **309** (812 mg, 2 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (10 mL) at 0°C. The resulting solution was immediately quenched with an aqueous 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (3.5 mL) and the organic layer was then concentrated under reduced pressure. The residue was taken up with diethyl ether (20 mL) and a 0.7 M KF solution (20 mL). After stirring for 12 h at 20°C, the solution was filtered through a pad of Celite[®] and extracted with diethyl ether. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 97:3 to 90:10) quantitatively afforded compound **312** (559 mg, quantitative).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.35 (s, 1H, H-5), 4.38 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H, H-3), 4.00 (dt, J = 12.0, 2.9 Hz, 1H, H_a-1), 3.85 (ddd, J = 12.0, 5.5, 1.8 Hz, 1H, H_b-1), 1.83 (d, J = 1.1 Hz, 3H, C4-CH₃), 1.77-1.60 (m, 2H, H-2), 1.47 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.42 (s, 3H, Ca-CH₃).

3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propan-1-ol **288**

Experimental Part



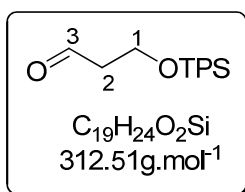
A solution of *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (3.8 mL, 14.35 mmol, 1 equiv.) in DCM (15 mL) was added over 30 min to a solution of propane-1,3-diol (4.2 mL, 57.4 mmol, 4 equiv.) and triethylamine (4 mL, 28.7 mmol, 2 equiv.) in DCM (55 mL) at -20°C. The mixture was warmed to room temperature over 1 h, stirred for 2 h, and concentrated under reduced pressure. The resulting solution was diluted in diethyl ether (30 mL) and filtered on Celite® (diethyl ether washes). The organic layer was washed with water (8 x 15 mL), a saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), brine (2 x 15 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 90:10 to 80:20) in order to obtain **288** (4.29 g, 95%, yellow oil).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.36.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.69-7.66 (m, 4H, H_{ar.}), 7.45-7.37 (m, 6H, H_{ar.}), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 4H, H-3 and H-1), 2.34 (t, J = 5.5 Hz, 1H, OH), 1.81 (quint, J = 5.5 Hz, 2H, H-2), 1.05 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 135.7 (4CH, C_{ar.}), 133.3 (2C, C_{ar.}), 129.9 (2CH, C_{ar.}), 127.9 (4CH, C_{ar.}), 63.5 (1CH₂, C-3), 62.2 (1CH₂, C-1), 34.4 (1CH₂, C-2), 27.1 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.2 (1C, Si-C(CH₃)₃).

3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propanal **289**



Swern oxidation

Dimethylsulfoxide (DMSO, 3.7 mL, 51 mmol, 5 equiv.) was added dropwise to a solution of oxalyl chloride (2.3 mL, 26.5 mmol, 2.8 equiv.) in DCM (40 mL) at -78°C. The mixture was stirred until the gas evolution ceased and alcohol **288** (3.0 g, 9.5 mmol, 1 equiv.) in DCM (10 mL) was slowly added. The mixture was stirred for 20 min at -78°C before the addition of triethylamine (16 mL, 115 mmol, 12 equiv.). The reaction mixture was warmed to 0°C over 1 h and then quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (15 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with an aqueous HCl 1M solution (3 x 20 mL), a saturated aqueous NaHCO₃ solution (20 mL), brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and

Experimental Part

concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) (2.65 g, 90%, yellow oil).

TEMPO/BAIB oxidation

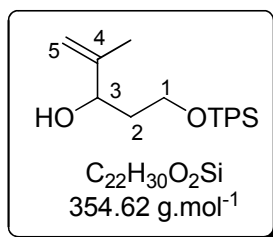
2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 0.85 g, 5.4 mmol, 0.1 equiv.) and bis(acetoxy)iodobenzene (BAIB, 31.24 g, 97 mmol, 1.8 equiv.) were added portionwise to a magnetically stirred solution of alcohol **288** (17 g, 54.14 mmol, 1 equiv.) in DCM (420 mL). The reaction mixture was stirred for 40 min at room temperature. Another portion of TEMPO (0.85 g, 5.4 mmol, 0.1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 24 h. A saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (200 mL) was added and after 15 min of vigorous stirring, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution (250 mL), brine (300 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, gradient from 98:2 to 90:10) afforded aldehyde **289** (15.27 g, 90%).

R_f (pentane/diethyl ether, 80:20) = 0.59.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.82 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-3), 7.67-7.64 (m, 4H, H_{ar}), 7.46-7.37 (m, 6H, H_{ar}), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-1), 2.61 (dt, J = 6.0, 2.3 Hz, 2H, H-2), 1.04 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202.1 (1C, C-3), 135.6 (4CH, C_{ar}), 133.3 (2C, C_{ar}), 129.9 (2CH, C_{ar}), 127.9 (4CH, C_{ar}), 58.4 (1CH₂, C-1), 46.5 (1CH₂, C-2), 26.9 (3CH₃, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (1C, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$).

5-(*tert*-Butyldiphenyloxy)-2-methylpent-1-en-3-ol **290**



Preparation of $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: Cerium trichloride heptahydrate (1.12g, 3 mmol, 6 equiv.) was stirred at 145°C under reduced pressure, for 2 h and then for 1 h at room temperature.

Preparation of 2-bromopropene magnesium: A small amount of iodine and 2-bromopropene (0.2 mL) were added to a solution of magnesium (683 mg, 28.1 mmol, 1.2 equiv.) in THF (3mL) in order to initiate the reaction. The reaction mixture was stirred vigorously until it became slurry then colourless and a solution of 2-bromopropene (2.1 mL, 24.1 mmol, 1 equiv.) in THF (17 mL) was added dropwise in order to keep the reflux. The mixture was then stirred at room temperature for 1 h.

Experimental Part

A 2-bromopropene magnesium solution (C = 0.79 M in THF, 7.6 mL, 6 mmol, 3 equiv.) was added dropwise to a solution of $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 mmol, 1.5 equiv.) in THF (9 mL) at -78°C . The mixture was stirred for 1 h at -78°C and a solution of aldehyde **289** (624 mg, 2 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) was added dropwise at -78°C . After 30 min of stirring, the reaction was quenched at 0°C with a saturated aqueous NH_4Cl solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with brine (40 mL) dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude alcohol was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) (**560** mg, 79%, yellow oil).

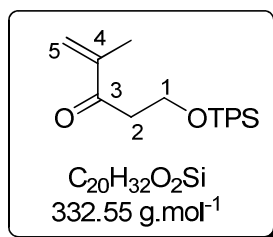
R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.36.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.76-7.70 (m, 4H, H_{ar}), 7.48-7.36 (m, 6H, H_{ar}), 5.08 (s, 1H, $\text{H}_{\text{a-5}}$), 4.89 (s, 1H, $\text{H}_{\text{b-5}}$), 4.37 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.89 (dt, $J = 10.5, 5.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a-2}}$), 3.84 (dt, $J = 10.5, 6.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b-2}}$), 3.31 (br, 1H, OH), 1.83 (dd, $J = 6.0, 5.5$ Hz, 2H, H-1), 1.74 (s, 3H, C4- CH_3), 1.09 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147.2 (1C, C-4); 135.7 (4CH, C_{ar}), 134.9 (2C, C_{ar}), 130.0 (2CH, C_{ar}), 127.9 (4CH, C_{ar}), 110.7 (1 CH_2 , C-5), 74.9 (1CH, C-3), 63.0 (1 CH_2 , C-2), 36.9 (1 CH_2 , C-1), 26.9 (3 CH_3 , Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (1C, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 (1C, C4- CH_3).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 377$.

5-(di-tert-butyl(phenyl)silyloxy)-2-methylpent-1-en-3-one **291**



Dimethylsulfoxide (DMSO, 2.7 mL, 37 mmol, 5 equiv.) was added dropwise to a solution of oxalyl chloride (1.65 mL, 20.7 mmol, 2.8 equiv.) in DCM (30 mL) at -78°C . The mixture was stirred until the gas evolution ceased and alcohol **290** (2.62 g, 7.4 mmol, 1 equiv.) in DCM (10 mL) was slowly added. The mixture was stirred for 20 min at -78°C before the addition of triethylamine (12.3 mL, 89 mmol, 12 equiv.). The reaction mixture was warmed to 0°C over 1 h and then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution (15 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with an aqueous HCl 1M solution (3 x 20 mL), a saturated aqueous NaHCO_3 solution (20 mL), brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) (1.92 g, 78%, yellow oil).

Experimental Part

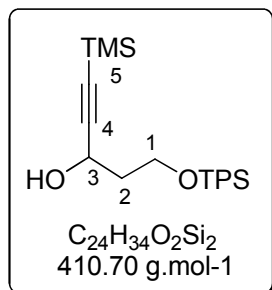
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.70-7.59 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 5.93 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H_a -5), 5.79 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H_b -5), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2), 2.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 1.86 (s, 3H, C4- CH_3), 1.02 (s, 9H, Si-C(CH_3) $_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.8 (1C, C-3), 145.0 (1C, C-4), 135.7 (4CH, C_{ar}), 133.7 (2C, C_{ar}), 129.8 (2CH, C_{ar}), 127.8 (4CH, C_{ar}), 125.4 (1CH $_2$, C-5), 74.9 (1CH, C-3), 60.5 (1CH $_2$, C-2), 40.4 (1CH $_2$, C-1), 26.9 (3CH $_3$, Si-C(CH_3) $_3$), 19.3 (1C, Si-C(CH_3) $_3$), 17.6 (1C, C4- CH_3).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 355$.

4-Ethynyl-2,2,9,9-tetramethyl-8,8-diphenyl-3,7-dioxa-2,8-disiladecane **321**

5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-ol



n-BuLi (1.6 M in hexane, 22.24 mL, 33.36 mmol, 1.2 equiv.) was slowly added to a solution of trimethylsilylacetylene (5.77 mL, 41.7 mmol, 1.5 equiv.) in dry THF (90 mL) at -78°C and the reaction mixture was stirred for 45 min. A solution of aldehyde **289** (8.68 g, 27.8 mmol, 1 equiv.) in THF (20 mL) was added dropwise. The vigorously stirred reaction medium was warmed to 0°C over 3 h. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (50 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The desired alcohol was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) (11.2 g, 98%, yellow-orange oil).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.57.

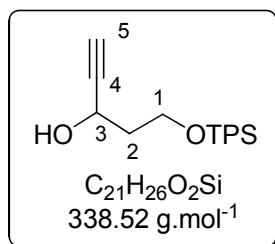
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.76-7.64 (m, 4H, H_{ar}), 7.53-7.33 (m, 6H, H_{ar}), 4.71 (td, $J = 6.1, 4.5$ Hz, 1H, H3), 4.07 (ddd, $J = 10.4, 7.8, 3.9$ Hz, 1H, H_a -1), 3.84 (ddd, $J = 10.4, 6.1, 4.5$ Hz, 1H, H_b -1), 3.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, OH), 2.14-1.84 (m, 2H, H-2), 1.09 (s, 9H, Si-C(CH_3) $_3$), 0.19 (s, 9H, Si(CH_3) $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.7 (4CH, C_{ar}), 133.1 (2C, C_{ar}), 123.0 (2CH, C_{ar}), 128.0 (4CH, C_{ar}), 106.3 (1C, C-5), 89.5 (1C, C-4), 62.2 (1CH, C-3), 62.1 (1CH $_2$, C-1), 38.8 (1CH $_2$, C-2), 27.0 (3CH $_3$, Si-C(CH_3) $_3$), 19.2 (1C, Si-C(CH_3) $_3$), 0.1 (3CH $_3$, Si(CH_3) $_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3418, 3071, 3050, 2958, 2587, 2164, 1427, 1112, 844, 702.

Experimental Part

5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)pent-1-yn-3-ol:



A solution of alcohol (11.20 g, 27.3 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (4.60 g, 33.3 mmol, 1.2 equiv.) in methanol (152 mL) was stirred for 4 h at room temperature. The reaction was hydrolysed by addition of water (80 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 100 mL). The combined organic layer were washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 85:15) to afford terminal alkyne as a pale yellow oil (8.41 g, 92%).

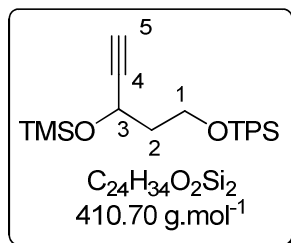
R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) = 0.45.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.75-7.67 (m, 4H, $H_{ar.}$), 7.55-7.33 (m, 6H, $H_{ar.}$), 4.81-4.64 (m, 1H, H-3), 4.08 (ddd, $J = 10.5, 8.0, 3.9$ Hz, 1H, H_a-1), 3.86 (ddd, $J = 10.5, 6.0, 4.3$ Hz, 1H, H_b-1), 3.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, OH), 2.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-5), 2.16-1.83 (m, 2H, H-2), 1.07 (s, 9H, Si- $C(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 135.7 (4CH, $C_{ar.}$), 133.0 (2C, $C_{ar.}$), 129.8 (2CH, $C_{ar.}$), 127.9 (4CH, $C_{ar.}$), 84.5 (1CH, C-5), 73.1 (1C, C-4), 61.9 (1CH₂, C-1), 61.6 (1CH, C-3), 38.7 (1CH₂, C-2), 26.9 (3CH₃, Si- $C(CH_3)_3$), 19.2 (1C, Si- $C(CH_3)_3$).

IR ν (cm⁻¹): 3411, 3305, 2931, 2857, 2355, 1112, 854.

4-ethynyl-2,2,9,9-tetramethyl-8,8-diphenyl-3,7-dioxa-2,8-disiladecane 321:



Triethylamine (6.33 mL, 45.4 mmol, 2 equiv.), then chlorotrimethylsilane (4.32 mL, 34.04 mmol, 1.5 equiv.) were slowly added to a magnetically stirred solution of terminal alkyne (7.68 g, 22.7 mmol, 1 equiv.) in DMF (67 mL). The reaction mixture was stirred for 15 min and hydrolysed with water (130 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 150 mL) and the combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under

Experimental Part

reduced pressure. Compound **321** was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 85:15) (9.32 g, quantitative, yellow oil).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 70:30) = 0.60.

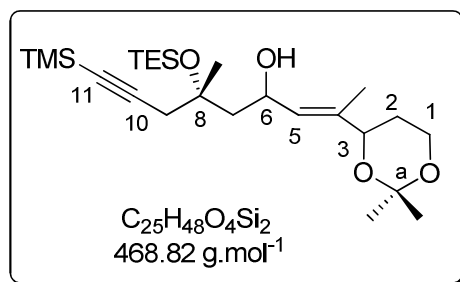
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.74-7.58 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.50-7.21 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 4.70 (dt, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H, H-3), 3.78 (td, J = 16.2, 5.2 Hz, 2H, H-1), 2.38 (d, J = 2.05 Hz, 1H, H-5), 2.00-1.83 (m, 2H, H-2), 1.05 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.17 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.7 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 133.8 (2C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.7 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.8 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 85.5 (1CH, C-5), 72.5 (1C, C-4), 59.9 (1CH₂, C-1), 59.3 (1CH, C-3), 41.5 (1CH₂, C-2), 27.0 (3CH₃, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 19.4 (1C, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.1 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3308, 2957, 2930, 2858, 1427, 1252, 1111, 843, 702.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 433$.

(6*S*,*E*)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-6-methyl-6-(triethylsilyloxy)-9-(trimethylsilyl)non-2-en-8-yn-4-ol **313**



t-BuLi (1.6 M in pentane, 188 μL , 0.3 mmol, 3 equiv.) was slowly added to a magnetically stirred solution of compound **312** (54 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) in THF (0.5 mL) at -78°C . The reaction mixture was stirred for 40 min at -40°C and then cooled to -78°C . Aldehyde **253** (31 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in THF (0.5 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 10 min at -78°C and 40 min at -40°C and quenched by careful addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) afforded alcohol **313** as a mixture of diastereoisomers (47 mg, 76%).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.13.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-5), 4.88-4.75 (m, 1H, H-6), 4.30-4.11 (m, 1H, H-3), 4.08-3.93 (m, 1H, H_a -1), 3.90-3.78 (m, 1H, H_b -1), 2.75 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H_a -9), 2.49 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H_b -9), 1.97-1.58 (m, 5H, H-7 + C4- CH_3), 1.47 (s, 3H, Ca-CH_3), 1.44 (s, 3H, Ca-CH_3), 1.40 (s, 3H, C8- CH_3), 1.37-1.23 (m, 2H, H-2), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.62 (q, J = 7.9 Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.11 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

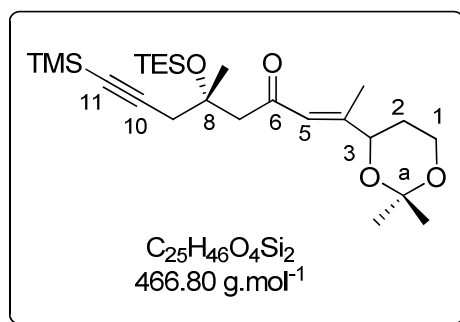
Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 136.5 (1C, C-4), 129.3 (0.5CH, C-5), 129.1 (0.5CH, C-5), 120.0 (1C, Ca), 103.6 (0.5C, C-11), 103.5 (0.5C, C-11), 98.5 (0.5C, C-10), 98.4 (0.5C, C-10), 87.3 (1CH, C-3), 73.9 (0.5C, C-8), 73.2 (0.5C, C-8), 66.2 (0.5CH₂, C-1), 66.1 (0.5CH₂, C-1), 60.1 (0.5CH, C-6), 60.1 (0.5CH, C-6), 46.4 (1CH₂, C-7), 32.7 (0.5CH₂, C-9), 30.1 (2C, Ca-CH₃), 29.9 (0.5 CH₂, C-9), 29.0 (1C, C-8), 19.3 (1C, C8-CH₃), 13.2 (0.5C, C4-CH₃), 12.6 (0.5C, C4-CH₃), 7.1 (1.5C, Si(CH₂-CH₃)₃), 7.0 (1.5C, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (1.5C, Si(CH₂-CH₃)₃), 5.9 (1.5C, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.1 (3C, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3380, 2958, 2174, 1711, 1249, 1035, 844.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 491$.

(6S,E)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-6-methyl-6-(triethylsilyloxy)-9-(trimethylsilyl)non-2-en-8-yn-4-one **315**



Manganese dioxide (87 mg, 1 mmol, 10 equiv.) was added to a solution of alcohol **313** (50 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) in DCM (1mL) at room temperature. The mixture was stirred for 5 h at 40°C, cooled to room temperature, filtered through a pad of Celite® (DCM washes) and concentrated *in vacuo* to afford crude ketone **315** as 1:1 mixture of diastereoisomers (40 mg, 85%).

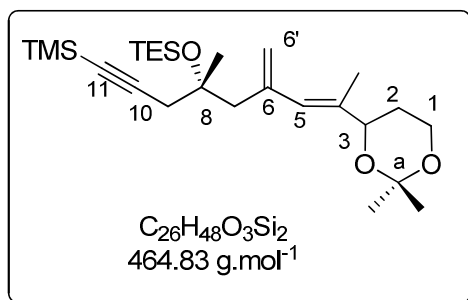
R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.13.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 6.43 (d, $J = 1.2$ Hz, 0.5H, H-5), 6.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 0.5H, H-5), 4.25 (dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 1H, H-3), 4.06-3.95 (m, 1H, H_a-1), 3.88 (ddd, $J = 11.6, 4.1, 2.9$ Hz, 1H, H_b-1), 2.79 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.5H, H_a-7), 2.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.5H, H_a-7), 2.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.5H, H_b-7), 2.67 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.5H, H_b-7), 2.55 (d, $J = 16.6$ Hz, 0.5 H, H_a-9), 2.54 (d, $J = 16.6$ Hz, 0.5 H, H_a-9), 2.46 (d, $J = 16.6$ Hz, 0.5 H, H_b-9), 2.45 (d, $J = 16.6$ Hz, 0.5 H, H_b-9), 2.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C4-CH₃), 1.67-1.56 (m, 2H, H-2), 1.48 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.44 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.39 (s, 1.5H, C8-CH₃), 1.38 (s, 1.5 H, C8-CH₃), 0.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.58 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.13 (s, 4.5H, Si(CH₃)₃), 0.12 (s, 4.5H, Si(CH₃)₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ 200.6 (1C, C-6), 154.4 (1C, C-4), 123.6 (1CH, C-5), 104.4 (1C, 11), 98.7 (1C, Ca), 87.2 (1C, C-10), 74.9 (1C, C-8), 72.9 (1CH, C-3), 60.1 (1CH₂, C-1), 55.5 (1CH₂, C-7), 34.8 (1CH₂, C-9), 30.2 (1CH₂, C-2), 29.9 (2C, Ca-CH₃), 19.2 (1C, C8-CH₃), 15.8 (1C, C4-CH₃), 7.2 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.2 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

Experimental Part

((4*R,E*)-8-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-4-methyl-6-methylene-1-(trimethylsilyl)non-7-en-1-yn-4-yloxy)triméthylsilane **314**



n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.2 mL, 0.32 mmol, 4 equiv.) was added to a solution of triphenylphosphonium bromide (176 mg, 0.492 mmol, 6 equiv.) in THF (1 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 20 min and a solution of compound **315** (36 mg, 0.082 mmol, 1 equiv.) in THF (0.5 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 3 h at 0°C and 3 h at room temperature, and then hydrolysed. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) afforded diene **314** as a 1:1 mixture of diastereoisomers (25 mg, 70%).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) = 0.46.

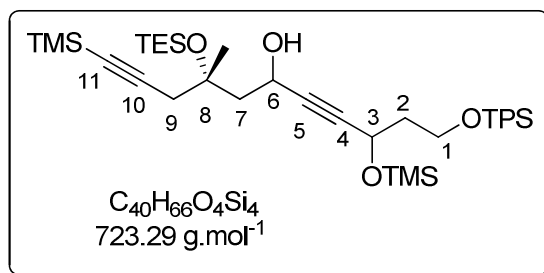
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 5.99 (s, 0.5 H, H-5), 5.97(s, 0.5 H, H-5), 5.15 (d, *J* = 1.9Hz, 1H, H_a-6'), 5.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_b-6'), 4.29 (dd, *J* = 11.5, 1.8 Hz, 1H, H-3), 4.02 (ddd, *J* = 12.3, 11.8, 2.6 Hz, 1H, H_a-1), 3.87 (ddd, *J* = 11.79, 5.51, 1.46 Hz, 1H, H_b-1), 2.46-2.21 (m, 4H, H-7 + H-9), 1.80 (s, 3H, C4-CH₃), 1.92-1.54 (m, 2H, H2), 1.49 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.41 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.27 (s, 3H, C8-CH₃), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 141.7 (1C, C-6), 136.4 (1C, C-4), 123.3 (1CH, C-5), 120.1 (1C, C-a), 118.4 (1C, C-6'), 105.3 (1C, C-11), 98.4 (1C, C-10), 74.9 (1CH, C-3), 74.4 (1C, C-8), 60.0 (1CH₂, C-1), 49.5 (1CH₂, C-7), 33.8 (1CH₂, C-9), 30.2 (1CH₂, C-2), 29.8 (2CH₃, Ca-CH₃), 19.2 (1CH₃, C8-CH₃), 15.2 (1CH₃, C4-CH₃), 7.2 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.1 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

MS (ES): [MNa⁺] = 487.

((5*S*)-3,3-Diethyl-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-10-(trimethylsilyloxy)-4,13-dioxo-3,14-disilaheptadec-8-yn-7-ol **322**

Experimental Part



t-BuLi (1.6 M in pentane, 0.86 mL, 1.38 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added to a magnetically stirred solution of alkyne **321** (626 mg, 1.38 mmol, 1.1 equiv.) in THF (8 mL) at -78°C . The reaction mixture was stirred for 20 min at -40°C and then cooled to -78°C . Aldehyde **253** (380 mg, 1.22 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 10 min at -78°C and 40 min at -40°C and quenched by careful addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 15 mL) and the organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) afforded alcohol **322** as a 1:1 mixture of diastereoisomers (830 mg, 89%).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) = 0.50.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.68-7.63 (m, 4H, H_{ar}), 7.47-7.30 (m, 6H, H_{ar}), 4.88 (br, 1H, OH), 4.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-6), 3.90-3.66 (m, 4H, H-1 + H-3), 2.70-2.34 (m, 2H, H-9), 2.22 -1.86 (m, 4H, H-7 + H-2), 1.46 (s, 1.2 H, C8- CH_3) 1.41 (s, 1.8H, C8- CH_3), 1.04 (s, 9H, Si-C(CH_3)₃), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, Si(CH_2 - CH_3)₃), 0.63 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, Si(CH_2 - CH_3)₃), 0.17 (s, 9H, O-Si(CH_3)₃), 0.14 (s, 9H, Si(CH_3)₃).

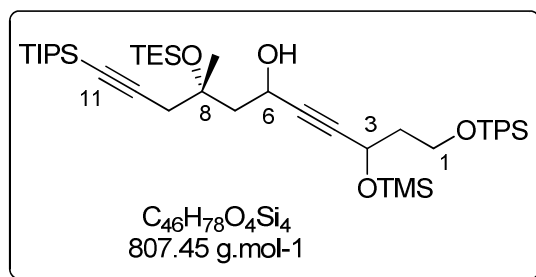
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.7 (4CH, C_{ar}), 134.0 (2C, C_{ar}), 130.0 (2CH, C_{ar}), 127.8 (4CH, C_{ar}), 103.3 (0.5C, C-11), 103.2 (0.5C, C-11), 88.0 (0.5C, C-10), 87.8 (0.5C, C-10), 85.6 (0.5C, C-5), 85.5 (0.5C, C-5), 85.3 (0.5C, C-4), 85.2 (0.5C, C-4), 76.2 (1CH₃, C-8), 56.0 (1C CH, C-3), 59.4 (1CH, C-6), 48.0 (1CH₂, C-1), 41.6 (1CH₂, C-7), 35.6 (1CH₂, C-2), 33.1 (1CH₂, C-9), 27.8 (1CH₃, C8- CH_3), 27.0 (3CH₃, Si-C(CH_3)₃), 19.3 (1C, Si-C(CH_3)₃), 7.1 (3CH₃, Si(CH_2 - CH_3)₃), 6.7 (3CH₂, Si(CH_2 - CH_3)₃), 0.3 (3CH₃, O-Si(CH_3)₃), 0.1 (3CH₃, Si(CH_3)₃).

IR ν (cm^{-1}): 3389, 2958, 2877, 2176, 1428, 1112, 844, 741, 702.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 746$.

(5S)-3,3-Diethyl-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-10-(trimethylsilyloxy)-4,13-dioxa-3,14-disilaheptadec-8-yn-7-ol **341**

Experimental Part



t-BuLi (1.6 M in pentane, 1.77 mL, 2.84 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise to a magnetically stirred solution of alkyne **321** (1.164 g, 2.84 mmol, 1.1 equiv.) in THF (13 mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 20 min at -40°C and then cooled to -78°C. Aldehyde **340** (1.027g, 2.58 mmol, 1 equiv.) in THF (4 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 1 h and quenched by careful addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) afforded alcohol **341** as a mixture of diastereoisomers (1.92 g, 92%).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.58.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.71-7.61 (m, 4H, H_{ar.}), 7.46-7.33 (m, 6H, H_{ar.}), 4.87-4.69 (m, 2H, OH + H-6), 4.05 (dd, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 0.5H, H-3), 3.76 (m, 2H, H-1), 3.63 (dd, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 0.5H, H-3), 2.79-2.42 (m, 2H, H-9), 2.24-2.09 (m, 1H, H_a-7), 2.07-1.82 (m, 3H, H_b-7 + H-2), 1.60 (s, 1.5 H, C8-CH₃), 1.48-1.37 (m, 10.5H, C8-CH₃ + Si-C(CH₃)₃), 1.05 (m, 21 H, Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 0.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.64 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.17 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

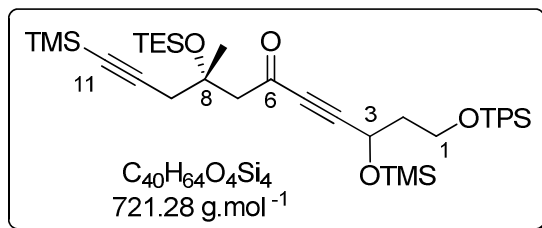
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 135.7 (4CH, C_{ar.}), 134.0 (2C, C_{ar.}), 129.7 (2CH, C_{ar.}), 127.7 (4CH, C_{ar.}), 104.9 (0.5C, C-11), 104.5 (0.5C, C-11), 85.5 (0.5C, C-10), 85.4 (0.5C, C-10), 85.3 (0.5C, C-5), 85.1 (0.5C, C-5), 83.8 (0.5C, C-4), 83.7 (0.5C, C-4), 66.0 (1CH₃, C-8), 60.2 (0.5CH, C-3), 60.0 (0.5CH, C-3), 60.0 (0.5CH, C-6), 59.4 (0.5CH, C-6), 48.0 (0.5CH₂, C-1), 46.9 (0.5CH₂, C-1), 41.6 (1CH₂, C-7), 35.7 (1CH₂, C-2), 32.9 (1CH₂, C-9), 28.8 (1CH₃, C8-CH₃), 26.1 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.33 (1C, Si-C(CH₃)₃), 18.7 (6CH₃, Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 11.4 (3CH, Si(CH₂(CH₃)₂)₃), 7.1 (1.5C, Si(CH₂-CH₃)₃), 7.0 (1.5C, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (3C, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.3 (3C, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3387, 2957, 2876, 2176, 1111.

(5*S*)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-yn-7-one **323**

(5*S*)-3,3-diethyl-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-10-(trimethylsilyloxy)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-yn-7-one:

Experimental Part



Dess-Martin Periodinane (DMP, 2.12 g, 5 mmol, 2 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of alcohol **322** (1.80 g, 2.5 mmol, 1 equiv.) in DCM (30 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h. The reaction was quenched by addition of pentane (40 mL) and the mixture was filtered on Celite® (pentane washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) afforded ketone as a 1:1 mixture of two diastereoisomers (1.62 g, 90%).

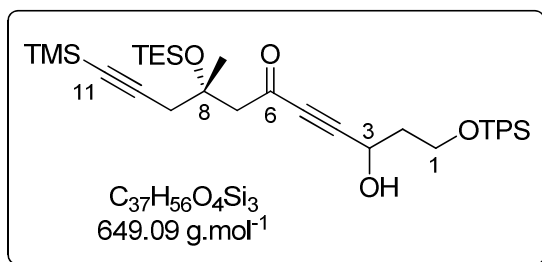
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) = 0.67.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.71-7.60 (m, 4H_{ar}), 7.43 -7.36 (m, 6H_{ar}), 4.86 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H-3), 3.89-3.68 (m, 2H, H-1), 2.96-2.81 (m, 2H, H-7), 2.64 (d, J = 18 Hz, 0.5H, H_a-9), 2.63 (d, J = 18 Hz, 0.5H, H_a-9), 2.53 (d, J = 18 Hz, 1H, H_b-9), 1.93 (q, J = 6.3 Hz, 2H, H_a-2), 1.44 (s, 1.5H, C8-CH₃), 1.43 (s, 1.5H, C8-CH₃), 1.06 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.61 (q, J = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.2 (s, 9H, O-Si(CH₃)₃), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 185.2 (1C, C-6), 135.6 (4CH, C_{ar}), 133.7 (1C, C_{ar}), 133.6 (1C, C_{ar}), 129.8 (2CH, C_{ar}), 127.9 (4CH, C_{ar}), 104.0 (1C, C-11), 92.6 (0.5C, C-10), 92.6 (0.5C, C-10), 87.5 (1C, C-5), 84.85 (1C, C-4), 74.4 (1C, C-8), 59.4 (1CH, C-3), 59.1 (1CH₂, C-1), 56.0 (1CH₂, C-7), 40.8 (1CH₂, C-2), 34.8 (0.5CH₂, C-9), 34.7 (0.5CH₂, C-9), 27.7 (0.5CH₃, C8-CH₃), 27.7 (0.5CH₃, C8-CH₃), 27.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.3 (1C, Si-C(CH₃)₃), 7.2 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.1 (6CH₃, O-Si(CH₃)₃ + Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 2957, 2876, 2208, 2177, 1674, 1251, 1111, 843, 702.

(5S)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxa-3,14-disilahexadec-8-yn-7-one **323**:



Camphorsulfonic acid (CSA, 72 mg, 0.03 mmol, 0.25 equiv.) was added to solution of ketone (1.12g, 1.55 mmol, 1 equiv.) in 3:1 THF/MeOH a mixture (31.2 mL) at -10°C. After 15 min of stirring, a 1:1 water/brine mixture (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with

Experimental Part

diethyl ethyl acetate (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded alcohol **323** as a mixture of two diastereoisomers 1:1 (977 mg, 97%).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) = 0.28.

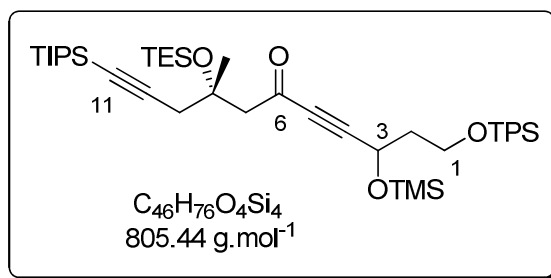
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) m 7.72-7.62 (m, 4H, H_{ar}), 7.49-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 4.85 (ddd, J = 7.0, 6.2, 4.1 Hz, 1H, H-3), 4.03 (ddd, J = 10.7, 8.6, 3.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}-1$), 3.83 (ddd, J = 10.7, 5.6, 4.4 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}-1$), 3.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H, OH), 2.90 (s, 2H, H-7), 2.65 (d, J = 16.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}-9$), 2.52 (d, J = 16.7, 1H, $\text{H}_{\text{b}}-9$), 2.15-2.00 (m, 1H, $\text{H}_{\text{a}}-2$), 1.99-1.84 (m, 1H, $\text{H}_{\text{b}}-2$), 1.58 (s, 3H, C8- CH_3), 1.05 (s, 9H, Si-C(CH_3)₃), 0.94 (t, J = 7.9 Hz, 9H, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₃), 0.60 (q, J = 7.9 Hz, 6H, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₃), 0.14 (s, 9H, Si(CH_3)₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 185.3 (1C, C-6), 135.7 (4CH, C_{ar}), 132.8 (1C_{IV}, C_{ar}), 132.8 (1C_{IV}, C_{ar}), 130.1 (2CH, C_{ar}), 128.0 (4CH, C_{ar}), 104.0 (1C, C-11), 91.4 (1C, C-10), 87.6 (1C, C-5), 85.3 (1C, C-4), 74.5 (1C, C-8), 61.7 (1CH₂, C-1), 61.5 (1CH, C-3), 56.1 (1CH₂, C-7), 38.1 (1CH₂, C-2), 34.8 (1CH₂, C-9), 27.8 (1CH₃, C8- CH_3), 26.9 (3CH₃, Si-C(CH_3)₃), 19.2 (1C, Si-C(CH_3)₃), 7.2 (3CH₃, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₃), 6.7 (3CH₂, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$)₃), 0.1 (3CH₃, Si(CH_3)₃).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 672$.

(5S)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-yn-7-one **342**

(5S)-3,3-diethyl-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-10-(trimethylsilyloxy)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-yn-7-one



Dess-Martin periodinane (DMP, 2.775 g, 6.6 mmol, 2 equiv.) was added portionwise to a magnetically stirred solution of alcohol **341** (2.652 g, 3.38 mmol, 1 equiv.) in DCM (40 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. Pentane (30 mL) was added and the medium was filtered through a pad of Celite[®] (pentane washes) and then concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, gradient from 98:2 to 90:10) afforded ketone as a 7:3 mixture of diastereoisomers (3.11 g, 95%).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) = 0.76.

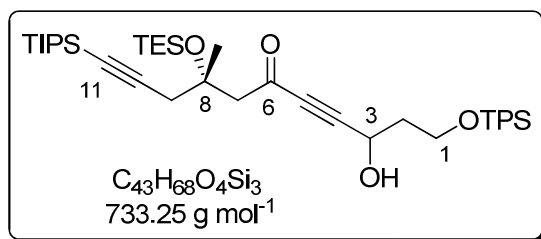
Experimental Part

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.73-7.60 (m, $4\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.48-7.33 (m, $6\text{H}_{\text{ar.}}$), 4.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 0.7H, H-3), 4.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 0.3H, H-3), 3.88-3.66 (m, 2H, H-1), 3.01-2.84 (m, 2H, H-7), 2.73 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_a -9), 2.54 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_b -9), 1.98-1.84 (m, 2H, H-2), 1.47 (s, 1.5H, C8- CH_3), 1.45 (s, 1.5 H, C8- CH_3), 1.09-1.01 (m, 30H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3 + \text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.19 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 185.3 (1C, C-6), 135.7 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 133.8 (1 C_{IV} , $\text{C}_{\text{ar.}}$), 133.7 (1 C_{IV} , $\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.9 (1CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.8 (1CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.9 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 105.5 (1C, C-11), 92.5 (1C, C-10), 84.9 (1C, C-5), 83.3 (1C, C-4), 74.8 (1C, C-8), 56.0 (1CH, C-3), 59.0 (1 CH_2 , C-1), 55.7 (1 CH_2 , C-7), 41.6 (1 CH_2 , C2), 35.0 (0.5 CH_2 , C9), 35.0 (0.5 CH_2 , C9), 28.1 (0.5 CH_3 , C8- CH_3), 28.0 (0.5 CH_3 , C8- CH_3), 27.0 (3 CH_3 , $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.4 (1C, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.9 (6 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 11.5 (3CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 7.3 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 6.9 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$) 0.3 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3396, 2957, 2864, 2172, 1463, 1428, 1111, 1008, 702.

(5S)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,15,15-trimethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilaheptadec-8-yn-7-one **342**:



Camphorsulfonic acid (CSA, 66 mg, 0.28 mmol, 0.2 equiv.) was added to solution of ketone (1.15g, 1.42 mmol, 1 equiv.) in a 3:1 THF/MeOH mixture (28.6 mL) at -10°C . After 15 min of stirring, a 1:1 water/brine mixture (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine and then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded alcohol **342** (885 mg, 85%).

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.20.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.67 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.49-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 4.83 (ddd, $J = 7.1$, 6.3, 4.2 Hz, 1H, H-3), 4.02 (ddd, $J = 10.6$, 8.3, 3.6 Hz, 1H, H_a -1), 3.88-3.77 (m, 1H, H_b -1), 3.34 (d, $J = 6.3$, 1H, OH), 2.99 (dd, $J = 14.4$, 1.7 Hz, 1H, H_a -7), 2.91 (dd, $J = 14.3$, 2.0 Hz, 1H, H_b -7), 2.73 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_a -9), 2.54 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_b -9), 2.16-2.00 (m, 1H, H_a -2), 1.91 (dddd, $J = 9.0$, 7.0, 5.2, 3.6 Hz, 1H, H_b -2), 1.45 (s, 3H, C8- CH_3), 1.41 (m, 9H, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.12-1.00 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.59 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

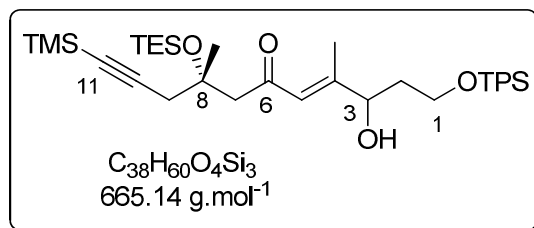
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 185.3 (1C, C-6), 135.6 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 132.9 (1 C_{IV} , $\text{C}_{\text{ar.}}$), 132.79 (1C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 130.1 (2 CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 128.0 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 105.4 (1C, C-11), 91.2 (1C, C-10), 85.3 (1C, C-5), 83.4 (1C, C-4), 74.8 (1 CH_2 , C-8), 61.6 (1 CH_2 , C-1), 61.4 (1CH, C-3), 55.7 (1 CH_2 , C-7), 38.1 (1 CH_2 ,

Experimental Part

C-2), 34.7 (1CH₂, C-9), 28.0 (1CH₃, C8-CH₃), 27.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), 18.7 (6CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 11.4 (3CH, Si(CH(CH₃)₂)₃), 7.1 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3371, 2938, 2211, 2177, 1672, 1249, 1111.

(5*S*,*E*)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,9,15,15-tetramethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxa-3,14-disilahexadec-8-en-7-one **329**



MeLi (1.6 M in diethyl ether, 3.64 mL, 5.82 mmol, 1.6 M in diethyl ether, 3 equiv.) was slowly added to a solution of copper cyanide (521 mg, 5.82 mmol, 3 equiv., dried 1 h under vacuum) in THF (5 mL) at -65°C. The reaction mixture was stirred for 30 min and the temperature was allowed to warm to -40°C. A solution of alcohol **323** (1.26 g, 1.94 mmol, 1 equiv.) in THF (8 mL) was added dropwise and the temperature was allowed to warm to -5°C over 1.5 h and then a saturated aqueous NH₄Cl/NH₄OH 1:1 mixture (15 mL) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NH₄Cl solution (15 mL), brine (15 mL) and dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded alcohol **329** as a mixture of diastereoisomers (970 mg, 76%).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.18.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.67 (m, 4H, H_{ar.}), 7.50-7.35 (m, 6H, H_{ar.}), 6.56 (s, 1H, H₅), 4.36 (m, 0.5H, H-3), 4.33 (m, 0.5H, H-3), 3.95-3.79 (m, 2H, H-1), 3.65 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, OH), 2.86-2.69 (m, 2H, H-7), 2.59 (d, *J* = 16.5 Hz, 0.5H, H_a-9), 2.58 (d, *J* = 16.5 Hz, 0.5H, H_a-9), 2.51 (dd, *J* = 16.5 Hz, 0.5H, H_b-9), 2.50 (dd, *J* = 16.5 Hz, 0.5H, H_b-9), 2.04 (s, 3H, C4-CH₃), 1.93-1.79 (m, 1H, H-2), 1.79-1.64 (m, 1H, H_b-2), 1.40 (s, 3H, C8-CH₃), 1.07 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

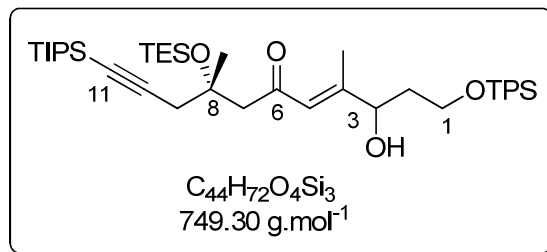
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 200.3 (1C, C-6), 157.2 (1C, C-4), 135.7 (4CH, C_{ar.}), 132.86 (1C, C_{ar.}), 132.8 (1C, C_{ar.}), 130.1 (2CH, C_{ar.}), 128.0 (4CH, C_{ar.}), 123.5 (1CH, C-5), 104.5 (1C, C-11), 87.2 (1C, C-10), 76.3 (1CH, C-3), 74.8 (1C, C-8), 63.4 (1CH₂, C-1), 55.5 (1CH₂, C-7), 36.8 (1CH₂, C-2), 34.9 (0.5CH₂, C-9), 34.7 (0.5CH₂, C-9), 27.8 (0.5CH₃, C8-CH₃), 27.7 (0.5C, C8-CH₃), 26.9 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), 16.2 (1C, C4-CH₃), 7.2 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.8 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.2 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3426, 3065, 2955, 2927, 2359, 2333, 1111, 701.

Experimental Part

MS (ES): $[MNa^+] = 688$.

(5*S*,*E*)-3,3-Diethyl-10-hydroxy-5,9,15,15-tetramethyl-14,14-diphenyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilahehexadec-8-en-7-one **343**



MeLi (1.6 M in diethyl ether, 2.72 mL, 4.35 mmol, 3 equiv.) was added dropwise to a solution of copper cyanide (387 mg, 4.35 mmol, 3 equiv., dried 1 h under vacuum) in THF (4 mL) at -65°C . The reaction mixture was stirred for 30 min and the temperature was allowed to warm to -40°C . A solution of alcohol **342** (1.06 g, 1.45 mmol, 1 equiv.) in THF (7 mL) was added dropwise and the temperature was allowed to warm to -5°C over 1.5 h and then a saturated aqueous $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ 1:1 mixture (8 mL) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution (20 mL), brine (20 mL) and dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded alcohol **343** (890 mg, 82%, pale yellow oil).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.21.

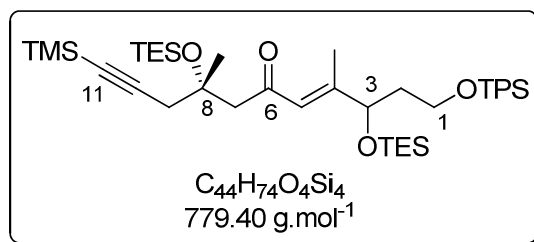
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.67 (m, 4H, H_{ar}), 7.49-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 6.54 (s, 1H, H-5), 4.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-3), 3.92-3.83 (m, 1H, H-1), 3.58-3.53 (m, 1H, H-1), 3.51 (br, 1H, OH), 2.90-2.74 (m, 2H, H-7), 2.65 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-9), 2.53 (dd, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-9), 2.03 (s, 3H, C4- CH_3), 1.83 (m, 1H, $H_{\text{a-2}}$), 1.79-1.65 (m, 1H, $H_{\text{b-2}}$), 1.42 (s, 3H, C8- CH_3), 1.10-1.03 (m, 30H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3 + \text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.59 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.3 (0.5C, C-6), 200.2 (0.5C, C-6), 157.0 (1C, C-4), 135.67 (4CH, C_{ar}), 132.9 (1C, C_{ar}), 132.8 (1C, C_{ar}), 130.1 (2CH, C_{ar}), 128.0 (4CH, C_{ar}), 123.6 (1CH, C-5), 105.9 (0.5C, C-11), 105.9 (0.5C, C-11), 82.9 (1C, C-10), 76.3 (1CH, C-3), 75.1 (0.5CH₂, C8), 75.0 (0.5CH₂, C-8), 63.4 (1CH₂, C-1), 55.3 (1CH₂, C-7), 36.9 (1CH₂, C-2), 35.1 (0.5CH₂, C-9), 34.94 (0.5CH₂, C-9), 27.9 (0.5CH₃, C8- CH_3), 27.8 (0.5CH₃, C8- CH_3), 26.9 (3CH₃, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (1C, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.8 (6CH₃, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 16.2 (1CH₃, C8- CH_3), 11.5 (3CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 7.2 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 6.8 (3CH₂, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

MS (ES): $[MNa^+] = 772$.

(5*S*,*E*)-3,3-Diethyl-5,9,15,15-tetramethyl-14,14-diphenyl-10-(triethylsilyloxy)-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilahehexadec-8-en-7-one **331**

Experimental Part



Triethylamine (0.96 mL, 6.9 mmol, 7 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of alcohol **329** (640 mg, 0.96 mmol, 1 equiv.) in DMF (9.6 mL) at room temperature followed by chlorotriethylsilane (0.84 mL, 5 mmol, 5.2 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1 h, then water was added (20 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 95:5) afforded silyl ether **331** (717 mg, 96%, oil).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.40.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.69-7.59 (m, 4H, $H_{ar.}$), 7.49-7.30 (m, 6H, $H_{ar.}$), 6.39 (s, 0.5H, H-5), 6.36 (s, 0.5 H, H-5), 4.33 (dd, $J = 7.8, 4.1$ Hz, 1H, H-3), 3.85-3.66 (m, 2H, H-1), 2.82 (dd, $J = 13.9$ Hz, 1H, H_a -7), 2.67 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H_b -7), 2.61-2.44 (m, 2H, H-9), 2.07 (s, 3H, C4- $\underline{CH_3}$), 1.81-1.53 (m, 2H, H-2), 1.44 (s, 1.5H, C8- $\underline{CH_3}$), 1.38 (s, 1.5H, C8- $\underline{CH_3}$), 1.09-1.01 (m, 9H, Si- $\underline{C(CH_3)_3}$), 0.97-0.85 (m, 18H, Si($\underline{CH_2-CH_3}$)₃), 0.65-0.49 (m, 12H, Si($\underline{CH_2-CH_3}$)₃), 0.93 (s, 9H, Si($\underline{CH_3}$)₃).

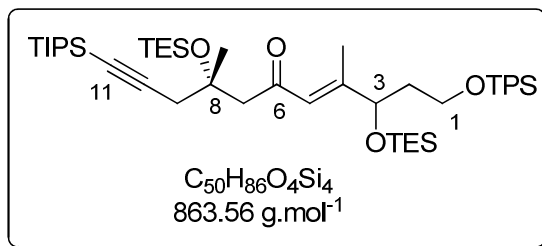
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 199.7 (0.5C, C-6), 199.6 (0.5C, C-6), 159.0 (0.5C, C-4), 159.0 (0.5C, C-4), 135.6 (4CH, $C_{ar.}$), 133.8 (2C, $C_{ar.}$), 129.7 (2CH, $C_{ar.}$), 127.6 (4CH, $C_{ar.}$), 123.5 (0.5CH, C-5), 123.3 (0.5CH, C-5), 104.5 (0.5C, C-11), 104.4 (0.5C, C-11), 87.1 (0.5C, C-10), 87.0 (0.5C, C-10), 74.6 (0.5C, C-3), 74.5 (0.5C, C-3), 74.0 (0.5C, C-8), 73.9 (0.5C, C-8), 60.4 (1C, C-1), 55.3 (0.5C, C-7), 55.2 (0.5C, C-7), 39.6 (0.5C, C-2), 39.5 (0.5C, C-2), 34.9 (0.5C, C-9), 34.4 (0.5C, C-9), 27.8 (0.5C, C8- $\underline{CH_3}$), 27.4 (0.5C, C8- $\underline{CH_3}$), 26.9 (3CH₃, Si- $\underline{C(CH_3)_3}$), 19.2 (1C, Si- $\underline{C(CH_3)_3}$), 15.6 (0.5C, C4- $\underline{CH_3}$), 15.3 (0.5C, C4- $\underline{CH_3}$), 7.12 (3CH₃, Si($\underline{CH_2-CH_3}$)₃), 6.88 (3CH₃, Si($\underline{CH_2-CH_3}$)₃), 4.81 (3CH₂, Si($\underline{CH_2-CH_3}$)₃), 0.08 (3CH₂, Si($\underline{CH_2-CH_3}$)₃).

IR ν (cm^{-1}): 3074, 2956, 2876, 2176, 1638, 1620, 1427, 1249, 1111, 843, 740.

MS (ES): $[MNa^+] = 802$.

(5*S*,*E*)-3,3-Diethyl-5,9,15,15-tetramethyl-14,14-diphenyl-10-(triethylsilyloxy)-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilaheptadec-8-en-7-one **344**

Experimental Part



Triethylamine (1.8 mL, 12.6 mmol, 7 equiv.) and triethylsilyl chloride (1.57 mL, 9.36 mmol, 5.2 equiv.) were added successively to a magnetically stirred solution of alcohol **343** (1.34 g, 1.8 mmol, 1 equiv.) in DMF (18 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and water (30 mL) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with water (2 x 30 mL), brine (40 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 95:5) afforded silyl ether **344** (1.347 mg, 87%, oil).

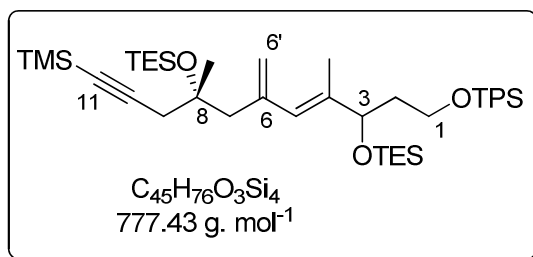
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.46.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.65 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.48-7.32 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 6.31 (s, 0.5H, H-5), 6.29 (s, 0.5H, H-5), 4.28-4.21 (m, 1H, H-3), 3.80-3.60 (m, 2H, H-1), 2.84-2.50 (m, 4H, H-7 + H-9), 2.01 (s, 3H, C4- CH_3), 1.76-1.58 (m, 2H, H-2), 1.41 (s, 1.5H, C8- CH_3), 1.40 (s, 1.5H, C8- CH_3), 1.05 (m, 30H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_2))_3 + \text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (m, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$), 0.57 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199.8 (1C, C-6), 158.9 (1C, C-4), 135.68 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 133.98 (2C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.8 (1CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.7 (1C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.8 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 123.6 (0.5CH, C-5), 123.5 (0.5CH, C-5), 106.0 (0.5C, C-11), 105.9 (0.5C, C-11), 82.8 (1C, C-10), 74.9 (0.5C, C-3), 74.8 (0.5CH, C-3), 74.1 (0.5CH, C-8), 74.0 (0.5CH₂, C-8), 60.5 (1CH₂, C-1), 55.2 (0.5CH₂, C-7), 55.0 (0.5CH₂, C-7), 39.7 (1CH₂, C-2), 35.2 (0.5CH₂, C-9), 34.7 (0.5CH₂, C-9), 28.1 (0.5CH₃, C8- CH_3), 27.6 (0.5CH₃, C8- CH_3), 27.0 (3CH₃, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (1C, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.8 (6CH₃, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 15.3 (1CH₃, C4- CH_3), 11.46 (3CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 7.21 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$), 6.97 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$), 6.79 (3CH₂, $\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$), 4.92 (3CH₂, $\text{Si}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3071, 2955, 2875, 2172, 1684, 1463, 1111, 1009.

(12*R*,*E*)-14,14-Diethyl-2,2,8,12-tetramethyl-10-methylene-3,3-diphenyl-7-(triethylsilyloxy)-12-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilaheptadec-8-ene **332**



Experimental Part

n-BuLi (1.6 M in hexane, 254 μ L, 0.41 mmol, 1.8 equiv.) was added dropwise to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (165 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv.) in THF (0.8 mL) at -40°C . The solution was warmed to -5°C over 2 h then cooled to -78°C . A solution of ketone **331** (175 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) in THF (0.5 mL) was added slowly and the reaction mixture was warmed to 0°C over 4 h. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (3 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 95:5) afforded silyl ether **332** as a mixture of diastereoisomers (146 mg, 82%, oil).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 98:2) = 0.67.

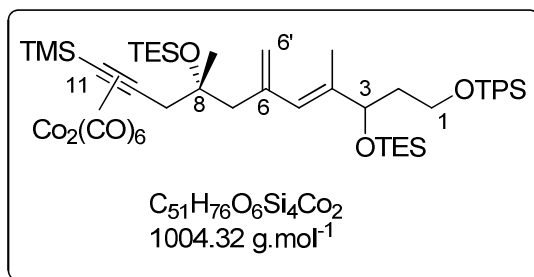
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.66 (m, 4H, H_{ar}), 7.47-7.31 (m, 6H, H_{ar}), 5.83 (s, 1H, H-5), 5.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-6'}$), 4.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-6'}$), 4.29-4.19 (m, 1H, H-3), 3.75-3.58 (m, 2H, H-1), 2.50-2.24 (m, 4H, H-7 + H-9), 1.86-1.72 (m, 2H, H-2), 1.70 (d, $J = 1.25$ Hz, 3H, C4- CH_3), 1.25 (s, 1.5H, C8- CH_3), 1.22 (s, 1.5H, C8- CH_3), 1.05 (s, 9H, Si-C(CH_3) $_3$), 0.93 (m, 18H, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 0.64-0.51 (m, 12H, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 0.16 (s, 4.5H, Si(CH_3) $_3$), 0.14 (s, 4.5H, Si(CH_3) $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141.8 (1C, C-6), 139.6 (0.5C, C-4), 139.5 (0.5C, C-4), 135.7 (4CH, C_{ar}), 134.2 (1C, C_{ar}), 134.10 (1C, C_{ar}), 129.6 (2CH, C_{ar}), 128.0 (1CH, C-5), 127.7 (4CH, C_{ar}), 118.2 (1 CH_2 , C-6'), 105.3 (0.5C, C-11), 105.3 (0.5C, C-11), 86.9 (1C, C-10), 75.4 (0.5C, C-8), 75.3 (1CH, C-3), 75.2 (0.5C, C-8), 61.4 (1 CH_2 , C-1), 49.8 (0.5 CH_2 , C-7), 49.7 (0.5 CH_2 , C-7), 39.6 (0.5 CH_2 , C-2), 39.6 (0.5 CH_2 , C-2), 34.3 (0.5 CH_2 , C-9), 34.0 (0.5 CH_2 , C-9), 27.8 (0.5 CH_3 , C8- CH_3), 27.64 (0.5 CH_3 , C8- CH_3), 27.01 (3 CH_3 , Si-C(CH_3) $_3$), 19.31 (1C, Si-C(CH_3) $_3$), 13.20 (0.5 CH_3 , C4- CH_3), 13.13 (0.5 CH_3 , C4- CH_3), 7.31 (3 CH_3 , Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 7.03 (3 CH_3 , Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 6.92 (3 CH_2 , Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 4.98 (3 CH_2 , Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 0.21 (3 CH_3 , Si(CH_3) $_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3420, 2935, 1646, 1110.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 800$.

Cobalt complex of (12*R,E*)-14,14-Diethyl-2,2,8,12-tetramethyl-10-methylene-3,3-diphenyl-7-(triethylsilyloxy)-12-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-ene **356**



Experimental Part

Octacarbonyldicobalt (24 mg, 0.066 mmol, 1.2 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of alkyne 332 (43 mg, 0.055 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and concentrated *in vacuo*.

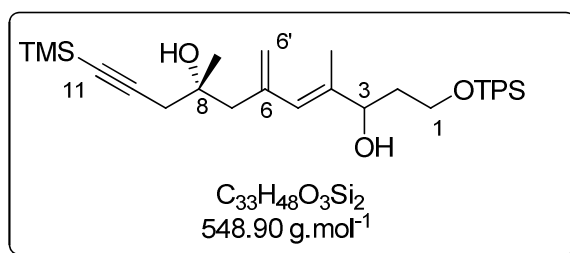
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.58.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.66 (m, 4H, H_{ar}), 7.47-7.31 (m, 6H, H_{ar}), 5.84 (d, J = 5.83 Hz, 1H, H-5), 5.10 (s, 1H, $\text{H}_{\text{a-6'}}$), 4.99 (s, 1H, $\text{H}_{\text{b-6'}}$), 4.29-4.19 (m, 1H, H-3), 3.75-3.58 (m, 2H, H-1), 3.35 (d, J = 15.25 Hz, 1H, H-9), 3.21 (d, J = 15.25 Hz, 1H, H-9), 2.45-2.24 (m, 2H, H-7), 1.71 (d, J = 1.1 Hz, 1.5 H, C4- CH_3), 1.70 (d, J = 1.0 Hz, 1.5H, C4- CH_3), 1.60-1.37 (m, 2H, H-2), 1.30 (s, 1.5H, C8- CH_3), 1.28 (s, 1.5H, C8- CH_3), 1.05 (s, 9H, Si-C(CH_3) $_3$), 1.00-0.85 (m, 18H, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 0.64-0.51 (m, 12H, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 0.31 (s, 9H, Si(CH_3) $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.9 (6C, CO), 141.6 (0.5C, C-6), 141.5 (0.5C, C-6), 140.0 (0.5C, C-4), 139.9 (0.5C, C-4), 135.80 (4CH, C_{ar}), 134.3 (1C, C_{ar}), 134.2 (1C, C_{ar}), 129.7 (2CH, C_{ar}), 128.2 (0.5C, C-5), 128.1 (0.5C, C-5), 127.8 (4CH, C_{ar}), 118.7 (0.5C, C6'), 118.6 (0.5C, C6'), 105.7 (0.5C, C-11), 105.6 (0.5C, C-11), 80.8 (1C, C-10), 76.6 (0.5C, C-8), 76.5 (0.5C, C-8), 75.2 (1CH, C-3), 61.1 (0.5CH $_2$, C-1), 61.0 (0.5CH $_2$, C-1), 51.4 (0.5CH $_2$, C-7), 51.0 (0.5CH $_2$, C-7), 50.3 (0.5CH $_2$, C-2), 50.2 (0.5CH $_2$, C-2), 39.8 (0.5CH $_2$, C-9), 39.7 (0.5CH $_2$, C-9), 27.25 (0.5CH $_3$, C8- CH_3), 27.15 (0.5CH $_3$, C8- CH_3), 27.0 (3CH $_3$, Si-C(CH_3) $_3$), 19.3 (1C, Si-C(CH_3) $_3$), 13.5 (0.5CH $_3$, C4- CH_3), 13.3 (0.5CH $_3$, C4- CH_3), 7.4 (3CH $_3$, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 7.1 (3CH $_3$, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 5.1 (6CH $_2$, Si($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) $_3$), 1.3 (3CH $_3$, Si(CH_3) $_3$).

Cobalt complexe of (8*R*,*E*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(trimethylsilyl)undec-4-en-10-yne-3,8-diol **357**

(8*R*,*E*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(trimethylsilyl)undec-4-en-10-yne-3,8-diol:



A solution of diene 332 (200 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.) and Amberlyst[®] 15 (12 mg) in methanol (4 mL) was stirred for 7 h at room temperature, filtered on Celite[®] (DCM washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 80:20 then 70:30) afforded diol (139 mg, 97%, colourless oil).

R_f (pentane/diethyl ether, 60:40) = 0.30.

Experimental Part

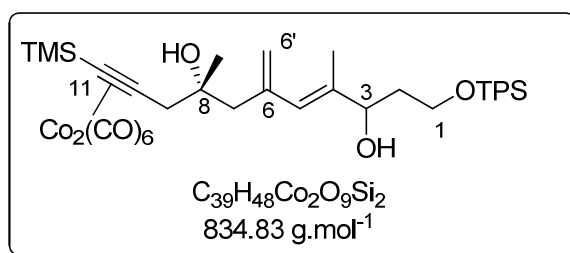
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.72-7.64 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.48-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 6.03 (s, 1H, H-5), 5.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}-6'$), 5.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}-6'$), 4.37-4.28 (m, 1H, H-3), 3.91-3.75 (m, 2H, H-1), 3.29 (br, 1H, OH), 2.46 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}-7$), 2.43-2.36 (m, 2H, $\text{H}_{\text{b}}-7 + \text{H}_{\text{a}}-9$), 2.32 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}-9$), 2.10 (br, 1H, OH), 1.96-1.72 (m, 2H, H-2), 1.80 (s, 1.5H, C4- CH_3), 1.79 (s, 1.5H, C4- CH_3), 1.25 (s, 3H, C8- CH_3), 1.06 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.17 (s, 9H, Si(CH_3) $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141.4 (1C, C-6), 139.8 (1C, C-4), 135.7 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 133.1 (2C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.9 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.9 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.3 (0.5C, C-5), 127.2 (0.5C, C-5), 118.5 (1CH $_2$, C6'), 104.0 (1C, C-11), 88.0 (1C, C-10), 76.6 (1CH, C-3), 72.1 (1CH $_2$, C-8), 63.0 (1CH $_2$, C-1), 48.6 (1CH $_2$, C-7), 37.1 (1CH $_2$, C-2), 33.8 (1CH $_2$, C-9), 26.9 (3CH $_3$, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 (1CH $_3$, C8- CH_3), 19.2 (1C, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.5 (1CH $_3$, C4- CH_3), 0.2 (3CH $_3$, Si(CH_3) $_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3414, 2958, 2175, 1427, 1111, 843.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 571$.

HRMS (EI+): m/z $[\text{M}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2$: 548.3142; found 548.3254.



Octacarbonyldicobalt (40 mg, 0.11 mmol, 1.2 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of diol (50 mg, 0.091 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.9 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*.

R_f (pentane/diethyl ether, 60:40) = 0.63.

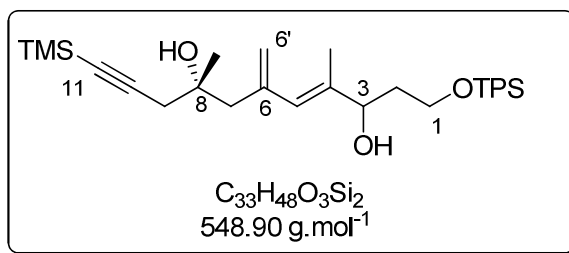
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.73-7.62 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.50-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 6.1 (s, 1H, H-5), 5.2 (s, 1H, $\text{H}_{\text{a}}-6'$), 5.1 (s, 1H, $\text{H}_{\text{b}}-6'$), 4.39-4.27 (m, 1H, H-3), 3.91-3.78 (m, 2H, H-1), 3.38-3.32 (m, 1H, OH), 3.28-3.11 (m, 2H, H-9), 2.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}-7$), 2.37 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}-7$), 1.8 (s, 3H, C4- CH_3), 1.60-1.43 (m, 2H, H-2), 1.3 (s, 3H, C8- CH_3), 1.05 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.32 (s, 9H, Si(CH_3) $_3$).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 857$.

(4*R*,*E*)-11-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-9-(triethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)undec-7-en-1-yn-4-ol 353

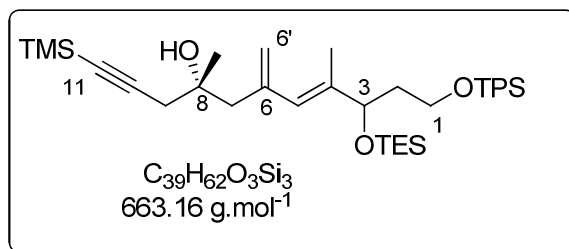
(8*R*,*E*)-1-(tert-Butylidiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(trimethylsilyl)undec-4-en-10-yne-3,8-diol:

Experimental Part



A solution of diene **332** (200 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.) and Amberlyst® 15 (12 mg) in methanol (4 mL) was stirred for 7 h at room temperature, filtered on Celite® (DCM washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 80:20 then 70:30) afforded diol (139 mg, 97%, colourless oil).

(4*R,E*)-11-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-9-(triethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)undec-7-en-1-yn-4-ol **353**:



Triethylamine (57 μ L, 0.44 mmol, 1.8 equiv.) and triethylsilyl chloride (50 μ L, 0.29 mmol, 1.3 equiv.) were successively added to a magnetically stirred solution of diol (120 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) in DMF (1 mL). The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature and water (3 mL) was added. The aqueous layer was extracted (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 3 mL), brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 95:5) afforded ether **353** as a mixture of two diastereoisomers (107 mg, 74%, oil).

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.70.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.72-7.61 (m, 4H, $H_{ar.}$), 7.48-7.34 (m, 6H, $H_{ar.}$), 5.92 (s, 1H, H-5), 5.16 (s, 1H, C-6'), 4.98 (s, 1H, C-6'), 4.27 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-3), 3.78-3.64 (m, 2H, H-1), 2.49-2.25 (m, 4H, H-7 + H-9), 1.82-1.61 (m, 2H, H-2), 1.75 (s, 1.5H, C4- $\underline{CH_3}$), 1.74 ((s, 1.5H, C4- $\underline{CH_3}$), 1.22 (s, 1.5H, C8- $\underline{CH_3}$), 1.21 (s, 1.5H, C8- $\underline{CH_3}$), 1.11-1.02 (m, 9H, $Si(\underline{CH_3})_3$), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $Si(\underline{CH_2-CH_3})_3$), 0.53 (t, $J = 7.9$ Hz, 6H, $Si(\underline{CH_2-CH_3})_3$).

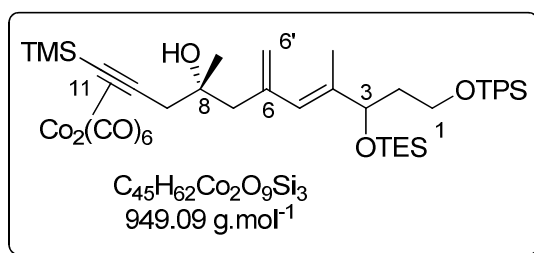
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 141.4 (1C, C-6), 140.1 (0.5C, C-4), 139.8 (0.5C, C-4), 135.6 (4CH, $C_{ar.}$), 134.2 (2C, $C_{ar.}$), 129.7 (2CH, $C_{ar.}$), 127.8 (4CH, $C_{ar.}$), 127.1 (1C, C-5), 118.6 (1CH₂, C-6), 105.4 (0.5C, C-11), 105.3 (0.5C, C-11), 83.8 (0.5C, C-10), 83.2 (0.5C, C-10), 75.4 (1C, C-3), 72.2 (0.5C, C-8), 72.1 (0.5C, C-8), 60.9 (1C, C-1), 48.6 (0.5C, C-7), 48.5 (0.5C, C-7), 39.6 (1C, C-2), 34.0 (1C, C-9), 27.0 (3CH₃, $Si-C(\underline{CH_3})_3$), 26.9 (0.5CH₃, C8- $\underline{CH_3}$), 26.8 (0.5CH₃, C8- $\underline{CH_3}$), 19.3 (1C, Si-

Experimental Part

$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$, 13.5 (0.5CH₃, C4- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 13.4 (0.5CH₃, C4- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 7.0 (3CH₃, Si($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 5.0 (3CH₂, Si($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 0.2 (3CH₃, Si($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3414, 2958, 2175, 1427, 1111, 843.

Cobalt complexe of (4*R,E*)-11-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-9-(triethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)undec-7-en-1-yn-4-ol **354**



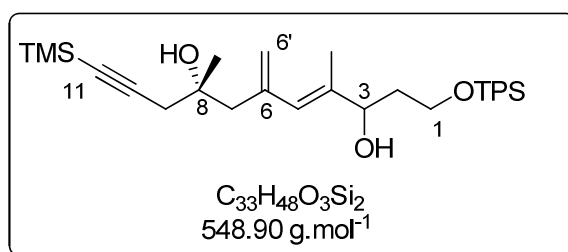
Octacarbonyldicobalt (40 mg, 0.11 mmol, 1.2 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of alcohol **353** (60 mg, 0.091 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.9 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*.

R_f (pentane/diethyl ether, 60:40) = 0.63.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.73-7.62 (m, 4H, H_{ar.}), 7.50-7.35 (m, 6H, H_{ar.}), 6.1 (s, 1H, H-5), 5.2 (s, 1H, H_a-6'), 5.1 (s, 1H, H_b-6'), 4.39-4.27 (m, 1H, H-3), 3.91-3.78 (m, 2H, H-1), 3.38-3.32 (m, 1H, OH), 3.28-3.11 (m, 2H, H-9), 2.48 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H_a-7), 2.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H_b-7), 1.8 (s, 3H, C4- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.60-1.43 (m, 2H, H-2), 1.3 (s, 3H, C8- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.05 (s, 9H, Si-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 0.92 (t, J = 7.9 Hz, 9H, Si($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 0.53 (t, J = 7.9 Hz, 6H, Si($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 0.32 (s, 9H, Si($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃).

MS (ES): [MNa⁺] = 857.

(*R,E*)-1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-8-hydroxy-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(trimethylsilyl)undec-4-en-10-yn-3-one **380**



A solution of diene **332** (200 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.) and Amberlyst[®] 15 (12 mg) in methanol (4 mL) was stirred for 7 h at room temperature, filtered on Celite[®] (DCM washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 80:20 then 70:30) afforded diol (139 mg, 97%, colourless oil).

Experimental Part

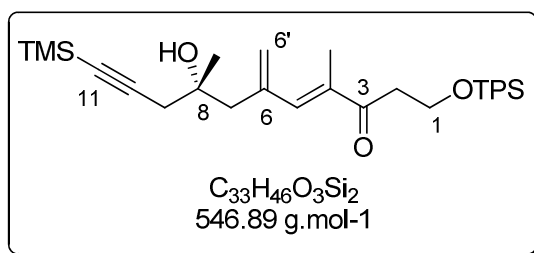
R_f (pentane/diethyl ether, 60:40) = 0.30.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.72-7.64 (m, 4H, H_{ar}), 7.48-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 6.03 (s, 1H, H-5), 5.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-6}'$), 5.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-6}'$), 4.37-4.28 (m, 1H, H-3), 3.91-3.75 (m, 2H, H-1), 3.29 (br, 1H, OH), 2.46 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-7}$), 2.43-2.36 (m, 2H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-7} + \text{H}_{\text{a}}\text{-9}$), 2.32 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-9}$), 2.10 (br, 1H, OH), 1.96-1.72 (m, 2H, H-2), 1.80 (s, 1.5H, C4-CH_3), 1.79 (s, 1.5H, C4-CH_3), 1.25 (s, 3H, C8-CH_3), 1.06 (s, 9H, $\text{Si-C(CH}_3)_3$), 0.17 (s, 9H, $\text{Si(CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141.4 (1C, C-6), 139.8 (1C, C-4), 135.7 (4CH, C_{ar}), 133.1 (2C, C_{ar}), 129.9 (2CH, C_{ar}), 127.9 (4CH, C_{ar}), 127.3 (0.5C, C-5), 127.2 (0.5C, C-5), 118.5 (1CH₂, C-6'), 104.0 (1C, C-11), 88.0 (1C, C-10), 76.6 (1CH, C-3), 72.1 (1CH₂, C-8), 63.0 (1CH₂, C-1), 48.6 (1CH₂, C-7), 37.1 (1CH₂, C-2), 33.8 (1CH₂, C-9), 26.9 (3CH₃, $\text{Si-C(CH}_3)_3$), 26.8 (1CH₃, C8-CH_3), 19.2 (1C, $\text{Si-C(CH}_3)_3$), 14.5 (1CH₃, C4-CH_3), 0.2 (3CH₃, $\text{Si(CH}_3)_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3414, 2958, 2175, 1427, 1111, 843.

HRMS (EI⁺): m/z [M]⁺ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2$: 548.3142; found 548.3254.



Dess-Martin periodinane (DMP, 215 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.) was added portionwise to a magnetically stirred solution of diol (139 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in DCM (3 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. Pentane (5 mL) was added and the medium was filtered on Celite[®] (pentane washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 70:30) afforded ketone **380** (110 mg, 81%, oil).

R_f (cyclohexane/diethyl ether, 70:30) = 0.38.

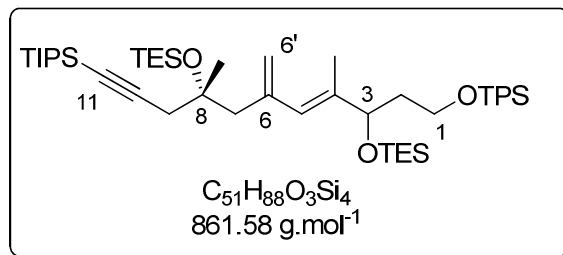
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H, H_{ar}), 7.47-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 7.00 (s, 1H, H-5), 5.40 (s, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-6}'$), 5.25 (s, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-6}'$), 4.00 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 2.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2), 2.51 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-7}$), 2.45 (d, $J = 13.54$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-7}$), 2.38 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-9}$), 2.32 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-9}$), 1.95 (s, 3H, C4-CH_3), 1.24 (s, 3H, C8-CH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{Si-C(CH}_3)_3$), 0.17 (s, 9H, $\text{Si(CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.1 (1C, C-3), 142.5 (1C, C-5), 141.0 (1C, C-6), 136.34 (1C, C-4), 135.7 (4CH, C_{ar}), 133.8 (2C, C_{ar}), 129.7 (2CH, C_{ar}), 127.8 (4CH, C_{ar}), 122.14 (1CH₂, C-6'), 103.2 (1C, C-11), 88.7 (1C, C-10), 71.9 (1C, C-8), 60.7 (1CH₂, C-1), 48.4 (1CH₂, C-7), 40.5 (1CH₂, C-2), 33.9 (1CH₂, C-9), 26.9 (1CH₃, C8-CH_3), 26.9 (3CH₃, $\text{Si-C(CH}_3)_3$), 19.3 (1C, $\text{Si-C(CH}_3)_3$), 13.4 (s, 3H, C4-CH_3), 0.2 (3CH₃, $\text{Si(CH}_3)_3$).

Experimental Part

MS (ES): [MNa⁺] = 570.

(12*R,E*)-14,14-Diethyl-2,2,8,12-tetramethyl-10-methylene-3,3-diphenyl-7-(triethylsilyloxy)-12-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadec-8-ene **336**



Preparation of Petasis reagent (0.15 M in toluene):

MeLi (1.6 M in diethyl ether, 10.5 mL, 16.8 mmol, 2.1 equiv.) was added dropwise to a magnetically stirred solution of dicyclopentadienetitanium chloride (1.992 g, 8 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether (32 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0°C and cold water (30 mL) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 40 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated *in vacuo* and diluted in toluene (50 mL). The solution was stored in a dark cold place.

Petasis reagent (25.2 mL, 0.15 M in toluene, 3.78 mmol, 3 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of ketone **344** (1.08 g, 1.26 mmol, 1 equiv.) in toluene (6.3 mL). The reaction mixture was stirred at 65°C for 2 h, then cooled to room temperature. Diethyl ether (20 mL) was added and the mixture was filtered through a pad of Celite® (diethyl ether washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 95:5) afforded alkene **336** as a mixture of diastereoisomers (864 mg, 80%, orange oil).

R_f (pentane/diethyl ether, 98:2): 0.50.

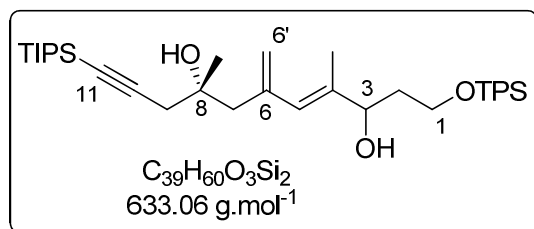
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.71-7.61 (m, 4H, H_{ar.}), 7.47-7.32 (m, 6H, H_{ar.}), 5.87 (s, 0.5H, H_a-5), 5.83 (s, 0.5H, H_b-5), 5.19 (s, 1H, H_a-6), 4.94 (s, 1H, H_b-6), 4.27-4.14 (m, 1H, H-3), 3.73-3.60 (m, 2H, H-1), 2.53-2.25 (m, 4H, H-7 + H-9), 1.90-1.72 (m, 2H, H-2), 1.70 (s, 3H, C4-CH₃), 1.27 (s, 1.5H, C8-CH₃), 1.25 (s, 1.5H, C8-CH₃), 1.11-1.02 (m, 30H, Si(CH(CH₃)₂)₃⁺ Si-C(CH₃)₃), 0.92 (m, 18H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.63-0.49 (m, 12H, Si(CH₂-CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 141.9 (0.5C, C-6), 141.8 (0.5C, C-6), 139.4 (1C, C-4) 135.7 (4CH, C_{ar.}), 134.2 (1C, C_{ar.}), 134.1 (1C, C_{ar.}), 129.6 (2CH, C_{ar.}), 128.2 (1CH, C-5), 127.7 (4CH, C_{ar.}), 118.0 (0.5C, C-6'), 117.9 (0.5C, C-6'), 106.6 (1C, C-11), 91.1 (0.5C, C-10), 90.9 (0.5C, C-10), 75.6 (0.5C, C-3), 75.7 (0.5C, C-3), 74.1 (1C, C-8), 61.1 (1CH₂, C-1), 49.3 (0.5CH₂, C-7), 49.2 (0.5C, C-7), 39.6 (1CH₂, C-2), 34.5 (0.5CH₂, C-9), 34.3 (0.5CH₂, C-9), 28.0 (0.5CH₃, C8-CH₃), 27.7 (0.5CH₃, C8-CH₃), 27.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.3 (1C, Si-C(CH₃)₃), 18.8 (6CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 14.2 (1CH₃, C4-CH₃).

Experimental Part

$\underline{\text{CH}_3}$), 11.5 (3CH, Si($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)₃), 7.3 (3CH₃, Si($\underline{\text{CH}_2-\text{CH}_3}$)₃), 7.0 (3CH₃, Si($\underline{\text{CH}_2-\text{CH}_3}$)₃), 6.9 (3CH₂, Si($\underline{\text{CH}_2-\text{CH}_3}$)₃), 5.0 (3CH₂, Si($\underline{\text{CH}_2-\text{CH}_3}$)₃).

(8*R*,*E*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-yne-3,8-diol **350**



A solution of alkene **336** (76 mg, 0.089 mmol, 1 equiv.) and Amberlyst® 15 (2 mg) in methanol (0.5 mL) was stirred for 3 h at room temperature, filtered on Celite® (DCM washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, gradient from 40:60 to 20:80) afforded diol **350** (42 mg, 75%, oil).

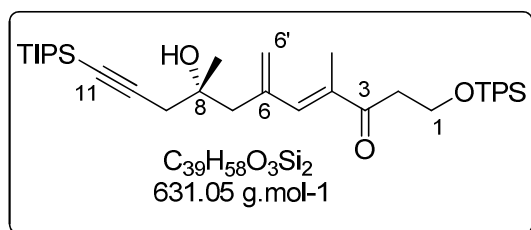
R_f (pentane/diethyl ether, 3:1) = 0.20.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.71-7.61 (m, 4H, H_{ar.}), 7.47-7.32 (m, 6H, H_{ar.}), 6.04 (s, 1H, H-5), 5.19 (s, 1H, H_a-6'), 5.05 (s, 1H, H_b-6'), 4.39-4.29 (m, 1H, H-3), 3.92-3.76 (m, 2H, H-1), 3.27 (br, 1H, OH), 2.50 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H_a-7), 2.44 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H_a-9), 2.43 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H_b-7), 2.38 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H_b-9), 2.10 (br, 1H, OH), 1.90-1.72 (m, 5H, H-2), 1.82 (s, 1.5H, C4-CH₃), 1.81 (s, 1.5H, C4-CH₃), 1.27 (s, 3H, C8-CH₃), 1.11-1.02 (m, 30H, Si($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)₃⁺ Si-C($\underline{\text{CH}_3}$)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141.5 (1C, C-6), 139.9 (0.5C, C-4), 139.8 (0.5C, C-4) 135.7 (4CH, C_{ar.}), 133.1 (2C, C_{ar.}), 130.0 (2CH, C_{ar.}), 129.2 (0.5C, C-5), 128.4 (0.5C, C-5), 127.7 (4CH, C_{ar.}), 118.5 (1CH₂, C-6'), 105.4 (1C, C-11), 83.8 (1C, C-10), 76.7 (1CH, C-3), 73.5 (0.5C, C-8), 72.3 (0.5C, C-8), 63.1 (0.5CH₂, C-1), 63.1 (0.5CH₂, C-1), 48.4 (1CH₂, C-7), 37.1 (1CH₂, C-2), 33.9 (1CH₂, C-9), 27.0 (1CH₃, C8-CH₃), 26.9 (3CH₃, Si-C($\underline{\text{CH}_3}$)₃), 19.2 (1C, Si- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 18.8 (6CH₃, Si($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)₃), 14.4 (1CH₃, C4-CH₃), 11.4 (3CH, Si($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3404, 3072, 2958, 2175, 1428, 1249, 1111, 843, 702.

(*R*,*E*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-8-hydroxy-4,8-dimethyl-6-methylene-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-yn-3-one **347**



Experimental Part

A solution of diol **350** (40 mg, 0.064 mmol, 1 equiv.) and Dess-Martin Periodinate (DMP, 54 mg, 0.13 mmol, 2 equiv.) in DCM (0.8 mL) was stirred for 2 h at room temperature and then diluted in pentane (2 mL). The suspension was filtered through a pad of Celite® (pentane washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, gradient from 40:60 to 20:80) afforded ketone **347** (22 mg, 55%, oil).

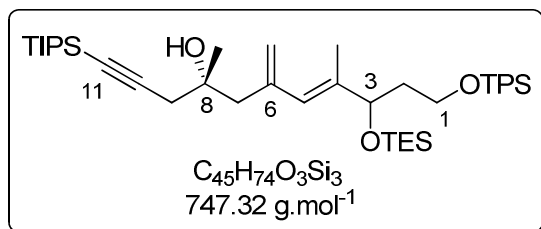
R_f (pentane/diethyl ether, 3:1) = 0.45.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.73-7.58 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.00 (s, 1H, H-5), 5.40 (s, 1H, $\text{H}_{\text{a-6'}}$), 5.24 (s, 1H, $\text{H}_{\text{b-6'}}$), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-1), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-2), 2.54 (d, J = 14.0 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a-7}}$), 2.48 (d, J = 14.0 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b-7}}$), 2.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a-9}}$), 2.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b-9}}$), 1.95 (s, 3H, C4-CH_3), 1.29 (s, 3H, C8-CH_3), 1.08 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.1 (1C, C-3), 141.5 (1C, C-5), 141.1 (1C, C-6), 137.3 (1C, C-4), 135.7 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 133.7 (2C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.7 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.8 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 122.0 (1CH₂, C-6'), 104.7 (1C, C-11), 84.5 (1C, C-10), 72.1 (1C, C-8), 60.7 (1CH₂, C-1), 48.3 (1CH₂, C-7), 40.4 (1CH₂, C-2), 34.3 (1CH₂, C-9), 26.9 (3CH₃, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 (1CH₃, C8-CH₃), 19.3 (1C, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 18.8 (6CH₃, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 13.4 (1CH₃, C4-CH₃), 11.4 (3CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 654$.

(4*R*,*E*)-11-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-6-methylene-9-(triethylsilyloxy)-1-(triisopropylsilyl)undec-7-en-1-yn-4-ol **348**



Triethylamine (57 μL , 0.44 mmol, 1.8 equiv.) and triethylsilyl chloride (50 μL , 0.29 mmol, 1.3 equiv.) were successively added to a magnetically stirred solution of diol **350** (140 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) in DMF (1 mL). The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature and water (3 mL) was added. The aqueous layer was extracted (3 x 3 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 3 mL), brine (5 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 95:5) afforded ether **348** as a mixture of two diastereoisomers (122 mg, 74%, oil).

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.75.

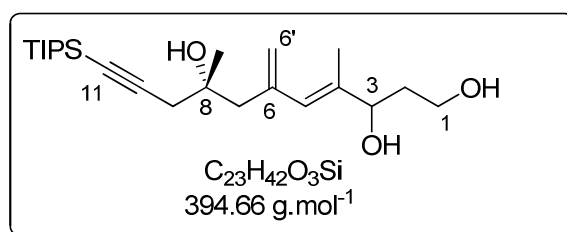
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.71-7.61 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 7.47-7.32 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ar.}}$), 5.83 (s, 1H, H-5), 5.16 (s, 1H, C-6'), 4.99 (s, 1H, C-6'), 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H-3), 3.73-3.60 (m, 2H, H-1), 2.53-

Experimental Part

2.25 (m, 4H, H-7 + H-9), 1.84-1.64 (m, 2H, H-2), 1.74 (s, 1.5H, C4-CH₃), 1.73 ((s, 1.5H, C4-CH₃), 1.23 (s, 1.5H, C8-CH₃), 1.22 (s, 1.5H, C8-CH₃), 1.11-1.02 (m, 30H, Si(CH₂(CH₃)₂)₃ + Si-C(CH₃)₃), 0.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 141.4 (1C, C-6), 140.9 (0.5C, C-4), 140.8 (0.5C, C-4), 135.7 (4CH, C_{ar.}), 134.1 (2C, C_{ar.}), 129.7 (2CH, C_{ar.}), 127.7 (4CH, C_{ar.}), 127.1 (1C, C-5), 118.6 (1CH₂, C-6), 105.4 (0.5C, C-11), 105.3 (0.5C, C-11), 83.9 (0.5C, C-10), 83.8 (0.5C, C-10), 75.0 (1C, C-3), 72.2 (0.5C, C-8), 72.1 (0.5C, C-8), 60.9 (1C, C-1), 48.6 (0.5C, C-7), 48.5 (0.5C, C-7), 39.6 (1C, C-2), 34.0 (1C, C-9), 27.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 26.9 (0.5CH₃, C8-CH₃), 26.8 (0.5CH₃, C8-CH₃), 19.3 (1C, Si-C(CH₃)₃), 18.8 (6CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 13.5 (0.5CH₃, C4-CH₃), 13.4 (0.5CH₃, C4-CH₃), 11.4 (3CH, Si(CH(CH₃)₂)₃), 7.0 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 5.0 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃).

(8*R,E*)-4,8-Dimethyl-6-methylene-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-yne-1,3,8-triol **351**



A HF·Pyridine solution (4.5 mL) was added to a magnetically stirred solution of compound **336** (560 mg, 0.65 mmol, 1 equiv.) in THF (12 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature and then a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added dropwise until gas evolution ceased. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 10:90) afforded triol **351** (170 mg, 67%, colourless oil).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate, 20:80) = 0.20.

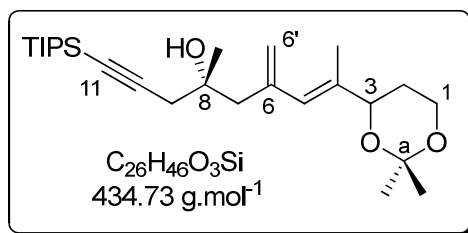
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 5.99 (s, 1H, H-5), 5.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_a-6'), 5.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_b-6'), 4.29 (dd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H, H-3), 3.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, H-1), 2.65 (br, 3H, OH), 2.48 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_a-7), 2.43-2.33 (m, 3H, H_b-7 + H-9), 1.91-1.81 (m, 2H, H-2), 1.95 (s, 3H, C4-CH₃), 1.27 (s, 3H, C8-CH₃), 1.07 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 141.3 (1C, C-6), 139.6 (1C, C-4), 127.5 (0.5C, C-5), 127.5 (0.5C, C-5), 118.7 (1C, C-6'), 105.3 (1C, C11), 84.0 (1C, C-10), 72.5 (1CH, C-3), 72.2 (1CH₂, C-8), 61.4 (1CH₂, C-1), 48.5 (1CH₂, C-7), 36.6 (1CH₂, C-2), 34.0 (1CH₂, C-9), 26.9 (1CH₃, C8-CH₃), 18.8 (6CH₃, Si(CH(CH₃)₂)₃), 14.2 (1CH₃, C4-CH₃), 11.4 (3CH, Si(CH(CH₃)₂)₃).

(*R,E*)-8-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-4-methyl-6-methylene-1-(triisopropylsilyl)non-7-en-1-yn-4-ol

349

Experimental Part



para-Toluenesulfonic acid (PTSA, 2 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.) and 2,2-dimethoxypropane (0.85 mL, 0.7 mmol, 6.3 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of triol **351** (45 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 22 h and triethylamine was added (0.2 mL, 1.5 mmol, 2 equiv.). The solution was concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 50:50) afforded acetoneide **349** as a mixture of two diastereoisomers 1:1 (25 mg, 53%, oil).

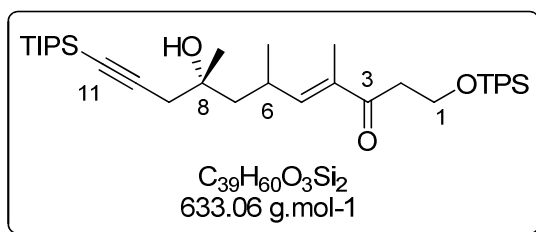
R_f (pentane/diethyl ether, 50:50) = 0.45.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.98 (s, 1H, H-5), 5.18 (s, 1H, H_a-6'), 5.07 (s, 1H, H_b-6'), 4.28 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H, H-3), 4.00 (ddd, J = 12.1, 2.7, 2.3 Hz, 1H, H_a-1), 3.86 (ddd, J = 12.1, 5.3, 1.5 Hz, 1H, H_b-1), 2.54-2.33 (m, 4H, H-7 + H-9), 1.91-1.81 (m, 2H, H-2), 1.83 (s, 3H, C4-CH₃), 1.48 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.41 (s, 3H, Ca-CH₃), 1.27 (s, 3H, C8-CH₃), 1.12-1.01 (m, 21H, Si(CH₂(CH₃))₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141.3 (0.5C, C-6), 141.20 (0.5C, C-6), 138.4 (0.5C, C-4), 138.4 (0.5C, C-4), 127.6 (0.5C, C-5), 127.5 (0.5C, C-5), 118.9 (1C, Ca), 118.8 (1CH₂, C-6'), 105.5 (0.5C, C-11), 105.4 (0.5C, C-11), 98.6 (1C, C-10), 74.1 (1CH, C-3), 72.3 (1CH₂, C-8), 60.0 (1CH₂, C-1), 48.4 (1CH₂, C-7), 33.9 (1CH₂, C-9), 30.1 (1CH₂, C-2), 30.0 (1CH₃, Ca-CH₃), 29.9 (1CH₃, Ca-CH₃), 26.9 (1CH₃, C8-CH₃), 18.8 (6CH₃, Si(CH₂(CH₃))₃), 14.5 (0.5CH₃, C4-CH₃), 14.4 (0.5CH₃, C4-CH₃), 11.4 (3CH, Si(CH₂(CH₃))₃).

MS (ES): [MNa⁺] = 457.

(8*R*,*E*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-8-hydroxy-4,6,8-trimethyl-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-yn-3-one **352a**



A solution of compound **347** (20 mg, 31 μ mol, 1 equiv.) and Pd/C (10 mg, 10%) in ethyl acetate (4 mL) was stirred for 20 min under a H₂ atmosphere (balloon) then filtered through a pad of Celite[®] (ethyl acetate washes) and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded compound **352a** as a mixture of two diastereoisomers (11 mg, 55%).

Experimental Part

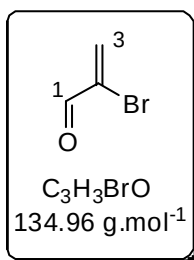
R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.31.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 4H, H_{ar}), 7.47-7.33 (m, 6H, H_{ar}), 6.50 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H, $\text{H}_{\text{a-5}}$), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H, $\text{H}_{\text{b-5}}$), 4.07-3.91 (m, 2H, H-1), 3.06-2.92 (m, 1H, $\text{H}_{\text{a-2}}$), 2.90-2.76 (m, 1H, $\text{H}_{\text{b-2}}$), 2.44-2.33 (m, 2H, H-9), 1.81 (s, 3H, C4-CH_3), 1.75-1.71 (m, 1H, H-6), 1.65-1.54 (m, 2H, H-7), 1.25 (d, J = 2.7 Hz, 1.5H, C6-CH_3), 1.22 (d, J = 2.70 Hz, 1.5 H, C6-CH_3), 1.12 -1.04 (m, 24H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ + C8-CH_3), 1.01 (m, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.7 (1C, C-3), 149.4 (1CH, C-5), 135.7 (4CH, C_{ar}), 135.4 (0.5C, C-4), 135.1 (0.5C, C-4), 133.8 (2C, C_{ar}), 129.8 (4CH, C_{ar}), 104.7 (1C, C-11), 84.4 (1C, C-10), 72.1 (0.5C, C-8), 72.0 (0.5C, C-8), 60.7 (1CH₂, C-1), 49.0 (0.5CH₂, C-7), 47.9 (0.5CH₂, C-7), 40.2 (1CH₂, C-2), 34.7 (1CH₂, C-9), 30.1 (0.5CH, C-6), 30.0 (0.5CH, C-6), 27.0 (1CH₃, C8-CH_3), 27.0 (3CH₃, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 21.7 (1CH₃, CH_3 -6), 19.3 (1C, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 18.8 (6CH₃, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 11.4 (3CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 11.3 (1CH₃, C4-CH_3).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 656$.

2-Bromoprop-2-en-1-ol **363**



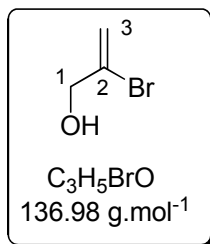
Bromine (10.4 mL, 0.2 mol, 1 equiv.) was slowly added to a solution of acrolein (13.2 mL, 0.2 mol, 1 equiv.) in DCM (300 mL) at -78°C and the mixture was stirred for 30 min. Triethylamine (27.8 mL, 0.2 mol, 1 equiv.) was added dropwise and the mixture was allowed to warm to 0°C over 2 h. H_2O (120 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (50 mL) and the combined organic layers were washed with a brine/aqueous HCl 1M 9:1 mixture (200 mL), dried over MgSO_4 , filtered and carefully concentrated under reduced pressure (300 mbar at 25°C) to give the crude aldehyde as a yellow oil. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁵

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.26 (s, 1H, H-1), 6.91 (d, J = 2.25 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a-3}}$), 6.89 (d, J = 2.22 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b-3}}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 187.5 (1CH, C-1), 136.8 (1CH₂, C-3), 132.2 (1C, C-2).

¹⁵ Barlow, A. J.; Compton, B. J.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2470.

Experimental Part



To a solution of lithium aluminium hydride (LiAlH_4 , 7.6 g, 0.196 mol, 0.75 equiv.) in diethyl ether (280 mL) was added portionwise trichloroaluminium (9.12 g, 0.068 mol, 0.26 equiv.) at 0°C . The mixture was stirred for 10 min at 0°C and cooled to -78°C . A solution of crude aldehyde (0.2 mol, 1 equiv.) in diethyl ether (40 mL) was slowly added then stirred for 1 h at 0°C . It was finally quenched by addition of water (12 mL) and NaOH 3M (12 mL) and filtered through a pad of Celite® (diethyl ether washes). The aqueous layer was extracted, and the combined organic layers were dried over MgSO_4 filtered and concentrated under reduced pressure (150 mbar at 25°C) to give the crude alcohol **363** (16.5 g, 60% over 2 steps, colourless oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶

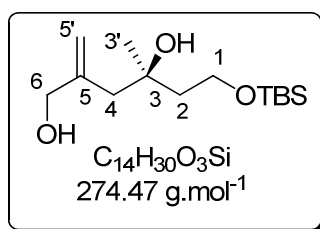
R_f (pentane/diethyl ether, 3:1) = 0.76.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_a -3), 5.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_b -3), 4.22 (s, 2H, H-1), 1.94 (br, 1H, OH)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 132.5 (1C, C-2), 116.4 (1 CH_2 , C-3), 67.7 (1 CH_2 , C-1).

IR ν (cm^{-1}): 3351, 1642, 1031.

(*R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-2-methylenehexane-1,4-diol **364**



t-BuLi (1.6 M in hexane, 34 mL, 0.0578 mol, 16 equiv.) was added over 30 min to a solution of alcohol **363** (3 g, 0.0219 mol, 6 equiv.) in diethyl ether (30 mL) at -78°C . The mixture was stirred for 4 h at 0°C , cooled to -40°C and added *via* cannula to a solution of copper cyanide (988 mg, 0.011 mol, 3 equiv.) in diethyl ether (15 mL). The reaction mixture was stirred for 10 min at -20°C and 2 h at 0°C . At -40°C , a solution of epoxide (*S*)-**223** (790 mg, 0.0036 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether (7 mL)

¹⁶ Al Dulayymi, A. R.; Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; Gerrard, M. E.; Koza, G.; Harkins, S. D.; Roberts, E. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3409.

Experimental Part

was slowly added, and the mixture was stirred for 1 h at 0°C then warmed to room temperature overnight. It was quenched by addition of a saturated aqueous $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ 2:1 mixture and extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (pentane/diethyl ether 60:40) (780 mg, 78%, oil).

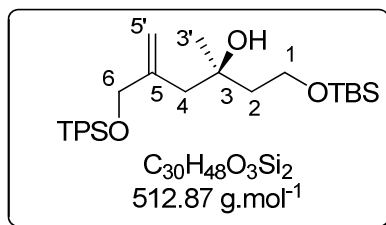
R_f (pentane/diethyl ether, 50:50) = 0.19.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-5}'$), 4.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-5}'$), 4.09 (s, 2H, H-6), 3.96 (m, 2H, H-1), 2.39 (d, J = 13.8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-4}$), 2.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-4}$), 1.89 (ddd, J = 14.7, 9.6, 4.8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-2}$), 1.54 (ddd, J = 14.7, 4.8, 3.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-2}$), 1.26 (s, 3H, $\text{H}_{\text{3}}\text{'}$), 0.89 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145.6 (1 CH_2 , C-5'), 116.1 (1C, C-5), 72.9 (1C, C-3), 67.1 (1 CH_2 , C-6), 60.7 (1 CH_2 , C-1), 48.2 (1 CH_2 , C-4), 41.1 (1 CH_2 , C-2), 26.1 (1 CH_3 , C-3'), 25.7 (3 CH_3 , $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 17.9 (1C, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 5.75 (2 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR ν (cm^{-1}): 3352, 2933, 2349, 1429, 1053, 1015.

(*R*)-2,2,3,3,7,13,13-Heptamethyl-9-methylene-12,12-diphenyl-4,11-dioxo-3,12-disilatetradecan-7-ol
365



A solution of diol **364** (204 mg, 0.75 mmol, 1 equiv.), imidazole (75 mg, 1.05 mmol, 1.4 equiv.) and *tert*-butyldiphenylsilylchloride (180 μL , 0.83 mmol, 1.1 equiv.) in DMF (1mL) were stirred for 1.5 h at room temperature. Water and diethyl ether were added and the organic phase was washed with water (2x). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, gradient from 95:5 to 90:10) afforded alcohol **365** (250 mg, 65%, oil).

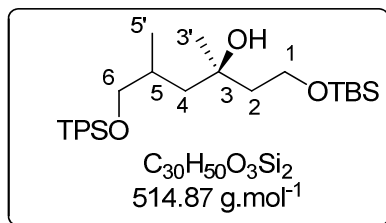
R_f (pentane/diethyl ether, 80:20) = 0.72.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.73-7.67 (m, 4H, H_{ar}), 7.42-7.33 (m, 6H, H_{ar}), 5.11(d, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-5}'$), 4.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-5}'$), 4.09 (s, 2H, H-6), 4.00 (ddd, J = 10.0, 9.7, 3.3 Hz, 1H, H-1), 3.95-3.89 (m, 1H, H-1), 2.40 (d, J = 13.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-4}$), 2.28 (d, J = 13.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-4}$), 1.91 (ddd, J = 14.42, 9.7, 4.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-2}$), 1.56 (ddd, J = 14.4, 4.4, 3.3 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-2}$), 1.26 (s, 3H, $\text{H}_{\text{3}}\text{'}$), 1.06 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 144.9 (1C, C-5), 135.9 (4CH, C_{ar}), 133.6 (2C, C_{ar}), 129.7 (2CH, C_{ar}), 127.8 (4CH, C_{ar}), 113.8 (1CH₂, C-5'), 72.2 (1C, C-3), 67.7 (1CH₂, C-6), 60.6 (1CH₂, C-1), 46.6 (1CH₂, C-4), 42.3 (1CH₂, C-2), 27.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 26.70 (1CH₃, C-3'), 26.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.4 (1C, Si-C(CH₃)₃), 18.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.4 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

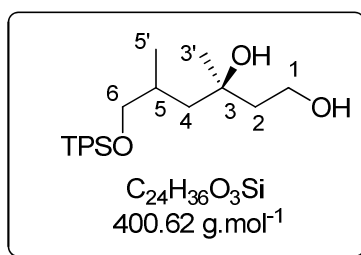
(7R)-2,2,3,3,7,9,13,13-Octamethyl-12,12-diphenyl-4,11-dioxo-3,12-disilatetradecan-7-ol **367**



Brown's catalyst (3.5 mg, 0.006 mmol, 0.1 equiv.) and diisopropylethylamine (DIPEA, 1 μL , 0.005 mmol, 0.01 equiv.) were added to a solution of compound **365** (30 mg, 0.058 mmol, 1 equiv.) in DCM (3 mL). The reaction mixture was purged three times with dihydrogen and stirred 24 h at room temperature under 40 bar of dihydrogen. It was then diluted with diethyl ether and filtered through a pad of Celite® (diethyl ether washes) and concentrated *in vacuo* to afford compound **367** (as a 7:3 mixture of diastereoisomers) and compound **369** (as a 1:1 mixture of diastereoisomers).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.74-7.63 (m, 4H, H_{ar}), 7.47-7.32 (m, 6H, H_{ar}), 3.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H-1), 3.52-3.39 (m, 2H, H-6), 1.98-1.84 (m, 1H, H_a -2), 1.80-1.49 (m, 3H, H_b -2 + H-4), 1.44-1.32 (m, 1H, H5), 1.19 (s, 0.6H, H-3'), 1.18 (s, 2.4H, H-3'), 1.07 (s, 1.8H, Si-C(CH₃)₃), 1.05 (s, 7.2H, Si-C(CH₃)₃), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 2.4H, H-5'), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 0.6H, H-5'), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

(3R)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3,5-dimethylhexane-1,3-diol **369**

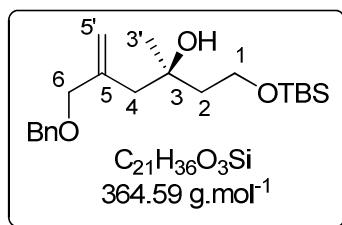


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.75-7.60 (m, 4H, H_{ar}), 7.50-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 4.02-3.95 (m, 0.5H, H_a -1), 3.93 (dt, J = 7.4, 3.6 Hz, 0.5H, H_a -1), 3.89-3.74 (m, 1H, H_b -1), 3.57 (dd, J = 7.3, 4.1 Hz, 0.5H, H_a -6), 3.53 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 0.5H, H_a -6), 3.43-3.32 (m, 1H, H_b -6), 3.21-2.93 (br, 1H, OH), 2.16-1.90 (m, 2H, H-4), 1.88-1.63 (m, 2H, H-2), 1.82-1.78 (m, 1H, H-5) 1.32 (s, 1.5H, H-3'), 1.28 (s, 1.5H, H-3'), 1.05 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H, H-5'), 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H, H-5').

Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.7 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 134.9 (2C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 129.7 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.86 (4CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 72.2 (1C, C-3), 70.7 (1CH₂, C-6), 60.1 (1CH₂, C-1), 46.6 (1CH₂, C-4), 41.6 (1CH₂, C-2), 29.9 (1CH, C-5), 27.4 (0.5CH₃, C-5'), 27.1 (0.5CH₃, C-5'), 27.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 26.0 (1CH₃, C-3') 19.4 (1C, Si-C(CH₃)₃).

(*R*)-5-(Benzyloxymethyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methylhex-5-en-3-ol **366**



Sodium hydride (60 % in mineral oil, 32 mg, 0.8 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of diol **364** (200 mg, 0.73 mmol, 1 equiv.) in THF (5mL) at 0°C. The mixture was stirred for 10 min and benzylbromide (95 μL , 0.8 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise before stirring overnight at room temperature. It was then quenched by addition of methanol (2 mL), concentrated under reduced pressure and diluted in a DCM/saturated aqueous NH_4Cl solution 1:1 mixture (30 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by column chromatography (pentane/diethyl ether, 80:20) (270 mg, 77%, oil).

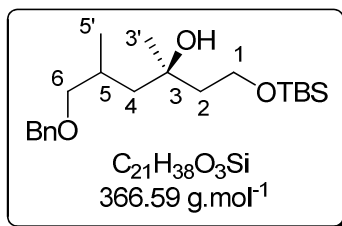
R_f (pentane/diethyl ether, 70:30) = 0.92.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37-7.32 (m, 5H_{ar.}), 5.24 (s, 1H, H_a-5'), 5.00 (s, 1H, H_b-5'), 4.53 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 4.07 (s, 2H, H-6), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-1), 2.35 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_a-4), 2.26 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_b-4), 1.84-1.73 (m, 1H, H_a-2), 1.65 (m, 1H, H_b-2) 1.20 (s, 3H, H-3'), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.8 (1C, C-5), 138.3 (1C, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 128.5 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.9 (2CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 127.7 (1CH, $\text{C}_{\text{ar.}}$), 116.5 (1CH₂, C-5'), 74.3 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 72.4 (1CH₂, C-6), 72.3 (1C, C-3), 60.6 (1CH₂, C-1), 46.9 (1CH₂, C-4), 42.6 (1CH₂, C-2), 27.0 (1CH₃, C-3'), 26.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.4 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

(3*R*)-6-(Benzyloxy)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethylhexan-3-ol **370**

Experimental Part

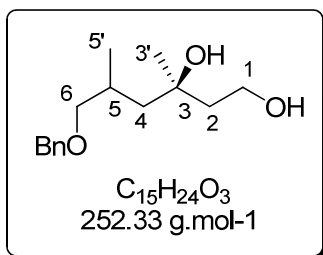


Brown's catalyst (4.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.), (S)-BINAP (6 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.) and diisopropylethylamine (DIPEA, 1 μL , 0.005 mmol, 0.01 equiv.) were added to a solution compound **366** (40 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL). The reaction mixture was purged three times with dihydrogen and stirred 24 h at room temperature under 40 bar of dihydrogen. It was then diluted with diethyl ether and filtered through a pad of Celite[®] (diethyl ether washes) and concentrated *in vacuo* to afford compound **370** as a 1:1 mixture of diastereoisomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.32 (m, 5H_{ar}), 4.51 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.86 (dd, $J = 11.5$, 5.6 Hz, 2H, H-6), 3.36-3.27 (m, 2H, H-1), 2.12-1.96 (m, 1H, H-5), 1.84-1.53 (m, 3H, H-2 + H_a-4), 1.41 (dd, $J = 14.5$, 5.3 Hz, 1H, H_b-4), 1.21 (s, 1.5H, H-3'), 1.20 (s, 1.5H, H-3'), 1.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1.5H, H-5'), 0.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-5'), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.3 (1C, C_{ar}), 132.2 (1CH, C_{ar}), 128.7 (2CH, C_{ar} Bn), 127.7 (2CH, C_{ar}), 74.3 (1C, O-CH₂-Ar), 73.1 (1CH₂, C-6), 72.3 (1C, C-3), 60.7 (1CH₂, C-1), 47.1 (1CH₂, C-4), 42.39 (1CH₂, C-2), 29.60 (1CH, C-5), 27.6 (1CH₃, C-3'), 26.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.6 (1CH₃, C-5'), 18.2 (1C, Si-CH(CH₃)₃), -3.5 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

(3R)-6-(Benzyloxy)-3,5-dimethylhexane-1,3-diol **371**



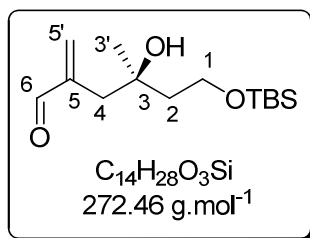
A solution of Crabtree's catalyst (2.1 mg, 2.6 μmol , 0.05 equiv.) in a THF/DCM 20:1 mixture (400 μL) was added to compound **366** (19 mg, 0.052 mmol, 1 equiv.). The mixture was purged three times with dihydrogen and stirred for 30 min. Then a second solution of Crabtree's catalyst (2.1 mg, 2.6 μmol , 0.05 equiv.) in a THF/DCM 20:1 mixture (400 μL) was added and the mixture was purged three times with dihydrogen and stirred for 2 h. It was diluted in DCM and filtered through a pad of Celite[®] (DCM washes) and concentrated *in vacuo* to afford compound **371** as a 1:1 mixture of diastereoisomers.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44-7.28 (m, 5H, H_{ar}), 4.54 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 4.02-3.68 (m, 2H, H-1), 3.53-3.36 (m, 1H, H_a-6), 3.23 (dd, $J = 9.1$, 6.4 Hz, 0.5H, H_b-6), 3.20 (dd, $J = 9.1$, 6.1 Hz,

Experimental Part

0.5H, H_b-6), 2.18-2.14 (m, 1H, H-5), 2.05-1.91 (m, 1H, H-2 or H-4), 1.77-1.58 (m, 1H, H-2 or H-4), 1.56-1.44 (m, 2H, H-2 or H-4), 1.25 (s, 1.5H, H-3'), 1.24 (s, 1.5H, H-3'), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H, H-5'), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H, H-5').

(*R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-4-methyl-2-methylenehexanal **377**



A solution of alcohol **364** (100 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.), and Dess-Martin periodinane (DMP, 310 mg, 0.74 mmol, 2 equiv.) in DCM (4.5 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was then diluted in pentane and filtered through a pad of Celite[®] (pentane washes). The crude material was purified by flash chromatography (pentane/diethyl ether 60:40) (93 mg, 94%, colourless oil).

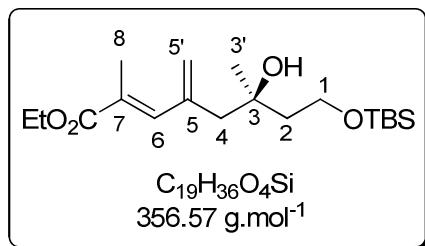
R_f (pentane/diethyl ether, 60:40) = 0.21.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.55 (s, 1H, H-6), 6.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H_a-5'), 6.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H_b-5'), 3.90 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H, H-1), 2.51 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H_a-4), 2.45 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H_b-4), 1.76-1.56 (m, 2H, H-2), 1.13 (s, 3H, H-3'), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195.5 (1CH, C-6), 146.4 (1C, C-5), 138.72 (1CH₂, C-5'), 72.41 (1C, C-3), 60.6 (1CH₂, C-1), 41.8 (1CH₂, C-4), 39.2 (1CH₂, C-2), 26.6 (1CH₃, C-3'), 26.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.5 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

IR ν (cm⁻¹): 3406, 2954, 2928, 2856, 2360, 2327, 1744, 1253, 1092, 1004, 836, 775.

(*R,E*)-Ethyl 8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-2,6-dimethyl-4-methyleneoct-2-enoate **378**



A solution of aldehyde **377** (27 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.8 mL) was added to a stirred solution of ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propionate (37 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred under reflux overnight and cooled to room

Experimental Part

temperature. Hexane (2 mL) was added and the mixture was filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether 90:10) afforded diene **378** (28 mg, 80%, oil).

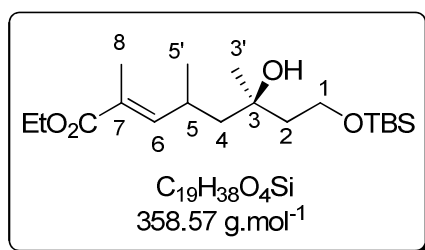
R_f (pentane/diethyl ether, 70:30) = 0.67.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.15 (s, 1H, H-6), 5.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_a -5'), 5.16 (d, J = 1.8 Hz, H_b -5'), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H, O- CH_2CH_3), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H-1), 3.83 (s, 1H, OH), 2.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H_a -4), 2.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H_a -4), 1.99 (s, 3H, H-8), 1.79-1.53 (m, 2H, H-2), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H, O- CH_2CH_3), 1.17 (s, 3H, H-3'), 0.88 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, Si(CH_3)₂).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.7 (1C, CO), 141.6 (1C, C-5), 127.6 (1C, C-7), 121.0 (1CH, C-6), 112.6 (1CH₂, C-5'), 72.9 (1C, C-3), 60.8 (1CH₂, O- CH_2CH_3), 60.7 (1CH₂, C-1), 49.9 (1CH₂, C-4), 41.4 (1CH₂, C-2), 26.9 (1CH₃, C-3'), 25.9 (3CH₃, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 (1C, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.4 (1CH₃, O- CH_2CH_3), 14.3 (1CH₃, C-8), -5.3 (2CH₃, Si(CH_3)₂).

MS (ES): [MNa^+] = 379.

(6*R,E*)-Ethyl 8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-2,4,6-trimethyloct-2-enoate **379**



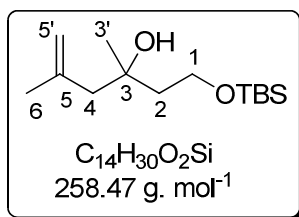
To a solution of dienyl ester **378** (12 mg, 0.034 mmol, 1 equiv.) in ethyl acetate (0.5 mL) was added Palladium on charcoal (1.2 mg). The mixture was purged three times with dihydrogen and stirred 2 h. It was then filtered through a pad of celite® (ethyl acetate washes) and concentrated *in vacuo* to afford alkene **379** as a 1:1 mixture of diastereoisomers (9 mg, 74 %, yellow oil).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.65 (d, J = 6.5 Hz, 0.5H, H-6), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H, H-6), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H, O- CH_2CH_3), 3.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H-1), 3.41 (br, 0.5H, OH), 2.75 (s, 0.5H, OH), 2.30-2.15 (m, 1H, H-5), 1.85 (s, 3H, H-8), 1.72-1.49 (m, 2H, H-2), 1.31-1.19 (m, 5H, H-4+ O- CH_2CH_3), 1.17 (s, 3H, H-3'), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 1.5H, H-5') 1.00 (d, J = 5.7 Hz, 1.5H, H-5'), 0.88 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, Si(CH_3)₂).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.5 (1C, CO), 131.4 (1C, C-6), 127.0 (1C, C-7), 69.7 (1C, C-3), 60.9 (1CH₂, O- CH_2CH_3), 57.5 (1CH₂, C-1), 52.0 (1CH₂, C-4), 42.3 (1CH₂, C-2), 28.9 (0.5CH, C-5), 28.5 (0.5CH, C-5), 27.08 (1CH₃, C-3'), 25.9 (3CH₃, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.8 (1CH₂, C-5'), 18.17 (1C, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.29 (1CH₃, O- CH_2CH_3), 13.87 (1CH₃, C8), -5.31 (2CH₃, Si(CH_3)₂).

Experimental Part

1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethylhex-5-en-3-ol **360**



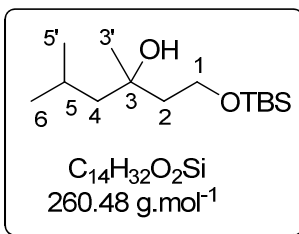
t-BuLi (1.7 M in hexane, 15.3 mL, 0.026 mol, 9 equiv.) was added over 30 min to a solution of 2-bromopropene (1.5 mL, 0.017 mol, 6 equiv.) in diethyl ether (22.5 mL) at -78°C. The mixture was stirred for 4 h at 0°C, cooled to -40°C and added *via* cannula to a solution of copper cyanide (dried 1 h under vacuum, 759 mg, 0.0085 mol, 3 equiv.) in diethyl ether (11.5 mL). The reaction mixture was stirred for 10 min at -20°C and for 2 h at 0°C. At -40°C, a solution of epoxide **223** (609 mg, 0.0028 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether (6 mL) was slowly added, and the mixture was stirred for 1 h at 0°C then warmed to room temperature overnight. It was quenched by addition of a saturated aqueous NH₄Cl/NH₄OH 1:1 mixture and extracted three times with diethyl ether. The organic layer was washed with a saturated aqueous NH₄Cl solution, then brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (pentane/diethyl ether 90:10) (588 mg, 82%).

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.73.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_a-5'), 4.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_b-5'), 3.90 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-1), 2.25 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H_a-4), 2.22 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H_b-4), 1.83 (s, 3H, H-6), 1.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-2), 1.20 (s, 3H, H-3'), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142.7 (1C, C-5), 114.7 (1CH₂, C-5'), 72.6 (1C, C-3), 71.1 (1CH₂, C-1), 46.2 (1CH₂, C-4), 38.4 (1CH₂, C-2), 27.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 24.7 (1C, C-3'), 23.9 (1CH₃, C-6), 19.5 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.2 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethylhexan-3-ol **361**



Wilkinson's catalyst (19 mg, 0.02 mmol, 0.01 equiv.) and diisopropylethylamine (DIPEA, 4 μL, 0.02 mmol, 0.01 equiv.) were added to a solution compound **360** (40 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.) in toluene (3 mL). The reaction mixture was purged three times with dihydrogen and stirred 24 h at room

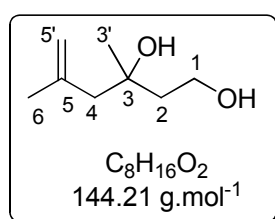
Experimental Part

temperature. It was then diluted with diethyl ether and filtered through a pad of Celite® (diethyl ether washes) and concentrated *in vacuo* to afford compound **361** (32 mg, 76 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-1), 1.80 (dt, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H, H-2), 1.65-1.58 (m, 1H, H-5), 1.44 (dd, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 1H, H_a-4), 1.40 (dd, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 1H, H_b-4), 1.18 (s, 3H, H-3'), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-5'), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-6), 0.90 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

3,3,9,9-Tetraethyl-5-methyl-5-(2-methylallyl)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane **372**

3,5-dimethylhex-5-ene-1,3-diol :



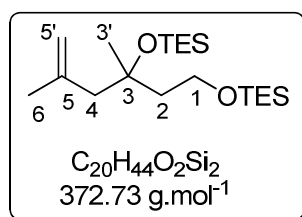
A mixture of alcohol **360** (566 mg, 2.18 mmol, 1 equiv.), Amberlyst® 15 (71 mg) and methanol (10 mL) was stirred for 1 h at room temperature, then filtered through a pad of Celite® (DCM washes) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (pentane/diethyl ether 20:80) (290 mg, 93%).

R_f (Pentane/diethyl ether, 30:70) = 0.20.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_a-5'), 4.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_b-5'), 3.85 (m, 2H, H-1), 3.79 (s, 1H, OH), 3.10 (s, 1H, OH), 2.27 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H_a-4), 2.16 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H_b-4), 1.84-1.73 (m, 4H, H₆ + H_a-2), 1.63 (ddd, *J* = 14.7, 5.7, 4.5 Hz, 1H, H_b-2), 1.22 (s, 3H, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142.4 (1C, C-5), 115.0 (1CH₂, C-5'), 73.4 (1C, C-3), 59.6 (1CH₂, C-1), 50.1 (1CH₂, C-2), 42.0 (1CH₂, C-4), 26.9 (1CH₃, C-3'), 24.9 (1CH₃, C-6).

3,3,9,9-Tetraethyl-5-methyl-5-(2-methylallyl)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane **372**:



2,6-lutidine (2.1 mL, 17.2 mmol, 8 equiv.) and triethylsilyltrifluoromethanesulfonate (1.3 mL, 5.8 mmol, 2.6 equiv.) were successively added to a solution of diol (286 mg, 2.15 mmol, 1 equiv.) in

Experimental Part

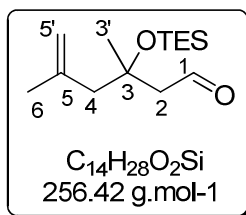
DCM (29 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (15 mL). The aqueous layer was extracted three times with DCM and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (pentane/diethyl ether, gradient from 98:2 to 90:10) afforded **372** (588 mg, 72%, colourless oil).

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.91.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_a-5'), 4.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_b-5'), 3.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-1), 2.17 (s, 2H, H-4), 1.79 (s, 3H, H-6), 1.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-2), 1.24 (s, 3H, H-3'), 0.94 (m, 18H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.57 (m, 12H, Si(CH₂-CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 143.2 (1C, C-5), 114.3 (1CH₂, C-5'), 75.0 (1C, C-3), 59.5 (1CH₂, C-1), 50.8 (1CH₂, C-4), 45.2 (1CH₂, C-2), 28.3 (1CH₃, C-3'), 24.6 (1CH₃, C-6), 7.16 (6CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 4.40 (6CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃).

3,5-Dimethyl-3-(triethylsilyloxy)hex-5-enal **373**



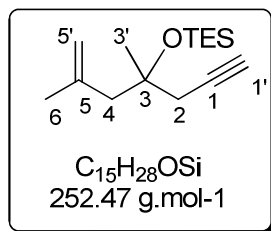
Following the general procedure A for the oxidation of the disilylether, compound **373** was isolated (100 mg, 71%, yellow oil).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.86 (t, J = 2.8 Hz, 1H, H-1), 4.89 (d, J = 2.4 Hz, H_a-5'), 4.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_b-5'), 2.51 (dd, J = 7.3, 2.8 Hz, 2H, H-2), 2.35 (d, J = 13.5 Hz, 1H, H_a-4), 2.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H, H_b-4), 1.81 (s, 3H, H-6), 1.37 (s, 3H, H-3'), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.62 (t, J = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 185.4 (1CH, C-1), 146.5 (1C, C-5), 115.8 (1CH₂, C-5'), 75.0 (1CH₂, C-3), 55.2 (1CH₂, C-2), 51.5 (1CH₂, C-4), 29.1 (1CH₃, C-3'), 24.7 (1CH₃, C-6), 7.2 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.96 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃).

(2,4-Dimethylhept-1-en-6-yn-4-yloxy)trimethylsilane **374**

Experimental Part

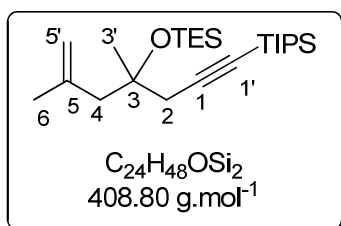


n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.29 mL, 0.46 mmol, 1.3 equiv.) was added slowly to a solution of trimethylsilyldiazomethane (230 μL , 0.46 mmol, 1.3 equiv.) in THF (5 mL) at -78°C . The reaction mixture was stirred for 45 min and aldehyde **373** (100 mg, 0.35 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) was added. The mixture was stirred for 2 h at -78°C and for 2 h at room temperature. It was quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) afforded compound **374** (33 mg, 33%, yellow oil).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-5}'$), 4.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-5}'$), 2.45 (dd, $J = 16.3, 2.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-2}$), 2.36 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-4}$), 2.31 (dd, $J = 16.3, 2.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-2}$), 2.26 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-4}$), 2.00 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, $\text{H}\text{-1}'$), 1.82 (s, 3H, $\text{H}\text{-6}$), 1.34 (s, 3H, $\text{H}\text{-3}'$), 0.95 (t, $J = 7.94$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.60 (q, $J = 7.94$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 143.1 (1C, C-5), 114.6 (1CH₂, C5'), 82.3 (1C, C-1), 75.47 (1CH, C-1'), 70.4 (1C, C3), 49.4 (1CH₂, C2), 32.7 (1CH₂, C4), 27.8 (1CH₃, C3'), 24.8 (1CH₃, C6), 7.22 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 6.88 (3CH₂, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

2,4-Dimethyl-7-(triisopropylsilyl)hept-1-en-6-yn-4-ol **375**



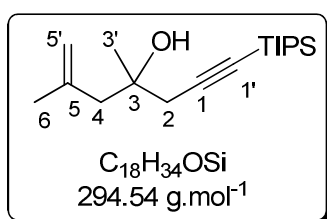
n-BuLi (1.6 M in hexane, 73 μL , 0.117 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added to a stirred solution of alkyne **374** (30 mg, 0.106 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) at -78°C . The reaction mixture was stirred for 30 min at -20°C and then cooled to -78°C . Triisopropylsilylchloride (27 mL, 0.127 mmol, 1.2 equiv.) and dimethylaminopyridine (DMAP, 0.12 mg, 0.001 mmol, 0.01 equiv.) were added. The reaction medium was allowed to warm to room temperature and stirred for 48 h. It was quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/diethyl ether, 95:5) afforded protected alkyne (44 mg, 96%, yellow oil).

Experimental Part

R_f (100 % pentane) = 0.67.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-5}'$), 4.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-5}'$), 2.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-4}$), 2.41 (d, J = 13.2 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-2}$), 2.36 (d, J = 16.1 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-4}$), 2.29 (d, J = 13.2 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-2}$), 1.82 (s, 3H, H-6), 1.35 (s, 3H, H-3'), 1.08 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.60 (q, J = 7.9 Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 143.4 (1C, C-5), 114.4 (1CH₂, C-5'), 106.6 (1C, C-1) 82.6 (1C, C-1'), 75.9 (1C, C-3), 49.1 (1CH₂, C-2), 34.2 (1CH₂, C-4), 27.9 (1CH₃, C-3'), 24.9 (1CH₃, C-6), 18.8 (6CH₃, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 11.5 (3CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 7.2 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 6.0 (3CH₂, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).



Camphorsulfonic acid (CSA, 20 mg, 0.09 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of protected alkyne (40 mg, 0.09 mmol, 1 equiv.) in 3:1 THF/MeOH a mixture (1 mL) at room temperature. After 3 h of stirring, a 1:1 water/brine mixture (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted with diethyl ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded alcohol **375** (21 mg, 81%).

R_f (100 % pentane) = 0.22.

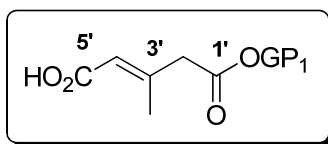
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-5}'$), 4.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-5}'$), 2.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-4}$), 2.40 (d, J = 16.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-4}$), 2.38 (d, J = 13.3 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}}\text{-2}$), 2.29 (d, J = 13.3 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}}\text{-2}$), 2.01 (br, 1H, OH), 1.86 (s, 3H, H-6), 1.31 (s, 3H, H-3'), 1.08 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.07 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 143.6 (1C, C-5), 115.3 (1CH₂, C-5'), 105.2 (1C, C-1) 84.1 (1C, C-1'), 72.0 (1C, C-3), 48.3 (1CH₂, C-2), 34.3 (1CH₂, C-4), 27.0 (1CH₃, C-3'), 24.8 (1CH₃, C-6), 18.8 (6CH₃, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 11.4 (3CH, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 317$.

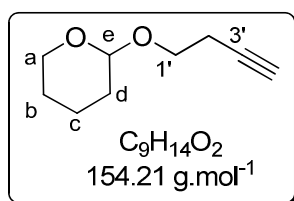
Experimental Part

Part C1'-C5'



Methyl 5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-ynoate **387**

2-(but-3-ynyloxy)tetrahydro-2H-pyran:



3,4-Dihydro-2H-pyran (4.7 mL, 50 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to a solution of 3-butyne-1-ol (3.9 mL, 50 mmol, 1 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.1 g, 0.5 mmol, 0.01 equiv.) in DCM (90 mL) at 0°C. The solution was allowed to warm to room temperature then stirred for 1 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (80 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded tetrahydropyranyl ether (5.57 g, 72%, pale yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.75.

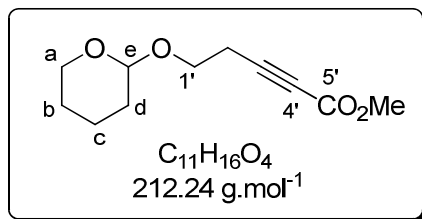
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.65 (m, 1H, H-e), 3.85 (m, 2H, H_a-a + H_a-1'), 3.58 (m, 2H, H_b-a + H_b-1'), 2.49 (td, J = 7.1, 2.5 Hz, 2H, H-2'), 1.98 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H-4'), 1.90-1.50 (m, 6H, H-b + H-c + H-d).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 98.9 (1CH, C-e), 81.6 (1C, C-3'), 69.4 (1CH, C-4'), 65.7 (1CH₂, C-a), 62.4 (1CH₂, C-1'), 30.7 (1CH₂, C-2'), 25.6 (1CH₂, C-d), 20.1 (1CH₂, C-b), 19.6 (1CH₂, C-c).

Methyl 5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-ynoate **387**:

¹⁷ Blaszykowski, C.; Harrak, Y.; Goncalves, M. H.; Cloarec, J. M.; Dhimane, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3771.

Experimental Part



n-BuLi (1.6 M in hexane, 22.60 mL, 36.1 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to a solution of tetrahydropyranyl ether (5.57 g, 36.1 mmol, 1 equiv.) in THF (90 mL) at -78°C and the reaction mixture was stirred for 1 h. Methylchloroformate (2.79 mL, 36.1 mmol, 1 equiv.) was then added and the mixture was stirred for 2.5 h at -78°C. After addition of methanol (30 mL), the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and brine (80 mL) was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated on reduced pressure. The crude material was purified on silica gel (pentane/diethyl ether, 80:20) to afford compound **387** (7.10g, 93%, yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷

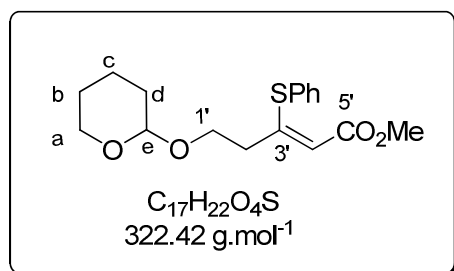
R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.26.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.65 (m, 1H, 1H-e), 3.88 (m, 2H, H_a-a + H_a-1'), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.57 (m, 2H, H_b-a + H_b-1'), 2.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-2'), 1.90-1.50 (m, 6H, H-b, H-c + H-d).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.2 (1C, C-5'), 98.9 (1CH, C-e), 86.8 (1C, C-3'), 73.6 (1C, C-4'), 64.5 (1CH₂, C-a), 62.3 (1CH₂, C-1'), 52.7 (1CH₃, COOCH₃), 30.6 (1CH₂, C-d), 25.5 (1CH₂, C-2'), 20.4 (1CH₂, C-b), 19.4 (1CH₂, C-c).

IR ν (cm⁻¹): 2949, 2874, 2242, 1715, 1435, 1258, 1080, 1034.

(*Z*)-Methyl 3-(phenylthio)-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate **388**



Sodium metal (0.85 g, 37.0 mmol, 1.1 equiv.) cut into small pieces was added to a magnetically stirred solution of thiophenol (3.9 mL, 37.0 mmol, 1.1 equiv.) in methanol (130 mL) at 0 °C. After addition, the reaction was stirred for 1 h then a solution of **387** (7.2 g, 33.9 mmol, 1.0 equiv.) in methanol (30 mL) was added by cannula. After 1.5 h, the reaction was quenched with 1M NaOH and diluted with diethyl ether. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined

Experimental Part

organic layers were washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution then brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. Purification was achieved by flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether, gradient from 90:10 to 70:30) to afford **388** (8.4 g, 77%, sticky yellow oil).

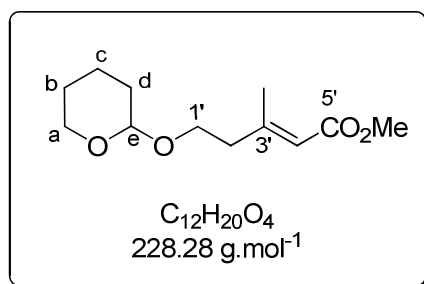
R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.20.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55 (m, 2H, H_{ar}), 7.39 (m, 3H, H_{ar}), 5.95 (s, 1H, H-4'), 4.41 (m, 1H, H-e), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 3.67 (m, 2H, $\text{H}_{\text{a-a}} + \text{H}_{\text{a-1'}}$), 3.40 (m, 2H, $\text{H}_{\text{b-a}} + \text{H}_{\text{b-1'}}$), 2.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2'), 1.80-1.40 (m, 6H, H-b + H-c + H-d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.5 (1C, C-5'), 158.3 (1C, C-3'), 135.9 (1CH, C_{ar}), 135.5 (1C, S C_{ar}), 130.6 (1CH, C_{ar}), 129.8 (1CH, C_{ar}), 129.4 (1CH, C_{ar}), 129.2 (1CH, C_{ar}), 112.7 (1CH, C-4'), 98.6 (1CH, C-e), 65.7 (1CH₂, C-a), 62.1 (1CH₂, C-1'), 51.2 (1CH₃, COOCH_3), 36.7 (1CH₂, C2'), 30.5 (1CH₂, C-d), 25.4 (1CH₂, C-b), 19.3 (1CH₂, C-c).

IR ν (cm^{-1}): 3061, 1700, 1581.

(*E*)-Methyl 3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate **389**



Methyl magnesium bromide (3.0 M solution in diethyl ether, 7.8 mL, 23.3 mmol, 5.0 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.9 g, 9.3 mmol, 2.0 equiv.) in THF (42 mL) at -78°C . After 2 h, a solution of compound **388** (1.50 g, 4.65 mmol, 1.0 equiv.) in THF (18 mL) was added by cannula. After 4 h, the reaction was diluted with diethyl ether (30 mL) and carefully neutralised with methanol (30 mL) at -78°C . Copper salts were precipitated at room temperature by addition of a 2:1 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ solution (30 mL). After 15 min of vigorous stirring, the mixture was filtered through a pad of Celite® (diethyl ether washes). The resulting aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 80:20) afforded **389** (1.00 g, 89%, colourless oil).

R_f (pentane/diethyl ether, 80:20) = 0.44.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.73 (s, 1H, H-4'), 4.59 (m, 1H, H-e), 3.85 (m, 2H, $\text{H}_{\text{a-a}} + \text{H}_{\text{a-1'}}$), 3.69 (s, 3H, COOCH_3), 3.52 (m, 2H, $\text{H}_{\text{b-a}} + \text{H}_{\text{b-1'}}$), 2.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2'), 2.21 (s, 3H, C3'- CH_3), 1.90-1.50 (m, 6H, Hb, Hc + Hd).

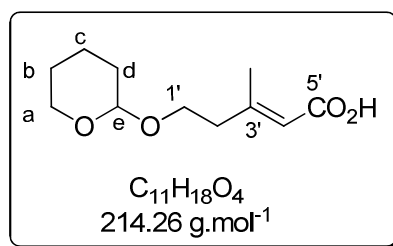
Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.7 (1C, C-5'), 157.0 (1C, C-3'), 116.4 (1CH, C-4'), 98.5 (1CH, C-e), 64.9 (1CH₂, C-a), 61.9 (1CH₂, C-1'), 50.5 (1CH₃, COOCH₃), 40.6 (1CH₂, C-2'), 30.4 (1CH₂, C-d), 25.3 (1CH₂, C-b), 19.3 (1CH₂, C-c), 18.8 (1CH₃, C3'-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 2947, 1720, 1652, 1436, 1152, 737.

(E)-2-(Trimethylsilyl)ethyl 3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate **390**

(E)-3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoic acid:



Lithium hydroxide (168 mg, 7.02 mmol, 5 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of methyl ester **389** (228 mg, 1 mmol, 1.0 equiv.) in a THF/water 1:2 solution (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h and an aqueous 1 M potassium dihydrogenophosphate solution was added until pH = 5. The aqueous layer was extracted with DCM (8 x 8 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. Purification on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 60:30) afforded carboxylic acid (216 mg, 72%, colourless oil).

R_f (pentane/diethyl ether, 70:30) = 0.22.

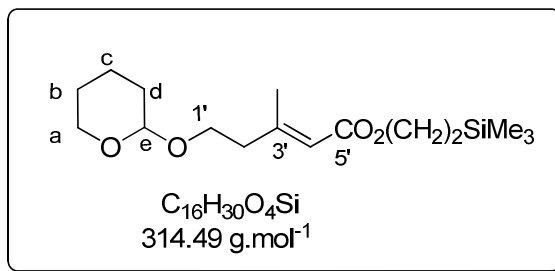
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.77 (s, 1H, H-4'), 4.59 (t, J = 3.0 Hz, 1H, H-e), 3.92 -3.78 (m, 2H, H_a-a + H_a-1'), 3.58-3.48 (m, 2H, H_b-a + H_b-1'), 2.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-2'), 2.20 (s, 3H, C3'-CH₃), 1.81-1.50 (m, 6H, H-b + H-c + H-d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.6 (1C, C-5'), 160.2 (1C, C-3'), 116.6 (1CH, C-4'), 98.9 (1CH, C-e), 65.2 (1CH₂, C-a), 62.4 (1CH₂, C-1'), 41.2 (1CH₂, C-2'), 30.7 (1CH₂, C-d), 25.5 (1CH₂, C-b), 19.5 (1CH₂, C-c), 19.4 (1CH₃, C3'-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3419, 2924, 2360, 1695, 1646, 1033.

(E)-2-(Trimethylsilyl)ethyl 3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate **390:**

Experimental Part



Diisopropylazodicarboxylate (DIAD, 380 μL , 1.93 mmol, 2 equiv.) was added dropwise to a magnetically stirred solution of carboxylic acid (206 mg, 0.96 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylethanol (177 μL , 1.23 mmol, 1 equiv.) and triphenylphosphine (507 mg, 1.93 mmol, 2 equiv.) in THF (5.4 mL) at 0°C . The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated in vacuo. The crude was diluted in diethyl ether (15 mL) and the white precipitate was filtered through a pad of Celite® (diethyl ether washes). The same procedure was repeated three times. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 60:40) afforded ester **390** (230 mg, 76%, colourless oil).

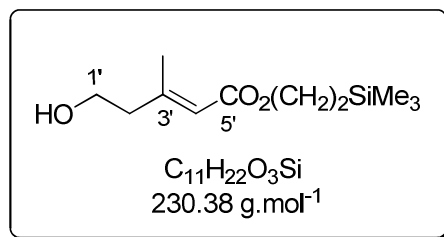
R_f (pentane/diethyl ether, 70:30) = 0.74.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.70 (s, 1H, H-4'), 4.59 (s, 1H, H-e), 4.18 (t, J = 8.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.89-3.83 (m, 2H, $\text{H}_a\text{-1}' + \text{H-a}$), 3.54-3.49 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-1}' + \text{H}_b\text{-a}$), 2.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-2'), 2.20 (s, 3H, $\text{C3}'\text{-CH}_3$), 1.96-1.42 (m, 6H, H-b, H-c + H-d), 1.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.8 (1C, C-5'), 156.6 (1C, C-3'), 117.1 (1CH, C-4'), 98.7 (1CH, C-e), 65.2 (1CH₂, C-a), 62.2 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 61.6 (1CH₂, C-1'), 40.8 (1CH₂, C-2'), 30.6 (1CH₂, C-d), 25.4 (1CH₂, C-b), 19.4 (1CH₂, C-c), 19.0 (1CH₃, $\text{C3}'\text{-CH}_3$), 17.3 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -1.5 (3CH₃, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR ν (cm^{-1}): 2950, 1715, 1650, 1250, 1147, 1035, 861, 838.

(*E*)-2-(Trimethylsilyl)ethyl 5-hydroxy-3-methylpent-2-enoate **391**



para-Toluenesulfonic acid monohydrate (25 mg, 0.13 mmol, 0.2 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of ether **390** (204 mg, 0.65 mmol, 1 equiv.) in methanol (8.3 mL). The solution was stirred for 3 h and a saturated aqueous NaHCO_3 solution was added (5mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL) and the combined organic layers was washed with

Experimental Part

brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified on silica gel (pentane/diethyl ether, 60:40) to afford alcohol **391** (97 mg, 65%, colourless liquid).

R_f (pentane/diethyl ether, 70:30) = 0.21.

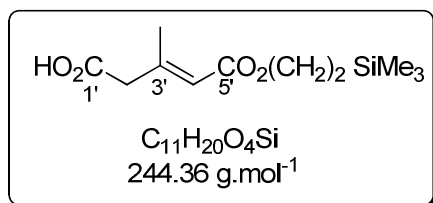
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.69 (s, 1H, H-4'), 4.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-1'), 2.37 (t, J = 6.4 Hz, H, 2H-2'), 2.16 (s, 3H, C3'- CH_3), 1.85 (br s, 1H, OH), 0.98 (t, 2H, J = 8.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.02 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.7 (1C, C-5'), 155.8 (1C, C-3'), 117.8 (1CH, C-4'), 61.8 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 60.1 (CH₂, C1'), 43.7 (1CH₂, C-2'), 18.7 (1CH₃, C3'- CH_3), 17.3 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -1.5 (3CH₃, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3428, 2953, 2896, 2359, 1712, 1649, 1223, 1146, 1061, 861, 838.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 253$.

(*E*)-3-Methyl-5-oxo-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)pent-3-enoic acid **392**



A solution of chromium trioxide in sulphuric acid (3.33 M, 264 μL , 0.88 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise to a magnetically stirred solution of alcohol **391** (100 mg, 0.44 mmol, 1 equiv.) in acetone (4.4 mL) at 0°C and the solution was stirred 10 min. *Iso*-propanol (2, 2 mL) was added and the mixture was extracted with DCM (3x15 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford **392** (85 mg, 79%, colourless oil).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.77 (s, 1H, H-4'), 4.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.16 (s, 2H, H-2'), 2.23 (s, 3H, C3'- CH_3), 1.00 (t, J = 8.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.01 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (ppm) 173.7 (1C, C-1'), 166.3 (1C, C-5'), 150.0 (1C, C-3'), 120.4 (1CH, C-4'), 62.2 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 29.7 (1CH₂, C2'), 18.9 (1CH₃, C3'- CH_3), 17.3 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -1.5 (3CH₃, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR ν (cm^{-1}): 2954, 1720, 1250, 1224, 1147, 1047, 860, 838.

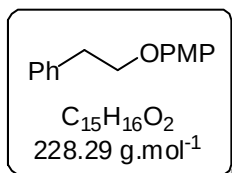
Experimental Part

Cleavage of para-Methoxyphenyl Ethers

Representative procedure B : preparation of para-methoxyphenyl ether

Triphenylphosphine (20.88 g, 79.5 mmol, 1.37 equiv.), para-methoxyphenol (22.33 g, 179.9 mmol, 3.1 equiv.), and diisopropylazodicarboxylate (15.7 mL, 79.5 mmol, 1.37 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of alcohol (58.05 mmol, 1 equiv.) in DCM (17.5 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature then neutralised with a 4 M NaOH solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 80 mL) and the combined organic layers were washed with brine (3 x 60 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel.

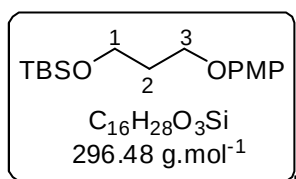
1-Methoxy-4-phenethoxybenzene 274



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.23-7.36 (m, 5H, H_{ar.}), 6.72 (s, 4H, H_{ar.}), 3.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂O), 2.90 (s, 3H, ArO-CH₃), 2.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂-Ar).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.9 (1C, C_{ar.}), 153.0 (1C, C_{ar.}), 138.5 (1C, C_{ar.}), 129.1 (2CH, C_{ar.}), 128.6 (1CH, C_{ar.}), 126.6 (2CH, C_{ar.}), 115.4 (2CH, C_{ar.}), 114.8 (2CH, C_{ar.}), 69.5 (1CH₃, ArO-CH₃), 55.9 (1C, CH₂O), 36.0 (1C, CH₂-Ar).

tert-Butyl(3-(4-methoxyphenoxy)propoxy)dimethylsilane 275

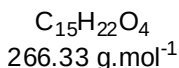
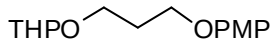


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 6.88 (m, 4H, H_{ar.}), 4.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3), 3.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-1), 3.82 (s, 3H, ArO-CH₃), 1.97 (quint, *J* = 6.02 Hz, 2H, H-2), 0.94 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.9 (1C, C_{ar.}), 153.0 (1C, C_{ar.}), 115.4 (2CH, C_{ar.}), 114.8 (2CH, C_{ar.}), 65.2 (1CH₃, Ar-OCH₃), 59.7 (1CH₂, C-3), 55.8 (1CH₂, C-1), 32.7 (1CH₂, C-2), 26.1 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.5 (1C, Si-CH(CH₃)₂), -5.2 (2CH₃, Si(CH₃)₂).

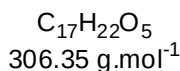
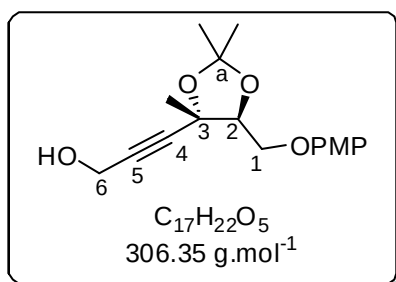
2-(3-(4-Methoxyphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran 276

Experimental Part



Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature: Schvartzapel, A. J.; Zhong, L.; Docampo, R.; Rodriguez, J. B.; Gros, E.G. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2314.

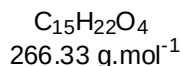
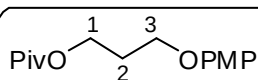
3-((4S,5S)-5-((4-Methoxyphenoxy)methyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-ol 277



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.86 (d, $J = 9.22$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.83 (d, $J = 9.22$ Hz, 2H, H_{ar}), 4.56 (dd, $J = 4.61, 6.95$ Hz, 1H, H-2), 4.31 (d, $J = 5.92$ Hz, 2H, H-6), 4.08 (dd, $J = 10.13, 6.95$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a-1}}$), 4.03 (dd, $J = 10.13, 4.61$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b-1}}$), 3.77 (s, 3H, ArO-CH_3), 1.92 (t, $J = 5.92$ Hz, 1H, OH), 1.51 (s, 3H, C3-CH_3), 1.48 (s, 3H, Ca-CH_3), 1.45 (s, 3H, Ca-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154.1 (1C, C_{ar}), 152.4 (1C, C_{ar}), 115.5 (2CH, C_{ar}), 114.5 (2CH, C_{ar}), 109.8 (1C, C_{a}), 86.5 (1C, C-5), 82.8 (1C, C-4), 80.9 (1C, C-3), 74.6 (1CH, C-2), 66.8 (1CH₃, Ar-OCH_3), 55.6 (1CH₂, C-1), 51.0 (1CH₂, C-6), 28.2 (1CH₃, Ca-CH_3), 25.9 (1CH₃, Ca-CH_3), 23.3 (1CH₃, C3-CH_3).

3-(4-Methoxyphenoxy)propyl pivalate 278

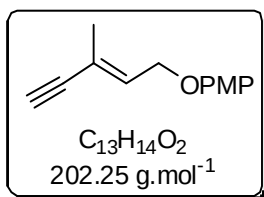


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.83 (m, 4H, H_{ar}), 4.24 (t, $J = 6.32$ Hz, 2H, H-3), 3.99 (t, $J = 6.32$ Hz, 2H, H-1), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH_3), 2.09 (quint, $J = 6.32$ Hz, 2H, H-2), 1.19 (m, 9H, $\text{OC(O)C(CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 178.6 (1C, $\text{OC(O)C(CH}_3)_3$), 154.0 (1C, C_{ar}), 153.0 (1C, C_{ar}), 115.6 (2CH, C_{ar}), 114.8 (2CH, C_{ar}), 65.1 (1CH₃, Ar-OCH_3), 61.3 (1CH₂, C-3), 55.8 (1CH₂, C-1), 38.9 (1CH₂, C-2), 28.9 (1C, $\text{OC(O)C(CH}_3)_3$), 27.3 (3CH₃, $\text{OC(O)C(CH}_3)_3$).

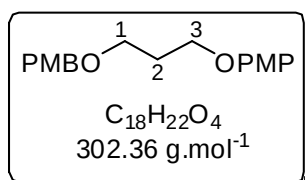
Experimental Part

(E)-1-Methoxy-4-(3-methylpent-2-en-4-ynoxy)benzene 279



Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature: Tietze, L. F.; Gortlitz, J. *Synthesis* 1997, 8, 877.

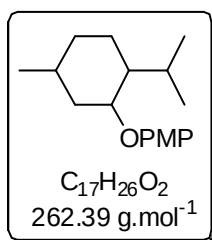
1-Methoxy-4-(3-(4-methoxybenzyloxy)propoxy)benzene 280



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.23 (m, 2H, H_{ar.}), 6.82 (m, 6H, H_{ar.}), 4.45 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 4.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.77 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-1), 2.04 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-2).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.3 (1C, C_{ar.}), 153.8 (1C, C_{ar.}), 153.3 (1C, C_{ar.}), 130.6 (1C, C_{ar.}), 129.4 (2CH, C_{ar.}), 115.6 (2CH, C_{ar.}), 114.7 (2CH, C_{ar.}), 113.9 (2CH, C_{ar.}), 72.8 (O-CH₂-Ar), 66.7 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 65.7 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 55.9 (1CH₂, C-1), 55.4 (1CH₂, C-3), 30.0 (1CH₂, C-2).

1-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-4-methoxybenzene 281



Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature: Mori, T.; Shinkuma J.; Sato, M.; Saito, H.; Wada, T.; Inoue Y. *Enantiomer* 2002, 7, 115.

Representative procedure C: *anodic oxidation of para-methoxyphenyl ether*

The electrolysis is conducted in an electrochemical cell with a porosity glass frit to separate anodic and cathodic parts, each fitted with platinum electrodes. A saturated calomel electrode was used as reference.

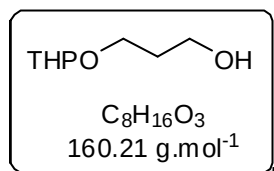
Experimental Part

para-Methoxyphenyl ether (3.75 mmole, 1 equiv.) was dissolved in an acetonitrile/saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution 9:1 (200 mL) mixture containing NaClO₄·H₂O (10 mmole, 1.4 g, C = 0.5 M, warning: explosive, should be handled with care) at room temperature in the anodic part and the cathodic cell was filled with the same mixture (50 mL). The potential was maintained at 1.7 V until 2.2 F/mol were delivered. Evolution of the reaction can also be monitored either by TLC or by diminution of the intensity to less than 5% of the initial intensity. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and diluted in DCM (80 mL) and water (80 mL). The aqueous phase was neutralised (pH = 6) with aqueous HCl 1M, then extracted (x2) with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Alcohol was provided by purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient to 100:0 to 70:30).

Representative procedure D : buffered CAN-mediated cleavage of *para*-methoxyphenyl ether

para-Methoxyphenyl ether (0.97 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a acetonitrile/water 4:1 (16.2 mL) mixture, sodium hydrogencarbonate (677 mg, 8.1 mmole, 8.1 equiv.) was added, then the reaction mixture was cooled to 0°C. Ceric ammonium nitrate (1.45 g, 2.65 mmole, 2.65 equiv.) was added portionwise and the reaction was stirred for 5 minutes. The aqueous phase was neutralised by addition of 1N HCl then extracted (x2) with diethyl ether, then (x2) with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Alcohol was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient to 100:0 to 70:30).

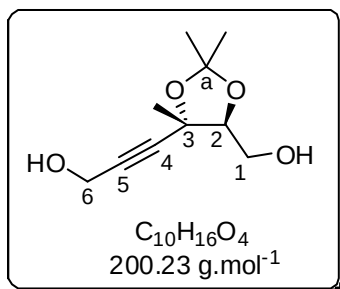
3-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propan-1-ol



Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature: Ishikawa, T.; Nagai, K.; Senzaki, M.; Tatsukawa, A.; Saito, S. *Tetrahedron* 1998, 54, 2433.

3-((4*S*,5*S*)-5-(Hydroxymethyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-ol

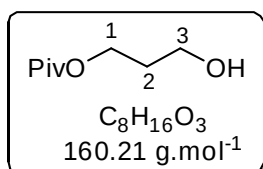
Experimental Part



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H, H-2), 4.28 (s, 2H, H-6), 3.76 (d, J = 5.61 Hz, 2H, H-1), 2.48 (br, 2H, OH), 1.47 (s, 3H, Ca- $\underline{CH}_3$), 1.44 (s, 3H, Ca- $\underline{CH}_3$), 1.38 (s, 3H, C3- $\underline{CH}_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 109.7 (1C, C-a), 86.7 (1C, C-4), 83.1 (1C, C-5), 82.9 (1C, C-3), 74.7 (1CH, C-2), 61.0 (1CH₂, C-6), 60.0 (1CH₂, C-1), 28.3 (1CH₃, Ca- $\underline{CH}_3$), 26.0 (1CH₃, Ca- $\underline{CH}_3$), 23.4 (1CH₃, C3- $\underline{CH}_3$).

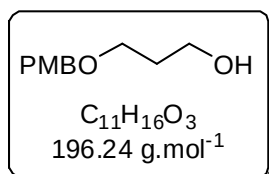
3-Hydroxypropyl pivalate



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-3), 3.68 (t, J = 6.02 Hz, 2H, H-1), 1.91 (br, 1H, OH), 1.88 (quint, J = 6.02 Hz, 2H, H-2), 1.21 (s, 9H, OC(O)C($\underline{CH}_3$)₃).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 179.3 (1C, OC(O)C($\underline{CH}_3$)₃), 61.3 (1CH₂, C-3), 59.2 (1CH₂, C-1), 38.8 (1CH₂, C-3), 31.9 (3CH₃, OC(O)C($\underline{CH}_3$)₃), 27.8 (3CH₃, OC(O)C($\underline{CH}_3$)₃).

3-(4-Methoxybenzyloxy)propan-1-ol



Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature: Bartels, B.; Hunter, R. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 6756.

