Synthèse stéréosélective de 1,3-polyols - synthèse du (+)-cryptocaryol A et du squelette carboné de la filipine III

Elodie Brun

▶ **To cite this version:**

Elodie Brun. Synthèse stéréosélective de 1,3-polyols - synthèse du (+)-cryptocaryol A et du squelette carboné de la filipine III. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066433 . tel-01395587

HAL Id: tel-01395587

https://theses.hal.science/tel-01395587

Submitted on 11 Nov 2016

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.

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale 406

Laboratoire de Chimie Organique – ESPCI ParisTech

Synthèse stéréosélective de 1,3-polyols – Synthèse du (+)-cryptocaryol A et du squelette carboné de la filipine III

Par Elodie BRUN

Thèse de doctorat de Chimie Organique

Présentée et soutenue publiquement le 09 Novembre 2015

Devant un jury composé de :

Dr. Philippe DAUBAN	(Rapporteur)
Dr. Emmanuel ROULLAND	(Rapporteur)
Pr. Janick ARDISSON	(Examinateur)
Dr. Cyril OLLIVIER	(Examinateur)
Pr. Véronique BELLOSTA	(Examinateur)
Pr. Janine COSSY	(Directeur de thèse)

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale 406

Laboratoire de Chimie Organique – ESPCI ParisTech

Synthèse stéréosélective de 1,3-polyols – Synthèse du (+)-cryptocaryol A et du squelette carboné de la filipine III

Par Elodie BRUN

Thèse de doctorat de Chimie Organique

Présentée et soutenue publiquement le 09 Novembre 2015

Devant un jury composé de :

Dr. Philippe DAUBAN	(Rapporteur)
Dr. Emmanuel ROULLAND	(Rapporteur)
Pr. Janick ARDISSON	(Examinateur)
Dr. Cyril OLLIVIER	(Examinateur)
Pr. Véronique BELLOSTA	(Examinateur)
Pr. Janine COSSY	(Directeur de thèse)

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr Janine Cossy de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire pour mon stage de master puis pour ma thèse. J'ai pu travailler dans un environnement agréable et dans de très bonnes conditions. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce sujet de thèse et pour les conseils que vous m'avez prodigué tout au long de ma thèse.

Je souhaite également remercier le Pr Véronique Bellosta pour m'avoir encadrée tout au long de ces trois années et demi. Un grand merci pour votre disponibilité, votre patience et votre gentillesse, et pour tous vos conseils et votre soutien. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous remercie pour toutes les choses que vous m'avez transmises.

Je remercie le Pr Janick Ardisson (Université Paris-Descartes), le Dr Philippe Dauban (ICSN), le Dr Cyril Ollivier (Université Pierre et Marie CURIE) et le Dr Emmanuel Roulland (Université Paris-Descartes), et pour avoir accepté d'assister à ma soutenance et d'évaluer mon travail de thèse en faisant partie du jury.

Je tiens à remercier chaleureusement tous les chercheurs permanents du laboratoire pour leur aide et leur bonne humeur, qui contribue au bon fonctionnement du laboratoire : Christophe Meyer, qui s'est montré disponible et a toujours répondu avec gentillesse à mes nombreuses questions ; Stellios Arsenyadis pour ses conseils et son sourire permanent ; Domingo Gomez-Pardo ; Andrei Corbu ; Sébastien Reymond ; Arthur Duprat et enfin Amandine Guérinot, la dernière à nous avoir rejoints, merci pour toutes nos discussions et pour ta grande gentillesse. Un grand merci également à Isabelle et Hélène qui nous facilitent la vie tous les jours au laboratoire et gèrent avec brio toutes nos demandes!

Un merci tout particulier à Thomas Aubineau, responsable de la RMN, sans qui cette thèse n'aurait pas pu exister (car la RMN c'est vital!). Merci d'avoir répondu à toutes mes questions/demandes mais aussi pour toutes nos discussions non chimiques qui ont apporté un peu de légèreté à nos journées de travail.

J'en viens maintenant à remercier tous les autres membres du laboratoire (stagiaires, thésards, post-docs, ATER…) que j'ai eu la chance de croiser au cours de mon passage dans le labo. Je remercie tout d'abord tous les membres de l'équipe des « Bellos » : Claire ; Thomas, qui m'a encadrée lors de mon stage de master et m'a légué la synthèse de la filipine (merci pour le cadeau!) ; Damien, avec qui j'ai partagé le labo pendant une grande partie de ma thèse ; Julien (bon courage pour l'année à venir) et les post-docs Thomas et Romain. Merci à tous pour ce

temps passé ensemble et d'avoir accepté de travailler dans le noir en plein été quand il faisait très beau dehors! Une petite pensée pour les stagiaires qui sont passés par notre labo : Arnaud, Thomas, Alexandre, Ganglu et en particulier pour « mon » stagiaire, Guillaume, à qui j'ai fait découvrir les joies de la synthèse. J'espère t'avoir convaincu que la chimie orga c'est génial!

Il me faut ensuite remercier « les voisins », une distraction à eux seuls tout au long de ma thèse, avec qui c'est toujours un plaisir de rigoler et qui savent mettre de l'ambiance : Benoit ; Alexis et ses supers chansons ; Simon, qui est parti puis revenu parce qu'on lui manquait ; Jean-Philippe, pour tous les bons moments passés ensemble pendant ces trois ans ; Guillaume, un merci tout particulier pour avoir écouté tous mes malheurs et pour toutes nos discussions ; Boiss, qui soigne le cancer tous les jours, et Florence, enfin une fille dans ce labo, ce qui ne fait pas de mal à ses collègues! Merci aussi à toute la DGP team : Aurélie ; Gaël, que je remercie en particulier pour les discussions enrichissantes du vendredi soir ; Thomas ; Sarah ; Alexandra et Johan. Merci aux « Stellios » : Jérémy ; Amandine et sa bonne humeur qui nous manque ; Marine, même si tu nous as lâchés pour faire de la chimie plus fun ; Erica ; Marlon et Morgan. Merci également aux membres de l'ACOR team : Adrien ; Laurent ; Baba ; Julien, mon collègue de master, et tous les post-docs : Alexei, Béatrice, Pierre-Antoine et Mélanie. Une petite pensée pour William et Audrey avec qui nous avons passé de très bons moments! Pour finir, un grand merci à « l'équipe d'en bas », qui a toujours été très accueillante : Charlélie ; Lionel ; Johan, toujours prêt à discuter de chimie et à partager ses idées farfelues ; Kévin ; Paolo ; Baptiste, toujours là pour remonter le moral et détendre l'atmosphère avec son accent du sud ; Laurine ; Cyril ; Nisha et le petit nouveau Etienne.

Je voudrais aussi remercier mes amis, qui ont gentiment écouté les histoires incompréhensibles d'une doctorante en chimie organique et m'ont permis de me changer les idées. En espérant que je n'aurai oublié personne, un grand merci à tous!

Mes derniers remerciements vont à ma famille, et en particulier à mes parents, qui m'ont poussée à faire des études et m'ont soutenue et encouragée pendant toutes ces années. Merci également d'avoir écouté mes histoires même si ça ne voulait pas toujours dire grand-chose pour vous. Merci à mes deux sœurs, Floriane et Madeline, que je n'ai pas réussi à convertir à la chimie mais qui essayent quand même de comprendre!

Mes derniers mots sont pour Benjamin, merci de m'avoir supportée et encouragée pendant ces trois années, en particulier dans les moments difficiles et malgré la distance qui nous séparait, merci pour ton amour et ton soutien. Et enfin merci à Balou!

SOMMAIRE

Remerciements 1

Liste des abréviations 7

Introduction générale 11

Chapitre 1 : Bibliographie - Synthèse stéréosélective de 1,3-diols 17

I. Introduction 19

II. A partir de β-hydroxycarbonyles et d'hydroxyépoxydes 21

II.1. A partir de β-hydroxycétones 21
II.1.1. Réduction stéréosélective 21
II.1.1.1. Réduction par un hydrure 21
II.1.1.2. Réduction radicalaire 27
II.1.2. Hydrogénation asymétrique 29
II.1.3. Réduction enzymatique 31

II.2. A partir de β-hydroxyaldéhydes ou équivalents 32
II.2.1. Alkylation 32
II.2.1.1. Alkylation de β-alcoxyaldéhydes 32
II.2.1.2. Alkyation d'acétals contrôlée par le substrat 34
II.2.2. Allylation 37
II.2.2.1. Allylation diastéréosélective de β-hydroxy ou β-alcoxy-aldéhydes 37
II.2.2.2. Allylation de β-hydroxy ou β-alcoxyaldéhydes contrôlée par le réactif 39
II.2.3. Aldolisation 1,3-stéréocontrôlée 43
II.2.3.1. Aldolisations diastéréosélectives : contrôle par le substrat 44
II.2.3.2. Aldolisations contrôlées par le réactif 48
II.2.4. Aldolisation/réduction *in situ* 49

II.3. A partir d'hydroxyépoxydes optiquement actifs 51
II.3.1. Addition nucléophile 52
II.3.2. Ouverture intramoléculaire d'époxydes 53
II.3.3. Réduction 53

III. A partir de composés dicarbonylés 55

III.1. Réduction diastéréo- et énantiosélective de 1,3-dicétones 55
III.2. Hydrogénation asymétrique de 1,3-dicétones 57
III.3. Réduction enzymatique 60

IV. A partir de composés possédant un seul centre oxygéné, de configuration absolue déterminée 60

IV.1. A partir d'alcools homoallyliques fonctionnalisés ou non 60
IV.1.1. Iodocarbonatation 61
IV.1.2. Oxymercuration/hydroformylation 61
IV.1.3. Silylformylation 63

IV.1.4. Addition intramoléculaire conjuguée d'un hémiacétal sur un accepteur de Michael 64
IV.1.4.1 Conditions basiques 64
IV.1.4.2 Conditions acides 65
IV.1.5. Hémiacétalisation par formation d'un complexe π-allylique du palladium 66

IV.2. Réarrangement d'alcools allyliques 66
IV.3. Activation dirigée de liaisons C-H à partir d'alcools secondaires ou tertiaires saturés 68
IV.4. Dégradation oxydante de γ-butyrolactones 69

V. Résumé 70

VI. Application à la synthèse de composés polyhydroxylés 1,3 73

V.1. Approche itérative 73
V.2. Approche divergente 74
V.3. Approche convergente 76

Chapitre 2 : Synthèse diastéréosélective de 1,3,5,7-tétraols par cyclisation de Prins/coupure réductrice - Synthèse du (+)-cryptocaryol A 79

I. Introduction et état de l'art 81

I.1. Introduction 81
I.2. Réaction de Prins et cyclisation de Prins 81
I.3. Application de la cyclisation de Prins à la synthèse d'*anti* 1,3-diols 88

II. Résultats : synthèse de tétraols 91

II.1. Analyse rétrosynthétique 91
II.2. Etude préliminaire 92
II.3. Synthèse de tétraols optiquement actifs 96
II.3.1. Synthèse des substrats 96
II.3.2. Synthèse des aldéhydes tétrahydropyraniques **II.R3** 97
II.3.3. Synthèse des bis-tétrahydropyranes **II.26** 100
II.3.4. Etude de l'influence du groupement protecteur de l'aldéhyde tétrahydropyranique **II.R3** 104
II.3.5. Synthèse de 1,3,5,7-tétraols monoprotégés 105
II.3.6. Synthèse de 1,3,5,7-tétraols diprotégés 107
II.3.7. Vérification des stéréochimies relatives des substituants en C6, C8 109
II.3.8. Différenciation des doubles liaisons 110
II.3.8.1. Epoxydation dirigée par la présence d'un alcool homoallylique 110
II.3.8.2. Réaction d'iodolactonisation 111

III. Application : synthèse totale du (+)-cryptocaryol A 115

III.1. Introduction 115
III.1.1. Isolement, structure et propriétés 115
III.1.2. Synthèses précédentes du cryptocaryol A 118
III.2. Analyse rétrosynthétique 122
III.3. Synthèse totale du (+)-cryptocaryol A 123

IV. Conclusion 128

Chapitre 3 : Approche synthétique de la filipine III 131

I. Introduction 133
I.1. Isolement, structure et propriétés 133
I.1.1. Isolement et structure 133
I.1.2. Propriétés 134
I.2. Synthèses précédentes 135

II. Résultats 144

A- <u>Première approche</u> 144

II.A.1. Analyse rétrosynthétique 144
II.A.2. Synthèse du fragment polyénique conjugué C17-C28 144
II.A.2.1. Introduction 144
II.A.2.2. Désymétrisation d'un dialdéhyde triénique à l'aide d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 145
II.A.2.2.1. Analyse rétrosynthétique 145
II.A.2.2.2. Synthèse du fragment C17-C28 146
II.A.2.3. Double fonctionnalisation d'un phosphonate 149
II.A.2.3.1. Etat de l'art 149
II.A.2.3.2. Analyse rétrosynthétique 149
II.A.2.3.3. Synthèse 150

B- <u>Seconde approche</u> 157

II.B.1. Analyse rétrosynthétique 157
II.B.2. Synthèse du fragment polyénique C15-C28 157
II.B.2.1. Synthèse du fragment C15-C28 (composé de type **III.R10**) grâce à une séquence métathèse croisée/allylation/élimination 157
II.B.2.1.1. Etat de l'art 157
II.B.2.1.2. Analyse rétrosynthétique 159
II.B.2.1.3. Synthèse de l'ester C15-C28 (composé de type **III.R11**) 159
II.B.2.2. Synthèse du fragment polyénique par couplage de Heck 163
II.B.2.2.1. Etat de l'art 163
II.B.2.2.2. Analyse rétrosynthétique du fragment C15-C28 166
II.B.2.2.3. Synthèse de l'aldéhyde pentaénique C15-C28 167
II.B.2.2.4. Résumé 171

II.B.3. Synthèse du fragment polyol C1-C14 172
II.B.3.1. Analyse rétrosynthétique 172
II.B.3.2. Synthèse de la méthylcétone de type **III.R19** (fragment C6-C13) 172
II.B.3.2.1. Rétrosynthèse 172
II.B.3.2.2. Synthèse de la cétone **III.58** 173
II.B.3.3. Synthèse de l'aldéhyde de type **III.R20** (fragment C1-C5) 176
II.B.3.3.1. Rétrosynthèse 176
II.B.3.3.2. Synthèse de l'aldéhyde **III.71** 176
II.B.3.3.2.1. A partir de l'oxazolidinone **III.61** 176
II.B.3.3.2.2. Etude des conditions de coupure de la copule 178
II.B.3.3.2.3. A partir d'une oxazolidinone chirale disubstituée 181
II.B.3.4. Construction du fragment polyol C1-C14 187
II.B.3.4.1. Etude de la réaction d'aldolisation 187
II.B.3.4.2. Confirmation des stéréochimies relatives de **III.106** et **III.108** 191
II.B.3.4.3. Obtention de la méthylcétone C1-C14 193
II.B.3.5. Seconde approche du fragment polyol C1-C14 195
II.B.3.5.1. Synthèse de l'amide de Weinreb **III.R24** (fragment C6-C13) 195
II.B.3.5.1.1. Rétrosynthèse 195
II.B.3.5.1.2. Validation de la stratégie 195
II.B.3.5.1.3. Synthèse du fragment C6-C13 énantio-enrichi 196
II.B.3.5.2. Couplage des composés **III.141** et **III.102** 201
II.B.3.5.3. Résumé 202

II.B.4. Couplage des fragments : création de la liaison C14-C15 203
II.B.4.1. Obtention du squelette carboné de la filipine III 203
II.B.4.2. Etude de la formation du séco-acide 204

III. Conclusion et perspectives 209
IV. Schéma récapitulatif de la synthèse 212

Conclusion générale 217

Annexes 223

Partie expérimentale 239

General experimental methods 241

Diastereoselective synthesis of 1,3,5,7-tetraols using a Prins cyclization/ reductive cleavage sequence – Total synthesis of (+)-cryptocaryol A 243

Synthetic approach toward filipin III 341

Annexes 477

Liste des abréviations

Å	angström
Ac	acétyle
acac	acétylacétone
AIBN	azobisisobutyronitrile
app	apparent
APTS	acide *para*-toluènesulfonique
aq.	aqueux
Ar	aromatique
BAIB	bis(acétoxy)iodobenzène
Bn	benzyle
Boc	*tert*-butoxycarbonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
c	concentration
CCM	chromatographie sur couche mince
CM	métathèse croisée (cross metathesis)
cod	1,5-cyclooctadiène
Cp	cyclopentadiényle
CSA	acide 10-camphresulfonique
Cy	cyclohexyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dbcot	dibenzo[a,e]cyclooctatétraène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	*N*,*N*-dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	diazodicarboxylate d'éthyle
DET	tartrate de diéthyle
DIAD	diazodicarboxylate d'isopropyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPCl	chlorodiisopinocamphéylborane
DMAP	4-(*N*,*N*-diméthylamino)pyridine
DMF	diméthylformamide

DMP	periodinane de Dess-Martin
DMS	diméthylsulfure
DMSO	diméthylsulfoxyde
ed	excès diastéréoisomérique
ee	excès énantiomérique
ent	énantiomère
EI	impact électronique (electronic impact)
éq	équation
équiv	équivalent
Et	éthyle
h	heure
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	high pressure liquid chromatography
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution (high resolution mass spectrometry)
HWE	oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	hertz
IR	infrarouge (infrared)
j	jour
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
Me	méthyle
MEM	méthoxyéthoxyméthyle
min	minute
MOM	méthoxyméthyle
Mp	point de fusion (melting point)
MPA	acide méthoxyphénylacétique
MPLC	medium pressure liquid chromatography
MS	spectrométrie de masse (mass spectrometry)
µw	micro-ondes
NIS	*N*-iodosuccinimide
NMO	*N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde
NMR	nuclear magnetic resonance
PCC	chlorochromate de pyridinium

Pent	pentyle
Pin	pinacol
Piv	pivaloyle
Ph	phényle
Phen	phénantroline
PMB	*para*-méthoxybenzyle
PMP	*para*-méthoxyphényle
ppm	partie par million
PPTS	*para*-toluènesulfonate de pyridinium
Pr	propyle
Py	pyridine
quant.	quantitatif
RCM	fermeture de cycle par métathèse croisés (ring closing metathesis)
rd	rapport diastéréoisomérique
rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
SEM	2-triméthylsilyléthoxyméthyle
t	temps
T	température
t.a.	température ambiante
TADDOL	2,2-diméthyl-α,α,α',α'-tétraphényl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TBAB	bromure de tétra-*n*-butylammoniun
TBAF	fluorure de tétra-*n*-butylammoniun
TBAI	iodure de tétra-*n*-butylammoniun
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxyl
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THFA	alcool tétrahydrofurfurylique
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle

TPAP	perruthénate de tétrapropylammonium
Tr	triphénylméthyle (trityle)
Ts	*para*-toluènesulfonyle (tosyle)
TTMSS	tris(triméthylsilyl)silyle

Introduction générale

Les produits naturels, extraits de micro-organismes, de plantes ou d'animaux, sont une source intarissable d'inspiration pour les chimistes organiciens. La synthèse de composés possédant des propriétés biologiques intéressantes, généralement présents en faibles quantités à l'état naturel, est un défi auquel de nombreux chimistes ont été confrontés. Ces travaux conduisent souvent au développement de méthodes de synthèse originales et efficaces, qui permettent d'accéder aux composés souhaités, mais également à des analogues, dont les propriétés biologiques peuvent s'avérer supérieures à celle de la molécule naturelle elle-même.

Les motifs de type 1,3-polyols sont particulièrement fréquents dans les composés biologiquement actifs, et les stéréochimies relatives et absolues de ces motifs peuvent avoir une grande influence sur les propriétés biologiques d'une molécule d'intérêt. De nombreuses méthodes de synthèse ont donc été développées afin de préparer des motifs 1,3-diols de manière stéréocontrôlée et de construire successivement des enchaînements de type 1,3-polyols. Ces méthodes ont fait l'objet d'une étude bibliographique et seront décrites dans le Chapitre 1, accompagnées de quelques exemples de leur application à la synthèse de 1,3-polyols. Cependant, peu de méthodes de synthèse générales et efficaces, permettant d'accéder à des 1,3-polyols de manière stéréocontrôlée, ont été rapportées dans la bibliographie, celles-ci étant souvent sensibles aux variations structurales des substrats utilisés.

Pour notre part, nous avons développé une méthode de synthèse de 1,3,5,7-tétraols de type **C** (Schéma 1), permettant d'accéder à tous les diastéréoisomères, en utilisant deux séquences « cyclisation de Prins/oxydation/réduction » à partir d'un alcool homoallylique **A** et d'un aldéhyde **B**, suivies d'une coupure réductrice.

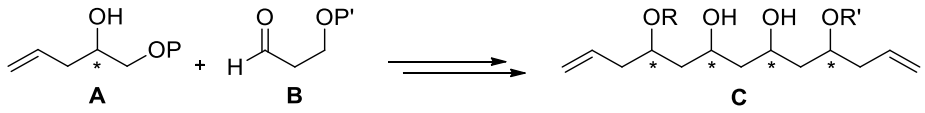


Schéma 1

La valorisation de cette méthode a été illustrée par la synthèse totale d'un produit naturel, le (+)-cryptocaryol A qui est une lactone possédant une chaîne latérale 1,3,5,7,9-pentahydroxylée. Les résultats concernant la mise au point de la méthode de synthèse de 1,3,5,7-tétraols et la synthèse du (+)-cryptocaryol A seront présentés dans le Chapitre 2.

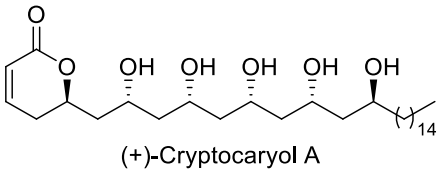


Figure 1

Parallèlement à ces travaux, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale de la filipine III, un macrolide polyénique à 28 chaînons, possédant un fragment pentaénique et un motif 1,3-polyol, et présentant des propriétés biologiques intéressantes (Figure 2). Après un rappel des travaux bibliographiques consacrés à la synthèse de la filipine III, le Chapitre 3 détaillera nos approches synthétiques de la filipine III et les résultats qui nous ont permis d'accéder de manière convergente et stéréocontrôlée à un précurseur acyclique de la filipine III, possédant son squelette carboné complet, en utilisant notamment certaines des méthodes présentées dans le Chapitre 1.

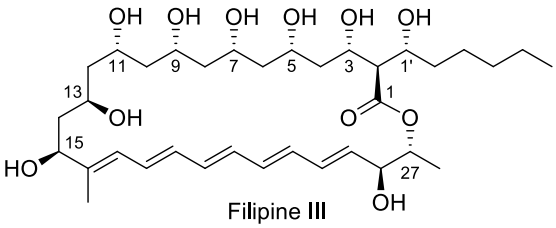


Figure 2

Avant-propos sur la numérotation des composés

Les composés présentés dans ce manuscrit seront numérotés de la façon suivante, selon leur ordre d'apparition dans le texte :

- Les numéros des molécules décrites dans le chapitre X seront précédés de la lettre **X**.
- Les numéros de molécules se rapportant à des résultats exposés dans la bibliographie seront précédés de la lettre **B**.
- Les numéros de molécules correspondant à une structure-type ou à une formule générale intervenant dans les schémas rétrosynthétiques seront précédés de la lettre **R**.
- Les composés synthétisés lors de nos travaux seront numérotés à partir de **1** dans chaque chapitre.
- Les numéros de molécules correspondant à des états de transition seront précédés des lettres **ET**.
- Les numéros des molécules décrites dans l'annexe X seront précédés de la lettre **AX**.

Chapitre 1

Bibliographie
Synthèse stéréosélective de 1,3-diols

I. Introduction

Les 1,3-polyols sont formés d'une succession d'unités 1,3-diols, dont les groupements hydroxyles possèdent des stéréochimies relatives *syn* ou *anti*, et ces structures sont présentes dans de nombreux produits naturels possédant des propriétés biologiques intéressantes (Figure 3). Particulièrement fréquents dans les macrolides polyéniques,[1] tels que la roxaticine qui est un antifongique,[2] les 1,3-polyols sont également présents dans des composés acycliques tels que la tétrafibricine, un inhibiteur des récepteurs du fibrinogène qui inhibe l'agrégation plaquettaire.[3] Dans certains composés naturels, le motif 1,3-polyol se trouve sous forme d'éther d'alkyle : c'est le cas par exemple du mirabilène C isonitrile, qui possède des propriétés antibactériennes et antifongiques.[4]

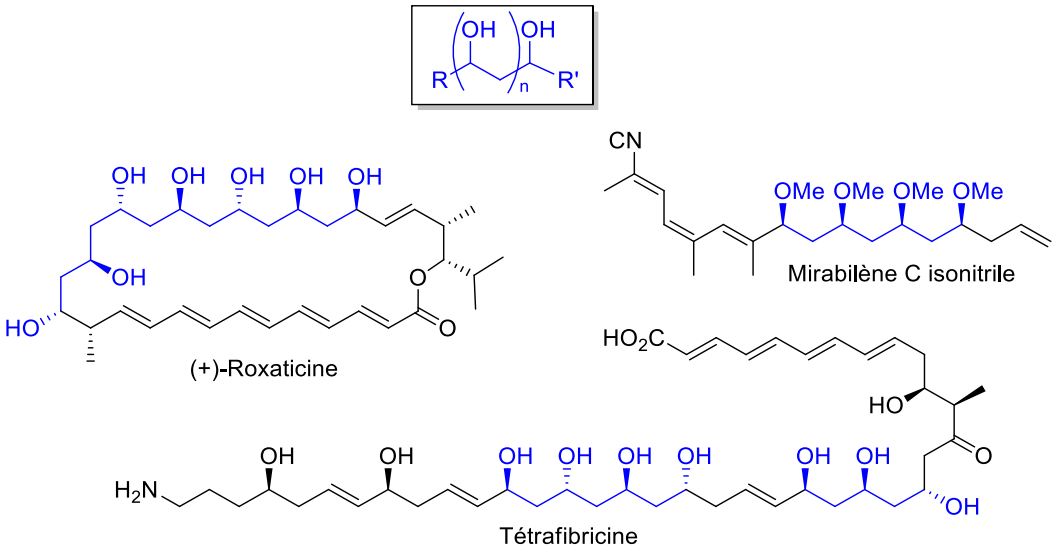


Figure 3

Ces molécules appartiennent à une grande famille de produits naturels appelés polycétides. Les 1,3-polyols naturels sont biosynthétisés grâce à des enzymes multifonctionnelles appelées polycétide synthases, *via* un processus itératif très similaire à celui mis en jeu dans la synthèse des acides gras.[5] La biosynthèse commence par la condensation décarboxylante de Claisen d'une unité malonyle [unité C2 portée par une protéine de transport

[1] Pour des exemples de macrolides polyéniques voir : Rychnovsky, S. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021–2040.
[2] Maehr, H.; Yang, R.; Hong, L.-N.; Liu, C.-M.; Hatada, M. H.; Todaro, L. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3816–3819.
[3] Kamiyama, T.; Umino, T.; Fujisaki, N.; Fujimori, K.; Satoh, T.; Yamashita, Y.; Ohshima, S.; Watanabe, J.; Yokose, K. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1039-1046.
[4] Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Mori, Y.; Suzuki, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4431–4438.
[5] (a) Staunton, J.; Weissman, K. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416 ; (b) Fischbach, M. A.; Walsh, C. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3468–3496.

(ACP)] sur une unité acétyle [liée à une cystéine de la cétosynthase (KS)], catalysée par la cétosynthase, pour former un β-cétothioester (Schéma 2). Le β-cétothioester est ensuite transformé en β-hydroxythioester grâce à une réduction enzymatique stéréosélective par le NADPH, catalysée par une cétoréductase (KR). Le cycle recommence à nouveau par un transfert de la chaîne acyle de l'ACP à la KS et la répétition de cette séquence permet l'élongation des unités thioesters activés, *via* une incorporation itérative de fragments portant deux carbones, pour construire le motif 1,3-polyol. Celui-ci est finalement libéré par une enzyme thioestérase (TE) et peut subir des modifications post-synthétiques. Ces séquences itératives permettent d'obtenir une grande variété de structures à partir d'unités simples de type acétate et malonate.

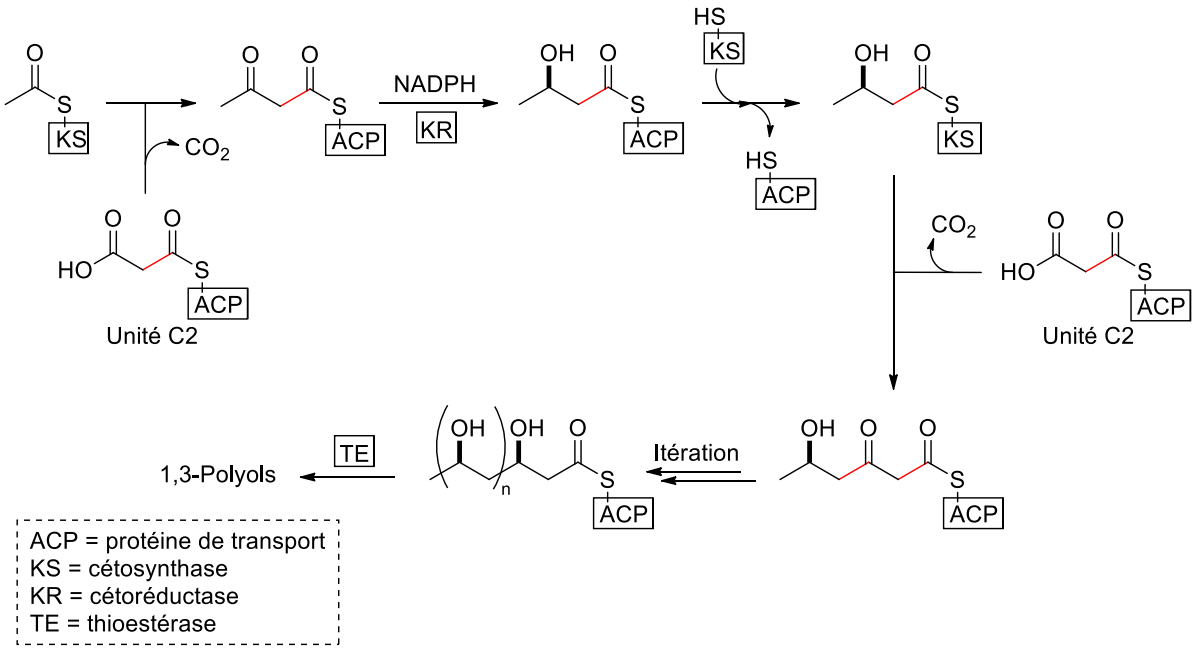


Schéma 2 : Biosynthèse des polyols[6]

Du fait de la présence de motifs 1,3-polyols dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs, la synthèse des 1,3-polyols a fait l'objet de nombreux travaux.[1,7] Il n'existe cependant à ce jour aucune approche générale et flexible permettant d'accéder à ces motifs 1,3-polyols avec des stéréochimies relatives bien déterminées, car des changements minimes dans la structure des substrats de départ peuvent conduire à d'importantes chutes de rendements ou à des variations de stéréosélectivité.

[6] Iwata, M.; Yazaki, R.; Suzuki, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244–18245
[7] Pour des revues voir : (a) Oishi, T.; Nakata, T. *Synthesis* **1990**, 635–645 ; (b) Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1375–1378.

La synthèse de 1,3-polyols est généralement réalisée par introduction successive d'unités 1,3-diols de manière stéréocontrôlée, soit de façon itérative, soit de façon convergente. Un nombre important de stratégies et méthodes permettant d'accéder aux 1,3-diols de manière stéréosélective a été développé[8] et la mise au point de méthodes continue, à l'heure actuelle, d'être réalisée par de nombreux groupes.

Dans cette étude bibliographique, nous avons souhaité présenter les principales méthodes de synthèse de 1,3-diols acycliques *syn* et *anti*, et nous avons choisi de nous limiter aux 1,3-diols non substitués en position C2 (Schéma 3). Les méthodes seront classées selon le type de substrat mis en jeu, et selon le nombre de fonctions oxygénées et de centres stéréogènes initialement présents dans le substrat de départ (Schéma 3). Nous examinerons successivement la formation des 1,3-diols à partir de β-hydroxycétones, de β-hydroxyaldéhydes, d'hydroxyépoxydes, de dicétones et d'alcools homoallyliques, allyliques ou saturés.

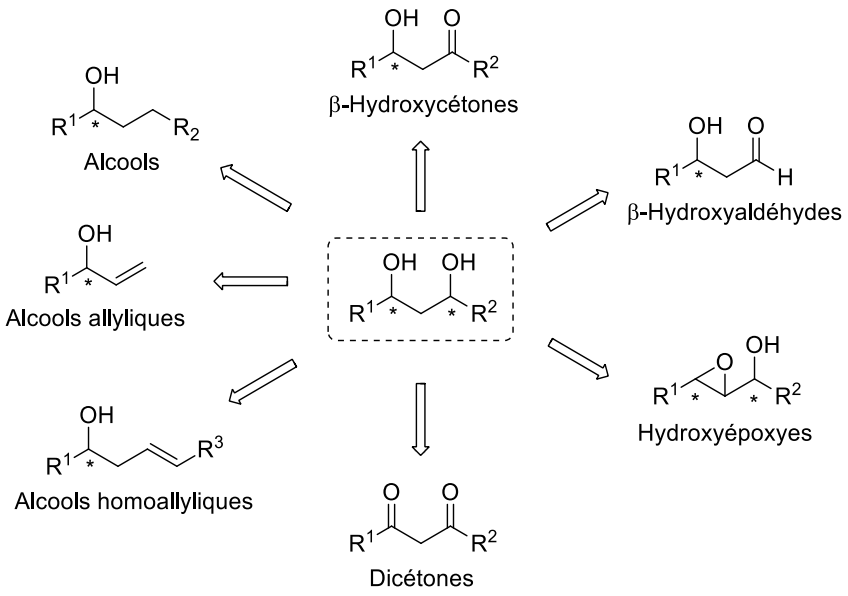


Schéma 3

II. A partir de β-hydroxycarbonyles et d'hydroxyépoxydes

II.1. A partir de β-hydroxycétones

II.1.1. Réduction stéréosélective

II.1.1.1. Réduction par un hydrure

[8] Pour une revue voir : Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M. *Synthesis* **2006**, 557–588.

La réduction stéréosélective de β-hydroxycétones par des hydrures est l'une des méthodes les plus simples et les plus couramment employées pour préparer des motifs 1,3-diols. Il est possible d'accéder à la fois aux composés *syn* et *anti* à partir du même substrat, en choisissant les réactifs et les conditions réactionnelles appropriées.

- *Synthèse de syn 1,3-diols*

La synthèse de *syn* 1,3-diols à partir de β-hydroxycétones est due à une pré-organisation du substrat suivie de l'attaque intermoléculaire d'un hydrure provenant d'un réducteur introduit en quantité stœchiométrique. Lorsqu'un additif, permettant la complexation des deux atomes d'oxygène de la β-hydroxycétone **I.B1**, est introduit dans le milieu réactionnel avant l'ajout de l'agent de réduction, le substrat se retrouve pré-organisé et subit une attaque axiale d'un hydrure externe, *via* un état de transition de type demi-chaise **I.ET1**, et c'est le produit *syn* **I.B2** qui est formé majoritairement (Schéma 4).

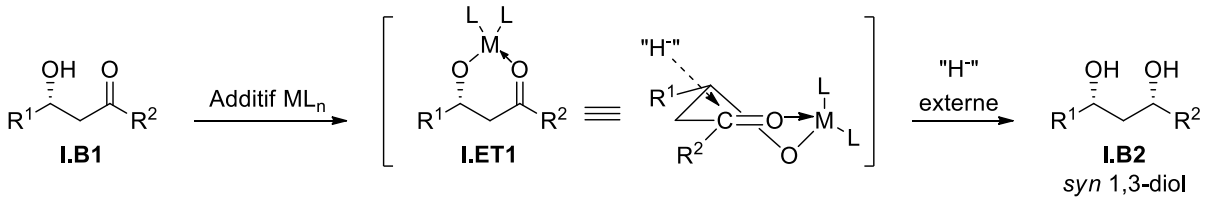


Schéma 4

La méthode la plus utilisée pour réduire les β-hydroxycétones en *syn* 1,3-diols est la réaction de Narasaka-Prasad.[9-11] En 1980, Narasaka et Pai[9] ont montré que le traitement de β-hydroxycétones de type (±)-**I.B1** par des trialkylboranes (*n*-Bu_3B ou *i*Pr_3B), à l'air et à t.a., conduisait au chélate stable **I.ET2**, qui était réduit par $NaBH_4$ avec de bonnes sélectivités à –100 °C. L'utilisation de ces conditions permet d'obtenir majoritairement, et après hydrolyse, les *syn* 1,3-diols (±)-**I.B2** (*syn*/*anti* > 84:16) (Schéma 5).

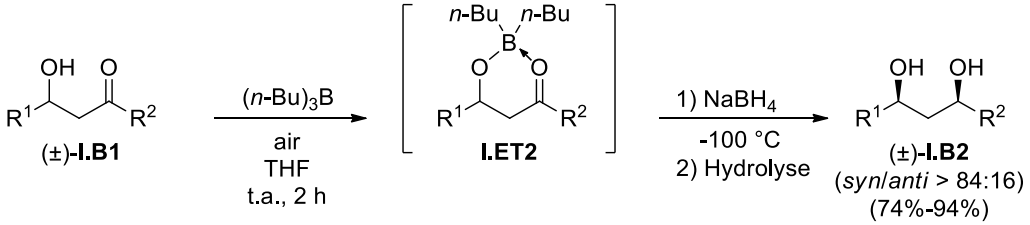


Schéma 5

[9] (a) Narasaka, K.; Pai, H. C. *Chem. Lett.* **1980**, 1415–1418; (b) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233–2238.

Cette méthode a ensuite été améliorée par Prasad *et al.*, qui ont remplacé les trialkylboranes par des alcoxydialkylboranes (en particulier le diéthylméthoxyborane) qui sont de meilleurs agents de complexation de groupements oxygénés. L'addition de ces boranes au milieu réactionnel a permis d'améliorer la diastéréosélectivité de la réduction et les *syn* 1,3-diols (±)-**I.B2** ont été obtenus avec des sélectivités supérieures à 98:2 (Schéma 6).[10] Prasad *et al.* ont également montré que ces alcoxydialkylboranes pouvaient être générés *in situ* à partir des trialkylboranes[11] et qu'il était possible, dans certains cas, de les utiliser en quantités sub-stœchiométriques.[10]

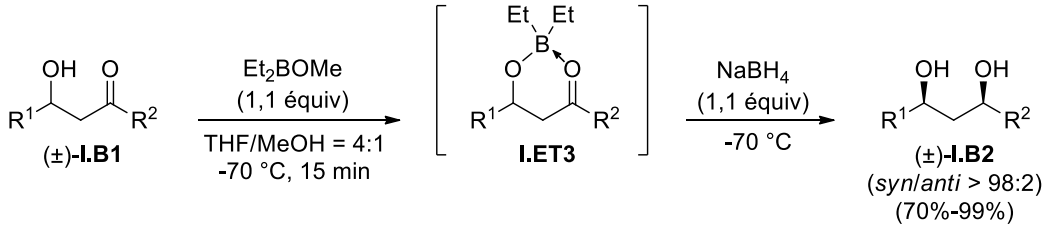


Schéma 6

D'autres dérivés du bore, tels que l'acide terphénylboronique[12] ou BCl_3,[13] ont été utilisés pour réduire les β-hydroxycétones en *syn* 1,3-diols correspondants avec des sélectivités comparables à celles obtenues par Prasad *et al*. Le tétrachlorure de titane ($TiCl_4$) peut également être utilisé comme agent de complexation.[13,14] Signalons que la réduction diastéréosélective de β-alcoxycétones de type **I.B3** par $LiAlH_4$, en présence de LiI, a permis la formation des *syn* 1,3-diols **I.B4** avec des sélectivités pouvant aller jusqu'à 95:5 (Schéma 7).[15]

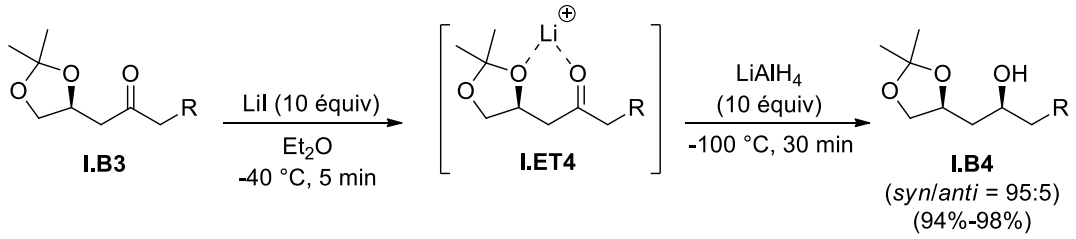


Schéma 7

Si l'ajout d'un additif permet généralement d'améliorer la diastéréosélectivité de la réduction, cet additif n'est pas toujours nécessaire car le réducteur peut dans certains cas jouer

[10] Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repič, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155–158.
[11] Chen, K.-M.; Gunderson, K. G.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Chem. Lett.* **1987**, 1923–1926.
[12] Yamashita, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1996**, 539–540.
[13] Sarko, C. R.; Collibee, S. E.; Knorr, A. L.; DiMare, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 868–873.
[14] Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Rinaldi, S.; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4679–4684.
[15] Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5419–5422.

lui-même le rôle de complexant. Par exemple, la réduction des β-hydroxycétones **I.B1** par le DIBAL-H (2,5 équiv), dans le THF à –78 °C, a conduit aux *syn* 1,3-diols correspondants **I.B2** avec de bonnes diastéréosélectivités (*syn*/*anti* > 93:7). Cette bonne diastéréosélectivité s'explique par la formation d'un intermédiaire de type **I.ET5** résultant de la complexation de l'alcool et de la cétone avec un premier équivalent de DIBAL-H, suivie de la réduction de la β-hydroxycétone complexée par un second équivalent de DIBAL-H (Schéma 8).[16]

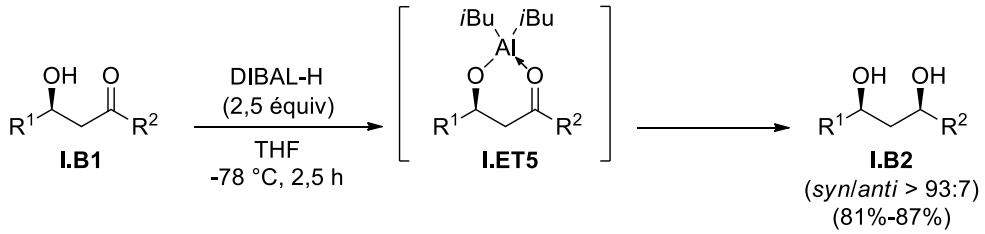


Schéma 8

Des résultats similaires ont été observés lorsque le catécholborane a été utilisé en excès (2,2 équiv), ce composé servant à la fois de complexant pour pré-organiser le substrat par formation du borate correspondant et de réducteur, mais les excès diastéréoisomériques obtenus sont variables selon les substrats (Schéma 9).[17] D'autres réducteurs ont été utilisés afin d'accéder aux *syn* 1,3-diols par réduction de β-hydroxycétones sans ajout d'additif, notamment des hydrures d'étain[18] ou d'indium,[19] mais les diastéréosélectivités obtenues restent très variables.

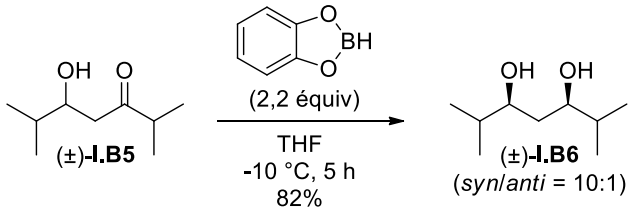


Schéma 9

- *Synthèse d'anti 1,3-diols*

La synthèse d'*anti* 1,3-diols à partir de β-hydroxycétones se fait généralement par transfert intramoléculaire d'un hydrure préalablement complexé à la β-hydroxycétone. Lorsque le réducteur peut se complexer à l'hydroxyle de la β-hydroxycétone **I.B1**, un transfert d'hydrure intramoléculaire a lieu (*via* un état de transition de type chaise **I.ET6'**), et l'*anti* 1,3-diol **I.B7**

[16] Kiyooka, S.-i.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3009–3012.
[17] Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5190–5192.
[18] Vedejs, E.; Duncan, S. M.; Haight, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3046–3050.
[19] Yamada, M.; Horie, T.; Kawai, M.; Yamamura, H.; Araki, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15685–15690.

est formé majoritairement (Schéma 10). Les hydrures réducteurs utilisés doivent donc posséder d'une part un ligand échangeable pour pouvoir se lier facilement à l'alcool et d'autre part, avoir un pouvoir réducteur modéré afin d'éviter une compétition entre les réductions inter- et intramoléculaires, ce qui induirait une mauvaise sélectivité.

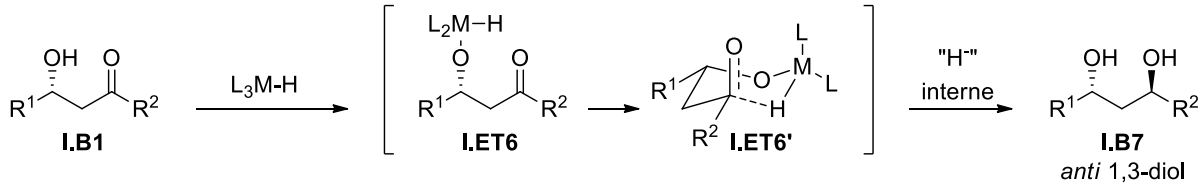


Schéma 10

La méthode la plus couramment utilisée pour accéder à des *anti* 1,3-diols à partir de β-hydroxycétones est la réduction par le triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium [$Me_4NBH(OAc)_3$] développée par Evans *et al.*[20] Cette méthode est générale et tolère de nombreux groupements fonctionnels. Dans tous les cas, de très bonnes diastéréosélectivités sont observées et cette sélectivité peut être expliquée par un échange de ligands entre le borohydrure et le substrat, suivi du passage par un état de transition de type chaise **I.ET7**. Dans cet état de transition, les interactions 1,3-diaxiales sont minimisées et un transfert d'hydrure intramoléculaire se produit, ce qui permet d'accéder à l'*anti* 1,3-diol (Schéma 11).

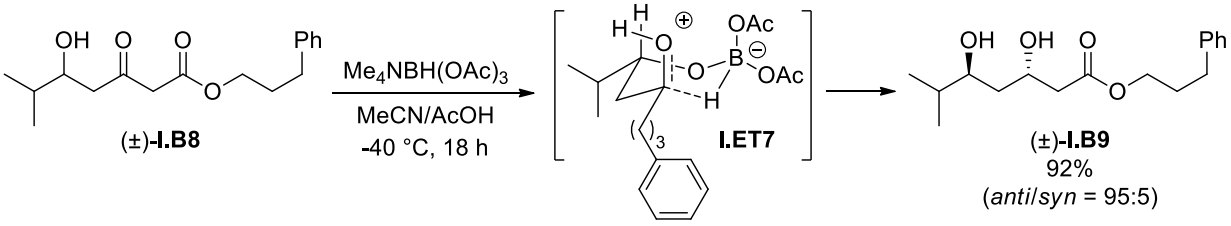


Schéma 11

Le même type de diastéréosélectivité *anti* est observé dans le cas de l'hydrosilylation intramoléculaire de β-hydroxycétones catalysée par un acide de Lewis. Davis et Anwar ont rapporté que l'utilisation de composés silylés bifonctionnels, tels que le chlorodiisopropylsilane (iPr$_2$SiHCl), permettait de réaliser la réduction de la cétone avec un très bon niveau d'induction asymétrique 1,3.[21] Dans ce cas, la première étape est une réaction entre le chlorosilane et

[20] (a) Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939–5942 ; (b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.

[21] (a) Anwar, S.; Davis, A. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 831–832 ; (b) Anwar, S.; Davis, A. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3761–3770.

l'alcool de la β-hydroxycétone (±)-**I.B1** pour conduire au composé silylé (±)-**I.B10**, qui peut effectuer l'hydrosilylation de la fonction cétone grâce à l'activation de celle-ci par un acide de Lewis, $SnCl_4$ ayant donné les meilleurs résultats. Ici encore, la réaction s'effectue *via* un état de transition de type chaise **I.ET8**, conduisant aux siladioxanes *trans* (±)-**I.B11** avec d'excellents rapports diastéréoisomériques (rd > 40:1), qui sont ensuite coupés par HF pour donner les *anti* 1,3-diols (±)-**I.B7** (Schéma 12).

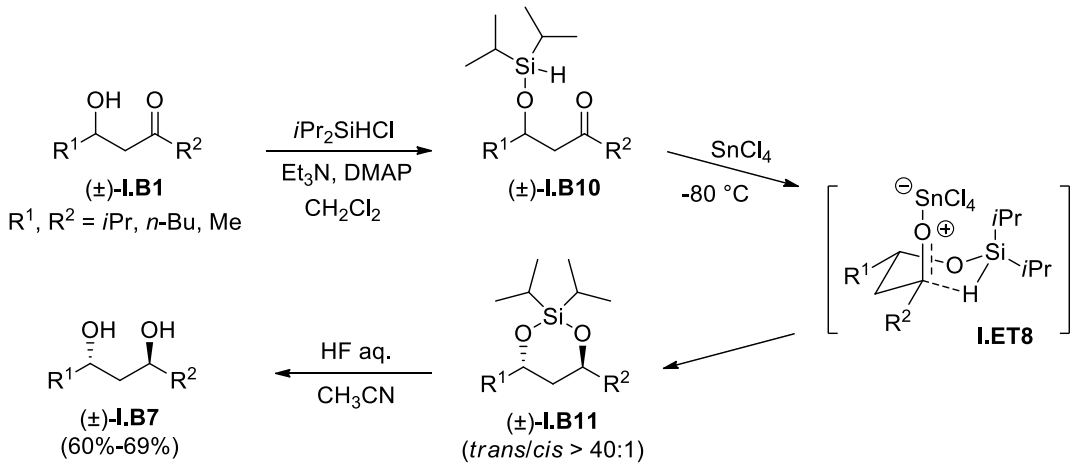


Schéma 12

La réduction de Tishchenko permet d'accéder à des *anti* 1,3-diols monoprotégés sous forme d'esters, avec de bons rendements et de très bonnes diastéréosélectivités. Evans *et al.* ont montré que le traitement de β-hydroxycétones par un excès d'aldéhyde (acétaldéhyde, isobutyraldéhyde ou benzaldéhyde), en présence d'une quantité catalytique de SmI_2, conduisait aux *anti* 1,3-diols sous la forme de monoesters, l'aldéhyde jouant ici le rôle de donneur d'hydrure.[22] Le mécanisme proposé implique tout d'abord une complexation de l'aldéhyde et de l'hydroxycétone (±)-**I.B12** par SmI_2, puis l'attaque de l'alcoolate de samarium sur l'aldéhyde conduit à la formation d'un hémiacétal qui est alors engagé dans un intermédiaire à 8 chaînons (±)-**I.B14**. Un transfert d'hydrure intramoléculaire a lieu *via* l'état de transition **I.ET9** pour produire après protonation le produit (±)-**I.B16** avec de très bons rendements et d'excellentes sélectivités (rd > 99:1) (Schéma 13). Des variantes de cette réaction ont été développées en utilisant, à la place de SmI_2, des complexes de zirconium comme Cp_2ZrH_2[23] ou des acides de Lewis comme le triflate de scandium.[24] Ces variantes de la réaction de Tishchenko conduisent elles aussi aux *anti* 1,3-diols monoestérifiés avec de bons rendements et de bonnes sélectivités.

[22] Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447–6449.
[23] Umekawa, Y.; Sakaguchi, S.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3409–3412.
[24] Gillespie, K. M.; Munslow, I. J.; Scott, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9371–9374.

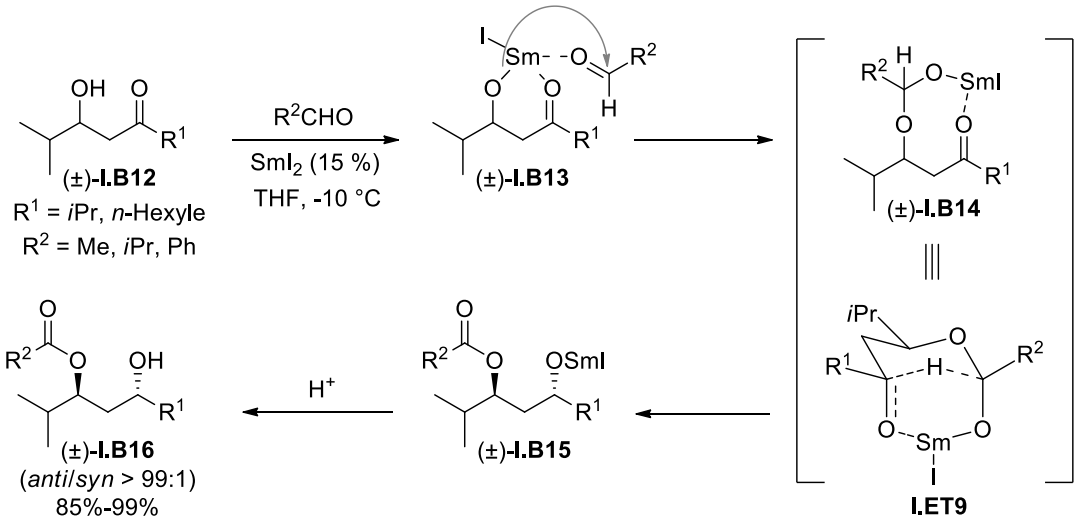


Schéma 13

II.1.1.2. Réduction radicalaire

Si dans le cas de la réaction de Tishchenko le SmI_2 joue le rôle de catalyseur et permet le transfert d'un hydrure provenant de l'aldéhyde, il peut également être utilisé comme réducteur dans un processus radicalaire pour préparer des 1,3-diols. La réduction de β-hydroxycétones par SmI_2, selon un mécanisme radicalaire, peut être réalisée mais les stéréosélectivités observées dépendent fortement des conditions utilisées (solvant, température) et de la nature des groupements R^1 et R^2.

- *Synthèse de syn 1,3-diols*

L'utilisation de SmI_2, en présence de Et_3N/H_2O, dans le THF à 0 °C, permet, grâce à une chélation du samarium par les deux oxygènes et à deux transferts monoélectroniques successifs (par 2 équivalents de SmI_2), de réduire des β-hydroxycétones (±)-**I.B1** en *syn* 1,3-diols (±)-**I.B2**. La *syn*-sélectivité résulte de la C-protonation d'un intermédiaire de type **I.ET10** minimisant la répulsion électrostatique entre le doublet du carbanion et le doublet n de l'oxygène contigu (Schéma 14).[25]

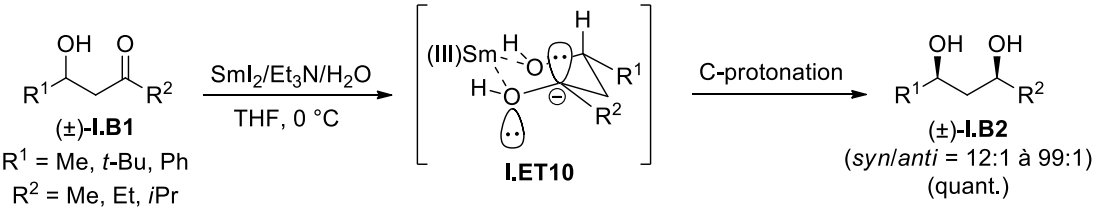


Schéma 14

[25] Davis, T. A.; Chopade, P. R.; Hilmersson, G.; Flowers, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 119–122.

- *Synthèse d'anti 1,3-diols*

Il est également possible d'accéder à des *anti* 1,3-diols en utilisant l'iodure de samarium comme réducteur. L'utilisation d'un excès de SmI_2 (3 équiv) en présence de MeOH (20 équiv), dans le THF à 0 °C, permet d'obtenir les 1,3-diols correspondants avec de bons rendements mais avec des sélectivités variables selon les substrats utilisés et généralement en faveur de l'*anti* 1,3-diol (Schéma 15).[26] La complexation de l'iodure de samarium par l'alcool libre (±)-**I.B1**, suivie d'un premier transfert monoélectronique intramoléculaire (SET) conduit au radical cétyle (±)-**I.B18**. Après protonation, un second transfert monoélectronique par un deuxième équivalent de SmI_2 permet de former le carbanion (±)-**I.B20**, dans lequel le samarium complexé et volumineux se positionne en position équatoriale pour conduire, après protonation, à l'*anti* diol (±)-**I.B7** (Schéma 15). En revanche, lorsque le groupement R^2 devient volumineux, la protonation n'est plus stéréosélective et ceci entraîne une chute des excès diastéréoisomériques.

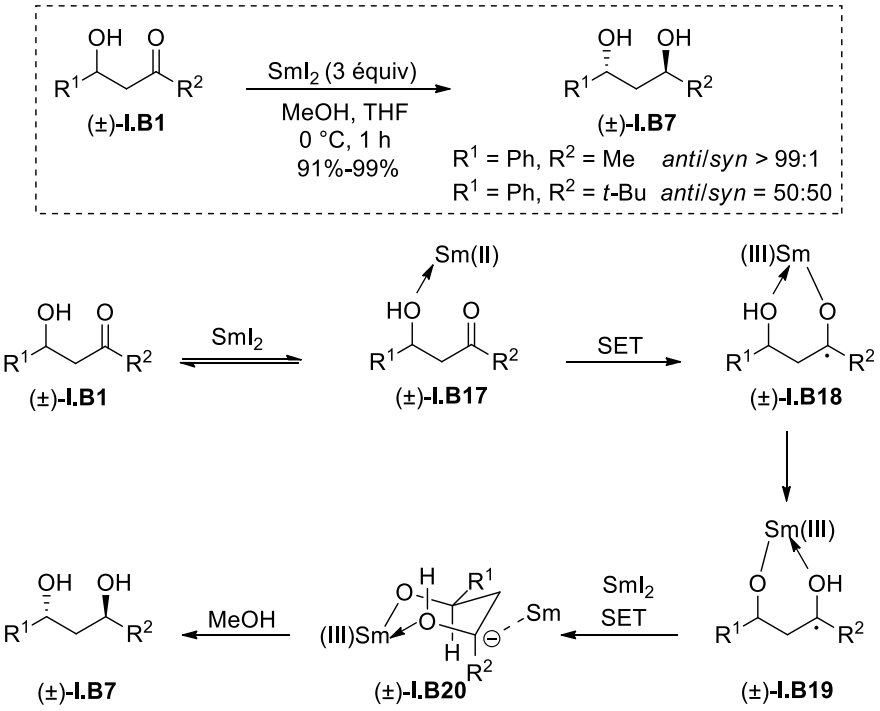


Schéma 15

Il faut noter que cette réduction par SmI_2 est applicable à des β-alcoxycétones portant des groupements alcoxy complexant efficacement le samarium tels que OMe, OMOM ou OMEM et que cette réduction permet d'accéder de manière stéréosélective à des *anti* 1,3-diols

[26] (a) Keck, G. E.; Wager, C. A.; Sell, T.; Wager, T. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172–2173 ; (b) Keck, G. E.; Wager, C. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2307–2309.

mono-éthérifiés.[26b] En revanche, dans le cas des groupements OBn et OTBS, les sélectivités sont mauvaises.

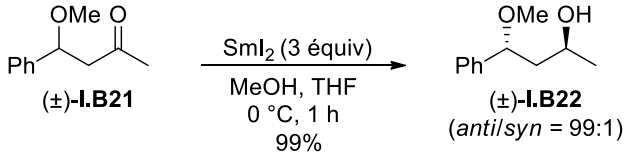


Schéma 16

II.1.2. Hydrogénation asymétrique

Si les méthodes présentées jusqu'à présent sont très efficaces, elles souffrent néanmoins de certains inconvénients, notamment de l'utilisation de dérivés du bore qui pose des problèmes économiques et environnementaux, ainsi que de l'utilisation de basses températures. Le développement de méthodes catalytiques de réduction de β-hydroxycétones par hydrogénation asymétrique a fait l'objet de nombreux travaux. Signalons que l'hydrogénation asymétrique permet d'accéder à la fois aux *syn* et *anti* 1,3-diols selon les ligands utilisés.

Genêt *et al.* ont développé une méthode de réduction diastéréosélective de β-hydroxycétones énantio-enrichies **I.B1** par hydrogénation en présence de $RuCl_3$ et de triphénylphosphine, qui permet d'accéder aux *anti* 1,3-diols correspondants **I.B7** avec de bons rendements et des diastéréosélectivités équivalentes à celles obtenues par réduction avec $Me_4NBH(OAc)_3$ (Schéma 17).[27]

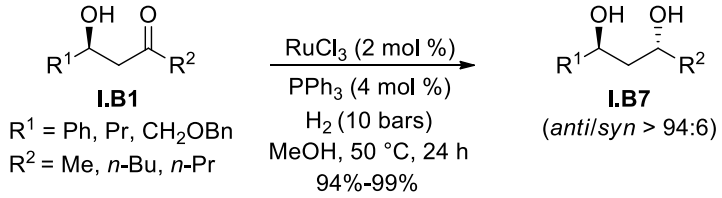


Schéma 17

L'utilisation de ligands du ruthénium chiraux peut également avoir une influence, voire même renverser les stéréosélectivités observées. La sélectivité dépend alors à la fois du centre stéréogène initialement présent dans le substrat de départ et du catalyseur chiral utilisé.

L'équipe de Saburi a réalisé la réduction de 5-hydroxy-3-cétoesters tels que (–)-**I.B23**, en présence de catalyseurs chiraux dérivés du ruthénium, suivie d'une protection des 1,3-diols

[27] Labeeuw, O.; Roche, C.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 105–108.

obtenus sous forme d'acétonides. Ces auteurs ont observé la formation majoritaire du produit *syn* **I.B24** lorsque le (*R*)-BINAP était utilisé, alors que l'utilisation de (*S*)-BINAP conduisait au produit *anti* **I.B25** avec une très bonne sélectivité (Schéma 18).[28] Des résultats similaires ont été observés lors de l'hydrogénation asymétrique de 3-hydroxy-5-cétoesters en présence de Ru[(*R*)-BINAP].[29] Les β-hydroxycétones de type (–)-**I.B23** peuvent également être réduites par transfert asymétrique d'hydrogène en utilisant l'isopropanol comme donneur de dihydrogène et un complexe de type Ru[β-amino-alcool] en tant que catalyseur.[30]

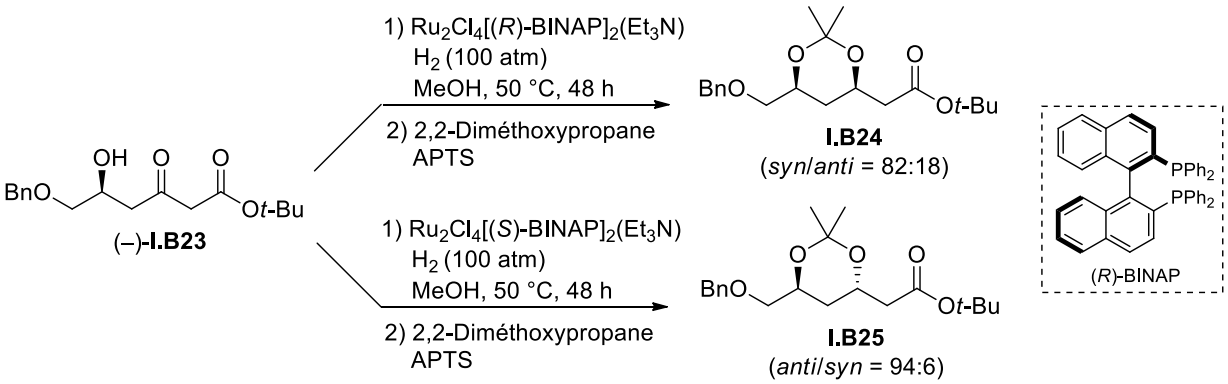


Schéma 18

Plus récemment, une observation similaire a été faite par l'équipe de Genêt, qui a rapporté la réduction diastéréosélective de β-hydroxycétones énantio-enrichies de type **I.B1** en présence de catalyseurs à base de ruthénium et de phosphines bidentates chirales telles que le SYNPHOS ou le MeO-BIPHEP. L'utilisation de l'énantiomère (*R*) de ces phosphines conduit aux *anti* 1,3-diols avec des sélectivités supérieures à 99:1 alors que l'énantiomère (*S*) favorise la formation des *syn* 1,3-diols, mais avec des sélectivités plus faibles (Schéma 19).[31] Ce type d'hydrogénation permet un accès aux *anti* 1,3-diols avec d'excellentes diastéréosélectivités et en fait une méthode alternative intéressante à la réduction d'Evans[20] par $Me_4NBH(OAc)_3$.

[28] Shao, L.; Kawano, H.; Saburi, M.; Uchida, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1997–2010.
[29] Blandin, V.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3421–3427.
[30] Everaere, K.; Franceschini, N.; Mortreux, A.; Carpentier, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2569–2571.
[31] Labeeuw, O.; Bourg, J.-B.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *ARKIVOC.* **2007**, 94-106.

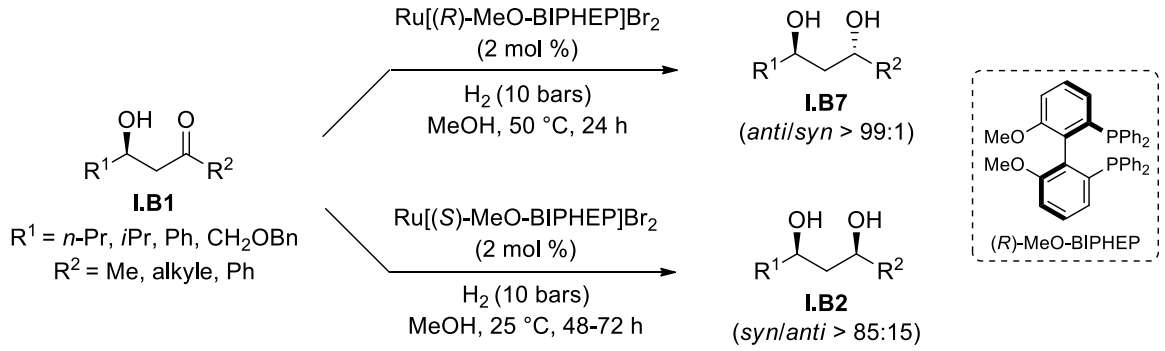


Schéma 19

II.1.3. Réduction enzymatique

Les biotechnologies sont une autre option pour accéder à des 1,3-diols optiquement actifs à partir de β-hydroxycétones.[32] Cependant, si les β-hydroxycétones peuvent être produites efficacement par réductions enzymatiques de 1,3-dicétones, il est rare que ces dernières soient réduites par un processus enzymatique pour conduire aux 1,3-diols. Quelques exemples ont cependant été rapportés.

Taneja *et al.* ont réalisé la réduction enzymatique de la 4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one (±)-**I.B26** à l'aide des enzymes *Pichia capsulata* et *Zygosaccharomyces rouxii*, pour conduire respectivement aux alcools de configuration (*S*) et (*R*), indépendamment du premier centre stéréogène présent dans la β-hydroxycétone (Schéma 20).[33] Les 1,3-diols ont été obtenus avec d'excellents excès énantiomériques.

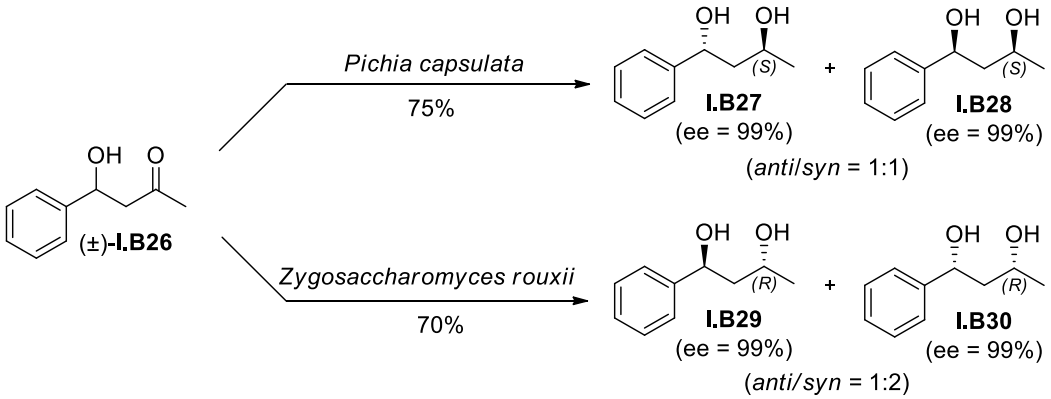


Schéma 20

[32] Pour une revue voir : Gupta, P.; Mahajan, N.; Taneja, S. C. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 2462–2480.
[33] Ahmad, K.; Koul, S.; Taneja, S. C.; Singh, A. P.; Kapoor, M.; Riyaz-ul-Hassan; Verma, V.; Qazi, G. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1685–1692.

De même Brenna *et al.* ont décrit la réduction de β-hydroxycétones, substituées par des groupements aryles ou alkyles, par la levure de boulanger, en 1,3-diols correspondants avec de très bons excès énantiomériques, mais cette réduction ne fonctionne que lorsque la cétone n'est pas aromatique.[34]

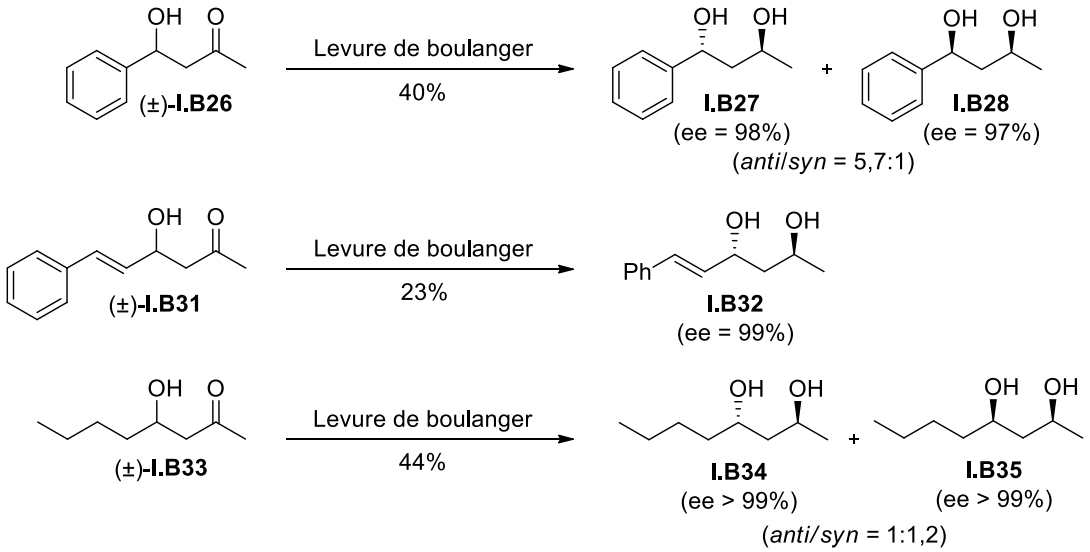


Schéma 21

D'autres types de substrats peuvent être impliqués dans ces réductions enzymatiques, comme les δ-hydroxy-β-cétoesters, néanmoins les résultats obtenus dépendent fortement des substrats de départ et les conditions doivent être mises au point pour chaque β-hydroxycétone, ce qui limite le champ d'application de ces réductions enzymatiques.

II.2. A partir de β-hydroxyaldéhydes ou équivalents

L'addition de nucléophiles carbonés sur des β-hydroxyaldéhydes permet d'accéder à des 1,3-diols de manière stéréosélective par formation d'une liaison carbone-carbone. Dans ce cas, l'induction peut provenir du substrat de départ ou du réactif. Nous examinerons successivement l'addition de nucléophiles carbonés simples sur un aldéhyde, les réactions d'allylation d'aldéhydes et les réactions d'aldolisation.

II.2.1. Alkylation

II.2.1.1. Alkylation de β-alcoxyaldéhydes

[34] Acetti, D.; Brenna, E.; Fuganti, C.; Gatti, F. G.; Serra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 142–151.

- *Alkylation diastéréosélective contrôlée par le substrat : synthèse d'anti 1,3-diols*

Les travaux pionniers sur la réaction d'alkylation de β-alcoxyaldéhydes non substitués en C2 montrent que l'induction 1,3 est mauvaise lors de l'addition d'organolithiens, d'organomagnésiens ou d'organocuprates.[35] En revanche, Reetz *et al.* ont montré que l'addition de réactifs de type $RTiCl_3$ ou encore l'utilisation de $TiCl_4$ en présence d'un donneur d'alkyle (comme le dibutylzinc) sur des β-alcoxycétones de type (±)-**I.B36** conduisait aux 1,3-diols correspondants avec de bonnes diastéréosélectivités en faveur du produit *anti* (±)-**I.B37**, *via* un chélate de type **I.ET11** (Schéma 22).[36]

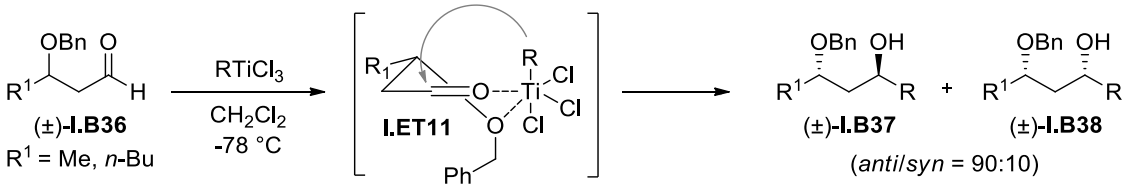


Schéma 22

- *Alkylation contrôlée par le réactif : synthèse de syn ou anti 1,3-diols*

L'addition de nucléophiles carbonés sur des β-alcoxyaldéhydes optiquement actifs, en présence de catalyseurs chiraux, permet de préparer à la fois des *syn* 1,3-diols et des *anti* 1,3-diols, indépendamment de la configuration du produit de départ. La stéréosélectivité est alors uniquement contrôlée par le catalyseur.

Cette approche a été utilisée par Soai *et al.* pour réaliser l'alkylation de β-alcoxyaldéhydes de type (–)-**I.B39** par du diéthylzinc en présence de catalyseurs de type *N*,*N*-dibutylnoréphédrine (DBNE), l'utilisation de l'énantiomère (1*S*,2*R*) conduisant au produit *syn* **I.B40** avec 78% d'excès diastéréoisomérique alors que l'énantiomère (1*R*,2*S*) fournit le diol monoprotégé *anti* **I.B41** avec 91% d'excès diastéréoisomérique (Schéma 23).[37]

[35] Still, W. C.; Schneider, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1035–1038.
[36] (a) Reetz, M. T.; Jung, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833–4835 ; (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556–569.
[37] Soai, K.; Hatanaka, T.; Yamashita, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 927–929.

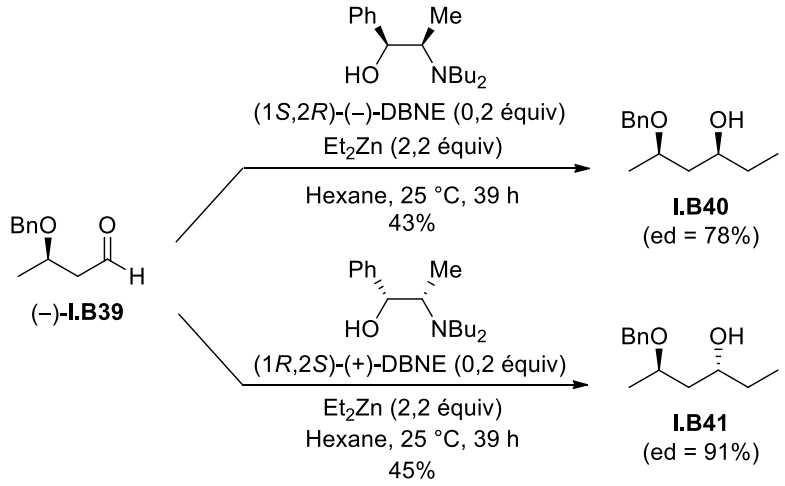


Schéma 23

De même, l'addition diastéréosélective de dialkylzincs fonctionnalisés, comme le bis(4-acétoxybutyl)zinc, sur des β-alcoxyaldéhydes protégés (–)-**I.B42**, en présence d'un catalyseur à base de titane optiquement actif, a été développée par Knochel *et al*. Cette réaction permet d'accéder aux 1,3-diols *anti* **I.B44** ou *syn* **I.B45** avec de bonnes diastéréosélectivités selon l'énantiomère [respectivement (*S*,*S*) ou (*R*,*R*)] du catalyseur **I.B43** utilisé (Schéma 24).[38]

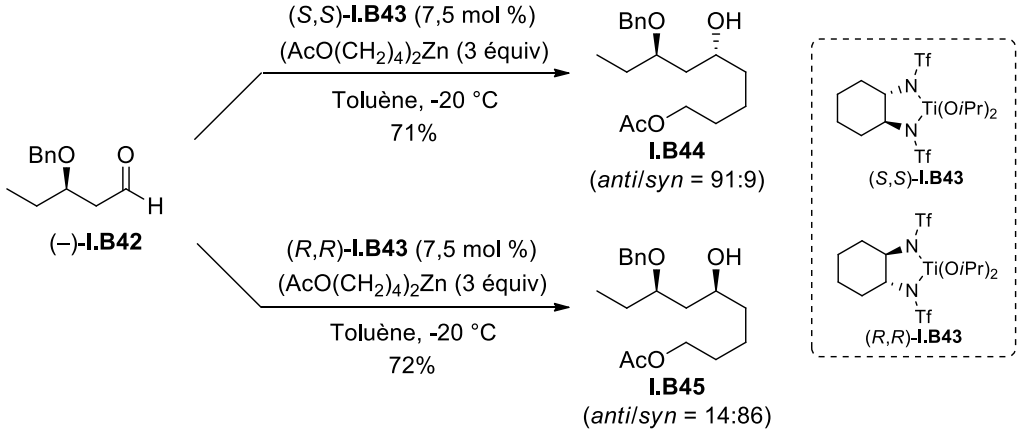


Schéma 24

II.2.1.2. Alkylation d'acétals contrôlée par le substrat

Rychnovsky *et al.* ont développé plusieurs méthodes de synthèse de 1,3-diols par alkylation d'acétals, conduisant aux composés *syn* ou *anti* selon les substrats et les conditions réactionnelles utilisées.

[38] Knochel, P.; Brieden, W.; Rozema, M. J.; Eisenberg, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5881–5884.

Ils ont montré que l'addition diastéréosélective de dialkylzincs fonctionnalisés sur les 4-acétoxy-1,3-dioxanes (±)-**I.B46**, en présence d'un acide de Lewis, permettait d'accéder aux *anti* 1,3-diols protégés sous forme d'acétals (±)-**I.B47** (Schéma 25).[39] La sélectivité *anti* peut s'expliquer par une attaque axiale du nucléophile sur l'oxonium intermédiaire **I.ET12** résultant du départ de l'acétate activé par TMSOTf.

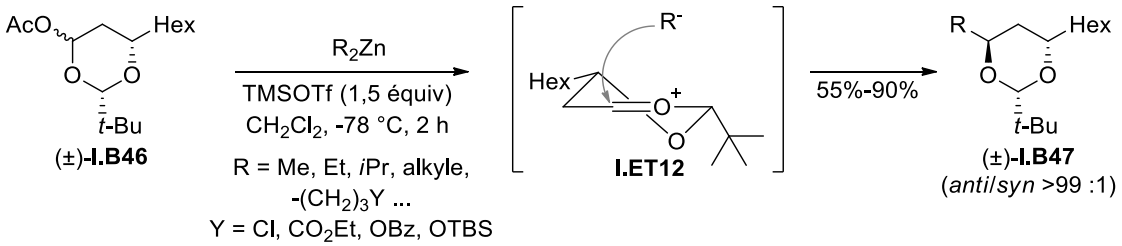


Schéma 25

Ils ont également montré que la lithiation réductrice de thiocétals de type (±)-**I.B48** par le radical anion lithié LiDBB, obtenu par addition de lithium sur le 4,4'-di-*tert*-butylbiphényle, conduisait aux 4-lithio-1,3-dioxanes correspondants et que ceux-ci pouvaient être alkylés pour former des *syn* ou *anti* 1,3-diols protégés sous la forme d'acétals (Schéma 26).[40] Au cours de ce processus, l'anion lithié cinétique (±)-**I.B49** possède une configuration axiale mais un équilibre en son épimère équatorial (±)-**I.B50** peut se produire par élévation de la température, et cet équilibre s'établit d'autant mieux que l'acétal est peu encombré. Le piégeage des lithiens (±)-**I.B49** et (±)-**I.B50** par un électrophile s'effectue avec rétention de configuration et conduit respectivement aux 1,3-diols protégés *anti* (±)-**I.B51** et *syn* (±)-**I.B52**. Plusieurs types d'électrophiles peuvent être utilisés (Me_2SO_4, RX, RCOX, énones, …) et ils conduisent aux produits souhaités avec d'excellentes sélectivités.

[39] Rychnovsky, S. D.; Powell, N. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6460–6461.
[40] (a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4336–4339 ; (b) Rychnovsky, S. D.; Buckmelter, A. J.; Dahanukar, V. H.; Skalitzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6849–6860.

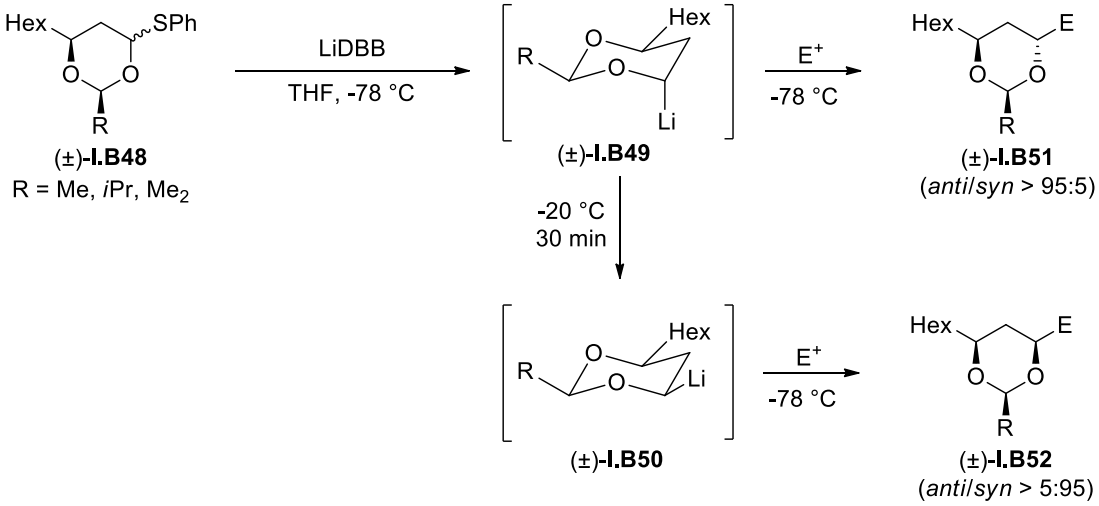


Schéma 26

C'est également l'équipe de Rychnovsky qui a montré que des *syn* 1,3-diols pouvaient être obtenus avec une excellente stéréosélectivité par décyanation réductrice de 4-cyano-1,3-dioxanes.[41] La déprotonation des cyanohydrines protégées (±)-**I.B53**, utilisées sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, suivie d'une réaction d'alkylation conduit aux composés (±)-**I.B54** sous la forme d'un seul diastéréoisomère possédant le groupement nitrile en position axiale (Schéma 27). Le traitement des composés (±)-**I.B54** par du sodium dans l'ammoniac liquide permet la décyanation réductrice, *via* deux transferts monoélectroniques et la formation du radical (±)-**I.B55**. Les *syn* 1,3-diols protégés sous forme d'acétonides (±)-**I.B56** sont alors obtenus avec d'excellents rendements et sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 27).

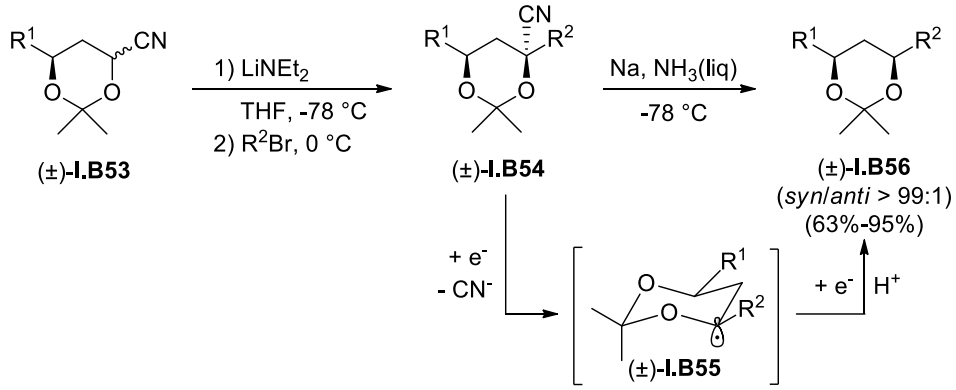


Schéma 27

[41] Rychnovsky, S. D.; Zeller, S.; Skalitzky, D. J.; Griesgraber, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5550–5551.

II.2.2. Allylation

La réaction d'allylation de β-alcoxyaldéhydes tels que **I.B57** a été particulièrement étudiée car elle conduit aux alcools homoallyliques correspondants **I.B58** et ceux-ci peuvent être facilement transformés en β-hydroxyaldéhydes **I.B59** par coupure oxydante de la double liaison terminale, et engagés dans une nouvelle réaction d'allylation, permettant ainsi la synthèse itérative de 1,3-polyols (Schéma 28).

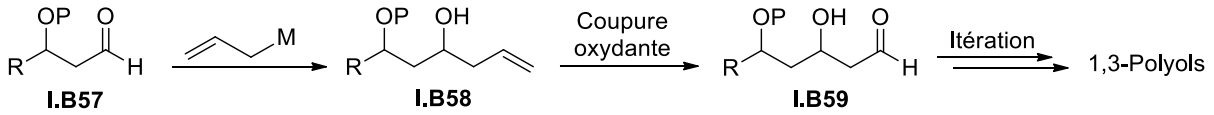


Schéma 28

II.2.2.1. Allylation diastéréosélective de β-hydroxy ou β-alcoxyaldéhydes

- *Synthèse d'anti 1,3-diols : allylation intermoléculaire contrôlée par le substrat*

L'allylation diastéréosélective intermoléculaire de β-alcoxyaldéhydes peut être induite par plusieurs métaux, tels que le titane, l'étain, le silicium ou le bore. Le traitement de β-hydroxyaldéhydes (±)-**I.B60** par des allylsilanes en présence de $TiCl_4$[36] ou de $SnCl_4$[42] ou par des allylstannanes en présence de $TiCl_4$[43] permet d'accéder aux *anti* 1,3-diols correspondants (±)-**I.B61** avec de bons excès diastéréoisomériques (Schéma 29). La diastéréosélectivité peut s'expliquer par la formation d'un chélate entre le substrat et l'acide de Lewis et le passage par un état de transition demi-chaise de type **I.ET13**. Dans cette conformation, une attaque axiale du carbonyle par l'allylmétal conduit à l'*anti* 1,3-diol (±)-**I.B61**.

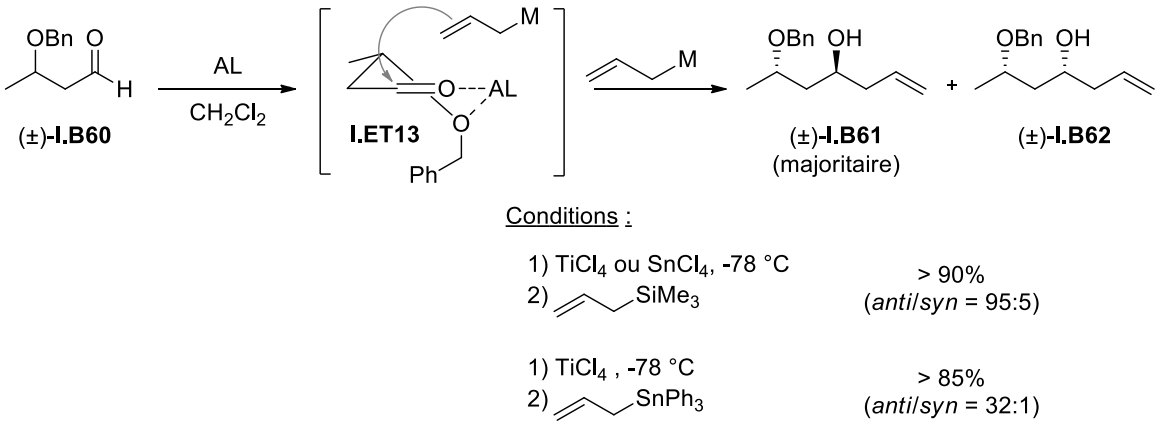
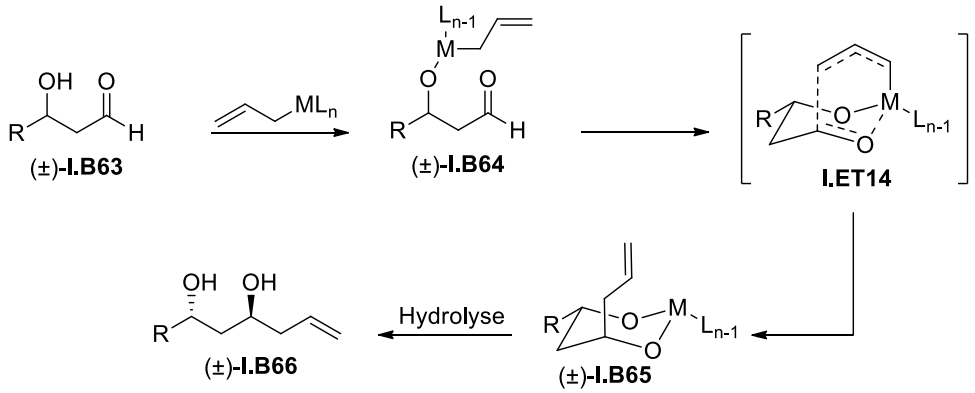


Schéma 29

[42] (a) Heathcock, C. H.; Kiyooka, S.-I.; Blumenkopf, T. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4214–4223 ; (b) Reetz, M. T.; Kesseler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 729–732.
[43] Keck, G. E.; Castellino, S.; Wiley, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5478–5480.

Les allylations de β-hydroxyaldéhydes en présence d'acides allylboroniques[44] ou d'allylzirconiens[36a] permettent également d'accéder à des *anti* 1,3-diols *via* l'intermédiaire (±)-**I.B64**. Après complexation de l'aldéhyde (±)-**I.B63** par le métal, un état de transition bicyclique de type **I.ET14** est formé et le transfert intramoléculaire du groupement allyle se produit (Schéma 30). Les *anti* 1,3-diols (±)-**I.B66** sont obtenus majoritairement après hydrolyse, mais avec des sélectivités plus faibles que précédemment.



Conditions :

R = *t*-Bu	$B(OH)_2$	CH_2Cl_2, t.a.	*anti*/*syn* = 70:30	rdt = 86%
R = Me	$B(OH)_2$	THF, -78 °C	*anti*/*syn* = 81:19	rdt > 80%

Schéma 30

- *Synthèse de syn 1,3-diols : allylation intramoléculaire contrôlée par le substrat*

Si les allylations diastéréosélectives intermoléculaires de β-alcoxy ou β-hydroxyaldéhydes conduisent majoritairement aux *anti* 1,3-diols, les allylations intramoléculaires permettent d'accéder majoritairement aux diols *syn*.

L'équipe de Reetz a montré que le traitement des β-(allylsilyloxy)aldéhydes (±)-**I.B67** en présence de $TiCl_4$ conduisait majoritairement aux *syn* 1,3-diols (±)-**I.B68** avec de très bonnes diastéréosélectivités *via* la formation d'un chélate de type **I.ET15** entre la fonction carbonyle, l'oxygène de l'éther silylé et l'acide de Lewis (Schéma 31). L'attaque intramoléculaire de l'allylsilane sur le carbonyle conduit majoritairement au *syn* 1,3-diol.[45]

[44] Kabalka, G. W.; Narayana, C.; Reddy, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2181–2184.
[45] (a) Reetz, M. T. *Pure & Appl. Chem.*, **1985**, *57*, 1781-1788 ; (b) Reetz, M. T.; Jung, A.; Bolm, C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3889–3898.

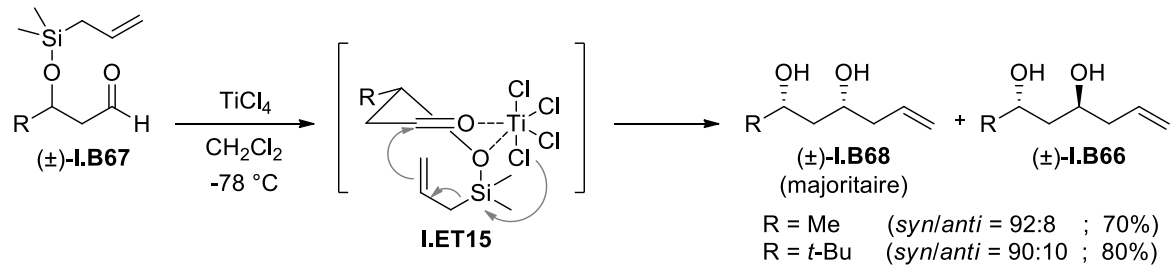


Schéma 31

Cette réaction d'allylation intramoléculaire peut également être réalisée en conditions thermiques, pour produire sélectivement les *syn* 1,3-diols *via* une ène-cyclisation silatropique, suivie d'une déprotection des hydroxyles (Schéma 32).[46]

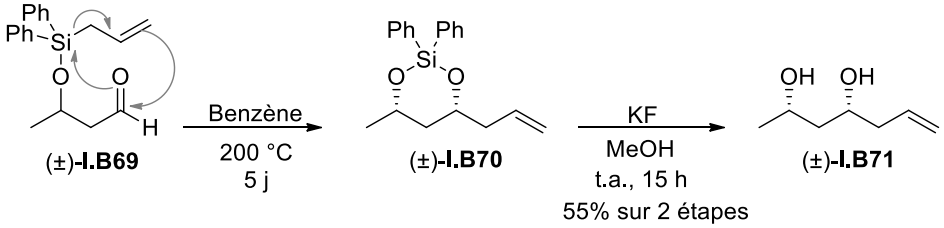


Schéma 32

II.2.2.2. Allylation de β-hydroxy ou β-alcoxyaldéhydes contrôlée par le réactif

De nombreuses réactions d'allylation énantiosélectives ont été mises en œuvre pour accéder aussi bien aux *syn* 1,3-diols qu'aux *anti* 1,3-diols à partir d'un même β-hydroxyaldéhyde, en utilisant des allylmétaux optiquement actifs dérivés du titane, du bore ou du silicium, ou bien à l'aide de catalyseurs organométalliques optiquement actifs.

L'une des méthodes les plus efficaces pour obtenir des *syn* ou *anti* 1,3-diols est l'allyltitanation diastéréo- et énantiosélective de β-alcoxy ou β-hydroxyaldéhydes à l'aide de complexes allyliques optiquement actifs dérivés du titane, qui ont été synthétisés par Duthaler et Hafner.[47] Ces complexes, qui comportent un cycle cyclopentadiényle électro-donneur et un ligand bidentate chiral dérivé de l'acide tartrique, le TADDOL, induisent de très bonnes discriminations faciales de l'aldéhyde, le complexe (*R*,*R*)-**Ti** attaquant toujours la face *Si* de l'aldéhyde alors que le complexe (*S*,*S*)-**Ti** donne lieu à une attaque sur la face *Re*. De nombreux

[46] Robertson, J.; Green, S. P.; Hall, M. J.; Tyrrell, A. J.; Unsworth, W. P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2628–2635.
[47] (a) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321–2336 ; (b) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807–832.

exemples attestent que la présence de centres stéréogènes en α ou β de l'aldéhyde influence peu la diastéréosélectivité de la réaction. Par exemple, le traitement du β-hydroxyaldéhyde **I.B72** par le complexe allylique du titane (*R*,*R*)-**Ti** conduit à l'*anti* 1,3-diol **I.B73** alors que le complexe de titane (*S*,*S*)-**Ti** fournit le *syn* 1,3-diol **I.B74** avec de très bons excès diastéréoisomériques (Schéma 33).[48]

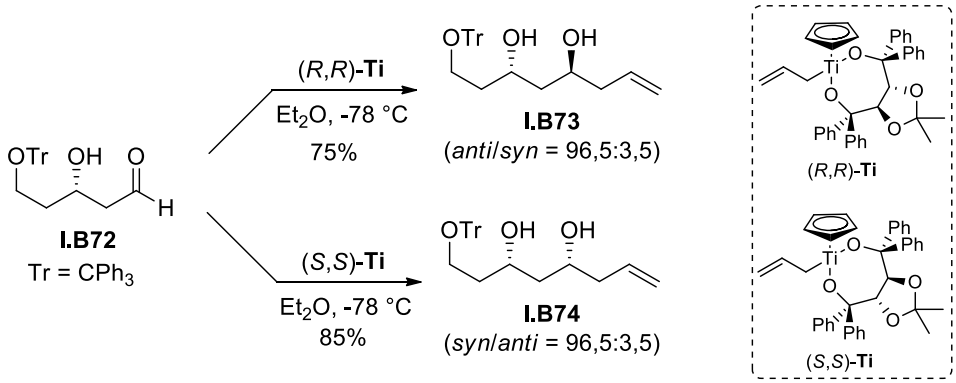


Schéma 33

La réaction d'allylation de Brown peut également être utilisée pour obtenir des alcools homoallyliques de manière stéréocontrôlée, en utilisant l'énantiomère adéquat du chlorodiisopinocamphéylborane (Ipc_2BCl).[49] Ainsi le traitement de l'aldéhyde (+)-**I.B75** par le (+)-Ipc_2BCl en présence de bromure d'allylmagnésium conduit au *syn* 1,3-diol **I.B76** sous la forme d'un seul diastéréoisomère, alors que l'utilisation de son énantiomère, le (–)-Ipc_2BCl, conduit majoritairement à l'*anti* 1,3-diol **I.B77** (Schéma 34).[50]

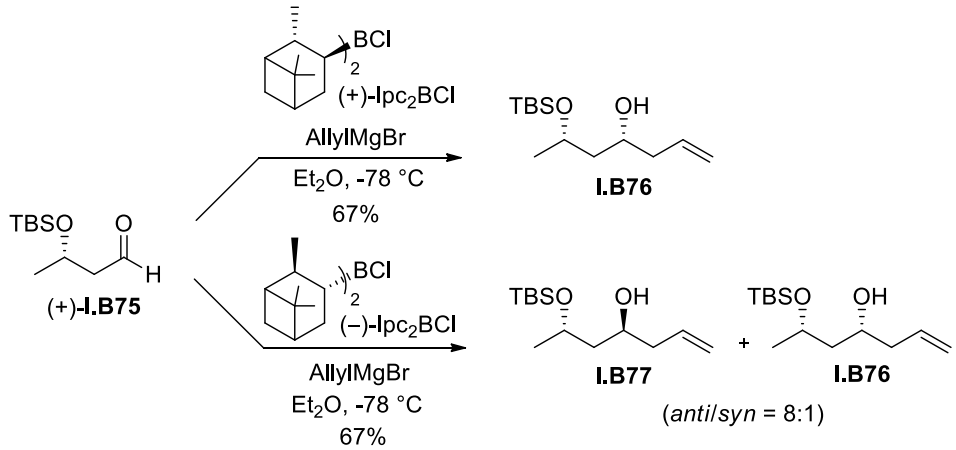


Schéma 34

[48] BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 501–504.
[49] (a) Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092–2093 ; (b) Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401–404.
[50] Judd, T. C.; Bischoff, A.; Kishi, Y.; Adusumilli, S.; Small, P. L. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4901–4904.

Leighton *et al.* ont développé un allylsilane cyclique optiquement actif **I.B79** et ont montré que l'utilisation de l'énantiomère (*S*,*S*) permettait d'accéder, à partir du β-alcoxyaldéhyde **I.B78**, à l'*anti* 1,3-diol **I.B80** avec une très bonne diastéréosélectivité et que l'énantiomère (*R*,*R*) conduisait au *syn* 1,3-diol **I.B81** (Schéma 35).[51]

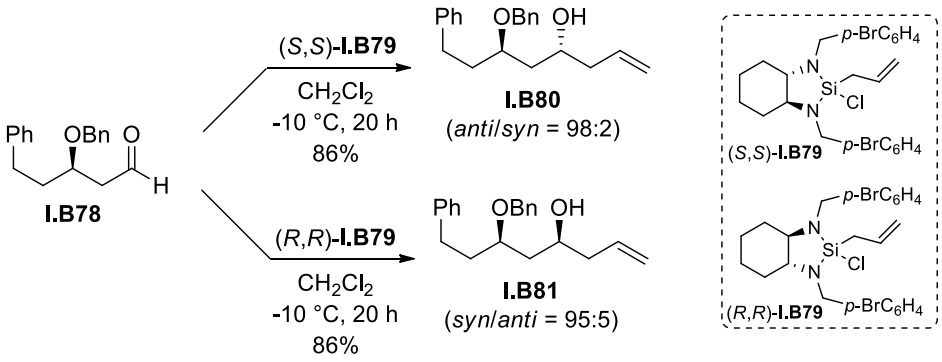


Schéma 35

Cependant, tous ces réactifs présentent un inconvénient majeur, à savoir leur utilisation en quantité stœchiométrique et la génération d'une grande quantité de déchets. Pour pallier cet inconvénient, des réactions d'allylation énantiosélectives catalytiques ont été développées, mettant en jeu des complexes métalliques et des ligands chiraux. L'équipe de Kishi a mis au point une méthode d'allylation énantiosélective catalysée par du chrome en présence d'un ligand sulfonamide chiral **I.B83**.[52] Cette méthode s'est révélée applicable à des β-hydroxyaldéhydes de type **I.B82** protégés par un groupement triméthylsilyle et ceux-ci ont été transformés en 1,3-diols protégés *syn* **I.B84** et *anti* **I.B85** avec d'excellents excès diastéréoisomériques et sans influence notable du centre stéréogène préexistant (Schéma 36).[53]

[51] Kubota, K.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946–948.
[52] Zhang, Z.; Huang, J.; Ma, B.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3073–3076.
[53] Zhang, Z.; Aubry, S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3077–3080.

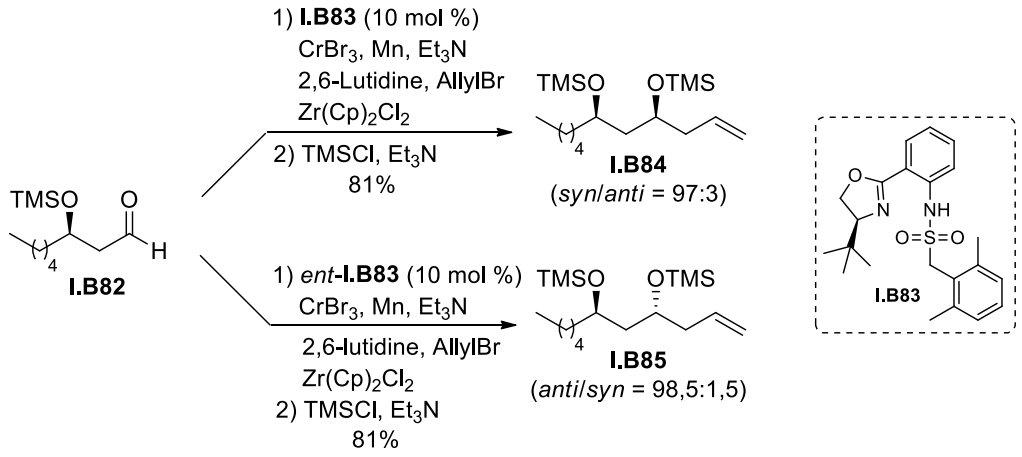


Schéma 36

Hall *et al.* ont, quant à eux, développé une réaction d'allylboration catalytique énantiosélective de β-alcoxyaldéhydes, impliquant un allylboronate dérivé du pinacol comme agent d'allylation et le catalyseur dihydroxylé **I.B87** en présence de $SnCl_4$. Les alcools homoallyliques correspondants ont été obtenus avec des sélectivités et des rendements comparables, voire supérieurs, à ceux obtenus avec les méthodes décrites précédemment. Cette réaction a été appliquée à la synthèse du motif *syn* 1,3-diol **I.B88** avec un très bon rendement et une diastéréosélectivité excellente (Schéma 37).[54]

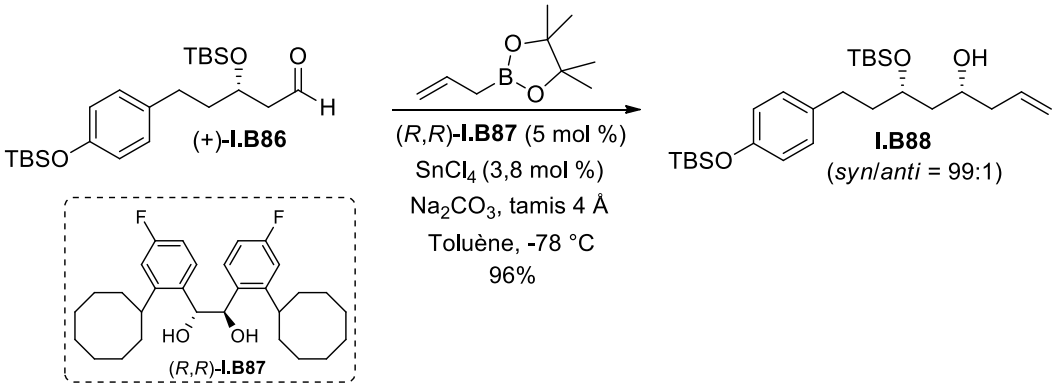


Schéma 37

L'équipe de Krische a mis au point une réaction d'allylation énantiosélective catalytique d'aldéhydes, utilisant l'acétate d'allyle comme donneur d'allyle et un catalyseur à base d'iridium mettant en jeu $[Ir(cod)Cl]_2$ et un ligand chiral.[55] Cette méthode présente l'avantage d'être applicable à des aldéhydes, mais également directement aux alcools précurseurs de ces

[54] Rauniyar, V.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4236–4241.
[55] (a) Kim, I. S.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340–6341 ; (b) Kim, I. S.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891–14899.

aldéhydes, qui sont oxydés en aldéhydes *in situ*. Cette réaction d'allylation conduit aux alcools homoallyliques correspondants avec de bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités. L'application de ces conditions à des β-alcoxyaldéhydes tels que (+)-**I.B89** permet d'accéder avec d'excellentes diastéréosélectivités à la fois aux diols *syn* **I.B90** et *anti* **I.B91**, selon l'énantiomère (*R*) ou (*S*) du ligand Cl,MeO-BIPHEP utilisé (Schéma 38).[56]

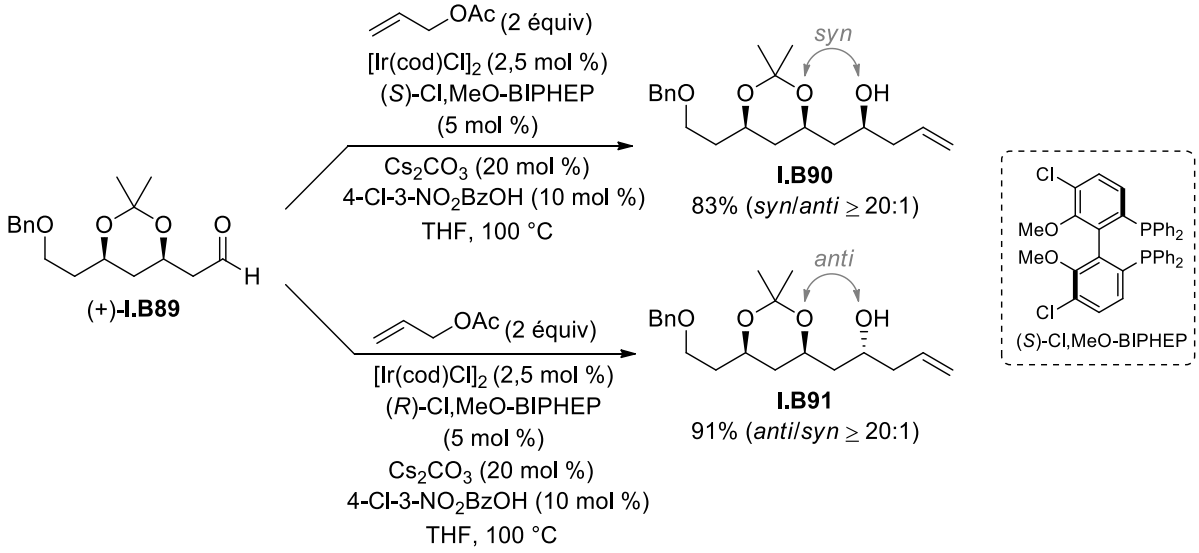


Schéma 38

II.2.3. Aldolisation 1,3-stéréocontrôlée

La formation de liaisons C-C par réaction d'aldolisation a été particulièrement étudiée pour former des 1,3-diols et l'utilisation d'aldolisations successives permet en quelque sorte de mimer la biosynthèse des 1,3-polyols naturels.[57] L'induction asymétrique dans les réactions d'aldolisation représente néanmoins un véritable défi et plusieurs stratégies ont été développées afin d'obtenir les *syn* ou *anti* 1,3-diols souhaités avec de bonnes sélectivités, la sélectivité pouvant provenir de la chiralité des partenaires utilisés, ou bien de l'induction de ligands ou auxiliaires liés à l'énolate. Nous nous limiterons ici à l'induction 1,3.[58]

[56] Hassan, A.; Lu, Y.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3112–3115.

[57] Pour des revues sur les réactions d'aldolisation et leur utilisation pour la synthèse de produits naturels voir : (a) Franklin, A. S.; Paterson, I. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 317–338 ; (b) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int.Ed.* **2006**, *45*, 7506–7525 ; (c) Paterson I.; Cowden, C. J.; Wallace, D. J. Modern Carbonyl Chemistry; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, 249.

[58] Pour un résumé sur le contrôle 1,5 dans les réactions d'aldolisation voir l'Annexe 1.

II.2.3.1. Aldolisations diastéréosélectives : contrôle par le substrat

- *Aldolisation de type Mukaiyama : synthèse de syn ou anti 1,3-diols*

Evans *et al*. ont étudié la diastéréosélectivité des réactions d'aldolisation de type Mukaiyama, en utilisant différents éthers d'énol ou énolates, divers acides de Lewis et des β-alcoxyaldéhydes protégés avec différents groupes.[59] Ces auteurs ont montré que la réaction d'aldolisation entre des β-alcoxyaldéhydes de type (±)-**I.B92**, protégés par des groupements *p*-méthoxybenzyle (PMB), benzyle ou *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS), et un éther d'énol silylé de type **I.B93**, en présence de $BF_3.Et_2O$, conduisait aux *anti* 1,3-diols avec de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 39). L'utilisation de $TiCl_4$ conduit également aux *anti* 1,3-diols avec des diastéréosélectivités comparables à celles obtenues avec $BF_3.Et_2O$.[60] Cependant, avec $BF_3.OEt_2$, l'addition n'est pas contrôlée par chélation interne et la sélectivité observée peut s'expliquer par la formation de l'intermédiaire **I.ET16** (représenté selon deux perspectives) dans lequel les interactions électrostatiques et stériques entre le carbonyle complexé de l'aldéhyde et les substituants en β sont minimisées. Cet intermédiaire permet d'expliquer la formation majoritaire du produit *anti* (±)-**I.B94**.

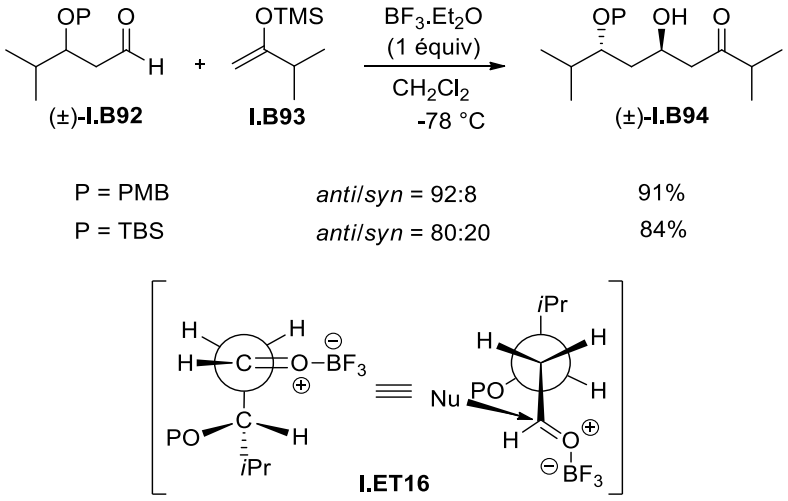


Schéma 39

En revanche, la réaction d'aldolisation de type Mukaiyama appliquée à un β-alcoxyaldéhyde tel que (±)-**I.B95**, dont l'hydroxyle est protégé par un groupement trityle, conduit majoritairement au *syn* 1,3-diol (Schéma 40).[61] La nature du groupement protecteur de l'alcool influence donc largement l'induction 1,3 observée.

[59] (a) Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537–8540 ; (b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322–4343.
[60] Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840–10852.
[61] Peuchmaur, M.; Wong, Y.-S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5374–5379.

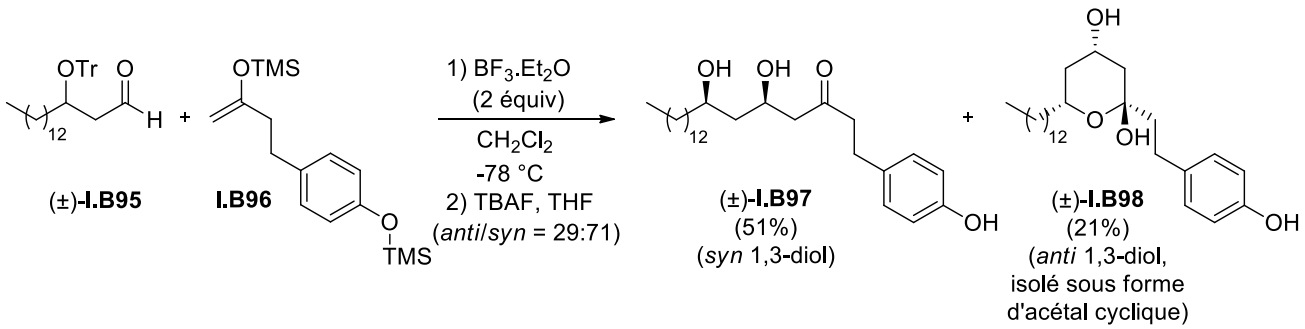


Schéma 40

Plus récemment, l'équipe de Yamamoto a développé une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama hautement diastéréosélective, mettant en jeu un éther d'énol silylé dérivé de l'acétaldéhyde **I.B100**, portant un groupement tris(triméthylsilyl)silyle (TTMSS ou « supersilyle ») et du $TTMSSNTf_2$ comme catalyseur.[62] Lorsque le β-silyloxyaldéhyde **I.B99** a par exemple été condensé avec **I.B100**, un très haut niveau de diastéréosélectivité a été observé en faveur du *syn* 1,3-diol **I.B101**. Cette sélectivité peut s'expliquer par un effet stérique du groupement TTMSS très encombrant et le passage par un état de transition de type **I.ET17** (Schéma 41, éq 1). De plus, l'utilisation directe de 2,2 équiv d'énolate silylé **I.B100**, en présence de $HNTf_2$ permet de réaliser deux réactions d'aldolisation en cascade, conduisant aux *syn* 1,3-diols bis-silylés (±)-**I.B103** avec des sélectivités supérieures à 90:10 (Schéma 41, éq 2).

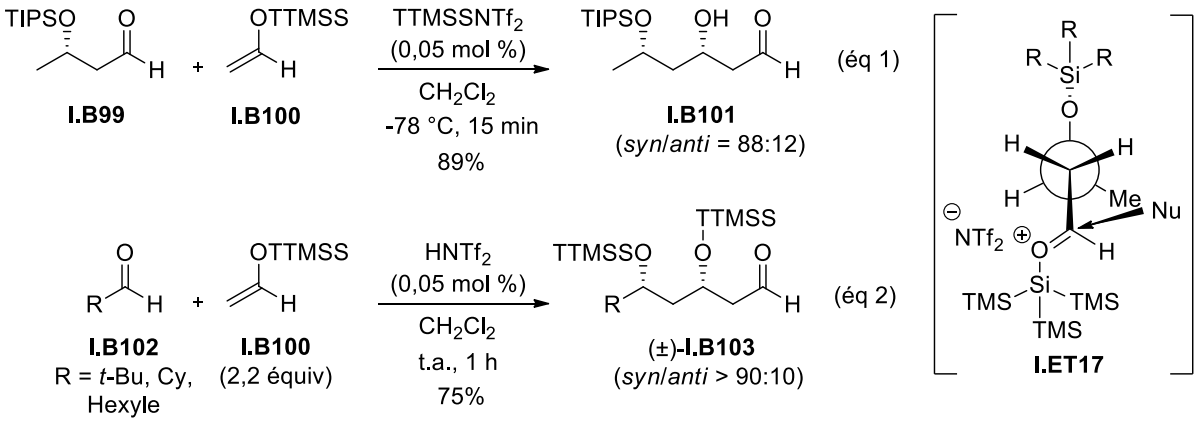


Schéma 41

Le groupement supersilyle peut également diriger d'autres réactions d'aldolisation entre des β-supersilyloxyaldéhydes et des méthylcétones, avec une sélectivité complémentaire.[63] La réaction des éthers d'énol silylés **I.B105** avec les aldéhydes **I.B104**, en présence de $BF_3.Et_2O$,

[62] Boxer, M. B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 48–49.
[63] Brady, P. B.; Albert, B. J.; Akakura, M.; Yamamoto, H. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3223–3231.

conduit majoritairement aux *anti* 1,3-diols **I.B106** comme cela a été décrit par Evans *et al.* (Schéma 42).[59]

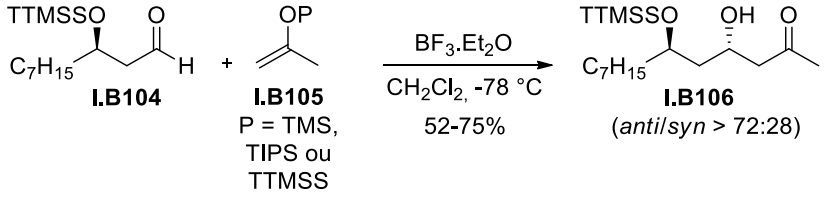


Schéma 42

- *Aldolisation de type Paterson : synthèse de syn 1,3-diols*

L'équipe de Paterson a mis au point des conditions d'aldolisation diastéréosélective permettant d'obtenir majoritairement des *syn* 1,3-diols *via* la formation d'un énolate de bore. L'induction asymétrique 1,3 a d'abord été étudiée sur des α-méthylène-β-alcoxyaldéhydes de type (±)-**I.B107**. Les auteurs ont observé que le sens et le degré de l'induction dépendait de la structure de l'énolate (méthylé ou non en position terminale) et de la taille du groupement alcoxy.[64] La formation d'un énolate de bore à partir d'une méthylcétone **I.B108**, à l'aide de chlorodicyclohexylborane, et la condensation de cet énolate de bore avec l'aldéhyde (±)-**I.B107** conduit majoritairement aux *syn* 1,3-diols (±)-**I.B109** avec de bonnes sélectivités. Signalons que la diastéréosélectivité augmente avec la taille du groupement protecteur de l'hydroxyle des α-méthylène-β-alcoxyaldéhydes (±)-**I.B107** (Schéma 43).

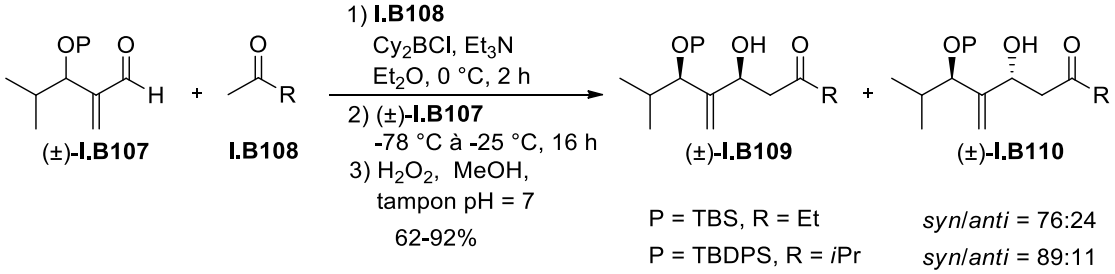


Schéma 43

Cette réaction a par la suite été étendue à des β-silyloxyaldéhydes non substitués en α et utilisée pour réaliser de nombreuses synthèses de produits naturels. En particulier, lors de leur approche synthétique de la spongistatine 1, Paterson *et al.* ont utilisé cette réaction d'aldolisation à plusieurs reprises pour obtenir les produits *syn* souhaités avec des sélectivités

[64] Paterson, I.; Bower, S.; Tillyer, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4393–4396.

supérieures à 75:25 (Schéma 44).[65] Afin d'améliorer leurs résultats, Paterson *et al.* ont ensuite utilisé un borane optiquement actif, portant deux ligands diisopinocamphéylborane. Ce borane optiquement actif est accessible sous les deux formes énantiomères (+)-Ipc_2BCl et (–)-Ipc_2BCl, qui sont connues pour induire une bonne énantiosélectivité lors de réactions d'aldolisation entre une méthylcétone achirale et un aldéhyde.[66] Le choix de l'énantiomère adéquat du Ipc_2BCl leur a permis d'améliorer de manière significative la diastéréosélectivité de l'aldolisation, l'autre énantiomère ayant un effet contraire (Schéma 44). Ces résultats indiquent une synergie entre les stéréochimies du β-silyloxyaldéhyde, de la cétone et du ligand chiral impliqués lorsque l'énolate de bore de la méthylcétone est généré avec le bon énantiomère du Ipc_2BCl, synergie qui permet d'obtenir d'excellentes diastéréosélectivités en faveur du produit *syn* désiré.

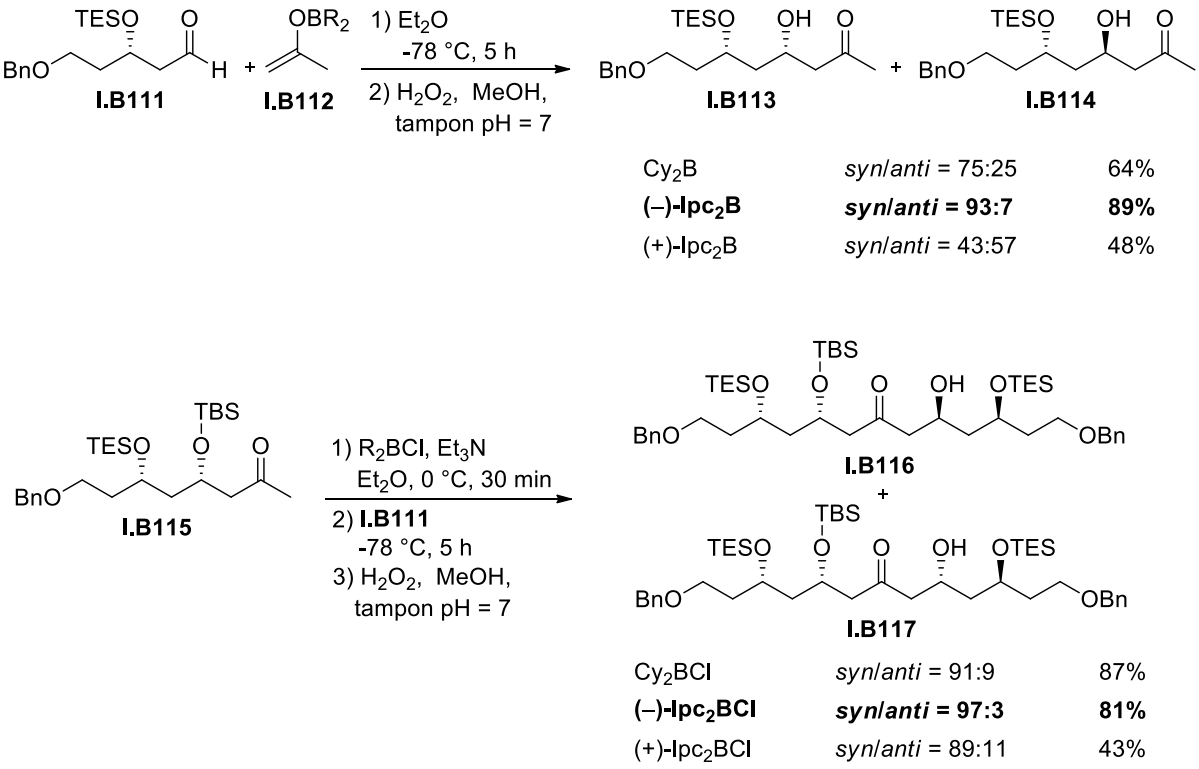


Schéma 44

L'équipe de Yamamoto a également observé que la réaction d'aldolisation entre un énolate de bore **I.B119** et un aldéhyde de type **I.B118** conduisait à une bonne diastéréosélectivité en faveur du produit *syn* **I.B120**,[63] qui est contrôlée par l'effet stérique du

[65] Paterson, I.; Oballa, R. M.; Norcross, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8581–8584.
[66] (a) Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 997–1000 ; (b) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663–4684.

groupement protecteur de l'oxygène en β de l'aldéhyde, comme cela avait été observé par Paterson *et al.* (Schéma 45).[64,65]

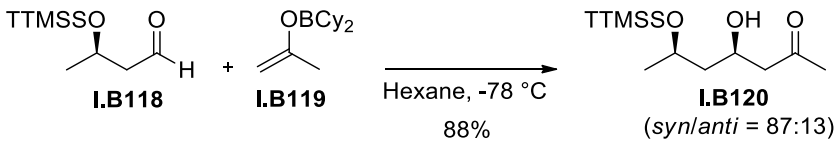


Schéma 45

Ainsi, le choix du type d'aldolisation mis en jeu permet d'orienter la diastéréosélectivité de la réaction d'aldolisation, lorsque celle-ci est contrôlée par le substrat, et d'accéder aux *syn* ou *anti* 1,3-diols de manière stéréocontrôlée. Des réactions d'aldolisation énantiosélectives ont également été développées, cette fois-ci contrôlées par le réactif, afin d'accéder sélectivement aux *syn* ou *anti* 1,3-diols (*vide infra*).

II.2.3.2. Aldolisations contrôlées par le réactif

Kiyooka *et al.* ont développé une réaction d'aldolisation entre un aldéhyde et un acétal de cétène silylé **I.B122**, catalysée par une oxazaborolidinone chirale **I.B123** ou *ent*-**I.B123**, permettant d'obtenir des *syn* ou *anti* 1,3-diols tels que **I.B124** et **I.B125** selon l'énantiomère du catalyseur utilisé, sans influence du centre stéréogène en β de l'aldéhyde (Schéma 46).[67]

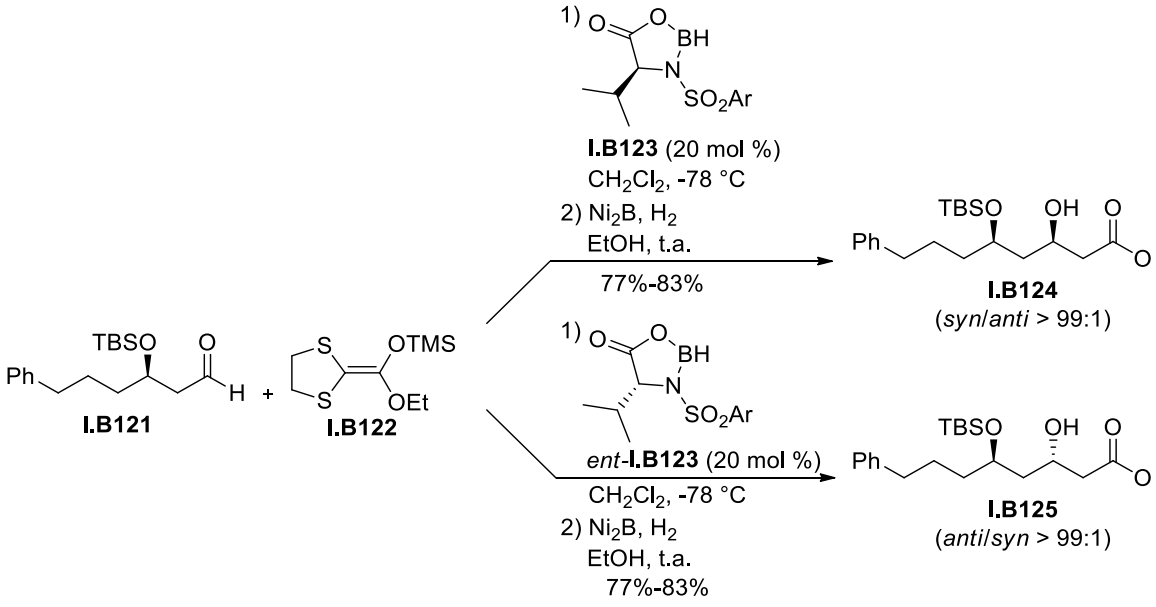


Schéma 46

[67] Kiyooka, S.-i.; Yamaguchi, T.; Maeda, H.; Kira, H.; Hena, M. A.; Horiike, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3553–3556.

De même, Shibasaki *et al.* ont développé une réaction d'aldolisation asymétrique d'un thioamide de type **I.B127** avec un β-silyloxyaldéhyde **I.B126**, catalysée par un complexe de cuivre chiral possédant à la fois un caractère acide de Lewis mou et un caractère base de Brönsted dure, qui permet d'accéder aux 1,3-diols *syn* **I.B128** ou *anti* **I.B129** selon l'énantiomère (*R*,*R*) ou (*S*,*S*) du catalyseur utilisé, *via* la formation de l'énolate de thioamide. Ici encore, la configuration du centre stéréogène formé est contrôlée par le catalyseur (Schéma 47).[6,68]

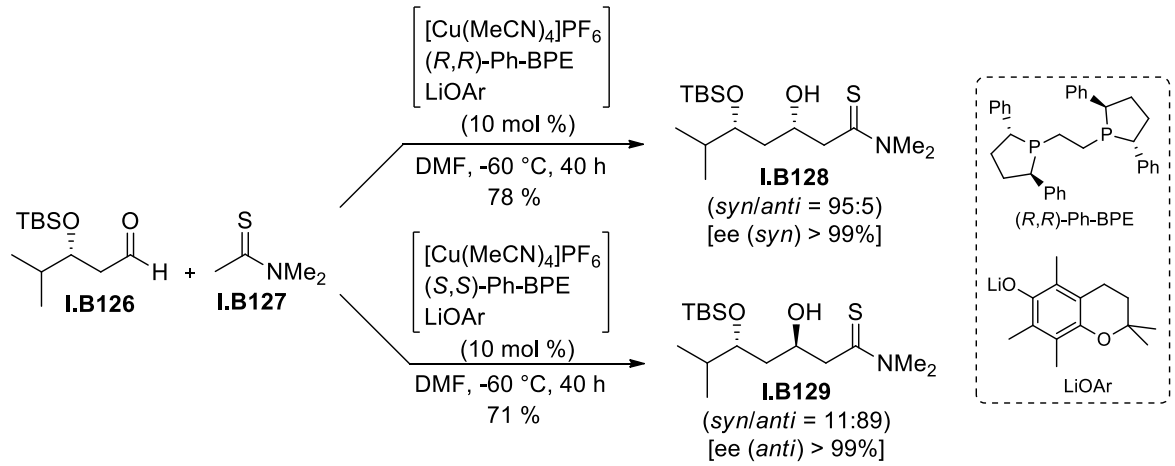


Schéma 47

II.2.4. Aldolisation/réduction in situ

Les motifs 1,3-diols peuvent également être synthétisés en une étape à partir d'un aldéhyde et d'une cétone chiraux ou non, grâce à une séquence d'aldolisation/réduction tandem.

- *Synthèse d'anti 1,3-diols*

La séquence réactionnelle aldolisation/réduction de type Tishchenko permet d'obtenir des *anti* 1,3-diols. Elle a par exemple été récemment utilisée par l'équipe de Diaz pour préparer des 4-amino-1,3-diols *anti* tels que **I.B132** et **I.B133** avec une excellente diastéréosélectivité, par réaction d'une α-chloro cétone de type **I.B131** avec SmI_2, suivie de l'addition de l'énolate formé sur l'aldéhyde **I.B130** et de la réduction de Tishchenko, *via* un état de transition de type **I.ET18** pour l'étape de réduction (Schéma 48).[69] En revanche, la diastéréosélectivité 1,2 est modeste.

[68] Iwata, M.; Yazaki, R.; Chen, I.-H.; Sureshkumar, D.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5554–5560.
[69] Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Tuya, P.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1679–1684.

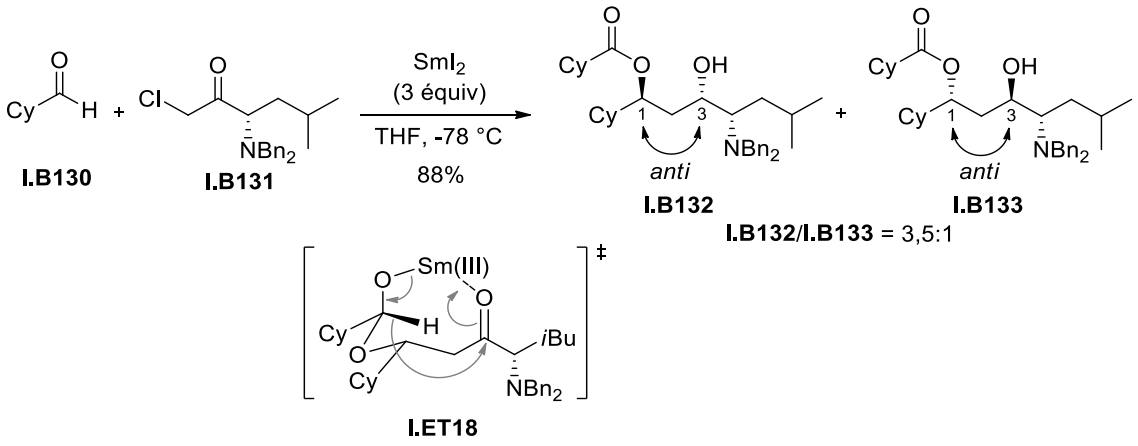


Schéma 48

D'autres réducteurs peuvent effectuer la réduction *in situ*, et en particulier l'auxiliaire utilisé pour contrôler la diastéréosélectivité de l'aldolisation peut jouer le rôle de réducteur. Menche et Dieckmann ont utilisé les propriétés réductrices des dérivés du diisopinocamphéylborane[70] pour effectuer une aldolisation diastéréosélective, suivie de la réduction *in situ* de la β-hydroxycétone formée, lors de la remontée en température (Schéma 49).[71] La réaction de β-alcoxyaldéhydes tels que **I.B134** avec la méthylcétone **I.B135**, en présence de (–)-Ipc$_2$BCl ou de (+)-Ipc$_2$BCl, conduit aux mêmes *anti* 1,3-diols correspondants avec une excellente diastéréosélectivité. La formation des deux diastéréoisomères **I.B136** et **I.B137** provient du contrôle modéré par rapport au centre stéréogène porté par l'aldéhyde **I.B134**. La stéréosélectivité 1,3-*anti* peut s'expliquer par un transfert intramoléculaire d'hydrure du ligand Ipc vers la cétone *via* un état de transition de type bateau **I.ET19**.

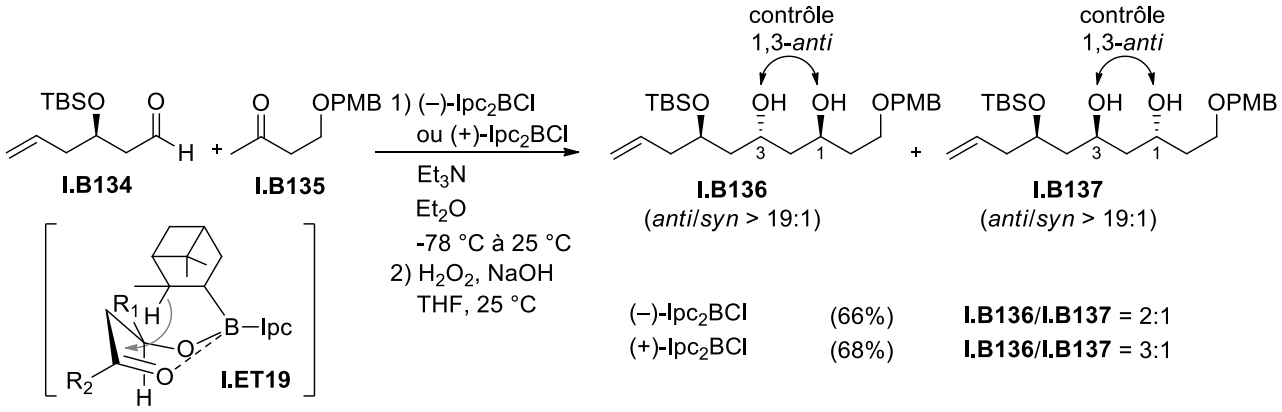


Schéma 49

[70] Ramachandran, P. V.; Lu, Z.-H.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 761–764.
[71] Dieckmann, M.; Menche, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 228–231.

- *Synthèse de syn 1,3-diols*

Kiyooka *et al.* ont développé une séquence aldolisation/réduction énantiosélective utilisant un équivalent de l'oxazaborolidinone chirale **I.B123** qui conduit aux *syn* 1,3-diols tels que **I.B140** avec de bonnes sélectivités et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 50).[72] La diastéréosélectivité peut s'expliquer par l'addition de l'éther d'énol silylé **I.B139** sur l'aldéhyde activé **I.B138**, pour former une β-hydroxycétone intermédiaire qui subit une réduction *via* un état de transition de type chaise **I.ET21**, conduisant après déprotection au *syn* 1,3-diol **I.B140**.

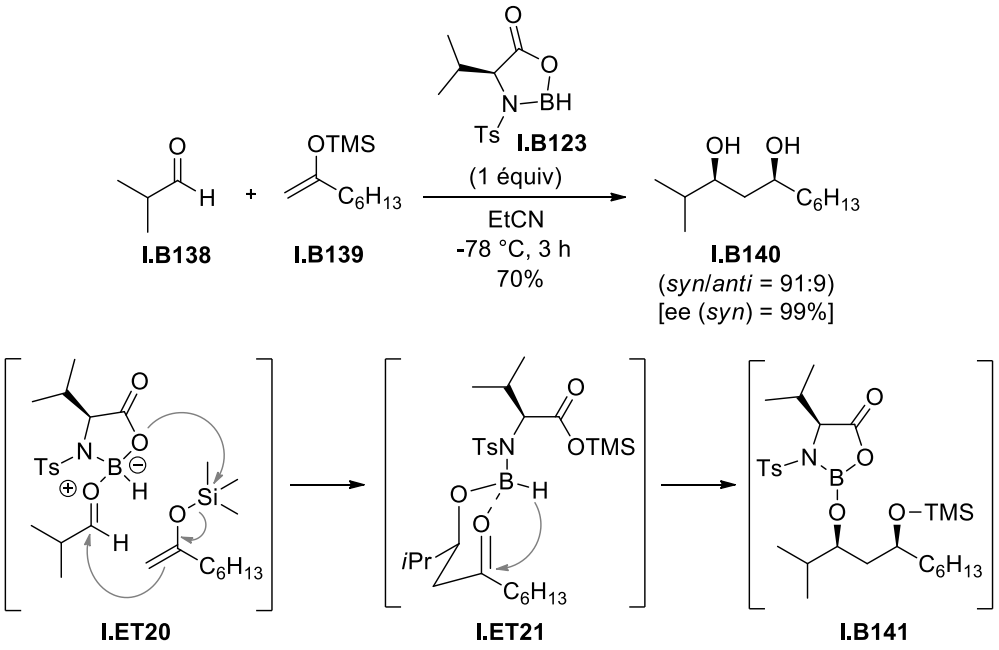


Schéma 50

II.3. A partir d'hydroxyépoxydes optiquement actifs

Les α- ou β-hydroxyépoxydes optiquement actifs peuvent être facilement synthétisés à partir d'alcools allyliques ou homoallyliques énantio-enrichis grâce à des réactions d'époxydation dirigées ou par iodocarbonatation suivie d'une hydrolyse (*cf* paragraphe IV.1.1). L'accès aux *syn* ou *anti* 1,3-diols peut ensuite se faire à partir de ces composés, selon le diastéréoisomère de l'hydroxyépoxyde, par addition nucléophile régiosélective sur l'époxyde, par réarrangement ou encore par réduction de l'époxyde.

[72] Kaneko, Y.; Matsuo, T.; Kiyooka, S.-i. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4107–4110.

II.3.1. Addition nucléophile

L'addition régiosélective d'un nucléophile sur un β-hydroxyépoxyde permet d'accéder à des motifs 1,3-diols de manière stéréocontrôlée. Lipshutz *et al.* ont développé une stratégie itérative permettant de synthétiser des *syn* 1,3-poyols.[73] Celle-ci repose sur l'ouverture du β-hydroxyépoxyde **I.B142** par un cuprate mixte d'ordre supérieur, dérivé du vinyllithium et de cyanure de cuivre, qui conduit au *syn* 1,3-diol **I.B143**. Ce composé possède un motif alcool homoallylique qui peut être transformé en β-hydroxyépoxyde, et celui-ci peut être soumis à la même séquence réactionnelle (époxydation/addition d'un cuprate) afin d'introduire d'autres groupements hydroxyles en position 1,3 (Schéma 51).

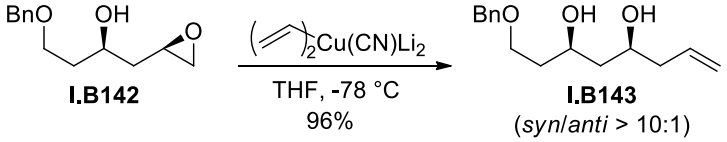


Schéma 51

Des bis-époxydes peuvent également être précurseurs d'une grande variété de *syn* ou *anti* 1,3-diols énantio-enrichis. Rychnovsky *et al.* ont montré que la réaction du bis-époxyde énantio-enrichi (+)-**I.B144** de symétrie C_2 (ou son énantiomère), avec un excès de nucléophile (≥ 2 équiv), conduisait aux *anti* 1,3-diols symétriques **I.B145** avec de bons rendements.[74] En revanche, l'utilisation d'un léger excès d'alkyllithien en présence de $BF_3.Et_2O$ conduit au monoépoxyde **I.B146** qui peut réagir avec un second nucléophile pour conduire à l'*anti* 1,3-diol asymétrique **I.B147**. Une réaction de Mitsunobu sur l'alcool **I.B146** suivie de l'addition d'un second nucléophile permet d'accéder au *syn* 1,3-diol **I.B149** (Schéma 52). Il est donc possible de préparer des motifs *syn* ou *anti* 1,3-diols, symétriques ou non, de manière stéréocontrôlée en une à trois étapes avec de bons rendements et des excès énantiomériques similaires à ceux du bis-époxyde de départ.

[73] Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1147–1149.
[74] Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Zeller, S.; Skalitzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5161–5169.

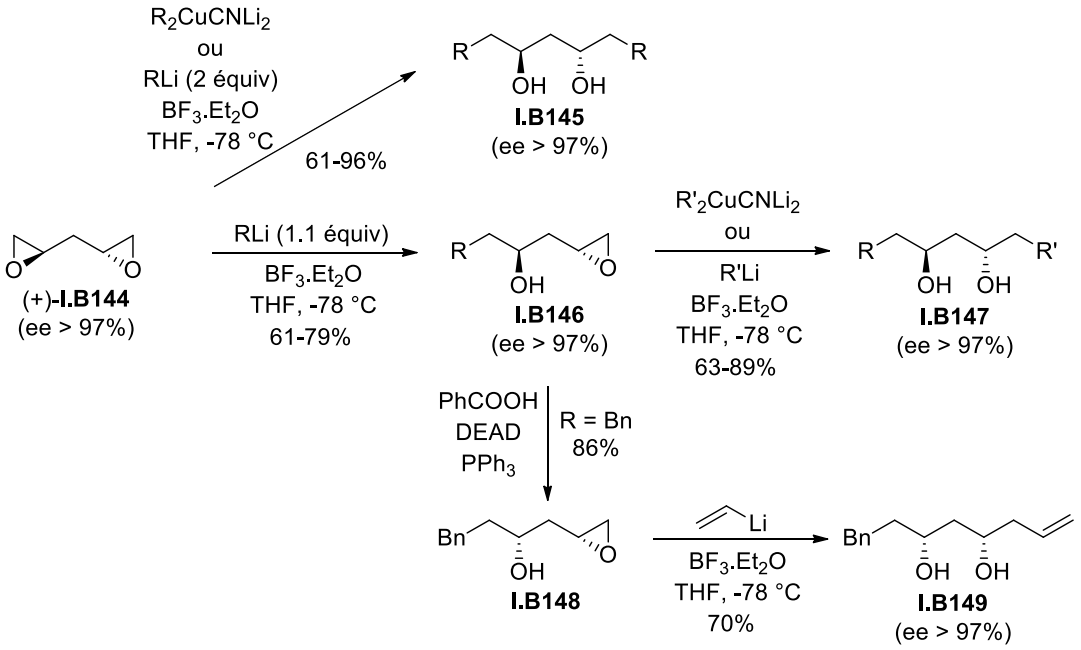


Schéma 52

II.3.2. Ouverture intramoléculaire d'époxydes

L'équipe de Mohr a développé une séquence époxydation/fragmentation *in situ* permettant d'accéder à des *syn* 1,3-diols tels que (±)-**I.B152** en une seule étape à partir de 5-hydroxy-2-alcényl silanes (±)-**I.B150** de configuration *Z*. Des rendements moyens en 1,3-diols ont été obtenus mais de très bonnes sélectivités ont été observées (*syn*/*anti* > 93:7) (Schéma 53).[75]

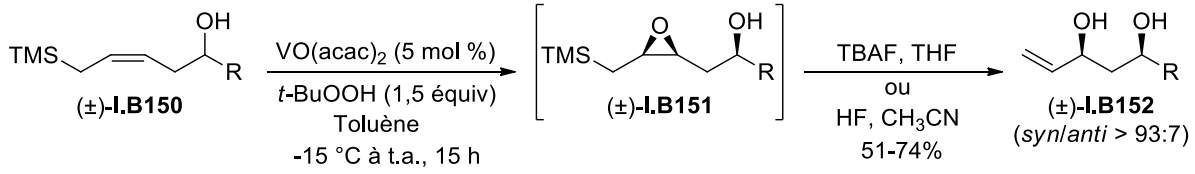


Schéma 53

II.3.3. Réduction

- *Réduction par des hydrures*

Pour accéder à des motifs 1,3-diols, il est possible de réaliser une réduction régiosélective d'hydroxyépoxydes et le bis-(méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium (Red-Al) est un réactif de choix pour réaliser cette transformation. Les α-hydroxyépoxydes

[75] (a) Mohr, P.; Tamm, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 391–394 ; (b) Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2455–2458.

I.B154 et **I.B156**, préparés par époxydation asymétrique de Sharpless à partir de l'alcool homoallylique **I.B153**, peuvent être ouverts par le Red-Al pour conduire aux 1,3,5-triols *syn* **I.B155** et *anti* **I.B156** respectivement, avec de bonnes sélectivités (Schéma 54).[76] La régiosélectivité de l'ouverture peut s'expliquer par la déprotonation de l'alcool libre et la formation d'un intermédiaire aluminate de type **I.ET22**, suivie d'un transfert d'hydrure intramoléculaire 1,5, ce qui permet d'accéder au 1,3-diol correspondant avec rétention de la configuration du carbone 3. Signalons que l'utilisation de DIBAL-H conduit à l'ouverture de l'époxyde avec une régiosélectivité différente pour donner le 1,2-diol correspondant.[76]

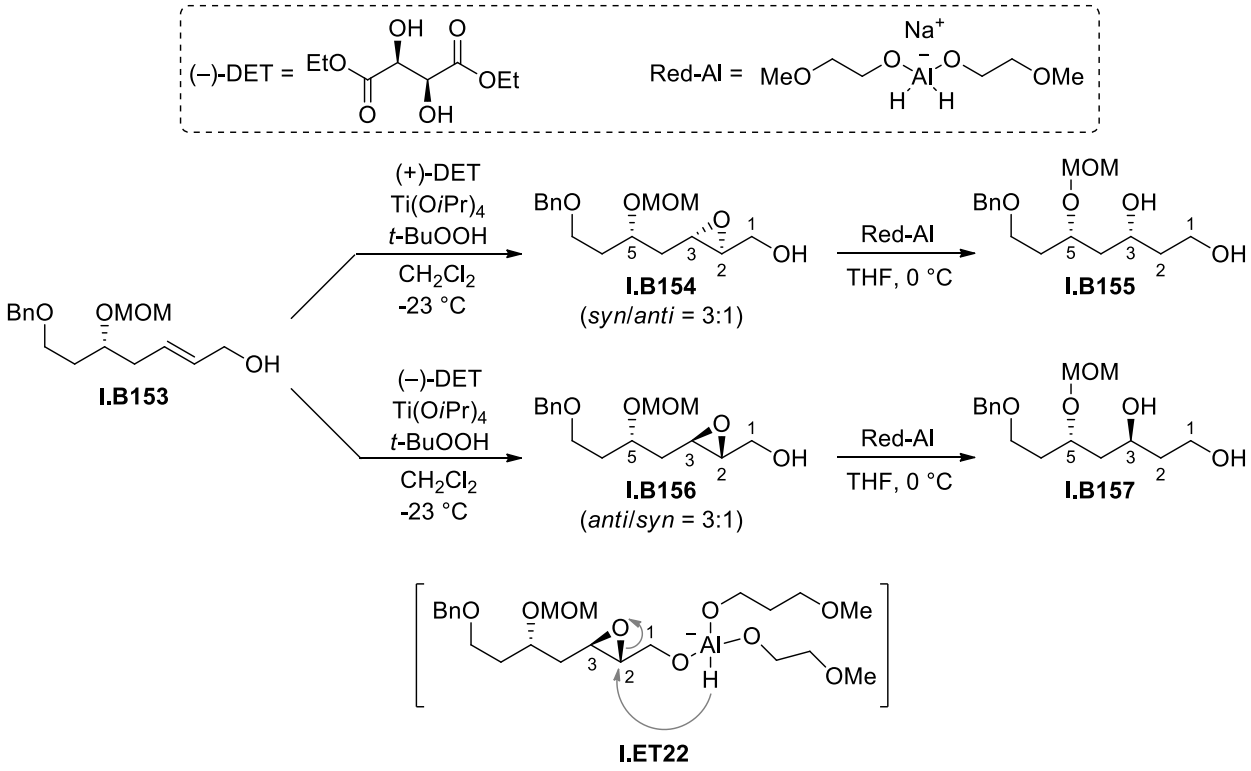


Schéma 54

Le Red-Al peut également réduire des bis-époxydes tels que (+)-**I.B158** et (–)-**I.B160** de manière hautement régiosélective pour conduire respectivement aux 1,3,5-triols *syn* **I.B159** et *anti* **I.B161** correspondants (Schéma 55).[77]

[76] Finan, J. M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719–2722.
[77] Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Viti, S. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1378–1380.

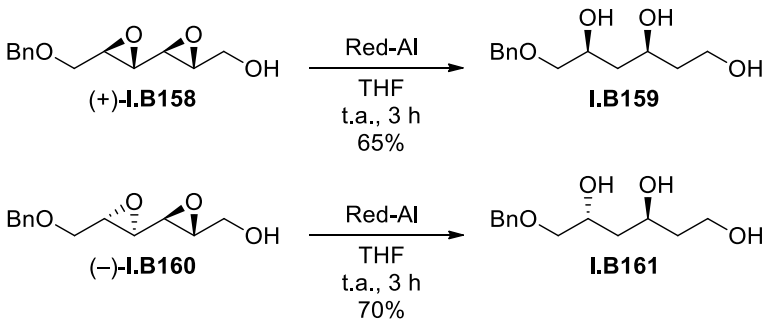


Schéma 55

- *Réduction par transfert monoélectronique*

La réduction d'α-hydroxyépoxydes dans des conditions radicalaires permet également de préparer des 1,3-diols et le traitement d'α-hydroxyépoxydes de type (+)-**I.B162** par Cp_2TiCl_2 en présence de zinc conduit sélectivement à l'*anti* 1,3-diol **I.B163** (Schéma 56).[78] Le mécanisme proposé pour cette transformation implique la formation *in situ* du complexe $Cp_2Ti(III)Cl$ qui réagit avec l'alcool (+)-**I.B162** pour former l'alcoolate de titane **I.ET23**. Un transfert monoélectronique conduit ensuite au radical **I.ET24**, qui réalise alors un arrachement d'hydrogène pour conduire à l'intermédiaire cyclique **I.ET25** qui est finalement hydrolysé pour fournir l'*anti* 1,3-diol **I.B163**.

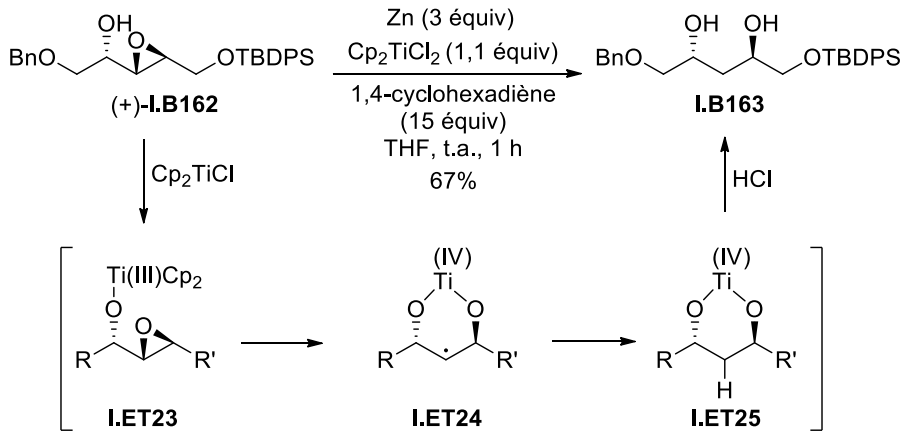


Schéma 56

III. A partir de composés dicarbonylés

III.1. Réduction diastéréo- et énantiosélective de 1,3-dicétones

[78] (a) Weigand, S.; Brückner, R. *Synlett* **1997**, 225–228 ; (b) Chakraborty, T. K.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2313–2315.

Les 1,3-dicétones peuvent être réduites par des hydrures de manière stéréosélective pour conduire aux 1,3-diols correspondants.[79] Cette réduction procède généralement *via* un intermédiaire de type β-hydroxycétone, et les méthodes décrites au paragraphe II.1 peuvent être utilisées pour réduire de manière stéréocontrôlée des 1,3-dicétones en une ou deux étapes successives.

- *Synthèse de syn 1,3-diols*

Bartoli *et al.* ont réalisé la réduction diastéréosélective de 1,3-dicétones de type **I.B164** en utilisant le complexe BH_3.Py comme réducteur, en présence de $TiCl_4$ et de 0.1 équiv de pyridine.[80] Cette méthode conduit aux *syn* 1,3-diols correspondants (±)-**I.B165** avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. Cette réduction est applicable aussi bien aux cétones aliphatiques et qu'aromatiques (Schéma 57).

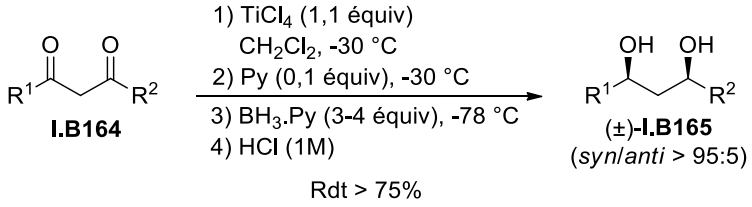


Schéma 57

Par ailleurs, l'équipe de Hiyama a réalisé la réduction de β,δ-dicétoesters dérivés d'un alcool chiral, en une ou deux étapes, pour conduire aux β,δ-dihydroxyesters *syn* énantio-enrichis correspondants.[81] Le traitement du β,δ-dicétoester (–)-**I.B166** par $NaBH_4$ en présence de Et_2BOMe permet d'accéder au *syn* 1,3-diol **I.B167** en une étape et avec une très bonne *syn*-sélectivité mais avec un excès énantiomérique faible de 49% (Schéma 58). La diastéréosélectivité peut s'expliquer par le passage par un intermédiaire de type **I.ET26** et l'attaque initiale d'un hydrure sur la face la moins encombrée du carbonyle en β de l'ester. L'excès énantiomérique a été amélioré en réalisant la réduction en deux étapes : tout d'abord une réduction du β,δ-dicétoester (–)-**I.B166** par le DIBAL-H a été réalisée, suivie de la réduction du β-hydroxyester obtenu par $NaBH_4$ en présence de Et_2BOMe. Ce protocole en deux étapes conduit au *syn* 1,3-diol **I.B167** avec une diastéréosélectivité supérieure à 99:1 et des excès énantiomériques compris entre 92% et 97%.

[79] (a) Maier, G.; Roth, C.; Schmitt, R. K. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 704–721 ; (b) Maier, G.; Schmitt, R. K.; Seipp, U. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 722–728.
[80] Bartoli, G.; Bosco, M.; Bellucci, M. C.; Dalpozzo, R.; Marcantoni, E.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 45–47.
[81] Reddy, G. B.; Minami, T.; Hanamoto, T.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5752–5754.

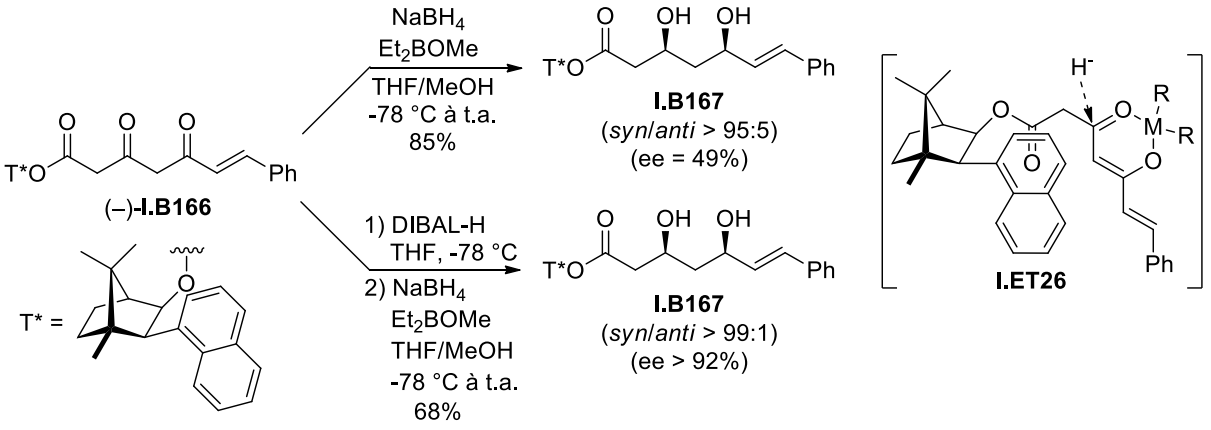


Schéma 58

- *Synthèse d'anti 1,3-diols*

Lors de la réduction de composés 1,3-dicarbonylés, la chiralité peut être introduite par un ligand chiral, ce qui permet d'accéder à des *anti* 1,3-diols. Ohtsuka *et al.* ont décrit la réduction diastéréo- et énantiosélective de 1,3-dicétones aromatiques par $NaBH_4$, en présence d'un complexe de cobalt optiquement actif, conduisant aux *anti* 1,3-diols énantio-enrichis avec de bons rendements.[82] Après recristallisation du produit brut, les *anti* 1,3-diols ont été isolés avec des excès énantiomériques et diastéréoisomériques supérieurs à 99% (Schéma 59).

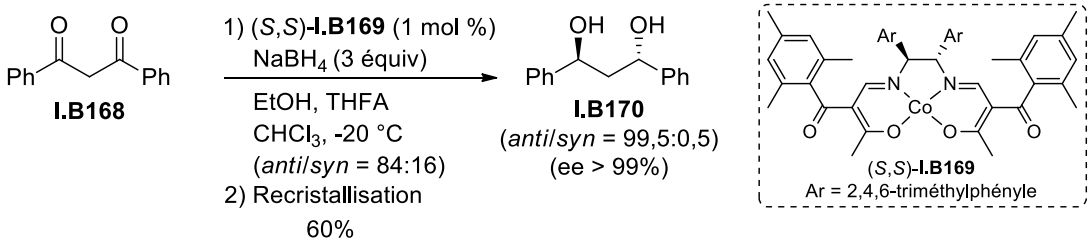


Schéma 59

III.2. Hydrogénation asymétrique de 1,3-dicétones

L'hydrogénation asymétrique de 1,3-dicétones ou de 3,5-dicétoesters en présence d'un catalyseur à base de ruthénium et de ligands chiraux de type diphosphines a été largement étudiée, et conduit majoritairement aux *anti* 1,3-diols correspondants.[83]

[82] Ohtsuka, Y.; Kubota, T.; Ikeno, T.; Nagata, T.; Yamada, T. *Synlett* **2000**, 535–537.
[83] Pour une revue sur la réduction de systèmes 1,3-dicarbonylés par des catalyseurs à base de ruthénium et de biarylphoshines, voir : Ager, D. J.; Laneman, S. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3327–3355.

Les travaux pionniers de Noyori[84] et Saburi[85] ont montré que l'hydrogénation de 1,3-dicétones symétriques ou asymétriques, en présence des catalyseurs de ruthénium-BINAP, conduisait aux *anti* 1,3-diols avec de bons rendements, de très bonnes diastéréosélectivités et d'excellents excès énantiomériques, *via* une β-hydroxycétone intermédiaire. La stéréochimie du produit obtenu est contrôlée par le catalyseur, qui est très sélectif (Schéma 60).

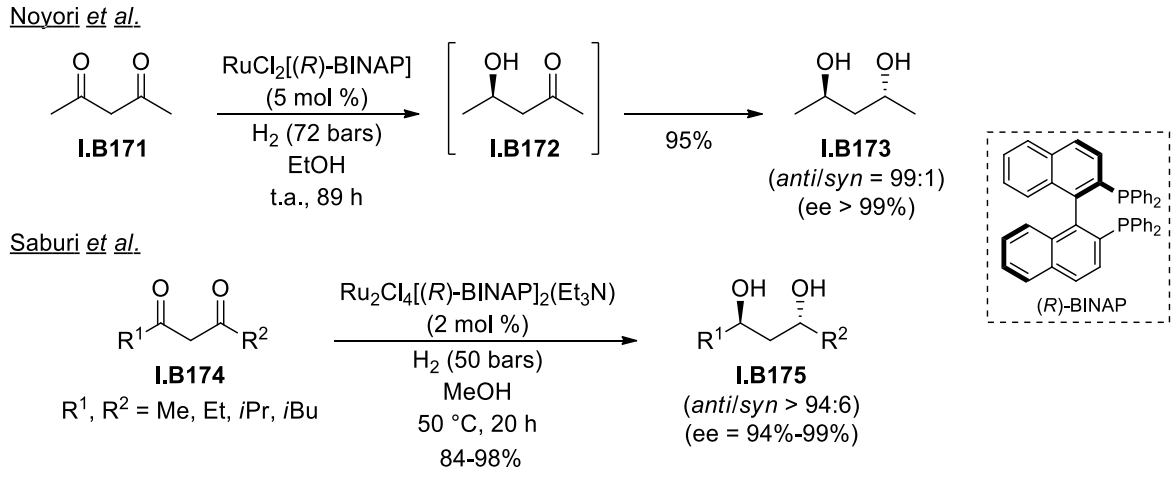


Schéma 60

D'autres ligands de type diphosphines ont été employés dans ces réductions, conduisant dans tous les cas aux *anti* 1,3-diols avec des sélectivités et des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%.[86]

Ces systèmes catalytiques ont par ailleurs été appliqués avec succès à la réduction de 3,5-dicétoesters tels que **I.B176** afin d'obtenir des 1,3-diols protégés *anti* **I.B178**, mais avec des sélectivités plus faibles [*anti*/*syn* = 80:20, ee (*anti*) = 77%] (Schéma 61).[28,29] En revanche, l'utilisation d'un complexe ruthénium-amidophosphanephosphinite (*S*)-**I.B179,** associé à l'acide (*R*)-α-trifluorométhyl-α-méthoxy-phénylacétique, conduit majoritairement au *syn* 1,3-diol protégé **I.B181**, mais avec un très faible excès énantiomérique (ee < 5%).[29]

[84] Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629–631.
[85] Kawano, H.; Ishii, Y.; Saburi, M.; Uchida, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 87–88.
[86] Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Marinetti, A.; Genêt, J.-P. *Synlett* **1999**, 480–482.

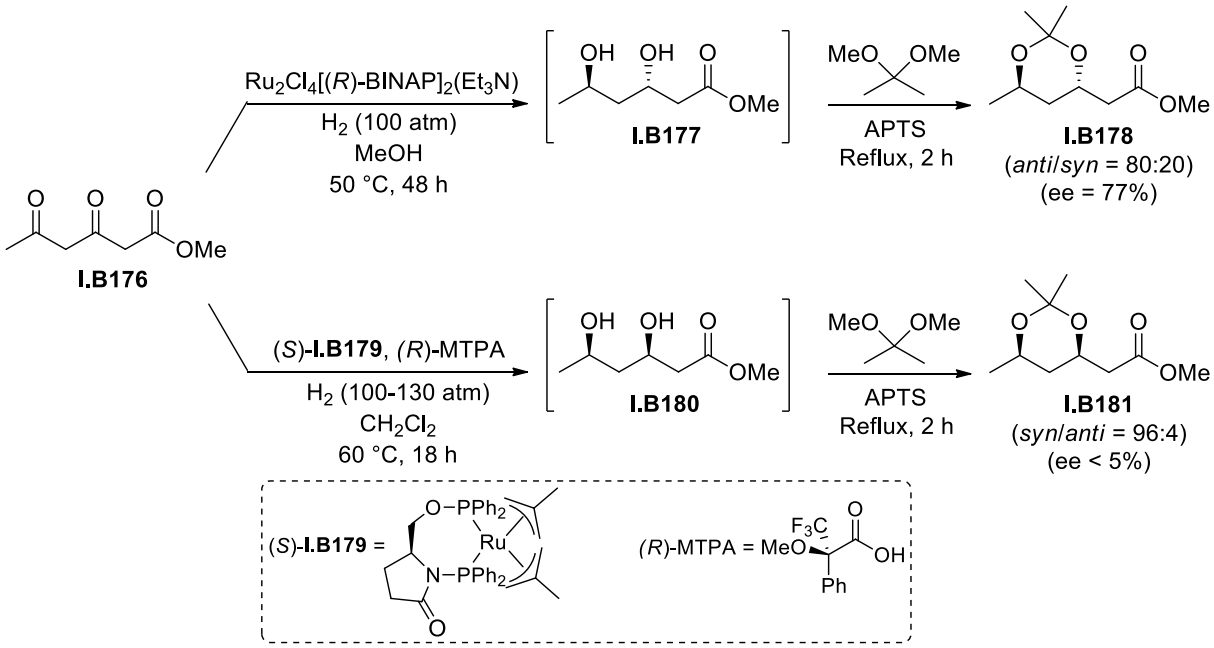
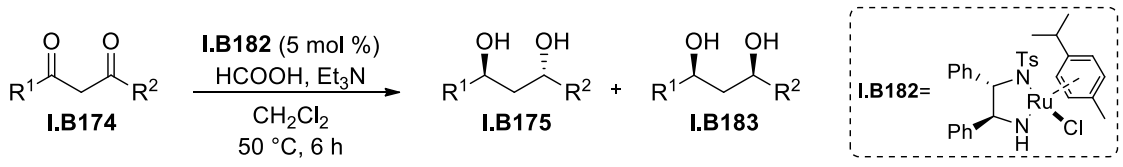


Schéma 61

La réduction de dicétones peut également être effectuée par hydrogénation asymétrique par transfert concerté de dihydrogène, en utilisant l'isopropanol ou l'acide formique comme donneurs d'hydrogène. Une méthode de réduction de 1,3-dicétones de type **I.B174** utilisant un complexe de ruthénium portant une amine chirale **I.B182**, en présence d'acide formique et de triéthylamine, a été développée au laboratoire pour former des *anti* 1,3-diols.[87] Cependant, la diastéréosélectivité dépend fortement des substituants R^1 et R^2 de la dicétone. La réduction de 1,3-diaryl-1,3-dicétones symétriques donne d'excellents excès énantiomériques[88] alors que l'hydrogénation de 1,3-dicétones dissymétriques, portant un substituant alkyle, est beaucoup moins sélective (Schéma 62).



$R^1 = R^2 = Ph$ Rdt = 83% *anti*/*syn* = 98,5:1,5 ee (*anti*) = 99%
$R^1 = Ph$, $R^2 = Me$ Rdt = 79% *anti*/*syn* = 58:42 ee (*anti*) = 83%

Schéma 62

[87] Cossy, J.; Eustache, F.; Dalko, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005–5007.
[88] Des résultats similaires ont été observés par l'équipe de Deng : Chen, Y.-C.; Deng, J.-G.; Wu, T.-F.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Chin. J. Chem.* **2001**, *19*, 807–810.

III.3. Réduction enzymatique

La réduction enzymatique de 1,3-dicétones conduit dans la plupart des cas aux β-hydroxycétones correspondantes, la réduction du second carbonyle étant très lente ou inexistante. Peu de systèmes permettent d'effectuer en une seule étape la double réduction de la dicétone permettant de préparer des 1,3-diols. Il existe cependant des exceptions, par exemple, Ohta *et al.* ont rapporté que la réduction de la 2,4-pentanedione **I.B171** par la levure *Pichia farinosa* conduisait majoritairement à l'*anti* 1,3-diol **I.B173** sous la forme énantio-enrichie (2*R*,4*R*) (Schéma 63).[89]

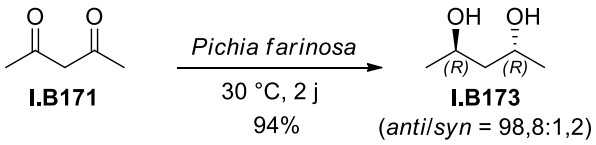


Schéma 63

Patel *et al.* ont par ailleurs rapporté la réduction enzymatique de 3,5-dicétoesters tels que **I.B184** en *syn* dihydroxyesters **I.B185** sous forme énantio-enrichie (3*R*,5*S*) (Schéma 64).[90] Plusieurs microorganismes ont été testés et les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant une réductase extraite de la bactérie *Acinetobacter calcoaceticus*, et les *syn* 1,3-diols **I.B185** ont été exclusivement obtenus.

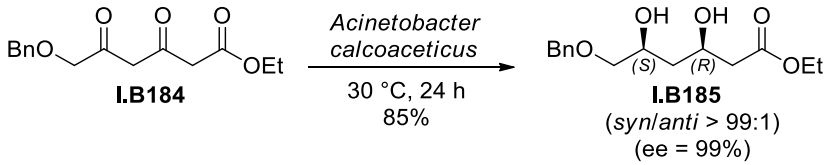


Schéma 64

IV. A partir de composés possédant un seul centre oxygéné, de configuration absolue déterminée

IV.1. A partir d'alcools homoallyliques fonctionnalisés ou non

Les motifs 1,3-diols peuvent être synthétisés à partir d'alcools homoallyliques ou de leurs dérivés par introduction régio- et diastéréosélective d'une fonction hydroxyle en β de l'alcool homoallylique, généralement avec une stéréochimie relative *syn*.

[89] Ikeda, H.; Sato, E.; Sugai, T.; Ohta, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8113–8122.
[90] Patel, R. N.; Banerjee, A.; McNamee, C. G.; Brzozowski, D.; Hanson, R. L.; Szarka, L. J. *Enzyme and Microbial Technology* **1993**, *15*, 1014–1021.

IV.1.1. Iodocarbonatation

La réaction d'iodocarbonatation d'alcools homoallyliques non substitués permet d'accéder à des iodocarbonates cycliques *cis*. Les conditions initialement décrites par Cardillo *et al.* permettaient d'accéder aux iodocarbonates cycliques **I.B187** directement à partir des alcools homoallyliques **I.B186** par traitement de l'alcoolate de lithium par du CO_2, puis par du diiode dans le THF (Schéma 65).[91] Bartlett a ensuite décrit la cyclisation de carbonates de *tert*-butyle homoallyliques **I.B188** en présence de I_2, qui permet également d'accéder aux iodocarbonates cycliques *cis* **I.B187** majoritairement.[92] Les diastéréosélectivités ont pu être améliorées en utilisant IBr dans le toluène à basse température.[93] Les *syn* 1,3-diols ont ainsi été obtenus sous la forme de carbonates cycliques, avec de bonnes sélectivités en faveur du produit *cis* et avec de bons rendements ; ces iodocarbonates peuvent ensuite être transformés de manière stéréosélective en 1,3-diols, triols, époxyalcools...

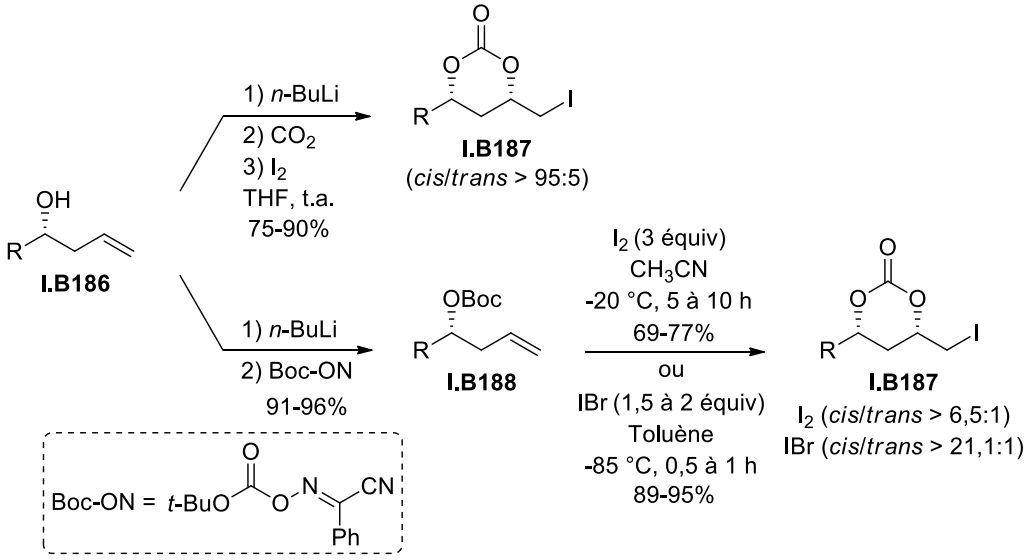


Schéma 65

IV.1.2. Oxymercuration/hydroformylation

Les alcools homoallyliques peuvent être engagés dans d'autres types de transformations, telles que des réactions d'oxymercuration. En 1997, Leighton *et al.* ont développé une réaction d'hydroformylation régio- et diastéréosélective de 4-méthylène-1,3-dioxanes tels que

[91](a) Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 465–466 ; (b) Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4626–4633.
[92] Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Brown, E. G.; Morimoto, A.; Jernstedt, K. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4013–4018.
[93] Duan, J. J.-W.; Smith, A. B. III *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3703–3711.

(±)-**I.B189**, catalysée par un complexe de rhodium(I), qui permet de générer des 3,5-dihydroxyaldéhydes protégés *syn* tels que (±)-**I.B190** avec de bons rendements et des diastéréosélectivités supérieures à 50:1 (Schéma 66).[94] Ils ont également montré qu'il était possible de réaliser une hydroformylation pour accéder aux *anti* 1,3-diols protégés (±)-**I.B192** à partir d'éthers d'énols tels que (±)-**I.B191** mais avec des rendements et des diastéréosélectivités plus faibles que dans le cas du produit *syn*.[95]

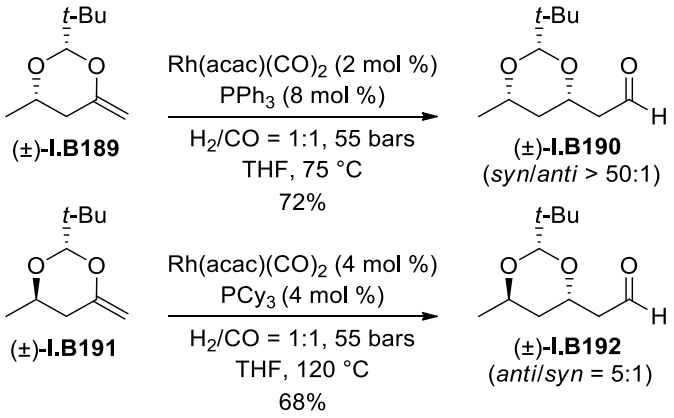


Schéma 66

La difficulté de préparation des éthers d'énols et la variabilité des résultats en fonction des substrats ont conduit l'équipe de Leighton à développer une stratégie alternative pour synthétiser des 3,5-dihydroxyaldéhydes *syn*. La formation d'un hémiacétal de l'alcool homoallylique (±)-**I.B193**, suivie de l'oxymercuration en présence de HgClOAc, conduit de manière diastéréosélective à l'intermédiaire organomercurique (±)-**I.B194**, possédant une unité *syn* 1,3-diol protégée.[96] Ce composé a ensuite été directement engagé dans une réaction de formylation pour conduire à l'aldéhyde (±)-**I.B195** (Schéma 67).[97]

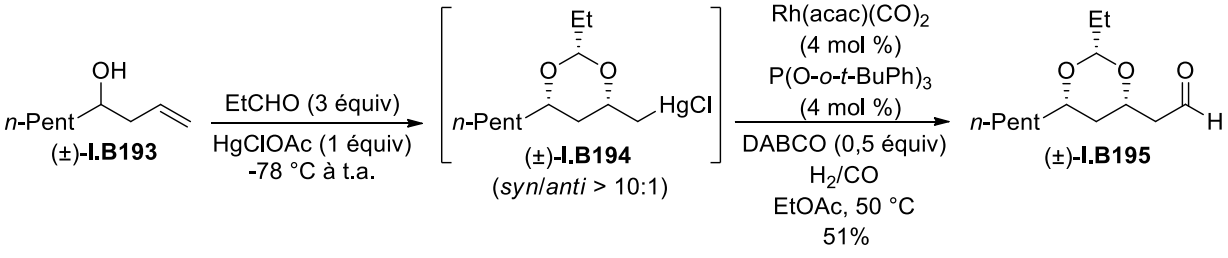


Schéma 67

[94] Leighton, J. L.; O'Neil, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11118–11119.
[95] Sarraf, S. T.; Leighton, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6423–6426.
[96] Sarraf, S. T.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 403–405.
[97] Sarraf, S. T.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3205–3208.

IV.1.3. Silylformylation

Les alcools homoallyliques **I.B196** peuvent également être engagés dans des réactions d'hydrosilylation intramoléculaire catalysées par des métaux de transition, conduisant aux composés **I.B197** avec de bonnes sélectivités en faveur du produit *cis*. Une oxydation de la liaison C-Si dans les conditions de Tamao (se produisant avec rétention de configuration) permet d'accéder au *syn* 1,3-diol **I.B198** (Schéma 68).[98]

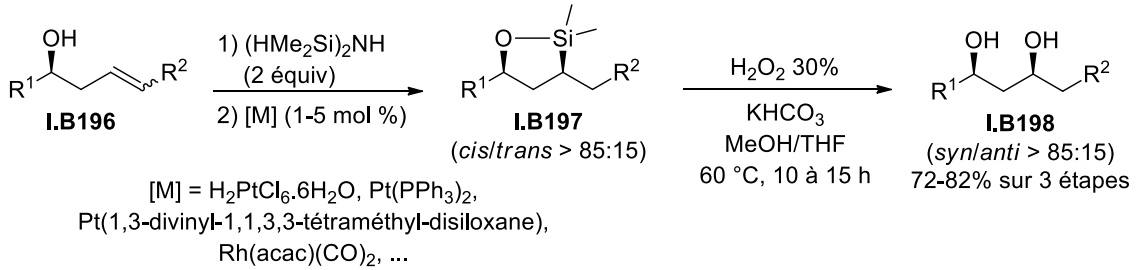


Schéma 68

L'équipe de Leighton a également montré qu'il était possible de réaliser cette réaction en présence du complexe $Rh(acac)(CO)_2$ et de monoxyde de carbone afin d'effectuer la silylformylation d'alcools homoallyliques silylés tels que (±)-**I.B199**. Les composés (±)-**I.B200**, obtenus avec de bonnes régio- et diastéréosélectivités, sont ensuite facilement transformables en 3,5-dihydroxyaldéhydes par oxydation de Tamao (Schéma 69).[99]

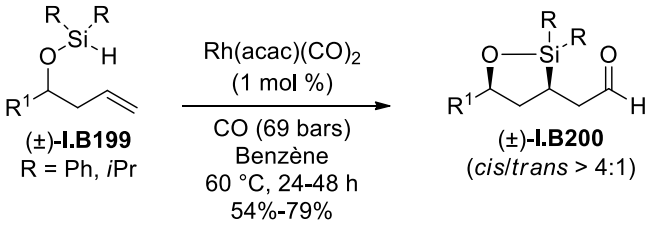


Schéma 69

Lorsque cette réaction est réalisée sur un diallylsilane tel que (±)-**I.B201**, on observe une réaction tandem silylformylation/allylation intramoléculaire de l'aldéhyde résultant pour conduire, après oxydation de la liaison C-Si et séparation des diastéréoisomères, au *syn* 1,3,5-triol (±)-**I.B202** avec un bon rendement (Schéma 70).[100]

[98] (a) Tamao, K.; Nakajima, T.; Sumiya, R.; Arai, H.; Higuchi, N.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6090–6093 ; (b) Li, F.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2932–2935.
[99] Leighton, J. L.; Chapman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12416–12417.
[100] Zacuto, M. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8587–8588.

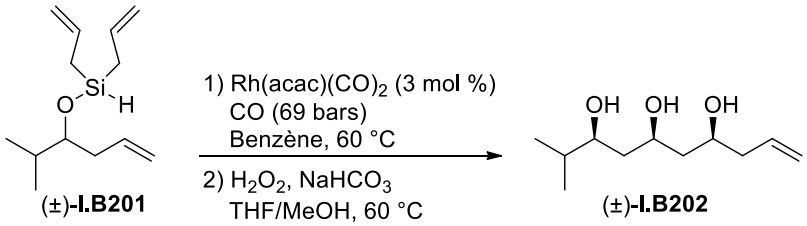


Schéma 70

IV.1.4. Addition intramoléculaire conjuguée d'un hémiacétal sur un accepteur de Michael

IV.1.4.1. Conditions basiques

Evans et Prunet ont montré que la réaction d'esters ou d'amides α,β-insaturés δ-hydroxylés tels que **I.B203** avec le benzaldéhyde, en présence de *t*-BuOK ou de KHMDS dans le THF, conduisait aux *syn* 1,3-diols **I.B204** protégés sous la forme de benzylidène acétal, avec de bons rendement et des sélectivités généralement supérieures à 95:5 (Schéma 71).[101] Il faut noter qu'il est nécessaire de réaliser trois ajouts successifs de benzaldéhyde et de base pour obtenir une conversion complète de l'alcool de départ en benzylidène acétal, et que l'utilisation d'aldéhydes aliphatiques, à la place du benzaldéhyde, conduit à un mélange de produits *syn* et *anti* dans un rapport d'environ 1:1.

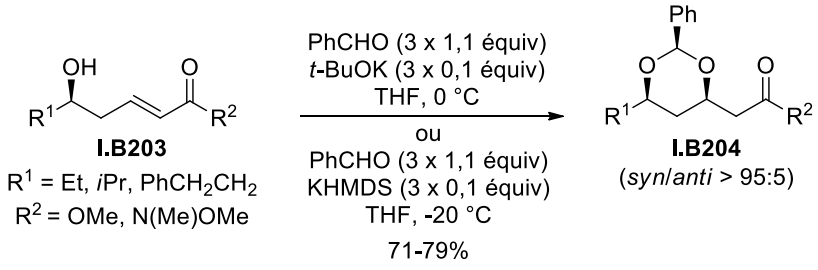


Schéma 71

La sélectivité de cette transformation peut s'expliquer par la formation d'un hémiacétalate intermédiaire **I.B206** à partir de l'alcoolate **I.B205** et du benzaldéhyde, suivie de son addition conjuguée intramoléculaire sur le système α,β-insaturé. Cette étape réversible est sous contrôle thermodynamique et conduit à l'acétal *cis* **I.B207** possédant tous ses substituants en position équatoriale (Schéma 72). L'anion formé **I.B207** peut ensuite déprotoner l'alcool homoallylique **I.B203**, ce qui permet d'utiliser une quantité substœchiométrique de base.

[101] Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.

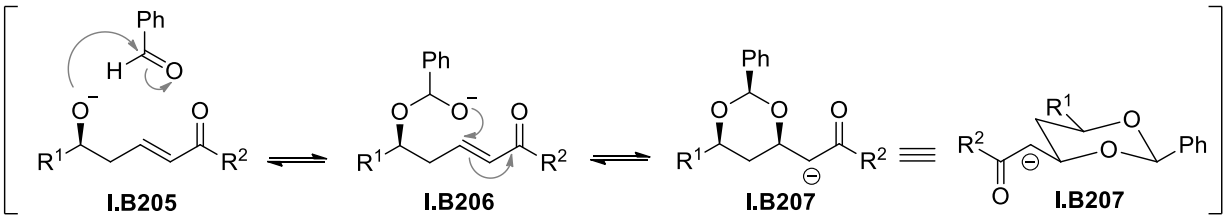


Schéma 72

Cette réaction a été étendue à des vinylsulfones aromatiques[102] ou hétéroaromatiques,[103] ainsi qu'à des vinylsulfones α-substituées pour obtenir dans ce dernier cas des *syn* 1,3-diols allyliques protégés.[104]

IV.1.4.2. Conditions acides

Si la réaction d'Evans-Prunet est très efficace, elle présente néanmoins plusieurs inconvénients. En particulier, il est nécessaire de réaliser plusieurs ajouts d'aldéhyde et de base pour obtenir une conversion complète de l'alcool de départ en benzylidène acétal. De plus, cette réaction n'est pas applicable à des aldéhydes ou à des cétones α,β-insaturés comme substrats.

L'équipe d'Andrew Evans a développé une version de la réaction d'Evans-Prunet catalysée par un acide, en utilisant un aldéhyde aliphatique plus électrophile que le benzaldéhyde. Dans ces conditions, des aldéhydes α,β-éthyléniques ainsi que des cétones α,β-éthyléniques peuvent être impliqués dans la réaction.[105] Ainsi, le traitement de cétones α,β-insaturées-δ-hydroxylées **I.B208** et d'aldéhydes α,β-insaturées-δ-silylés **I.B210** par de l'acétaldéhyde, en présence de nitrate de bismuth pentahydraté en quantité catalytique, conduit de manière diastéréosélective aux *syn* 1,3-dioxanes correspondants **I.B209** et **I.B211** *via* une séquence hémiacétalisation/addition conjuguée d'oxa-Michael (Schéma 73). Dans tous les cas, les 1,3-dioxanes sont obtenus avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités en faveur du produit *syn* et les conditions très douces utilisées permettent une grande tolérance fonctionnelle.

[102] Grimaud, L.; Rotulo, D.; Ros-Perez, S.; Guitry-Azam, L.; Prunet J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7477-7479.
[103] Oriez R.; Prunet J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 256-258.
[104] (a) Rotulo-Sims, D.; Prunet J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4147-4150 ; (b) Azoual, R.; Prunet J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3594-3598.
[105] Evans, P. A.; Grisin, A.; Lawler, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2856-2859.

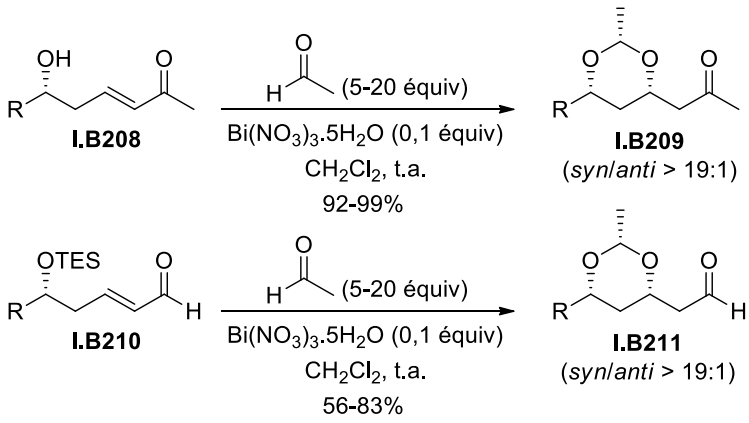


Schéma 73

IV.1.5. Hémiacétalisation par formation d'un complexe π-allylique du palladium

Wang et Menche ont également synthétisé des *syn* 1,3-diols allyliques protégés sous forme d'acétals, tels que **I.B213**, avec de bons rendements et de bonnes sélectivités, à partir d'alcools homoallyliques fonctionnalisés de type (+)-**I.B212** *via* une séquence impliquant une hémiacétalisation et une réaction de Tsuji-Trost intramoléculaire catalysée par du palladium (Schéma 74).[106]

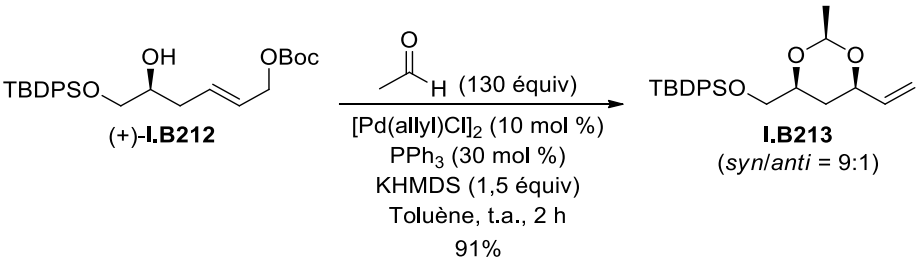


Schéma 74

IV.2. Réarrangement d'alcools allyliques

Les alcools allyliques peuvent être utilisés pour construire des motifs 1,3-diols *syn* ou *anti*, principalement grâce à des réarrangements en présence de complexes métalliques portant des ligands chiraux.

Kirsch et Overman ont développé une approche itérative de 1,3-polyols utilisant une estérification allylique asymétrique.[107] Le traitement du trichloroacétimidate allylique **I.B214** de configuration (*Z*), par de l'acide benzoïque en présence du catalyseur COP-OAc (Schéma 75), permet d'accéder, avec de très bonnes diastéréosélectivités, aux 1,3-diols protégés *syn*

[106] Wang, L.; Menche, D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 9425-9427.
[107] Kirsch, S. F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2866–2867.

I.B215 ou *anti* **I.B216** selon l'énantiomère du catalyseur utilisé, et la configuration du centre créé est complètement contrôlée par le catalyseur (Schéma 75).[108]

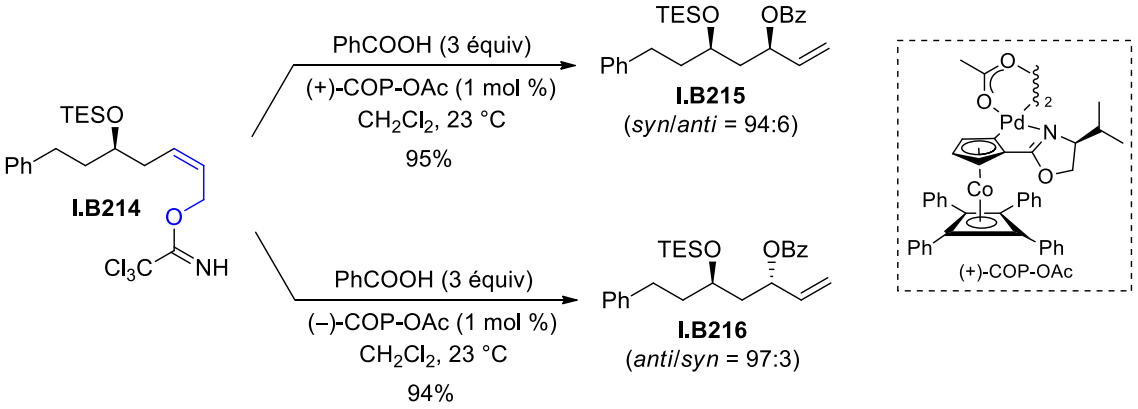


Schéma 75

Plus récemment, Han *et al.* ont mis au point une réaction d'éthérification allylique décarboxylante énantiosélective d'allylcarbonates de *para*-méthoxyphényle, catalysée par un complexe d'iridium.[109] Ces auteurs ont montré que cette réaction pouvait être utilisée pour synthétiser des *syn* ou *anti* 1,3-diols avec un contrôle complet des stéréochimies relatives et absolues.[110] Des alcools tels que (+)-**I.B217** et (–)-**I.B217**, préparés par une réaction d'allylation énantiosélective catalytique,[111] ont été traités par un complexe d'iridium {[Ir(dbcot)Cl]$_2$} en présence du ligand chiral **I.B218** et de DBU,[109] pour conduire aux 1,3-diols monoprotégés correspondants *syn* **I.B219** ou *anti* **I.B220**, avec de très bons rendements et de bonnes sélectivités (Schéma 76). Dans ce cas également, la diastéréosélectivité de la réaction est contrôlée par le catalyseur.

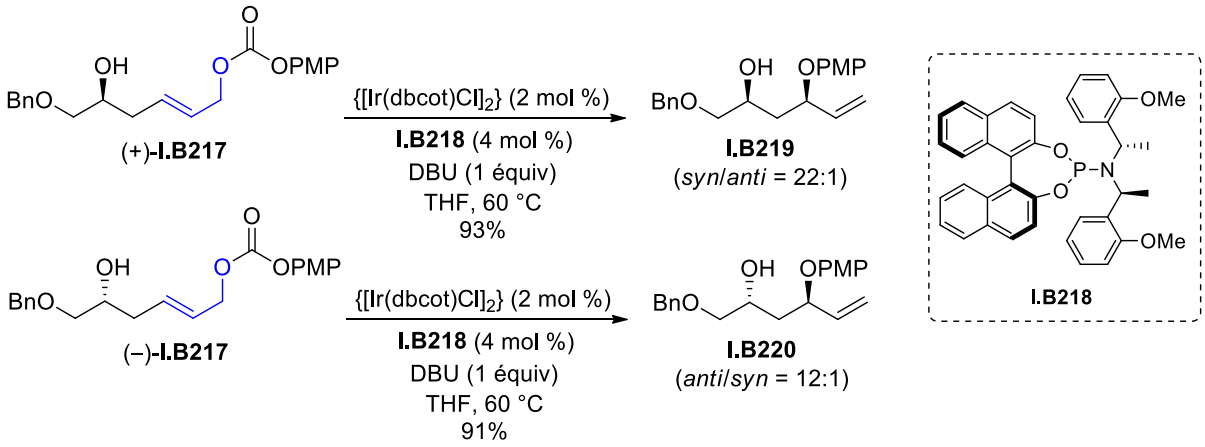


Schéma 76

[108] Binder, J. T.; Kirsch, S. F. *Chem. Commun.* **2007**, 4164–4166.
[109] Kim, D.; Reddy, S.; Singh, O. V.; Lee, J. S.; Kong, S. B.; Han, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 512–515.
[110] Lee, J. S.; Kim, D.; Kong, S. B.; Han, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4135–4139.
[111] Shafi, S. M.; Chou, J.; Kataoka, K.; Nokami, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2957–2960.

IV.3. Activation dirigée de liaisons C-H à partir d'alcools secondaires et tertiaires saturés

Baran *et al.* ont développé une réaction de fonctionnalisation de liaisons C-H en conditions radicalaires, inspirée de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag,[112] qui permet de transformer des alcools simples en *syn* 1,3-diols. Cette méthode est basée sur la formation du carbamate de trifluoroéthyle **I.B222**, qui est transformé en *N*-bromocarbamate **I.B223**, et ce dernier, sous irradiation, subit un transfert d'hydrogène 1,6 et une réaction de bromation benzylique, ce qui permet d'isoler le bromure d'alkyle **I.B224**. Ce bromure d'alkyle est ensuite engagé dans une réaction de cyclisation en présence de Ag_2CO_3, pour conduire à l'iminocarbonate **I.B225** qui, après hydrolyse, fournit le *syn* 1,3-diol **I.B226**, avec un très bon rendement mais une sélectivité moyenne en faveur du diastéréoisomère *syn* (Schéma 77).[113]

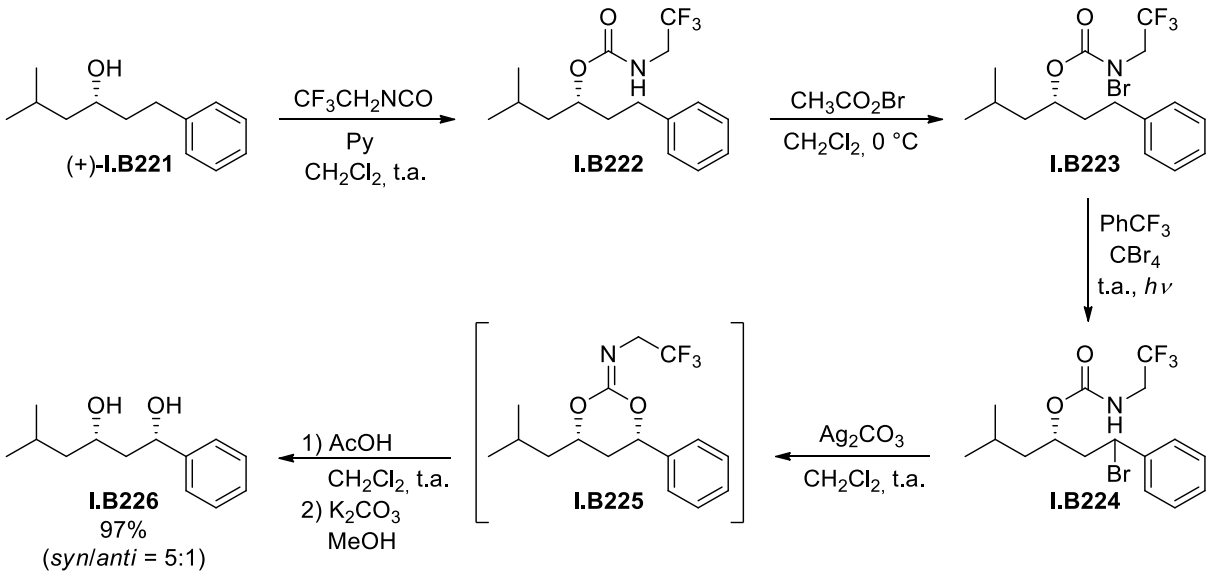


Schéma 77

Si ce protocole permet de convertir de manière efficace des alcools en *syn* 1,3-diols, son champ d'application reste restreint car seules les liaisons C-H benzyliques ou portées par un carbone tertiaire sont oxydées efficacement.

L'équipe de Hartwig a récemment développé une silylation intramoléculaire de liaisons C-H d'alcanes secondaires non activées, dirigée par un alcool en position 1,3 et catalysée par un complexe d'iridium, avec de bonnes régiosélectivités. Après oxydation de la liaison C-Si,

[112] Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55–64.
[113] Chen, K.; Richter, J. M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247–7249.

les 1,3-diols correspondants ont été isolés (Schéma 78).[114] Cependant, la réaction reste limitée à des alcools de départ tertiaires ou à des alcools secondaires substitués en α.

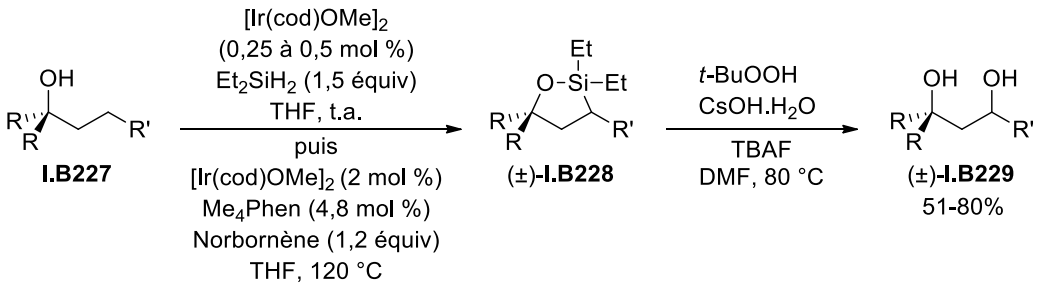


Schéma 78

IV.4. Dégradation oxydante de γ-butyrolactones

Les γ-butyrolactones peuvent être utilisées comme intermédiaires clés dans la synthèse de 1,3-polyols. Plusieurs stratégies de synthèse de 1,3-diols mettant en jeu ces composés ont été développées, en particulier, la première synthèse de *syn* 1,3-diols a été décrite par l'équipe de Hanessian en 1985, qui a effectué une réaction diastéréosélective d'α-hydroxylation de la lactone (±)-**I.B230** qui, après réduction par $NaBH_4$, a fourni sélectivement le *syn* 1,3-diol (±)-**I.B232** (Schéma 79).[115]

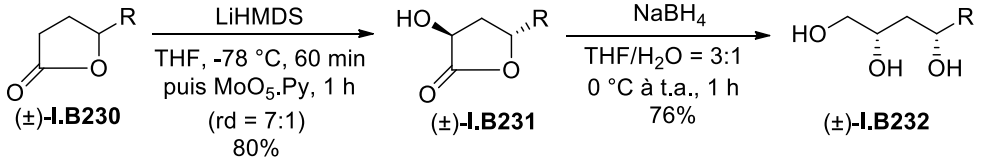


Schéma 79

Une autre méthode a été développée par Brückner et Menges afin de transformer des *cis*- ou *trans*-γ-butyrolactones 3,5-disubstituées, préparées par alkylation diastéréosélective de la lactone **I.B233**, en 1,3-diols *syn* **I.B235** ou *anti* **I.B237** respectivement.[116] Leur stratégie, illustrée à partir de la *trans*-γ-butyrolactone **I.B236**, repose sur la préparation en 3 étapes du peroxyde **I.B238**, qui subit ensuite un réarrangement de Criegee avec rétention de configuration, pour conduire après hydrolyse à l'*anti* 1,3-diol **I.B237** avec un rendement global de 69% (Schéma 80). L'application de cette même stratégie à la lactone **I.B234** conduit au *syn* 1,3-diol **I.B235** avec un rendement de 72%.

[114] Li, B.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6586–6589.
[115] Hanessian, S.; Sahoo, S. P.; Murray, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5631–5634.
[116] (a) Menges, M.; Brückner, R. *Synlett* **1993**, 901–905 ; (b) Menges, M.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1023–1030.

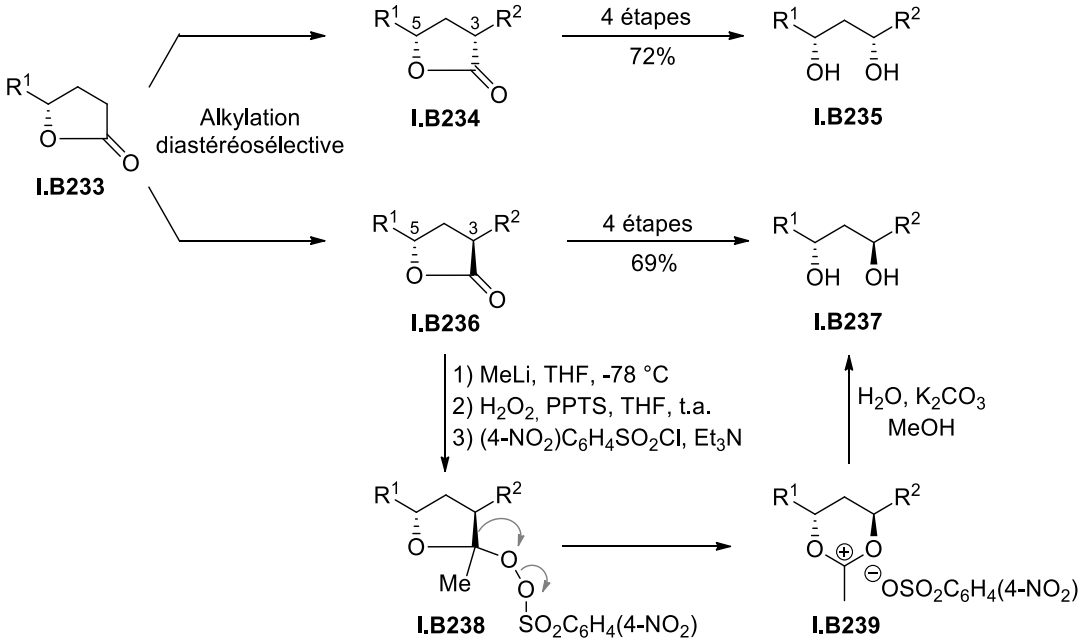


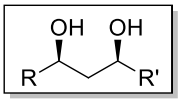
Schéma 80

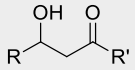
V. Résumé

Nous avons décrit dans ce chapitre les principales méthodes de synthèse de *syn* 1,3-diols et *anti* 1,3-diols, en fonction des substrats de départ. Les méthodes les plus générales sont résumées dans les Tableaux 1 et 2, à l'exception notamment des réductions enzymatiques qui sont très dépendantes des substrats et pour lesquelles des tendances générales de comportement sont difficiles à prédire. Ces méthodes sont classées selon le type de substrat mis en jeu.

Ainsi, selon le substrat de départ, on dispose d'une large gamme de réactions pour préparer le composé désiré, et chacune de ces méthodes engendre les *syn* ou *anti* 1,3-diols désirés avec de bons rendements et de bons excès diastéréoisomériques.

- *Synthèse de syn 1,3-diols*



Produit de départ	Réaction	Réactifs	Ref citées
	Réduction de Narasaka-Prasad	(n-Bu)$_3$B ou Et$_2$BOMe, NaBH$_4$	9, 10, 11
	Réduction	TiCl$_4$, NaBH$_4$	13, 14
	Réduction	LiAlH$_4$, LiI	15
	Réduction	DIBAl-H	16

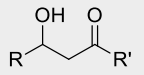
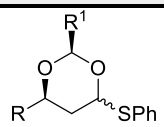
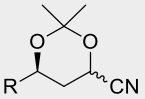
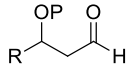
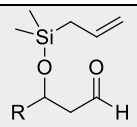
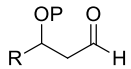
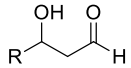
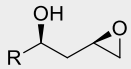
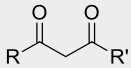
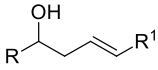
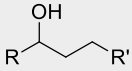
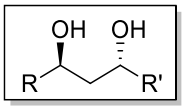
	Réduction	Catecholborane	17
	Réduction radicalaire	SmI_2, Et_3N, H_2O	25
	Hydrogénation asymétrique	[RuL*], H_2 ou *i*PrOH	28, 29, 30, 31
	Alkylation	LiDBB, R'$^+$, –20 °C	40
	Alkylation	1) $LiNEt_2$, R'Br 2) Na, NH_3	41
	Alkylation	R'$_2$Zn, L*	37, 38
	Allylation intramoléculaire	$TiCl_4$ ou Δ	45, 46
	Allylation	AllylTi*	47, 48
	Allylation	AllylBIpc$_2$*	49, 50
	Allylation	AllylSi*	51
	Allylation	$CrBr_3$, Mn, AllylBr	52, 53
	Allylation	AllylBpin, L*	54
	Allylation	$[Ir(cod)Cl]_2$, L*, AllylOAc, Cs_2CO_3, 4-Cl-3-NO_2BzOH,	55, 56
	Aldolisation de Paterson	R'COMe, R_2BCl, Et_3N	64, 65, 66
	Aldolisation	[CuL*], thioamide	6, 68
	Aldolisation	Oxazaborolidinone chirale, Ni_2B	67
	Addition nucléophile	Nu^-	73, 74
	Réduction	Red-Al	76, 77
	Réduction	$TiCl_4$, BH_3.Py	80
	Réduction	Et_2BOMe, $NaBH_4$	81
	Hydrogénation	[RuL*], (*R*)-MTPA, H_2	29
	Iodocarbonatation	I_2 ou IBr	91, 92, 93
	Oxymercuration/hydroformylation	1) EtCHO, HgClOAc 2) $Rh(acac)(CO)_2$	94, 96, 97
	Hydrosilylation	R_2SiHCl, [M]	98, 99
	Hémiacétalisation/oxa-Michael	PhCHO, *t*-BuOK	101
		MeCHO, $Bi(NO_3)_3.5H_2O$	105
	Activation de liaisons C-H	*hv*	113
		Et_2SiH_2, [Ir]	114

Tableau 1

- *Synthèse d'anti 1,3-diols*



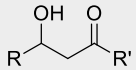
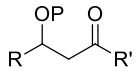
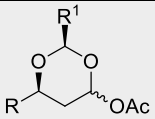
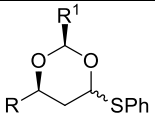
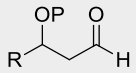
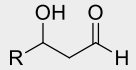
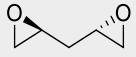
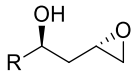
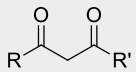
Produit de départ	Réaction	Réactifs	Ref citées
	Réduction d'Evans	$Me_4NBH(OAc)_3$	20
	Réduction	iPr_2SiHCl, $SnCl_4$	21
	Réduction de Tishchenko	RCHO, SmI_2	22, 23, 24
	Hydrogénation	$RuCl_3$, PPh_3, H_2	27
	Hydrogénation asymétrique	[RuL*], H_2	28, 29, 31
 P = H, Me, MOM, MEM	Réduction radicalaire	SmI_2, MeOH	26
	Alkylation	R'_2Zn, TMSOTf	39
	Alkylation	LiDBB, R'^{+}, –78 °C	40
	Alkylation	$R'TiCl_3$	36
	Alkylation	R'_2Zn, L*	37, 38
	Allylation	$AllylSiR_3$, $AllylSnR_3$	36, 42, 43
	Allylation	AllylTi*	47, 48
		$AllylBIpc_2$*	49, 50
		AllylSi*	51
		$CrBr_3$, Mn, AllylBr	52, 53
		$[Ir(cod)Cl]_2$, L*, AllylOAc, Cs_2CO_3, 4-Cl-3-NO_2BzOH,	55, 56
	Aldolisation de Mukaiyama	1) R'COMe, TMSOTf, iPr_2NEt 2) $BF_3.OEt_2$, RCHO	59
	Aldolisation	[CuL*], thioamide	6, 68
	Allylation	$Allyl_4Zr$, $AllylB(OH)_2$	36a, 44
	Aldolisation	Oxazaborolidinone chirale, Ni_2B	67
	Addition nucléophile	Nu^-	74
	Réduction	Red-Al	76, 77
	Hydrogénation	[RuL*], H_2 ou HCOOH	28, 29, 84, 85, 86, 87, 88

Tableau 2

VI. Application à la synthèse de composés polyhydroxylés 1,3

Comme nous l'avons indiqué dans l'introduction, le motif 1,3-polyol est présent dans de nombreux produits naturels possédant des propriétés biologiques intéressantes et la synthèse de ces composés représente un véritable défi synthétique. Si de nombreuses méthodes de synthèse de 1,3-diols hautement diastéréosélectives ont été développées, il n'existe pas d'approche générale pour la synthèse de polyols, ces derniers étant généralement construits par introduction successive des motifs 1,3-diols, à l'aide des diverses méthodes présentées précédemment.

Le choix de la méthode est guidé par la nature des autres fonctionnalités présentes sur la molécule, la méthode utilisée devant être chimiosélective, stéréosélective et la plus efficace possible. Cependant, ces méthodes restent sensibles aux substrats ; des changements structuraux minimes peuvent entraîner une diminution de la sélectivité et/ou du rendement, et il est souvent nécessaire de tester plusieurs méthodes avant d'obtenir la sélectivité souhaitée.

Si la diversité des motifs polyhydroxylés (configuration, fonctionnalisation,…) a conduit au développement de nombreuses approches synthétiques, plusieurs grandes stratégies de synthèse peuvent néanmoins être identifiées. On distingue les approches itératives (introduction d'un ou deux centres stéréogènes à chaque itération selon une synthèse monodirectionnelle), convergentes (couplage de deux fragments élaborés polyhydroxylés), ou bien divergentes (introduction de deux fonctions hydroxyles à la fois selon une synthèse bidirectionnelle). Nous présenterons brièvement ces types de stratégies au travers de quelques exemples de synthèses de produits naturels issus de la bibliographie.

V.1. Approche itérative

S'il n'existe pas actuellement de système chimique capable de mimer la biosynthèse des polyols, les chercheurs ont néanmoins mis au point des méthodes itératives pouvant s'en approcher, qui permettent d'incorporer deux carbones ou plus à chaque itération et d'introduire des fonctions hydroxyles de manière stéréocontrôlée.

Cette approche a notamment été utilisée par notre groupe dans le cadre de la synthèse totale de la structure rapportée de la passifloricine A, et les 4 centres stéréogènes du motif *anti,anti,syn* 1,3,5,7-tétraol ont été introduits grâce à une séquence itérative en trois étapes

(formation d'un aldéhyde par coupure oxydante d'une double liaison/allylation de Duthaler/protection) (Schéma 81).[117]

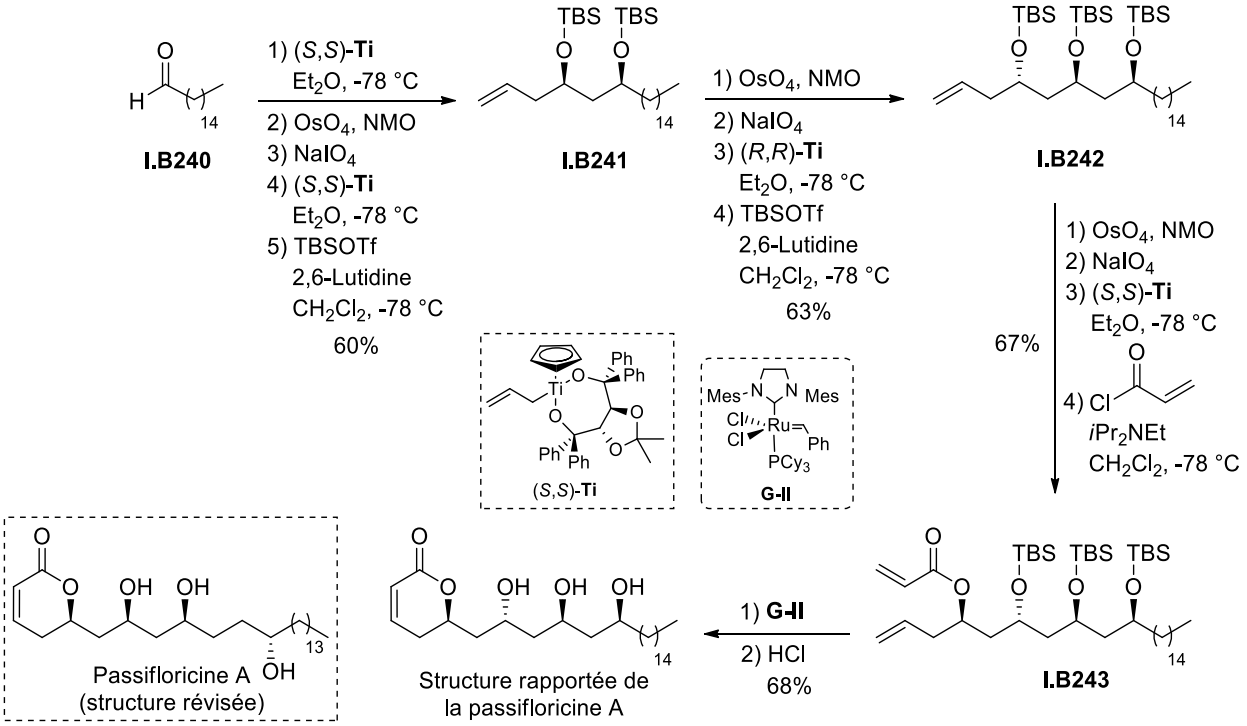


Schéma 81

Il est aussi possible d'introduire plusieurs fonctions hydroxyle en même temps à chaque itération afin d'accéder à des polyols rapidement et de manière convergente, en utilisant par exemple la méthode développée par l'équipe de Rychnovsky.[41] L'incorporation de plusieurs unités cyanohydrines par alkylation successive de composés dibromés a été utilisée avec succès lors de la synthèse de plusieurs macrolides polyéniques.[118]

Si ces méthodes itératives se sont révélées efficaces pour accéder à des 1,3-polyols de manière stéréocontrôlée, elles sont néanmoins peu économiques en atomes et les enjeux actuels ont conduit au développement d'approches alternatives.

V.2. Approche divergente

Pour réduire le nombre d'étapes nécessaires à la construction d'un fragment d'intérêt, il est possible de réaliser une synthèse itérative bidirectionnelle à partir d'un motif central,

[117] BouzBouz, S.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4471–4473.

[118] Exemples de synthèse : (a) (–)-Roxaticine : Rychnovsky, S. D.; Rodriguez, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4793–4795 ; (b) Roflamycoïne : Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Kim, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2621–2622.

permettant de construire de manière symétrique deux centres stéréogènes en une étape. Cette approche a été utilisée par l'équipe de Krische, qui a appliqué la réaction d'allylation énantiosélective qu'ils avaient développée à l'allylation bidirectionnelle itérative de 1,3-diols tels que **I.B244** afin d'accéder au tétraol **I.B247** correspondant au fragment C21-C30 de la tétrafibricine.[119]

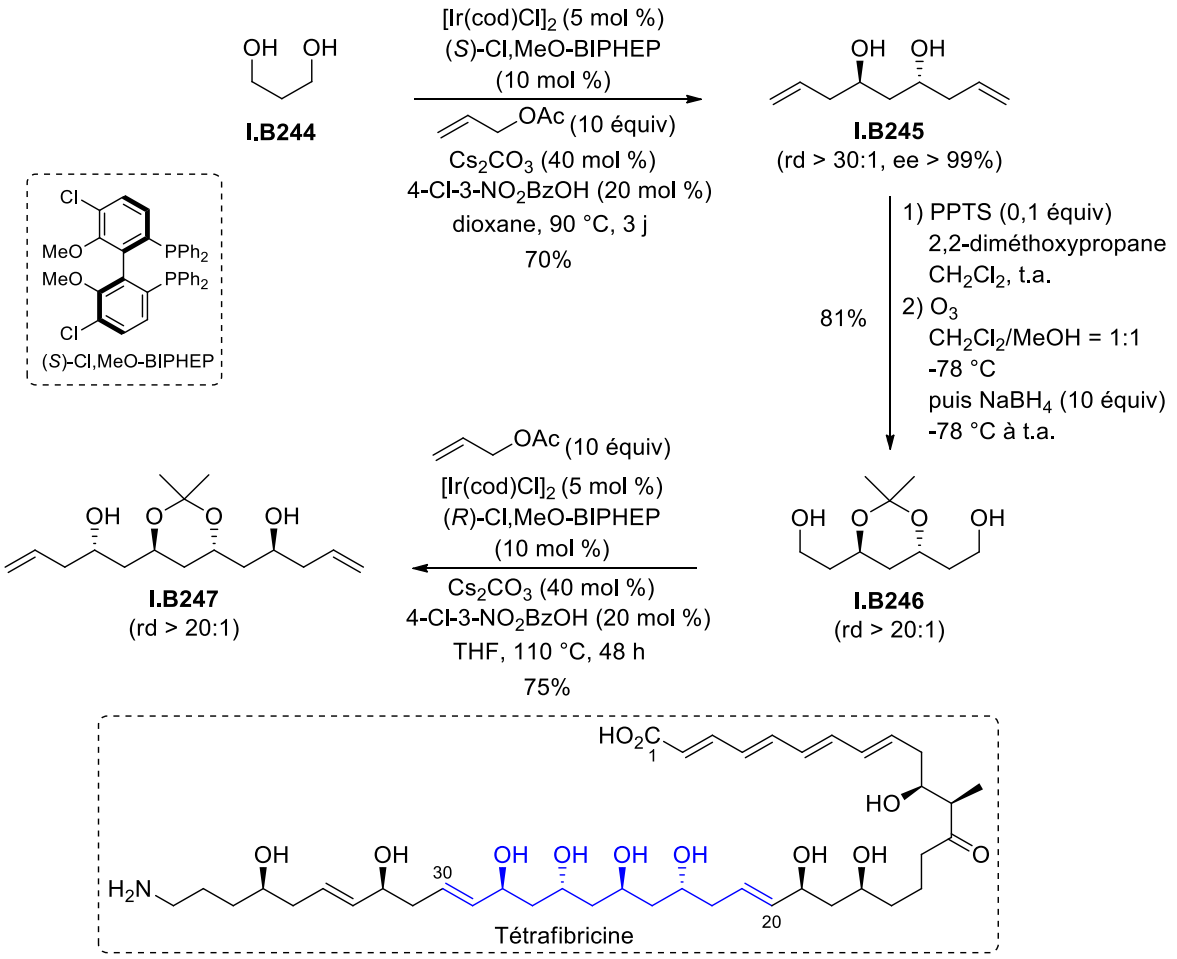


Schéma 82

Il faut souligner que l'inconvénient majeur de cette stratégie vient du fait que les polyols formés possèdent une symétrie C2 et qu'ils doivent donc subir des réactions de désymétrisation pour conduire à des intermédiaires fonctionnalisés utilisables dans le cadre de la synthèse totale d'un produit naturel.

[119] (a) Lu, Y.; Kim, I. S.; Hassan, A.; Del Valle, D. J.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5018–5021 ; (b) Kumpulainen, E. T. T.; Kang, B.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2484–2487.

V.3. Approche convergente

La stratégie de synthèse la plus efficace et la plus largement utilisée consiste à réaliser une synthèse convergente de 1,3-polyols, en préparant plusieurs fragments fonctionnalisés puis en réalisant leur couplage.

La réunion de deux fragments peut par exemple être effectuée grâce à un couplage de linchpin multi-composants, comme cela a été utilisé par She *et al*. lors de la synthèse de la cryptocaryolone.[120] Ces auteurs ont réalisé un couplage entre le dithiane **I.B248** et deux époxydes différents pour conduire au produit non symétrique **I.B251**, qui, après déprotection du dithiane, a été réduit de manière stéréosélective pour former le *syn*,*syn*,*syn* tétraol **I.B253** précurseur de la cryptocaryolone (Schéma 83).

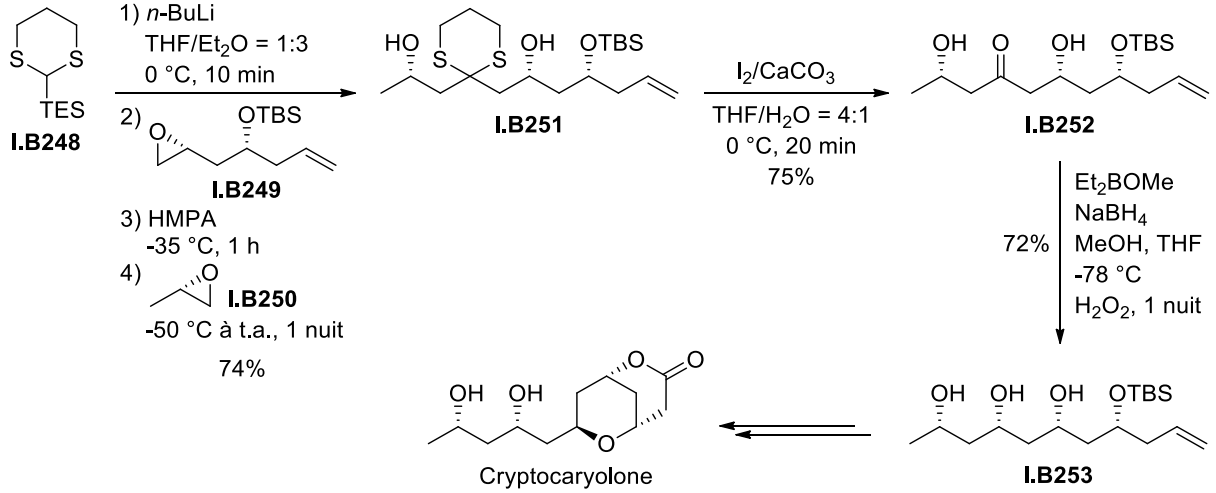


Schéma 83

La réaction d'aldolisation est également communément utilisée pour coupler deux fragments polyhydroxylés avec un contrôle 1,3 ou 1,5. Elle conduit à une β-hydroxycétone qui peut être réduite de manière diastéréosélective grâce à l'une des méthodes présentées précédemment. Cette stratégie a notamment été utilisée par Leighton *et al.* lors de leur synthèse formelle de la mycoticine A : la cétone **I.B254** et l'aldéhyde **I.B256**, préparés par des réactions de silylformylation intramoléculaire/allylation et oxymercuration/formylation, ont été couplés grâce à une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama pour conduire à la β-hydroxycétone **I.B257** avec une bonne diastéréosélectivité en faveur du produit 1,3-*anti*. Le produit **I.B257** a ensuite été réduit pour conduire au polyol **I.B258** précurseur de la macrolactone (Schéma 84).[121]

[120] Wang, X.; Wang, W.; Zheng, H.; Su, Y.; Jiang, T.; He, Y.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3136–3138.
[121] Dreher, S. D.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 341–342.

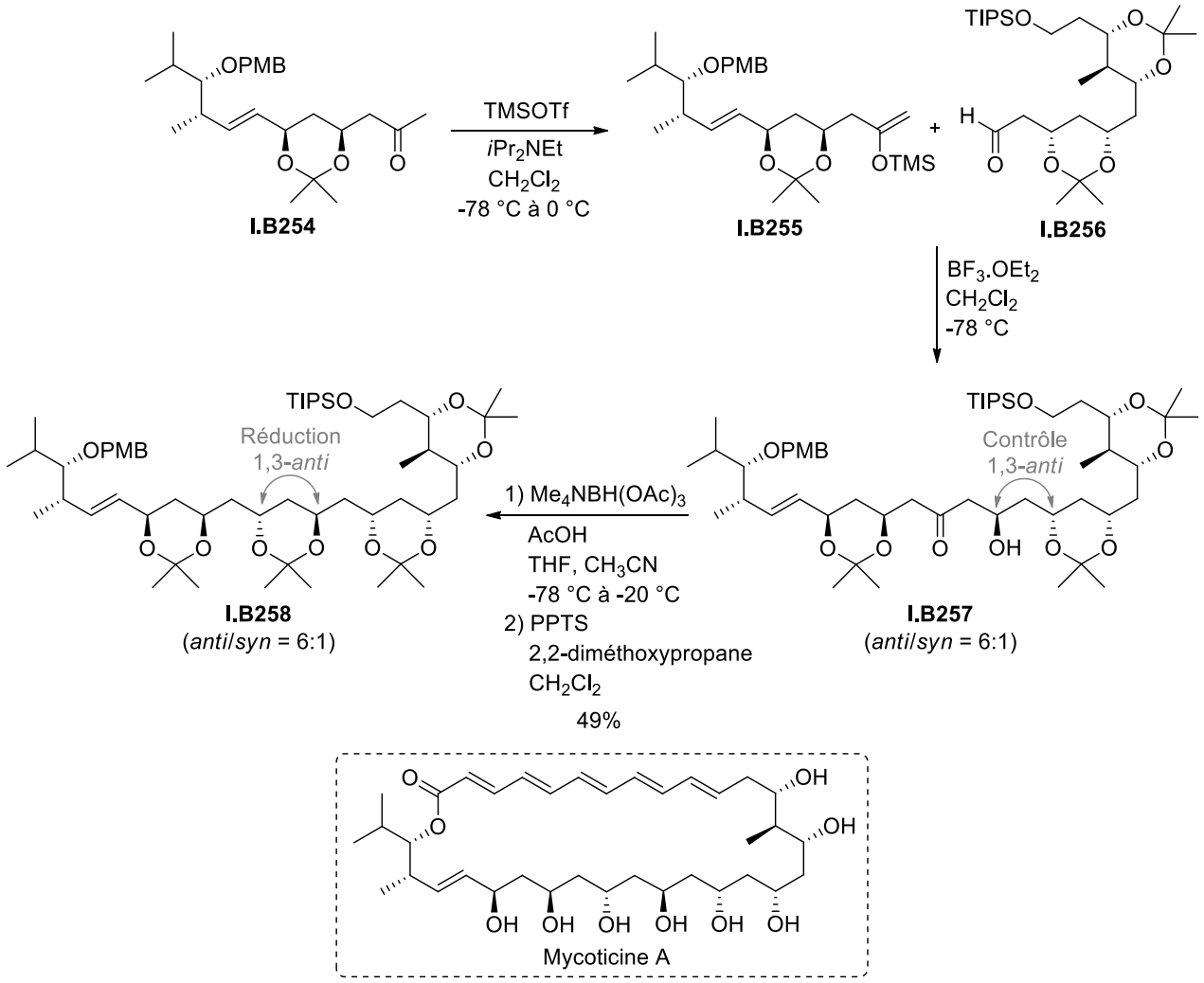


Schéma 84

Il faut cependant signaler que même si ces réactions d'aldolisation permettent des synthèses très convergentes, elles nécessitent souvent l'utilisation d'auxiliaires chiraux ou d'énolates portant des ligands au moment du couplage des fragments et elles ne donnent pas toujours de très bonnes diastéréosélectivités.

Toutes ces stratégies de synthèse présentent donc des avantages et des inconvénients. Il en résulte que le choix de la stratégie à mettre en œuvre dépend de la molécule cible et doit être adapté à chaque molécule, afin d'en réaliser la synthèse la plus efficace possible.

Chapitre 2

Synthèse diastéréosélective de 1,3,5,7-tétraols par cyclisation de Prins/coupure réductrice -

Synthèse du (+)-cryptocaryol A

I. Introduction et état de l'art

I.1. Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, les 1,3-polyols, et en particulier les 1,3,5,7-tétraols, sont constitués d'un enchaînement de groupements hydroxyles en position 1,3 et ceux-ci possèdent des stéréochimies relatives variées.

Pour construire ces motifs, lors de la synthèse totale de molécules naturelles, de nombreuses stratégies et méthodes de synthèse ont été utilisées mais il existe peu de méthodes générales et flexibles permettant d'accéder à tous les diastéréoisomères possibles de ces polyols de manière stéréosélective.

Pour notre part, nous avons souhaité développer une méthode de synthèse qui nous permettrait d'accéder à des motifs 1,3,5,7-tétraols de manière stéréocontrôlée à l'aide de la cyclisation de Prins.

I.2. Réaction de Prins et cyclisation de Prins

La réaction de Prins[122] est une méthode permettant de former des liaisons C-C, au cours de laquelle un aldéhyde réagit avec une oléfine pour conduire à des composés plus élaborés. Les premiers travaux concernant la condensation d'aldéhydes avec des oléfines ont été effectués par Kriewitz,[123] qui a découvert que l'alcool insaturé **II.B2** était formé à partir d'α-pinène **II.B1** et de paraformaldéhyde grâce à un réarrangement de type « ène » thermique (Schéma 85, éq 1). Par la suite, Prins a rapporté la formation de diols lors du traitement d'un alcène par un acide, en présence de paraformaldéhyde (Schéma 85, éq 2) ; cette transformation est depuis communément appelée « réaction de Prins ».[124]

[122] Arundale, E.; Mikeska, L. A. *Chem. Rev.* **1952**, *51*, 505–555.
[123] Kriewitz, O. *Ber.* **1899**, *32*, 57–60.
[124] a) Prins, H. J. *Chem. Weekblad* **1919**, *16*, 1072-1073 ; b) Prins, H. J. *Chem. Weekblad* **1919**, *16*, 1510-1526.

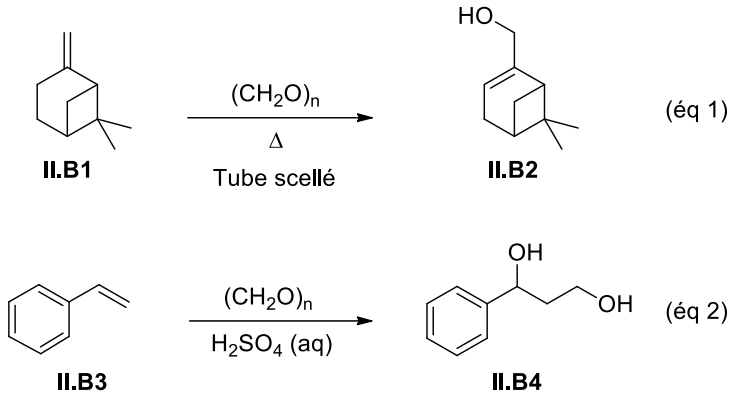


Schéma 85

La réaction de Prins est largement utilisée en synthèse organique, cependant de nombreux produits peuvent être formés lors de cette réaction et bien souvent des mélanges de composés sont obtenus (Schéma 86). En effet, lorsque l'aldéhyde **II.B5**, traité en milieu acide, est mis en présence de l'alcène **II.B6**, un intermédiaire cationique **II.B7** est formé et celui-ci peut évoluer différemment selon les conditions : en milieu aqueux, le carbocation peut être piégé par l'eau pour conduire à un 1,3-diol **II.B8** ou bien il peut réagir avec un nucléophile pour conduire à un alcool β-substitué **II.B9** ou avec un aldéhyde **II.B5** pour donner l'intermédiaire **II.B10** qui se cyclise pour former le 1,3-dioxane **II.B11** correspondant. Signalons que la présence d'un atome d'hydrogène sur l'un des carbones en α du carbocation peut entraîner une élimination, conduisant à l'alcool allylique **II.B12** ou à l'alcool homoallylique **II.B13**. Il apparaît donc nécessaire de bien maîtriser les conditions réactionnelles pour obtenir sélectivement un composé.

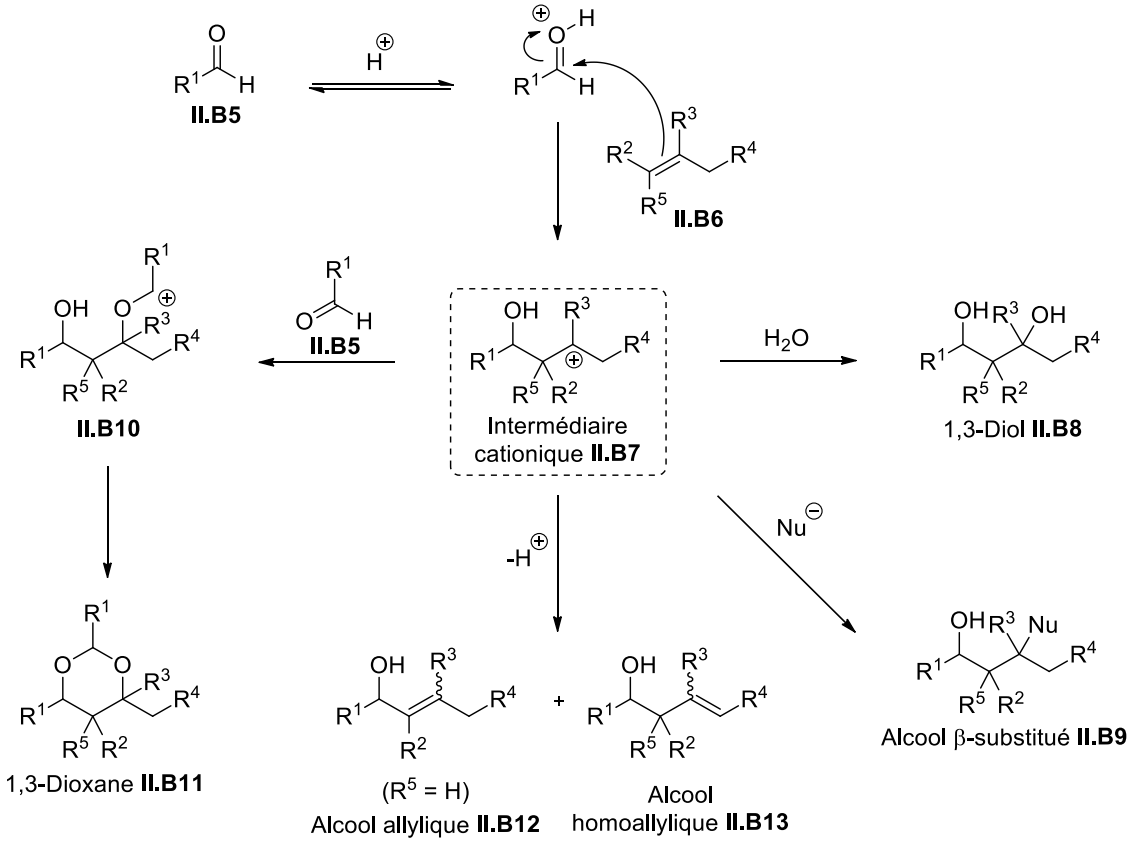


Schéma 86

La mise en évidence d'intermédiaires de type alcools homoallyliques lors de ces transformations a conduit au développement de la « cyclisation de Prins », qui permet d'accéder à des tétrahydropyranes fonctionnalisés, motifs qui sont fréquemment rencontrés dans les produits naturels biologiquement actifs (Figure 4). A titre d'exemples on peut citer la (+)-ambruticine, un antifongique constitué d'un motif tétrahydropyrane 2,3,4,6-tétrasubstitué et d'un motif dihydropyrane 2,3,6-trisubstitué,[125] la (–)-centrolobine, un tétrahydropyrane 2,6-disubstitué possédant des propriétés antibiotiques et antifongiques,[126] ou encore, le (+)-phorboxazole A, qui possède des propriétés antibiotiques, antifongiques et antitumorales et qui contient trois unités tétrahydropyrane diversement substituées.[127]

[125] (a) Ringel, S. M.; Greenough, R. C.; Roemer, S.; Connor, D.; Gutt, A. L.; Blair, B.; Kanter, G.; Von Strandtmann, M. *J. Antibiot.*, **1977**, *30*, 371–375 ; (b) Knauth, P.; Reichenbach H. *J. Antibiot.*, **2000**, *53*, 1182–1190.
[126] De Albuquerque, I. L.; Galeffi, C.; Casinovi, C. G.; Marini-Bettolo, G. B. *Gazz. Chim. Ital*. **1964**, *94*, 287-295.
[127] Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126–8131.

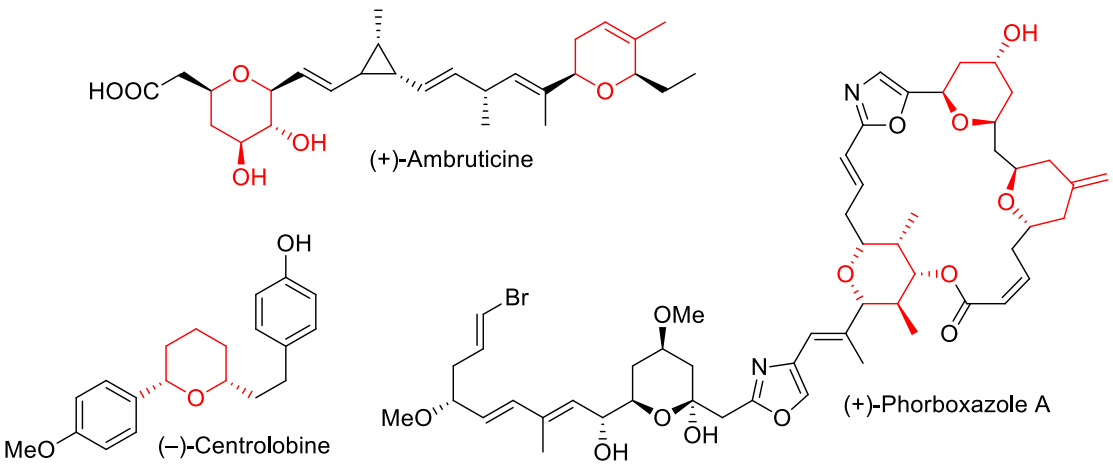


Figure 4

Le premier exemple de cyclisation de Prins a été rapporté en 1955 par Hanschke.[128] Lorsque l'alcool homoallylique **II.B14** et le formaldéhyde ont été traités par de l'acide sulfurique, le 4-hydroxy-tétrahydropyrane **II.B15** a été isolé avec un bon rendement (76%) (Schéma 87). Cette réaction de cyclisation a été largement développée et utilisée depuis sa découverte.[129]

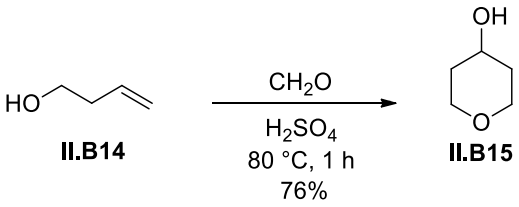


Schéma 87

Dans le cas le plus simple, la cyclisation de Prins implique un alcool homoallylique et un aldéhyde, ainsi qu'un acide de Lewis qui joue le rôle de catalyseur mais qui peut aussi intervenir en tant que nucléophile (Schéma 88). Le mécanisme de la cyclisation de Prins est le suivant : dans un premier temps, l'acide de Lewis se complexe à l'aldéhyde **II.B16** qui est activé et peut subir une attaque du groupement hydroxyle de l'alcool homoallylique **II.B17**, pour conduire à l'hémiacétal **II.B18**. L'intermédiaire clé oxo-carbénium **II.B20**, généré à partir de l'hémiacétal activé **II.B19**, subit une cyclisation 6-*endo*-trig pour conduire au carbocation tétrahydropyranique secondaire **II.B21** de manière stéréosélective. Ce carbocation peut ensuite être piégé par un nucléophile, de type oxygéné, azoté, soufré ou par des halogènes, de manière

[128] Hanschke, E. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1053–1061.
[129] Pour des revues sur la cyclisation de Prins, voir : (a) Vasconcellos, M. L. A. A.; Miranda, L. S. M. *Quim. Nova*, **2006**, *29*, 834-839 ; (b) Olier, C.; Kaafarani, M.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 413–445 ; (c) Greco, S. J.; Fiorot, R. G.; Lacerda, V. Jr.; Bezerra dos Santos, R. *Aldrichimica Acta* **2013**, *46*, 59–67.

intermoléculaire ou intramoléculaire, pour former les tétrahydropyranes fonctionnalisés **II.B22** correspondants avec de bonnes diastéréosélectivités.

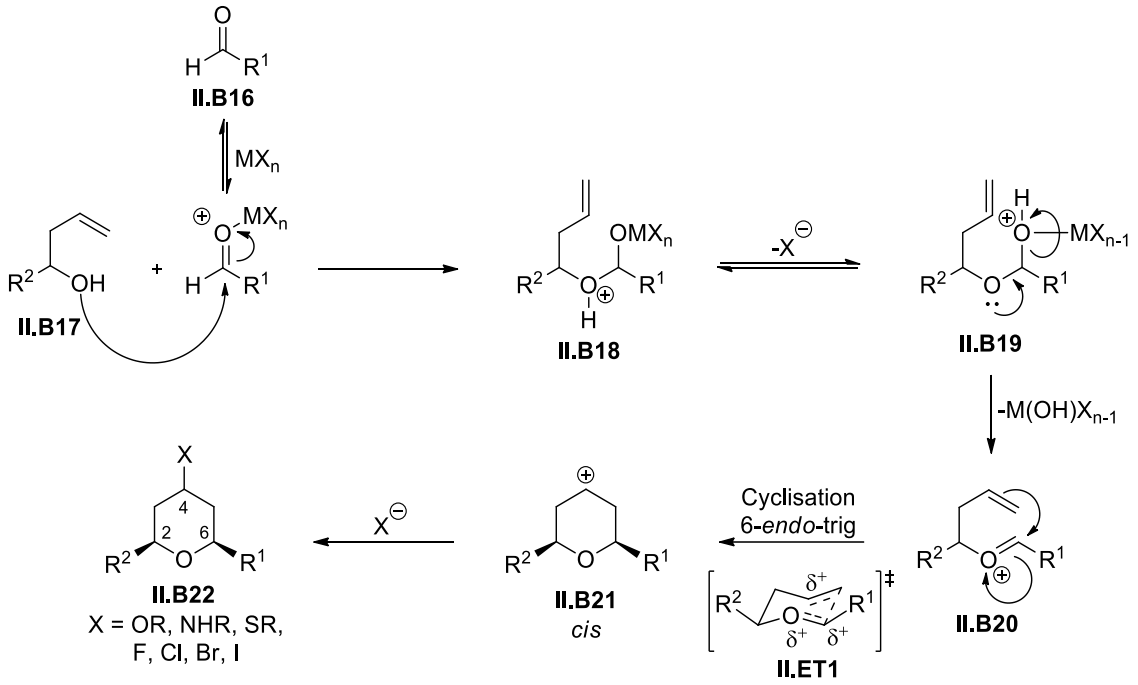


Schéma 88

Lors de cette transformation, les centres stéréogènes en C2 et C6 du tétrahydropyrane **II.B22** sont formés avec une stéréochimie *cis* dans la majorité des cas. En effet, des études théoriques réalisées par Alder *et al.* ont montré que l'oxocarbénium **II.B20** était sous la forme pseudo-chaise, et que la réaction procédait probablement *via* un intermédiaire de type chaise **II.ET1** (Schéma 88).[130] Il a également été montré par des calculs DFT que le carbocation secondaire **II.B21** était stabilisé dans la conformation dans laquelle l'hydrogène en C4 était en position pseudo-axiale, permettant un recouvrement des orbitales σ et σ* des liaisons C2-C3 et C5-C6, avec l'orbitale pseudo-équatoriale contenant le doublet n de l'oxygène et avec l'orbitale p vacante en C4, créant un système à 6 électrons dans le plan équatorial du cycle (Schéma 89). Cette stabilisation par effets stéréoélectroniques favorise une attaque équatoriale du nucléophile, conduisant majoritairement au produit *cis*,*cis*-**II.B22**. Ce modèle permet de rationaliser les stéréochimies relatives des substituants de la plupart des tétrahydropyranes obtenus par cyclisation de Prins.

[130] Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960–4961.

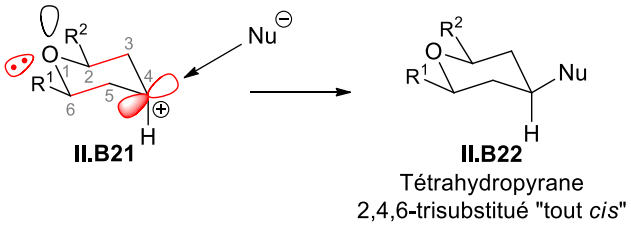


Schéma 89

Il faut noter cependant que Rychnovsky *et al.* ont observé que, dans le cas du piégeage du carbocation par des halogénures comme les ions Br^-, les 4-bromo-tétrahydropyranes obtenus n'étaient pas forcément « tout *cis* » mais que l'atome de brome pouvait se retrouver en position équatoriale (composé **II.B25a**) ou axiale (composé **II.B25b**) selon les conditions utilisées (Schéma 90).[131] Il a été observé que l'utilisation de $SnBr_4$ conduisait majoritairement au tétrahydropyrane provenant d'une attaque équatoriale du nucléophile, tandis que l'utilisation de TMSBr conduisait à **II.B25b** avec une stéréosélectivité *trans,trans* résultant d'une attaque axiale des ions Br^-, au sein d'une paire d'ions intimes. Dans le cas de $SnBr_4$, il y a formation d'une paire d'ions dissociés entre l'ion oxocarbénium et $SnBr_5^-$ et l'attaque préférentielle équatoriale de Br^- a lieu en accord avec les travaux d'Alder.

[131] Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904–9905.

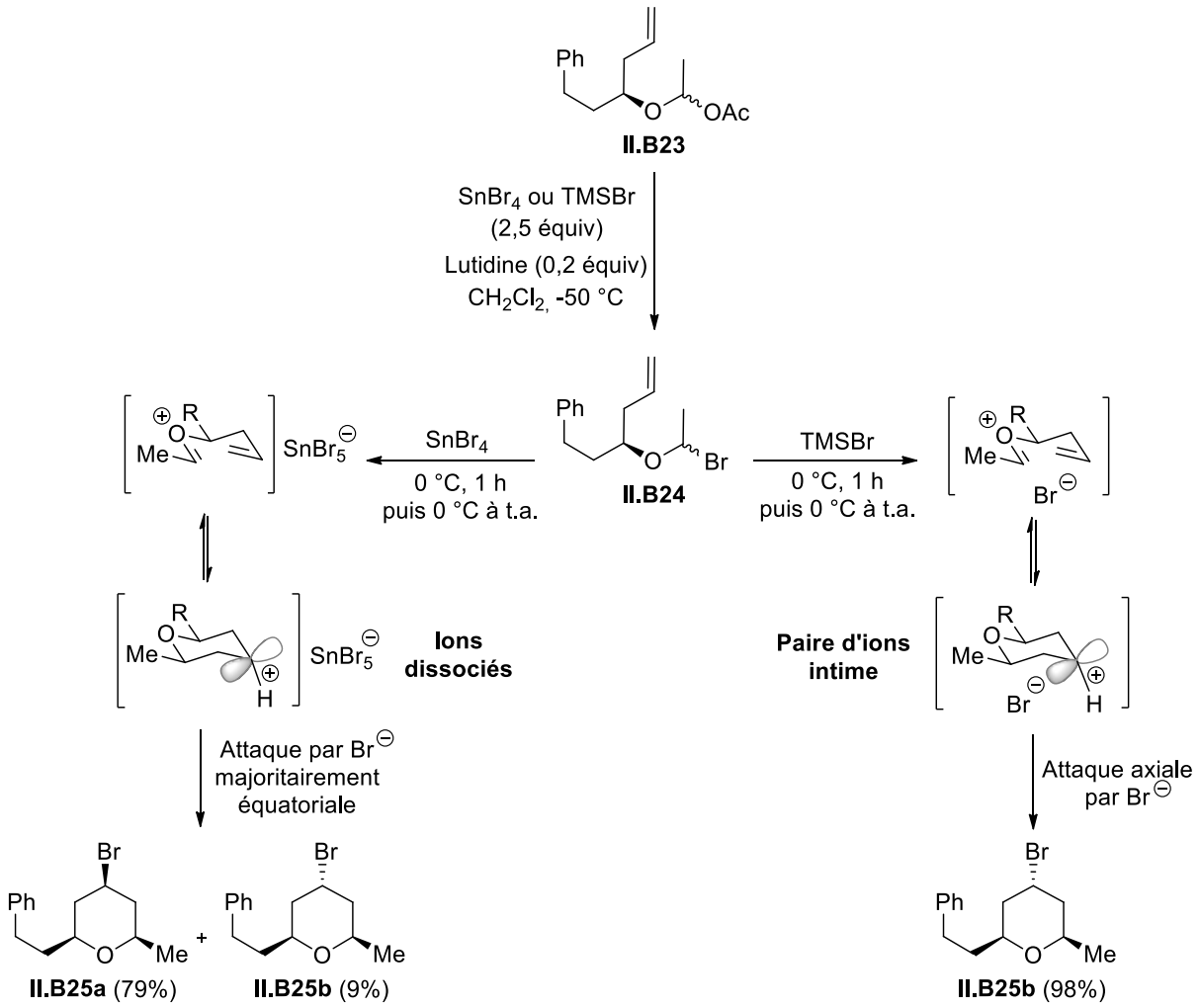


Schéma 90

Même si les cyclisations de Prins impliquent souvent l'utilisation d'un alcool homoallylique et d'un aldéhyde, d'autres partenaires peuvent être utilisés. L'aldéhyde peut être remplacé par un acétal ou un époxyde. Il est également possible d'engendrer un oxo-carbénium intermédiaire à partir d'un aldéhyde masqué, déjà lié à l'alcool homoallylique. Ainsi des réactions impliquant un acétoxy-éther (comme dans le cas du composé **II.B23**) ou bien un éther d'énol, préparé au préalable, ont été développées et ont conduit aux tétrahydropyranes correspondants.[129]

Par ailleurs, les alcènes impliqués dans les cyclisations de Prins sont variés, tels que des alcènes terminaux, disubstitués de stéréochimie *Z* ou *E*, des ène-carbamates, des vinylsilanes, des vinylstannanes,… À la place d'un partenaire oléfinique, il est également possible d'employer un alcool allénique ou propargylique.

Il faut signaler qu'une variante de la cyclisation de Prins impliquant une amine homoallylique ou une α-acétoxyamine protégée a été développée, ce qui permet d'accéder à des hétérocycles azotés.[129]

Du fait de son large champ d'application et des très bonnes sélectivités obtenues, la cyclisation de Prins permet d'accéder efficacement à des hétérocycles fonctionnalisés, et cette cyclisation a été utilisée comme étape clé dans la construction de nombreux produits naturels.

I.3. Application de la cyclisation de Prins à la synthèse d'*anti* 1,3-diols

L'une des applications synthétiques de la cyclisation de Prins est l'obtention de motifs *anti* 1,3-diols. En 2006, l'équipe de J. S. Yadav a développé une nouvelle méthode d'accès à des précurseurs de polycétides incorporant un motif *anti* 1,3-diol grâce à une séquence cyclisation de Prins suivie de la coupure réductrice du tétrahydropyrane formé (Schéma 91).[132] Ils ont montré que divers alcools homoallyliques racémiques de type (±)-**II.B26** pouvaient être impliqués dans la cyclisation de Prins avec des aldéhydes α,β-éthyléniques ou aromatiques **II.B27** en présence d'acide trifluoroacétique (TFA) pour conduire, après coupure du trifluoroacétate intermédiaire par K_2CO_3 dans le méthanol, aux tétrahydropyranes correspondants (±)-**II.B28** de manière stéréosélective. Ces composés ont été ensuite protégés puis traités par du lithium ou du sodium dans l'ammoniac liquide pour produire les *anti* 1,3-diols acycliques désirés (±)-**II.B30** ou (±)-**II.B31** avec de bons rendements (42-75%).

[132] Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4937–4941.

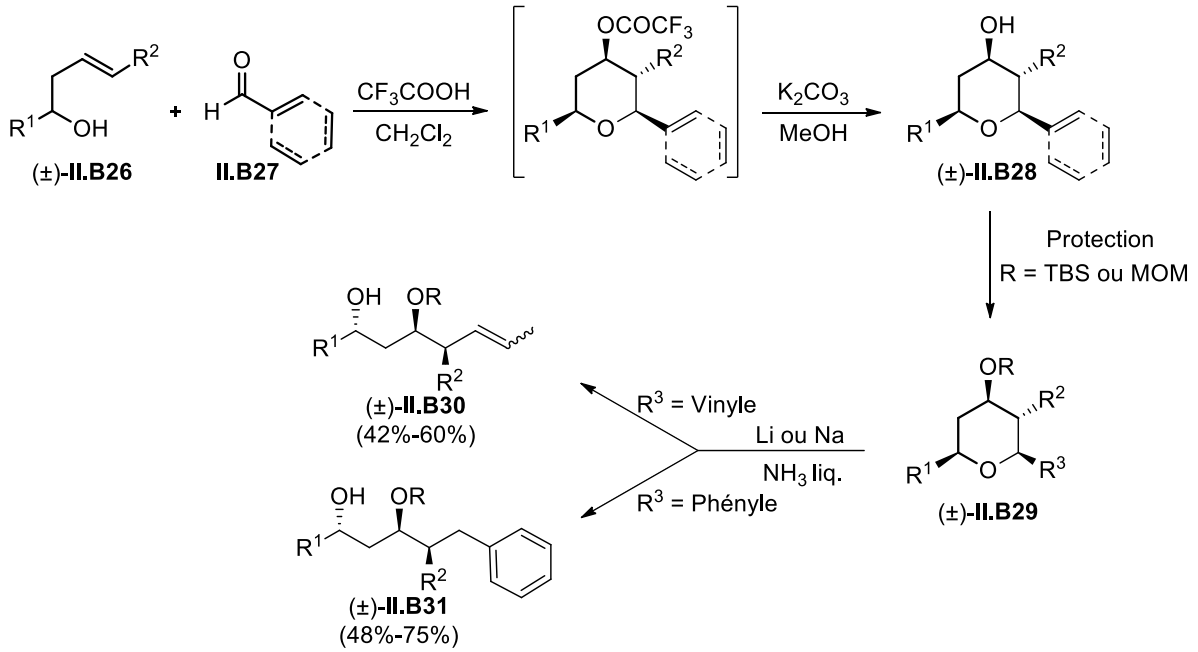


Schéma 91

Cette séquence cyclisation de Prins/coupure réductrice a ensuite été étendue à des aldéhydes aliphatiques saturés (Schéma 92).[133] Lorsque l'aldéhyde aliphatique saturé **II.B33** a été engagé dans une cyclisation de Prins avec un alcool homoallylique du type (±)-**II.B32**, possédant un groupement hydroxyle ou benzyloxy en α de l'alcool, l'hydroxy tétrahydropyrane (±)-**II.B34** a été obtenu. Après protection de l'alcool secondaire, deux stratégies peuvent être envisagées pour accéder à l'intermédiaire clé iodé (±)-**II.B37** : après débenzylation, l'alcool (±)-**II.B36** peut être engagé dans une réaction d'iodation en présence de triphénylphosphine, de diiode et d'imidazole, ou l'alcool primaire (±)-**II.B34** peut être tosylé, et après protection éventuelle de l'alcool secondaire, être engagé dans une réaction de substitution du groupement tosyloxy par NaI. Le traitement du composé iodé (±)-**II.B37** par du Zn dans l'éthanol permet d'effectuer la coupure réductrice du tétrahydropyrane pour conduire aux *anti* 1,3-diols désirés (±)-**II.B38**, protégés ou non, avec des rendements allant de 33% à 55%.

[133] Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Rao, P. P.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4397–4401.

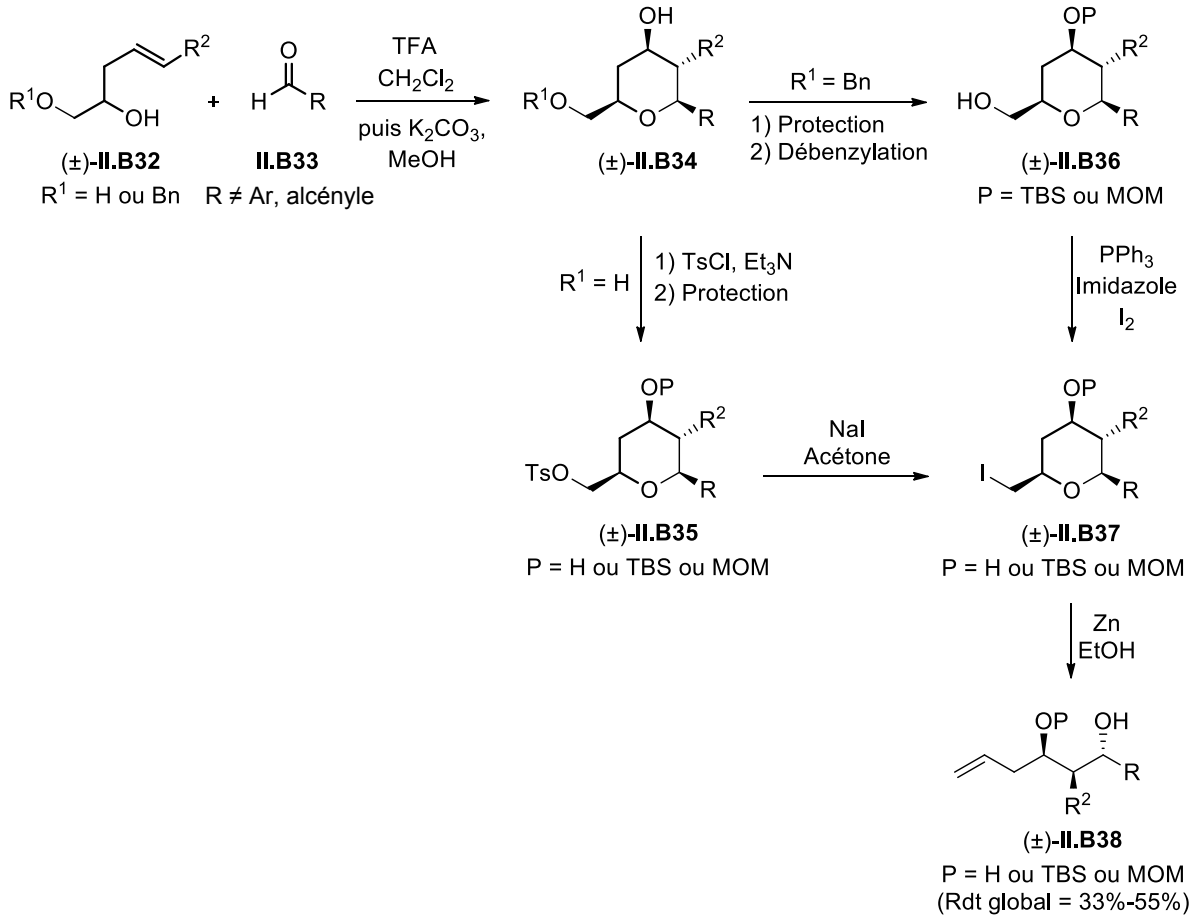


Schéma 92

Dans ces exemples, les alcools homoallyliques utilisés sont racémiques et conduisent de manière diastéréosélective à des *anti* 1,3-diols sous la forme d'un mélange racémique. Cependant, les produits énantio-enrichis peuvent être obtenus à partir des alcools homoallyliques énantio-enrichis correspondants. Ces méthodes ont été utilisées dans le cadre de la synthèse de nombreux produits naturels, pour introduire des motifs 1,3-diols acycliques. Ces motifs peuvent être impliqués dans la synthèse de lactones telles que la (–)-tétrahydrolipstatine,[134] ou la xestodecalactone C,[135] ou d'alcaloïdes tels que la (–)-sédamine (Schéma 93).[133] De plus, la répétition de cette séquence a permis de construire des triols, comme lors de la synthèse du (+)-cryptocarya diacétate.[136] La cyclisation de Prins peut également être utilisée pour former des unités propionates, comme dans le cas de la synthèse de la basiliskamide A (Schéma 93).[137]

[134] Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4995–4998.
[135] Yadav, J. S.; Thrimurtulu, N.; Uma Gayathri, K.; Subba Reddy, B. V.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6617–6620.
[136] Yadav, J. S.; Rao, P. P.; Reddy, M. S.; Rao, N. V.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1469–1471.
[137] Yadav, J. S.; Rao, P. P.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5427–5430.

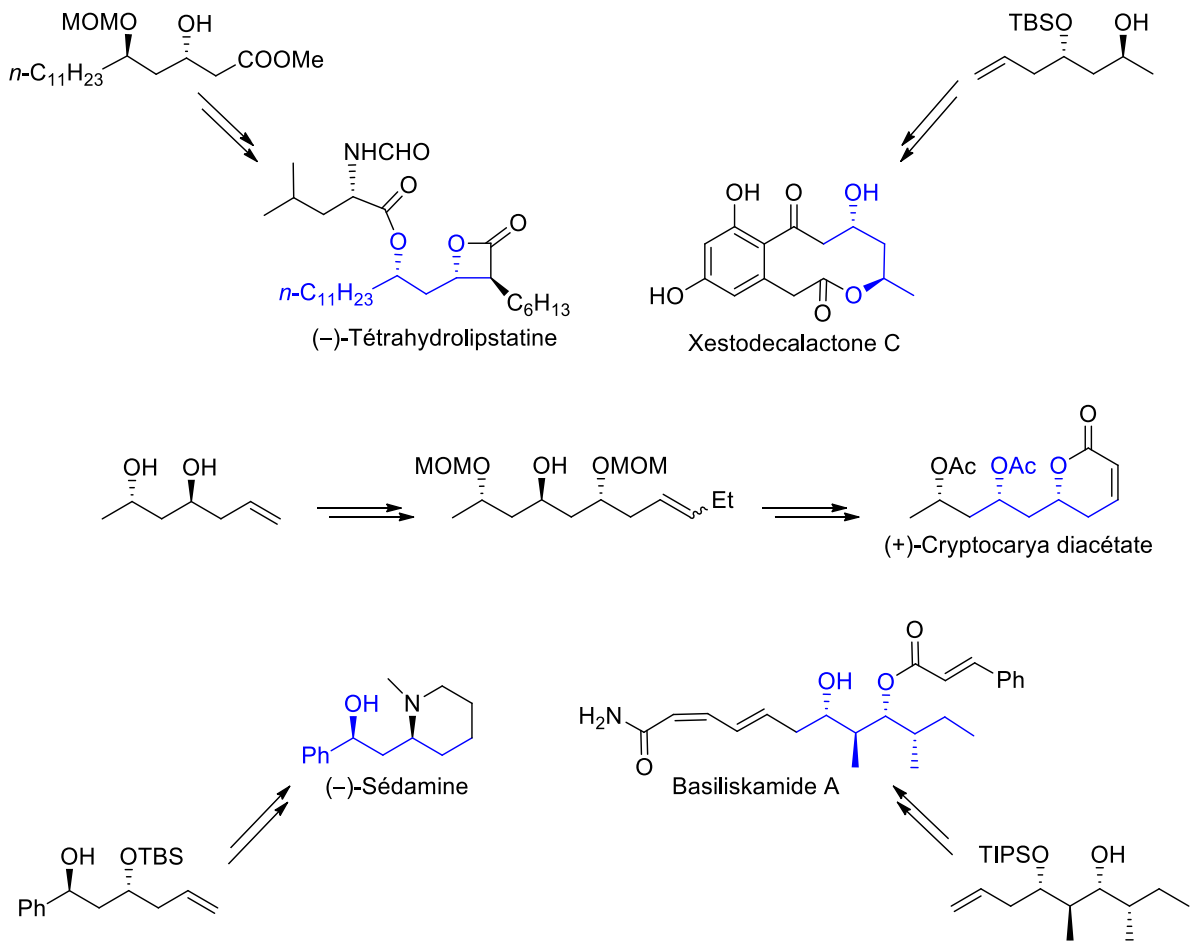


Schéma 93

Pour notre part, nous avons envisagé d'utiliser deux cyclisations de Prins successives, suivies d'une coupure réductrice pour accéder à des 1,3,5,7-tétraols de manière stéréocontrôlée.

II. Résultats : synthèse de 1,3,5,7-tétraols

II.1. Analyse rétrosynthétique

Nous avons envisagé de préparer des 1,3,5,7-tétraols de type **II.R1** par coupure réductrice de bis-tétrahydropyranes de type **II.R2** (Schéma 94). Le second tétrahydropyrane pourrait être introduit à l'aide d'une cyclisation de Prins diastéréosélective entre un alcool homoallylique **II.R4** et un aldéhyde tétrahydropyranique de type **II.R3**, lui-même obtenu grâce à une première cyclisation de Prins entre un alcool homoallylique **II.R4** et un aldéhyde **II.R5**. Les quatre centres stéréogènes du tétraol **II.R1** devraient donc être contrôlés grâce à des cyclisations de Prins diastéréosélectives, à partir d'alcools homoallyliques énantio-enrichis.

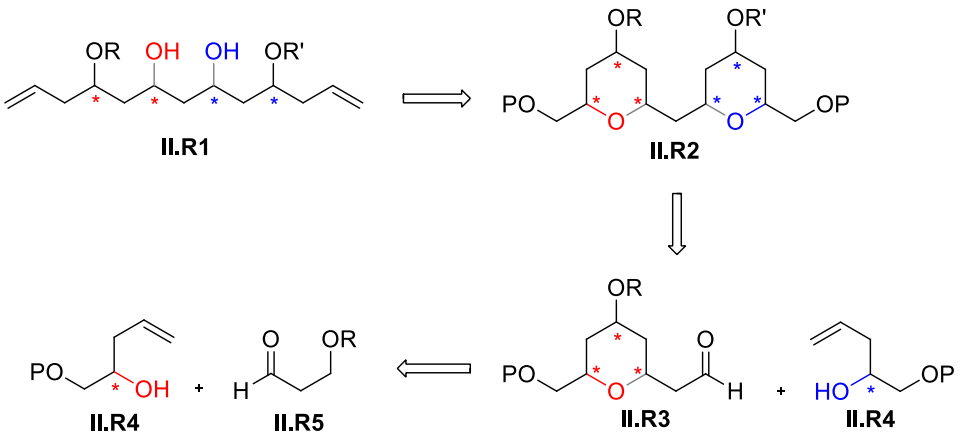


Schéma 94

II.2. Etude préliminaire

Nous avons tout d'abord souhaité reproduire les résultats rapportés dans la littérature par l'équipe de Yadav, qui a synthétisé l'*anti* 1,3-diol **II.B42** à partir du diol **II.B39** de configuration (*S*) et du 3-benzyloxypropanal **II.B40** selon la stratégie présentée précédemment (Schéma 95).[138]

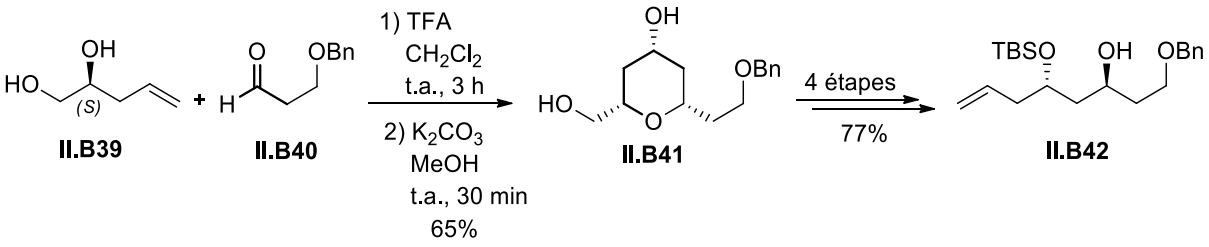


Schéma 95

Nous avons préparé, d'une part, le diol racémique (±)-**II.3** à partir du glycidol silylé racémique (±)-**II.1** grâce à l'ouverture de l'époxyde par un vinylcuprate (vinylMgBr, CuCN, Et_2O) suivie de la déprotection du composé silylé obtenu (±)-**II.2** (TBAF, THF). Le diol (±)-**II.3** a ainsi été isolé avec un rendement global de 63% (Schéma 96).

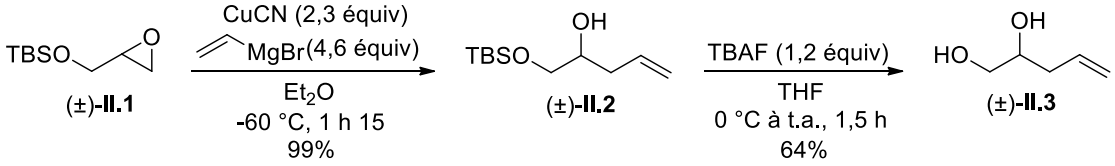


Schéma 96

[138] Sabitha, G.; Reddy, N. M.; Prasad, M. N.; Yadav, J. S. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 967–976.

D'autre part, l'aldéhyde **II.6** a été préparé à partir du propanediol **II.4** avec un rendement global de 58%, grâce à une monobenzylation (NaH, BnBr, TBAI, THF) suivie d'une oxydation du 3-benzyloxypropanol **II.5** obtenu par le chlorochromate de pyridinium (PCC, CH_2Cl_2) (Schéma 97).

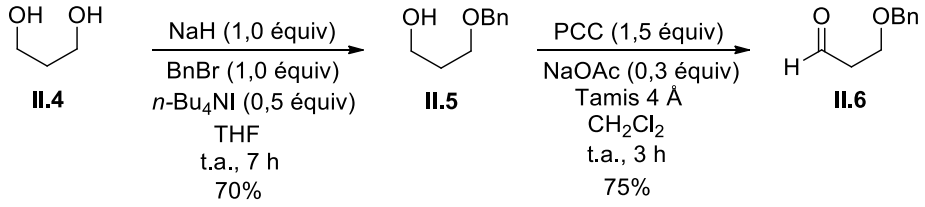


Schéma 97

Les deux partenaires synthétisés ont été engagés dans une cyclisation de Prins en présence d'acide trifluoroacétique [TFA (26 équiv), CH_2Cl_2, t.a., 2 h]. Cependant, après traitement basique du mélange réactionnel,[139] l'alcool tétrahydropyranique **II.B41** attendu n'a pas été obtenu, et nous avons en revanche isolé le bicycle (±)-**II.8** avec un rendement de 39% ainsi que l'acétal (±)-**II.9** avec un rendement de 37% (Schéma 98). La formation de l'éther (±)-**II.8** peut s'expliquer par le piégeage intramoléculaire du carbocation intermédiaire (±)-**II.7** par l'alcool primaire libre,[140] *via* une conformation du tétrahydropyrane dans laquelle le groupement CH_2OH se trouve en position axiale.

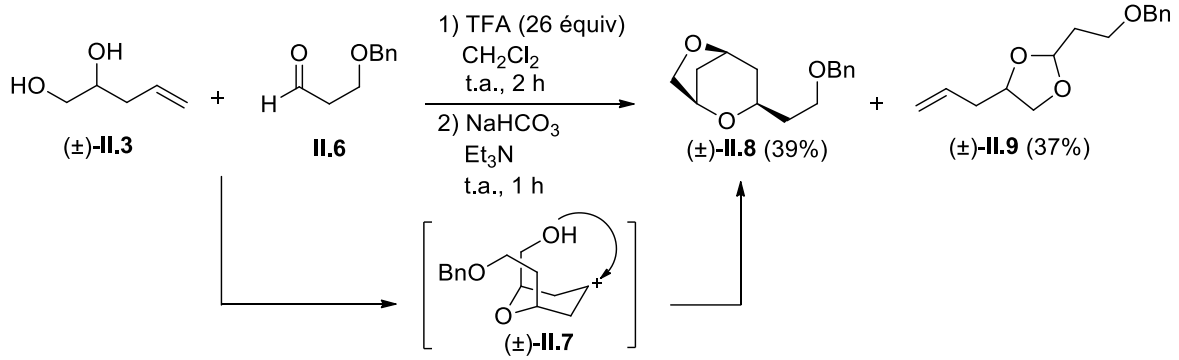


Schéma 98

[139] Deux types de conditions peuvent être utilisés pour réaliser la coupure du trifluoroacétate formé intermédiairement : K_2CO_3 dans le méthanol ou $NaHCO_3$ aqueux en présence de triéthylamine. L'hydrolyse en présence de $NaHCO_3$ et de triéthylamine présente l'avantage de pouvoir être réalisée *in situ*, alors qu'il est nécessaire d'extraire le milieu réactionnel et de le concentrer avant de réaliser l'hydrolyse avec K_2CO_3 dans le méthanol. Ces deux conditions ayant donné des résultats similaires, nous avons choisi, pour des raisons pratiques, d'utiliser le traitement par $NaHCO_3$ aqueux en présence de Et_3N dans la suite de notre étude.

[140] Subba Reddy, B. V.; Narasimhulu, G.; Vikram Reddy, Y.; Chakravarthy, P. P.; Yadav, J. S.; Sridhar, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3100–3103.

Afin de limiter la formation de l'éther bicyclique (±)-**II.8**, nous avons décidé de protéger l'alcool primaire présent dans le composé (±)-**II.3**. Ce groupement protecteur doit être stable dans les conditions acides permettant de réaliser la cyclisation et nous avons choisi d'utiliser le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle. Le diol (±)-**II.3** a donc été traité par du TBDPSCl en présence d'imidazole pour conduire à l'alcool (±)-**II.10** avec un rendement de 93% (Schéma 99).

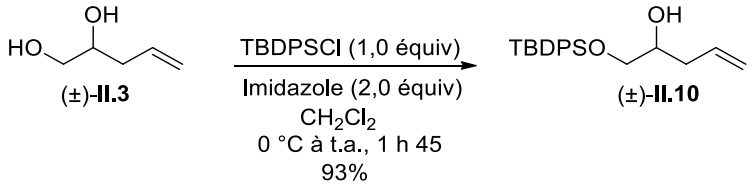


Schéma 99

L'alcool (±)-**II.10** a ensuite été engagé dans une cyclisation de Prins avec l'aldéhyde **II.6** en présence d'acide trifluoroacétique (26 équiv, t.a., 3 h) et le produit désiré (±)-**II.11** a été formé avec un faible rendement de 24%, dû à la formation de l'éther (±)-**II.8**, qui se fait au détriment du rendement de (±)-**II.11** (Schéma 100). La formation de cet éther (±)-**II.8** résulte probablement de la déprotection *in situ* du groupement TBDPS, suivie de la cyclisation par piégeage du carbocation intermédiaire par l'alcool libre. La modification des conditions réactionnelles (nombre d'équivalents de TFA, vitesse d'addition, température, solvant, …) ne nous a pas permis de diminuer la formation du composé (±)-**II.8**.

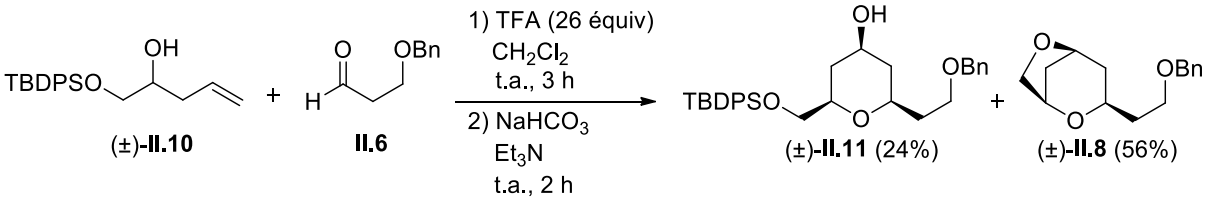


Schéma 100

Afin de limiter la formation du produit (±)-**II.8** et de favoriser l'obtention du tétrahydropyrane souhaité, il nous a semblé nécessaire d'utiliser un alcool homoallylique possédant un groupement très peu nucléophile en β de l'alcool impliqué dans la cyclisation de Prins. Nous avons donc choisi de synthétiser le composé mono-tosylé (±)-**II.12**. Celui-ci a été obtenu par tosylation sélective de l'alcool primaire de (±)-**II.3** (TsCl, Py) avec un rendement de 82% (Schéma 101).

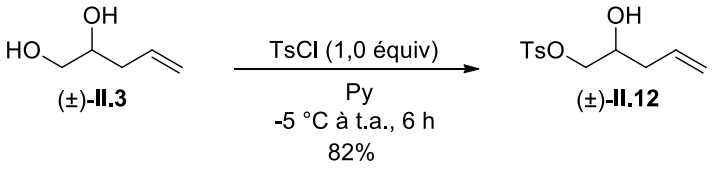


Schéma 101

La cyclisation de Prins impliquant l'alcool (±)-**II.12**, dans les conditions utilisées précédemment [TFA (26 équiv), CH_2Cl_2 puis $NaHCO_3$, Et_3N], nous a permis d'obtenir l'alcool tétrahydropyranique « tout *cis* » (±)-**II.13a** avec un rendement de 54% ainsi que son épimère au niveau de l'alcool en C4 (±)-**II.13b** avec un rendement de 16%, les deux composés étant séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 102).

Les stéréochimies relatives *cis*,*cis* des substituants en C2, C4 et C6 du tétrahydropyrane (±)-**II.13a** ont été confirmées grâce à des expériences de NOESY et par comparaison des spectres de RMN ^1H et ^{13}C obtenus avec les données spectrales rapportées dans la littérature pour le même composé.[138] Les stéréochimies relatives *trans* des substituants portés respectivement par les carbones C2 et C4, et C4 et C6 du tétrahydropyrane (±)-**II.13b** ont été déduites après l'oxydation de ces deux alcools tétrahydropyraniques (±)-**II.13a** et (±)-**II.13b** qui conduit à une même cétone.

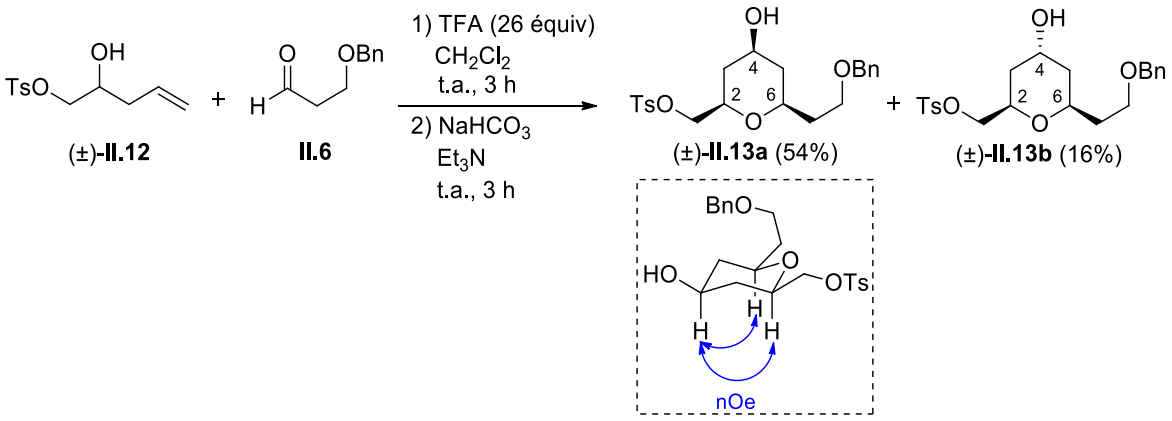


Schéma 102

Afin de valider la séquence réactionnelle devant permettre d'accéder à l'*anti* 1,3-diol (±)-**II.16**, l'alcool (±)-**II.13a** a été protégé sous la forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl, imidazole, CH_2Cl_2) pour conduire au composé (±)-**II.14** avec un rendement de 79% (Schéma 103). La substitution du tosylate par NaI a permis d'obtenir le composé iodé (±)-**II.15** (95%), qui a été traité par du zinc pour conduire quantitativement à l'*anti* 1,3-diol désiré (±)-**II.16**.

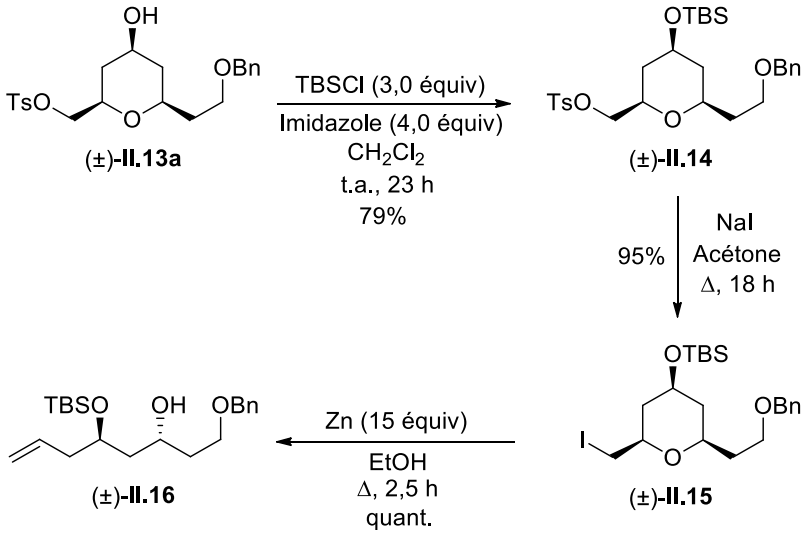


Schéma 103

Après avoir mis au point les conditions réactionnelles de la cyclisation de Prins, nous avons voulu les appliquer au sel de sodium du malonaldéhyde **II.17**, préparé à partir du 1,1,3,3-tétraméthoxypropane,[141] dans l'espoir de pouvoir effectuer deux cyclisations de Prins à la fois et de former un bis-tétrahydropyrane de façon monotope. Cependant nous n'avons pas observé la formation du composé **II.18** désiré et nous n'avons isolé que le composé (±)-**II.19**, avec un rendement de 28% (Schéma 104). Il est donc nécessaire d'effectuer les deux cyclisations de Prins successivement pour pouvoir obtenir un bis-tétrahydropyrane fonctionnalisé.

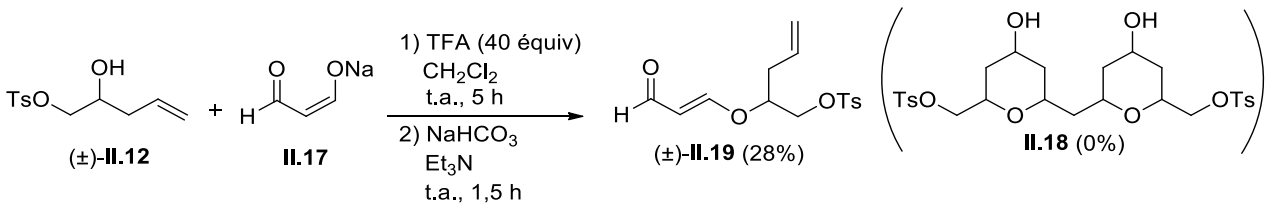


Schéma 104

II.3. Synthèse de tétraols optiquement actifs

II.3.1. Synthèse des substrats

Les deux énantiomères de l'alcool homoallylique **II.12** ont été préparés respectivement à partir du glycidol (+)-**II.20** de configuration (*R*) et du glycidol (–)-**II.20** de configuration (*S*) commerciaux.[142] Ceux-ci ont été protégés sous la forme de tosylate **II.21** (TsCl, Et_3N, DMAP,

[141] Trivella, A.; Coussan, S.; Chiavassa, T. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3285–3290.
[142] Lee, S.; Paek, S.-M.; Yun, H.; Kim, N.-J.; Suh, Y.-G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3344–3347.

CH_2Cl_2), puis les époxydes obtenus ont été ouverts par un vinylcuprate (Li_2CuCl_4, vinylMgBr, THF) pour conduire aux alcools homoallyliques (+)-**II.12** {**[α]$_D^{20}$** + 10.5 (*c* 1.05, $CHCl_3$)} et (–)-**II.12** {**[α]$_D^{20}$** − 9.6 (*c* 0.9, $CHCl_3$) ; **[α]$_D^{20}$ $_{litt}$** − 9.8 (*c* 0.94, $CHCl_3$)},[143] avec des rendements respectifs de 94% et 86% (Schéma 105).

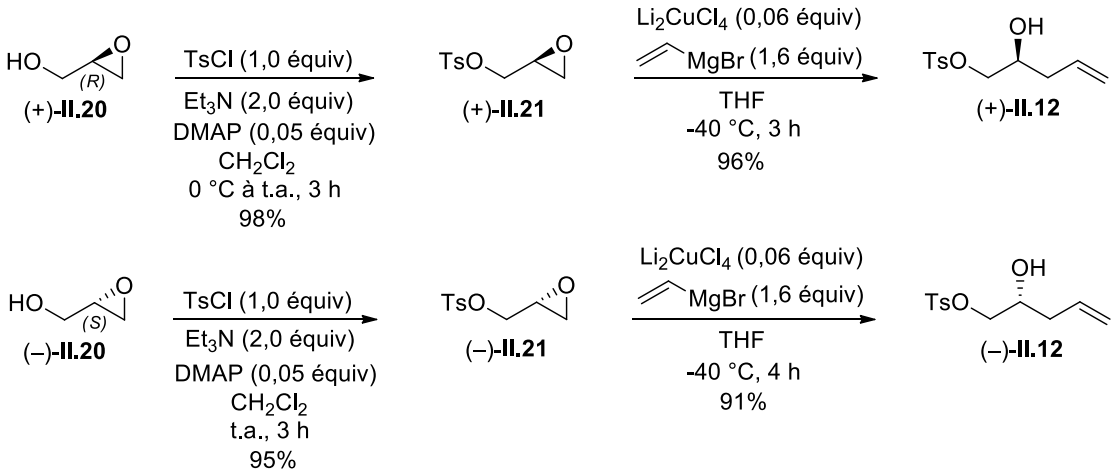


Schéma 105

*II.3.2. Synthèse des aldéhydes tétrahydropyraniques **II.R3***

L'alcool homoallylique (+)-**II.12** a été engagé dans une cyclisation de Prins avec l'aldéhyde **II.6** en présence de TFA (26 équiv, CH_2Cl_2, t.a., 3 h) pour conduire, après traitement basique ($NaHCO_3$, Et_3N), aux alcools tétrahydropyraniques **II.13a** et **II.13b** avec un rendement de 70% et un rapport *cis*/*trans* de 3:1 (Schéma 106). Ces deux diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice, et le composé *cis*,*cis*-**II.13a** majoritaire a été isolé avec un rendement global de 50% (calculé à partir de **II.6**).

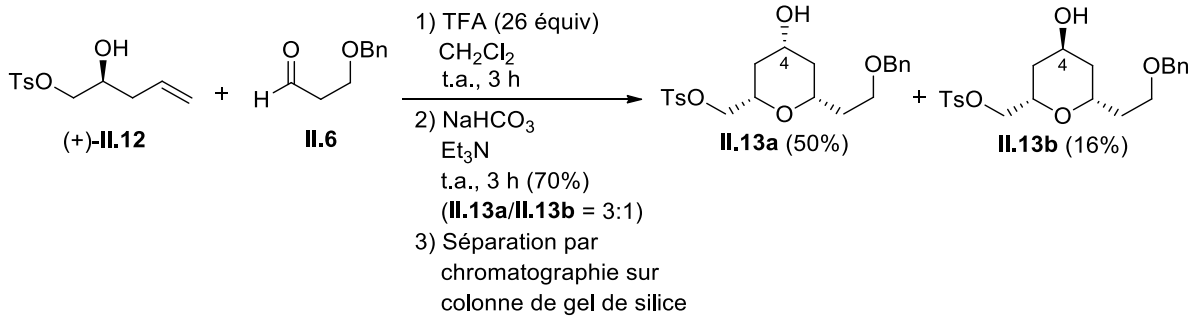


Schéma 106

[143] Jana, G.; Viso, A.; Díaz, Y.; Castillón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 209–216.

Afin d'accéder aux deux alcools **II.13a** et **II.13b** avec de meilleures diastéréosélectivités, une séquence oxydation/réduction diastéréosélective a été envisagée et appliquée aux tétrahydropyranes formés.

Le mélange d'alcools **II.13a** et **II.13b** a été oxydé par le periodinane de Dess-Martin (DMP) pour conduire quantitativement à la tétrahydropyranone **II.22** (Schéma 107). La réduction de cette dernière par $NaBH_4$, un hydrure peu encombré (attaque axiale de la cétone) a conduit aux alcools **II.13a** et **II.13b** dans un rapport 96:4 en faveur du produit *cis,cis*-**II.13a**. Les deux diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice et l'alcool **II.13a** a été isolé avec un rendement de 94%.

Par ailleurs, la réduction de la cétone **II.22** par le L-sélectride, un hydrure encombré (attaque équatoriale de la cétone), a conduit aux alcools **II.13a** et **II.13b** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport **II.13a**/**II.13b** = 20:80 en faveur du produit *trans,trans* et une séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice a permis d'isoler le composé **II.13b** avec un rendement de 73%.

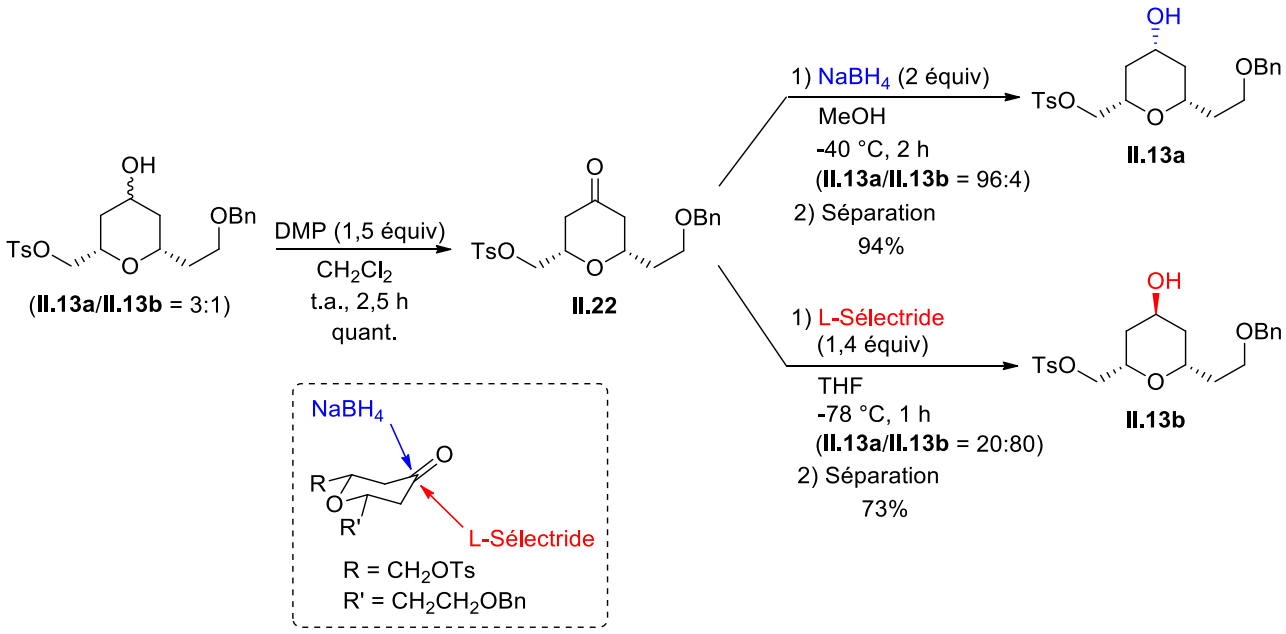
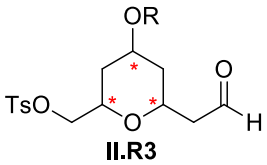


Schéma 107

Dans l'optique d'effectuer une seconde cyclisation de Prins, les deux alcools **II.13a** et **II.13b** ont été transformés en aldéhydes tétrahydropyraniques de type **II.R3** (Figure 5).



II.R3

Figure 5

L'alcool **II.13a** a été protégé sous la forme d'un éther de *tert*-butyldiphénylsilyle **II.23a** (TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2), puis engagé dans une réaction de débenzylation (H_2, Pd/C, MeOH/EtOAc = 3:1) pour conduire à l'alcool primaire **II.24a**. Ce dernier a été oxydé en aldéhyde **II.25a** par le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO) avec un rendement global de 65% sur les 3 étapes (Schéma 108).

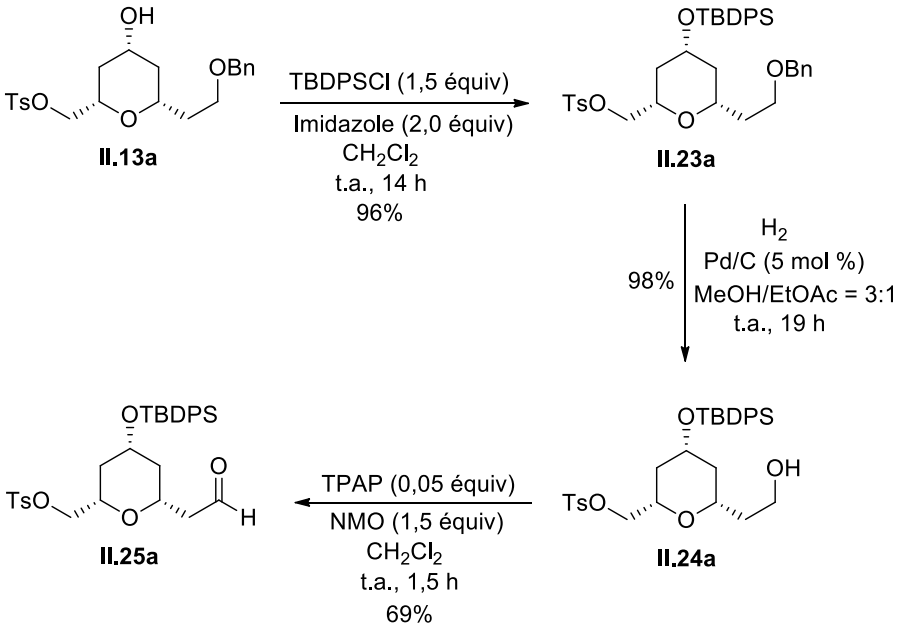


Schéma 108

La même séquence réactionnelle a été appliquée à l'alcool diastéréoisomère **II.13b**, ce qui a permis d'isoler l'aldéhyde **II.25b** avec un rendement global de 72% sur les 3 étapes (Schéma 109).

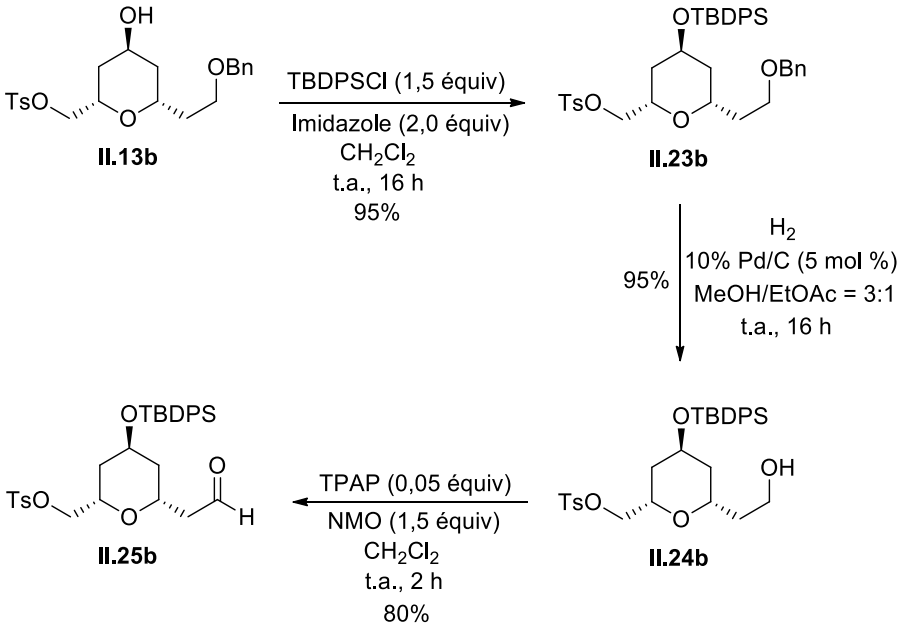


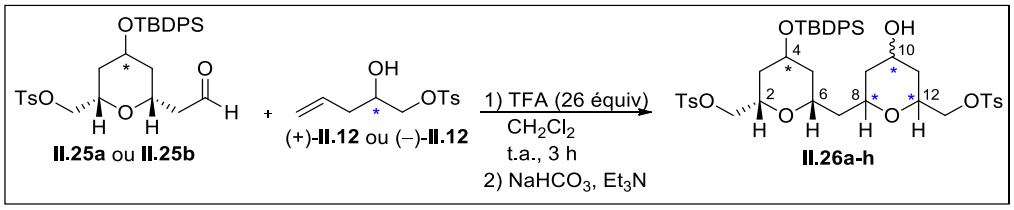
Schéma 109

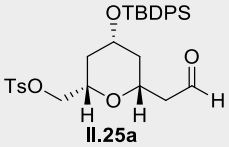
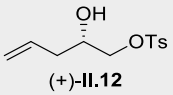
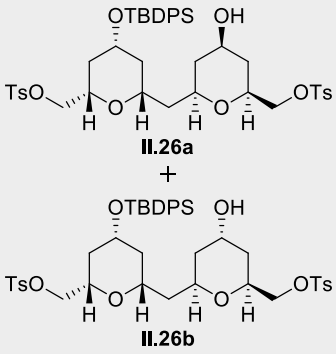
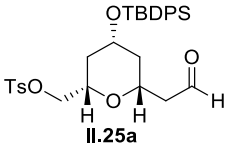
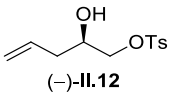
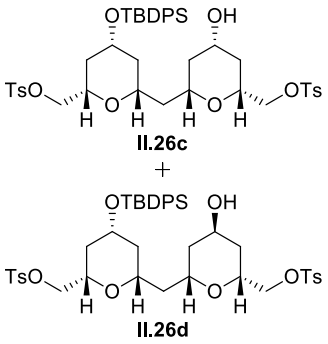
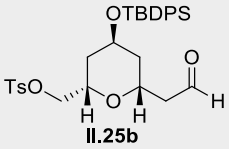
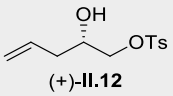
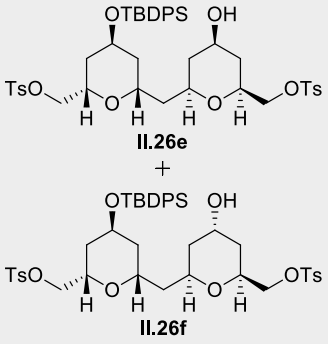
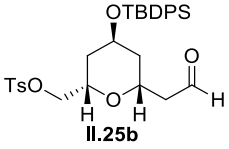
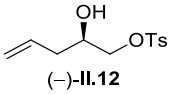
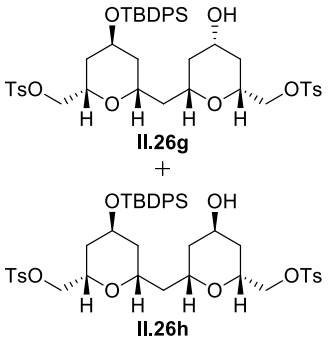
II.3.3. Synthèse des bis-tétrahydropyranes **II.26**

Les aldéhydes énantio-enrichis **II.25a** et **II.25b**, obtenus précédemment, ont été engagés dans une cyclisation de Prins avec les deux énantiomères de l'alcool homoallylique **II.12**, dans les conditions utilisées précédemment (TFA, CH_2Cl_2 puis hydrolyse basique). Les résultats sont regroupés dans le Tableau 3.

Dans tous les cas, les bis-tétrahydropyranes **II.26** ont été obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport allant de 65:35 à 75:25, avec des rendements variant entre 51% et 80%, les deux diastéréoisomères étant séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. Il faut signaler qu'un très bon contrôle des centres stéréogènes en C8 et C12 a été obtenu et que le mélange de diastéréoisomères provient du contrôle modéré du centre stéréogène en C10, comme cela a été observé lors des cyclisations précédentes. Par ailleurs, les substituants portés par les centres stéréogènes en C8, C10 et C12 sont tous en relation *cis* dans le diastéréoisomère majoritaire. Ces stéréochimies relatives *cis*,*cis* ont été confirmées dans le cas du composé **II.26a** grâce à des expériences de NOESY et les stéréochimies relatives des substituants présents dans les autres diastéréoisomères majoritaires ont été attribuées par analogie.

Il semble ainsi que la diastéréosélectivité soit totalement contrôlée par l'alcool homoallylique impliqué dans la cyclisation, sans influence notable du partenaire aldéhydique.

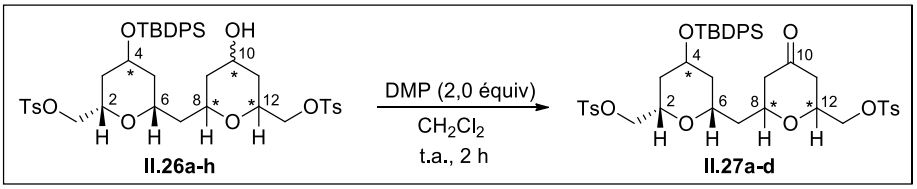


Entrée	II.25	II.12	II.26	rd	Rdt[a]
1	 II.25a	 (+)-II.12	 II.26a + II.26b	**II.26a/II.26b** = 70:30	66%
2	 II.25a	 (–)-II.12	 II.26c + II.26d	**II.26c/II.26d** = 75:25	51%
3	 II.25b	 (+)-II.12	 II.26e + II.26f	**II.26e/II.26f** = 65:35	80%
4	 II.25b	 (–)-II.12	 II.26g + II.26h	**II.26g/II.26h** = 75:25	55%

[a] Rendement isolé pour le mélange des diastéréoisomères.

Tableau 3

Afin d'accéder aux différents diastéréoisomères des bis-tétrahydropyranes **II.26** de manière plus sélective, une séquence oxydation/réduction diastéréosélective a été appliquée aux mélanges obtenus précédemment. Dans un premier temps, le mélange de diastéréoisomères **II.26** a été oxydé par le periodinane de Dess-Martin (DMP) pour conduire aux tétrahydropyranones correspondantes **II.27a-d** avec des rendements allant de 88% à 96% (Tableau 4).

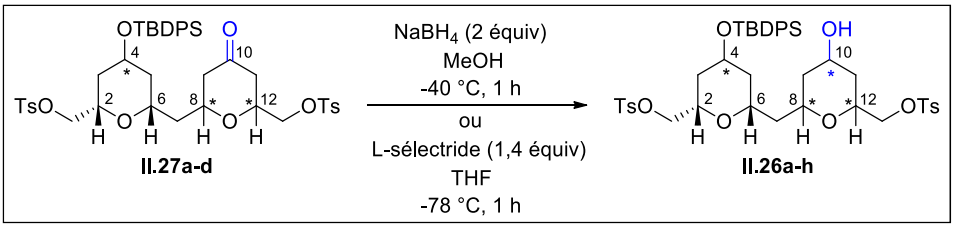


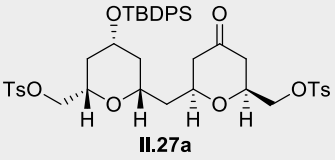
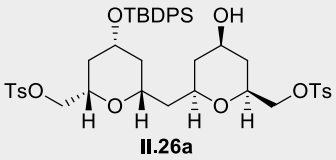
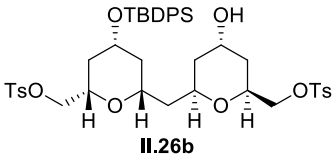
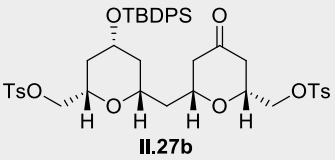
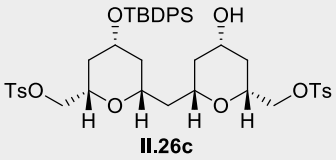
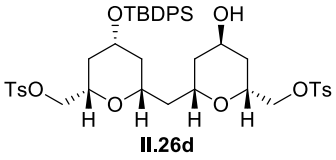
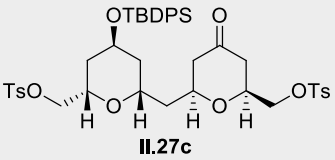
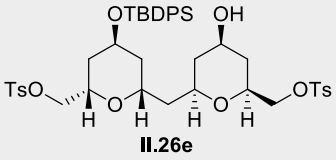
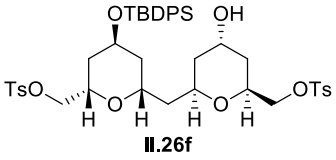
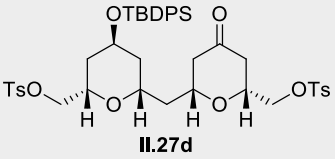
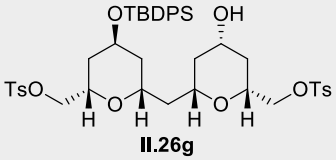
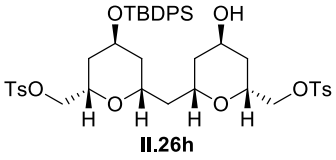
II.26a-h **II.27a-d**

Entrée	**II.26**	**II.27**	Rdt
1	**II.26a**/**II.26b** = 70:30	**II.27a**	88%
2	**II.26c**/**II.26d** = 75:25	**II.27b**	88%
3	**II.26e**/**II.26f** = 65:35	**II.27c**	89%
4	**II.26g**/**II.26h** = 75:25	**II.27d**	96%

Tableau 4

Dans un second temps, ces cétones ont été réduites, soit par $NaBH_4$, soit par le L-sélectride (Tableau 5) pour conduire aux alcools correspondants de manière diastéréosélective. Dans le cas de la réduction par $NaBH_4$, de très bonnes sélectivités, en faveur des composés *cis*, ont été obtenues et les alcools **II.26a**, **II.26c**, **II.26e** et **II.26g** ont été isolés avec des rendements compris entre 86% et 96% (Tableau 5, entrées 1, 3, 5 et 7). En revanche, la réduction par le L-sélectride a conduit majoritairement aux produits *trans* avec des sélectivités variables comprises entre 65:35 et 98:2 et les alcools **II.26b**, **II.26d**, **II.26f** et **II.26h** ont été isolés avec des rendements allant de 64% à 91% (Tableau 5, entrées 2, 4, 6 et 8).



Entrée	**II.27**	Réducteur	rd[a]	**II.26**	Rdt[b]
1	 **II.27a**	$NaBH_4$	**II.26a/II.26b** = 98:2	 **II.26a**	96%
		L-sélectride	**II.26a/II.26b** = 2:98	 **II.26b**	91%
2	 **II.27b**	$NaBH_4$	**II.26c/II.26d** = 95:5	 **II.26c**	86%
		L-sélectride	**II.26c/II.26d** = 35:65	 **II.26d**	64%
3	 **II.27c**	$NaBH_4$	**II.26e/II.26f** = 90:10	 **II.26e**	89%
		L-sélectride	**II.26e/II.26f** = 10:90	 **II.26f**	89%
4	 **II.27d**	$NaBH_4$	**II.26g/II.26h** = 95:5	 **II.26g**	86%
		L-sélectride	**II.26g/II.26h** = 20:80	 **II.26h**	67%

[a] Ratio déterminé par analyse du spectre RMN ^1H du brut.
[b] Rendement isolé pour le diastéréoisomère majoritaire pur.

Tableau 5

Cette séquence réactionnelle nous a ainsi permis d'accéder à tous les diastéréoisomères souhaités des bis-tétrahydropyranes **II.26** de manière diastéréosélective et avec de bons rendements.

II.3.4. Etude de l'influence du groupement protecteur de l'aldéhyde tétrahydropyranique **II.R3**

Afin d'étudier l'influence de la nature du groupement protecteur de l'hydroxyle en C4 des aldéhydes tétrahydropyraniques de type **II.R3** (Figure 5, § II.3.2) sur la diastéréosélectivité des réactions mises en œuvre, nous avons décidé de reproduire la même séquence réactionnelle en remplaçant le groupement TBDPS porté par l'hydroxyle en C4 par un méthyle.

L'alcool **II.13a** a été protégé sous la forme d'éther de méthyle **II.28** (NaH, MeI, DMF) avec un rendement de 88% (Schéma 110). La coupure de l'éther de benzyle (H_2, Pd/C, MeOH/EtOAc), suivie de l'oxydation de l'alcool primaire résultant en aldéhyde (TPAP, NMO, CH_2Cl_2) nous ont permis d'obtenir l'aldéhyde **II.30** avec un rendement global de 40%.

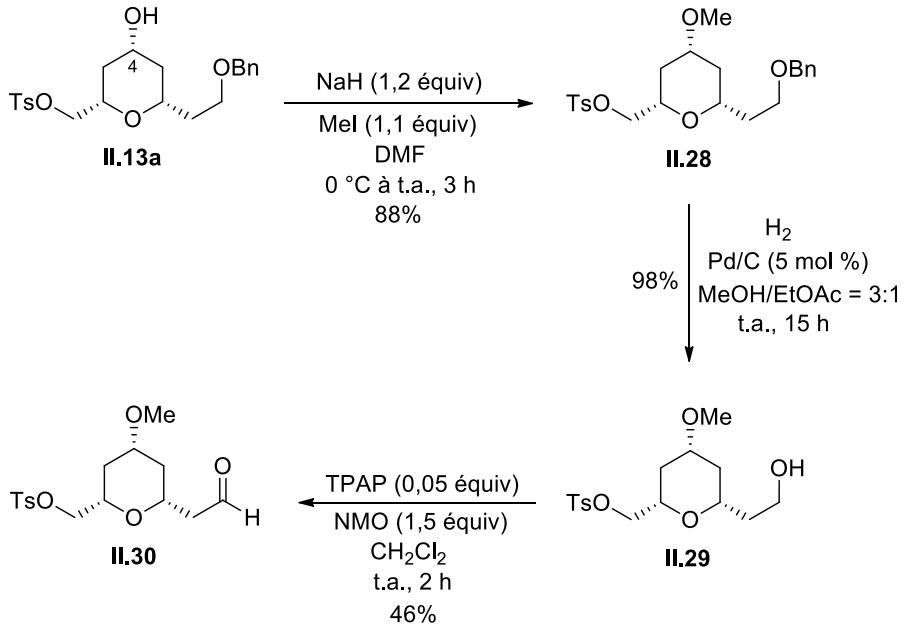


Schéma 110

L'aldéhyde **II.30** a ensuite été engagé dans une seconde cyclisation de Prins avec l'alcool homoallylique (+)-**II.12** (TFA, CH_2Cl_2 puis hydrolyse basique) pour conduire au bis-tétrahydropyrane correspondant avec un rendement de 81%, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport **II.31a**/**II.31b** = 67:33 (Schéma 111), ce qui correspond à ce qui avait été observé dans le cas de la réaction de l'alcool homoallylique (+)-**II.12** avec

l'aldéhyde **II.25a** (Tableau 3, entrée 1). Le mélange d'alcools a ensuite été oxydé en cétone **II.32** (DMP, CH_2Cl_2), puis réduit soit par $NaBH_4$, soit par le L-sélectride pour conduire respectivement aux alcools **II.31a** et **II.31b** avec de bons rendements.

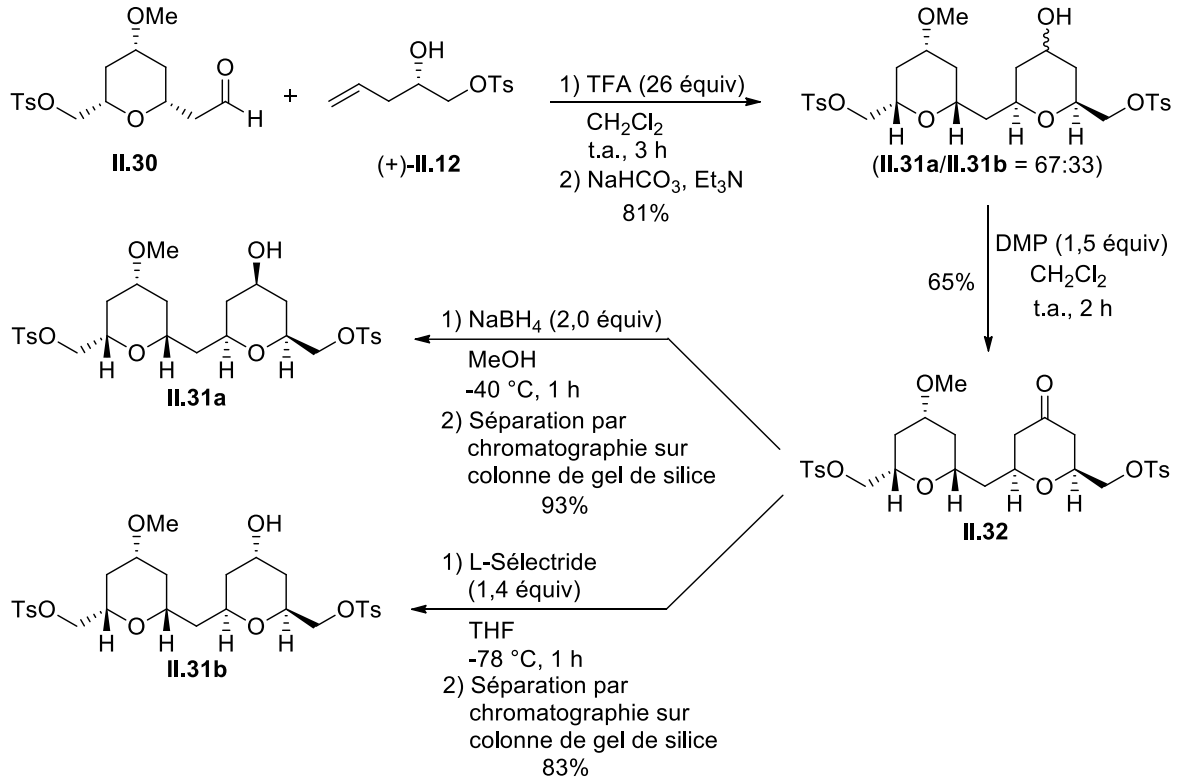
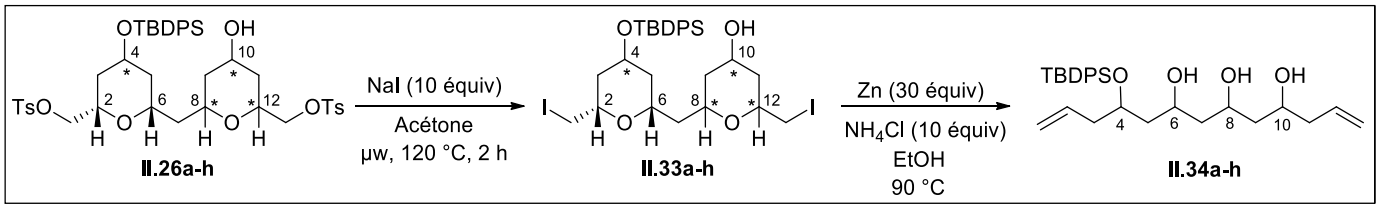


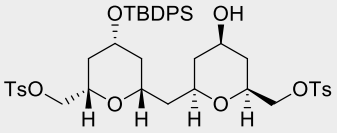
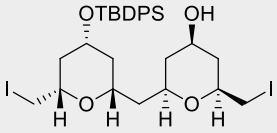
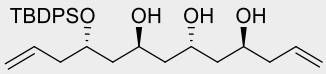
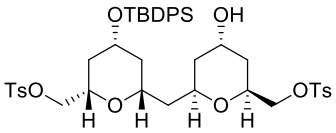
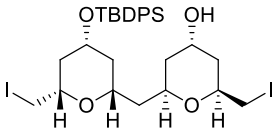
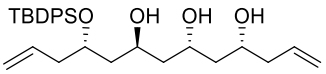
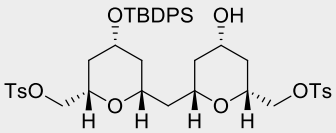
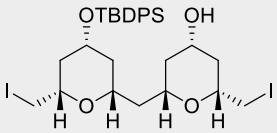
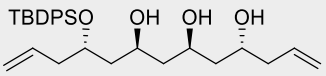
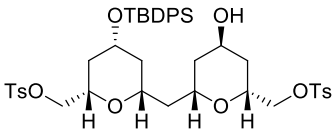
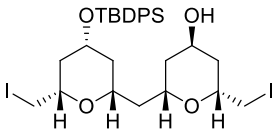
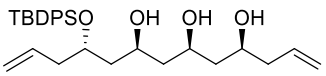
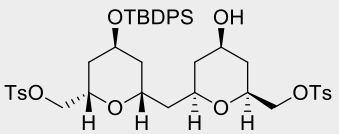
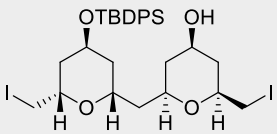
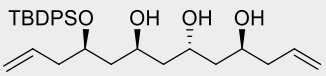
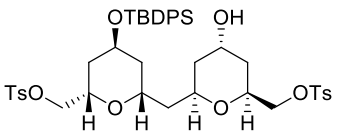
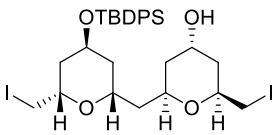
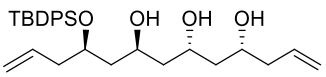
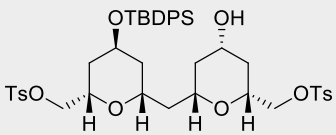
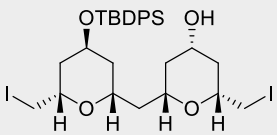
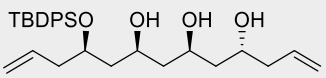
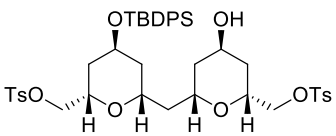
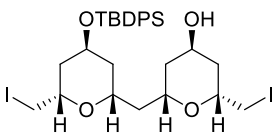
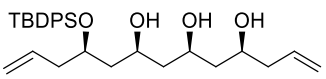
Schéma 111

Les résultats obtenus lors de ces réactions sont similaires à ceux obtenus précédemment et semblent donc indiquer que la nature du groupement protecteur porté par l'hydroxyle en C4 a peu d'influence à la fois sur la cyclisation de Prins et sur les réactions de réduction diastéréosélectives.

II.3.5. Synthèse de 1,3,5,7-tétraols monoprotégés

Afin d'accéder aux motifs 1,3,5,7-tétraols **II.34**, nous avons choisi de réaliser l'ouverture des bis-tétrahydropyranes synthétisés précédemment, en utilisant les conditions décrites par l'équipe de J.S. Yadav.[133] Les composés **II.26a-h** ont été transformés, par substitution des groupements tosyloxy par NaI, dans l'acétone à 120 °C sous irradiation micro-ondes, en dérivés iodés correspondants **II.33a-h**. Ceux-ci ont été traités par du zinc, en présence de chlorure d'ammonium dans l'éthanol, afin de réaliser la coupure réductrice des bis-tétrahydropyranes et d'accéder aux 1,3,5,7-tétraols mono-protégés **II.34a-h** avec des rendements globaux allant de 50% à 69% (Tableau 6).



Entrée	II.26	II.33	II.34	Rdt[a]
1	 II.26a	 II.33a	 II.34a	50%
2	 II.26b	 II.33b	 II.34b	59%
3	 II.26c	 II.33c	 II.34c	57%
4	 II.26d	 II.33d	 II.34d	62%
5	 II.26e	 II.33e	 II.34e	56%
6	 II.26f	 II.33f	 II.34f	65%
7	 II.26g	 II.33g	 II.34g	69%
8	 II.26h	 II.33h	 II.34h	65%

[a] Rendement global sur 2 étapes.

Tableau 6

Grâce à deux séquences successives « cyclisation de Prins/oxydation/réduction » et en fonction des énantiomères des alcools homoallyliques mis en jeu et des réducteurs utilisés, nous avons pu, après coupure réductrice, accéder à huit diastéréoisomères des tétraols **II.34**. Leurs énantiomères pourraient être obtenus selon la même stratégie en utilisant l'alcool homoallylique énantiomère (–)-**II.12** lors de la première cyclisation de Prins. Ainsi cette stratégie permet d'accéder à chacun des seize stéréoisomères du tétraol **II.34**, ce qui représente un avantage par rapport aux stratégies existantes qui ne permettent pas toujours d'obtenir tous les stéréoisomères.

II.3.6. Synthèse de 1,3,5,7-tétraols diprotégés

Afin de pourvoir préparer des molécules complexes, il est nécessaire de synthétiser des 1,3,5,7-tétraols doublement protégés, portant si possible des groupements protecteurs orthogonaux qui pourraient permettre une fonctionnalisation ultérieure de ces tétraols.

Nous avons tout d'abord synthétisé un tétraol symétrique. L'alcool **II.26a** a été protégé sous forme la d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle **II.35** (TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2), puis les deux tosylates ont été substitués par un iode (NaI, acétone, µw, 120 °C, 2 h) pour former le dérivé diiodé **II.36**, qui a été traité par du zinc pour conduire au tétraol *méso* **II.37** avec un rendement global de 62% sur les trois étapes (Schéma 112).

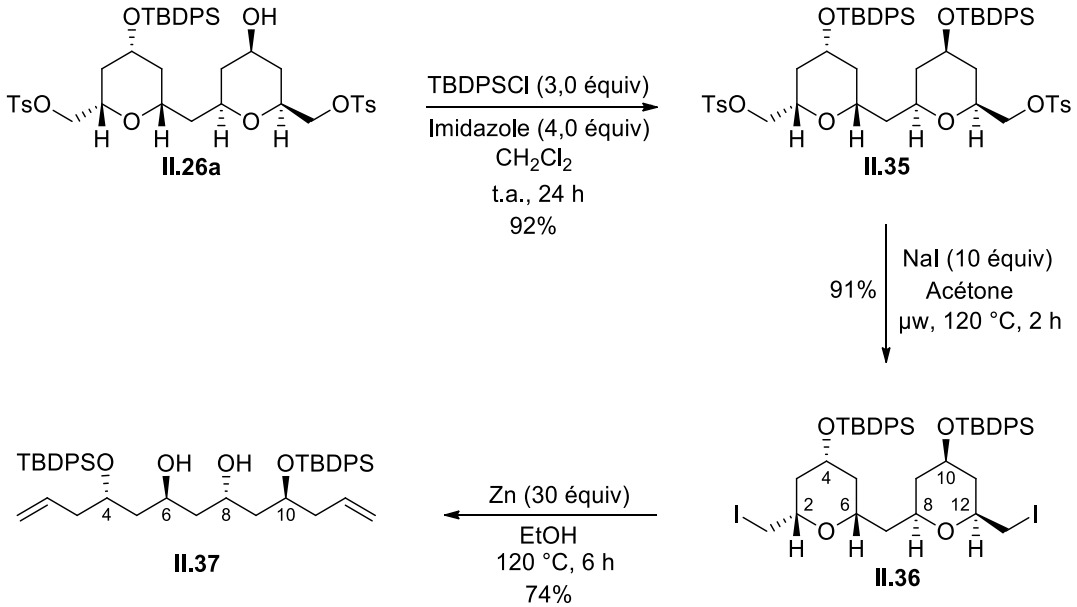


Schéma 112

Cependant, cette séquence présente un inconvénient majeur : la réaction de substitution des tosylates par un iodure se fait dans des conditions relativement dures, et de nombreux groupements protecteurs ne sont pas résistants aux conditions réactionnelles utilisées.

Ainsi, lorsque le composé **II.38**, préparé par protection de l'alcool **II.26b** sous forme d'éther de méthoxyméthyle (MOM), a été traité dans les conditions utilisées précédemment (NaI, Acétone, µw, 120 °C, 2 h), le produit désiré **II.39b** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 30% et le composé mono-déprotégé **II.33b** a été isolé avec un rendement de 70% (Schéma 113).

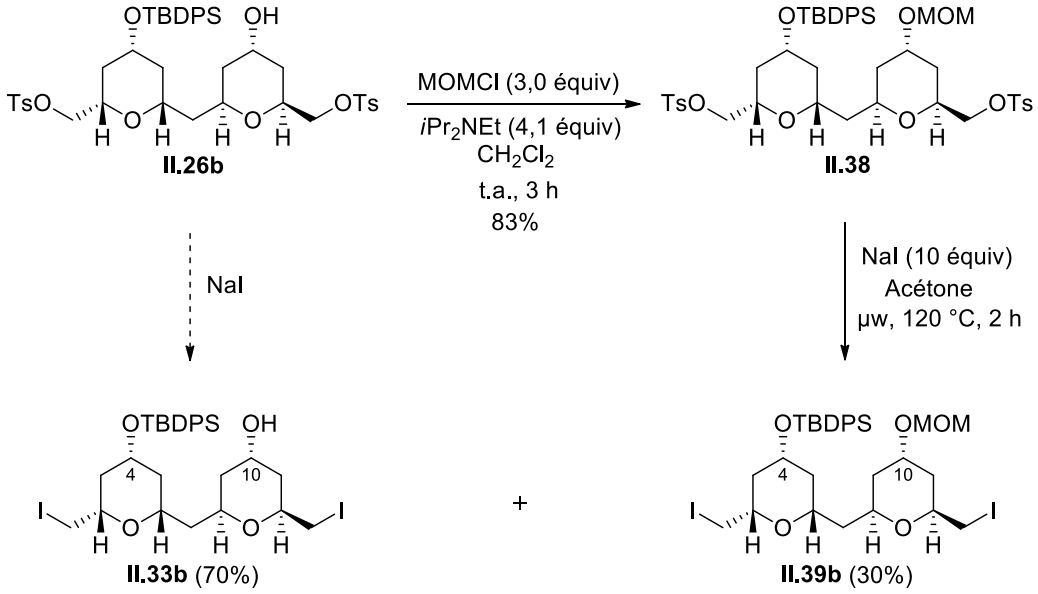
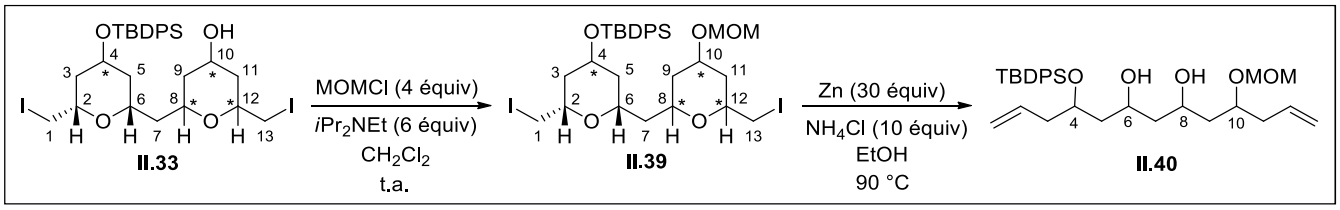
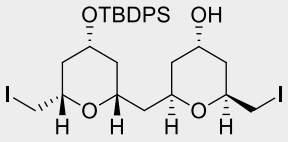
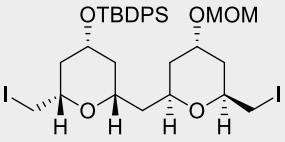
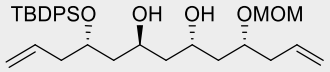
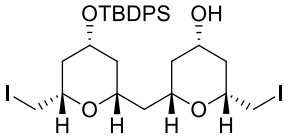
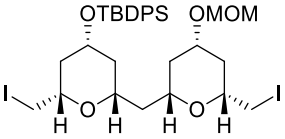
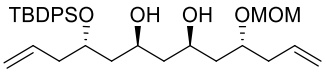
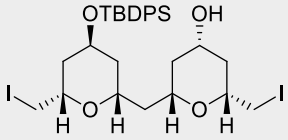
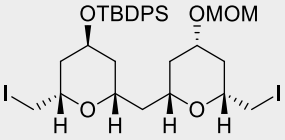
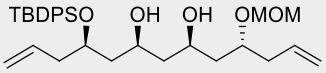
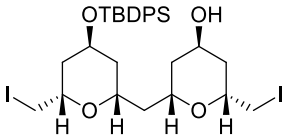
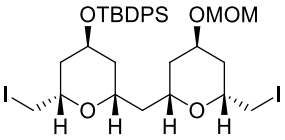
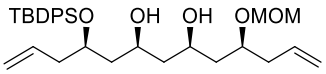


Schéma 113

Suite à ce résultat, il nous a semblé préférable de réaliser la réaction de protection directement sur les dérivés diiodés **II.33**, préparés précédemment à partir des composés **II.26**.

Une partie des composés **II.33** a été protégée (MOMCl, *i*Pr_2NEt, CH_2Cl_2) pour conduire aux bis-tétrahydropyranes **II.39** qui ont alors été soumis à une réaction d'ouverture en présence de zinc, ce qui nous a permis d'obtenir les tétraols bis-protégés **II.40** avec des rendements allant de 53% à 84% sur deux étapes. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 7 ci-après.



Entrée	II.33	II.39	II.40	Rdt[a]
1	 II.33b	 II.39b	 II.40b	53%
2	 II.33c	 II.39c	 II.40c	60%
3	 II.33g	 II.39g	 II.40g	84%
4	 II.33h	 II.39h	 II.40h	68%

[a] Rendement global sur 2 étapes.

Tableau 7

II.3.7. Vérification des stéréochimies relatives des substituants en C6 et C8

Les acétonides **II.41** et **II.42** ont été formés à partir des diols correspondants **II.40b** et **II.40c** (2,2-diméthoxypropane, PPTS, acétone) et les stéréochimies relatives respectivement *trans* et *cis* des substituants en C6 et C8 ont été confirmées par l'analyse de leurs spectres RMN ^{13}C (Schéma 114). Dans le cas du composé **II.41**, les signaux des méthyles de l'acétonide apparaissent tous les deux à environ 25 ppm et le signal du carbone quaternaire cétalique se trouve à 100.0 ppm, ce qui est caractéristique d'un acétonide formé à partir d'un *anti* 1,3-diol, alors que dans le cas du composé **II.42**, les déplacements chimiques des deux méthyles sont différents et espacés de 10.5 ppm. De plus, le déplacement chimique du carbone cétalique vaut 98.4 ppm, et ces valeurs correspondent à une stéréochimie relative *syn* entre les groupements hydroxyles en C6 et C8.[144]

[144] (a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945–948; (b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511–3515.

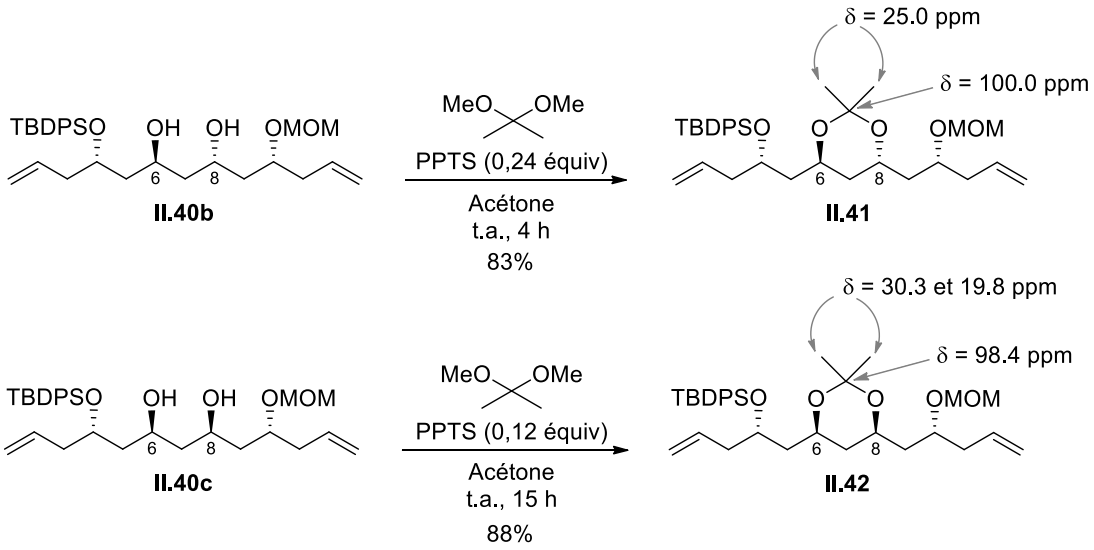


Schéma 114

Ces résultats permettent de prouver que le contrôle des centres stéréogènes en C6 et C8 est dû uniquement au choix de l'alcool homoallylique impliqué dans la cyclisation de Prins, les centres stéréogènes en C4 et C10 étant eux contrôlés par le choix du réducteur utilisé (Schéma 115).

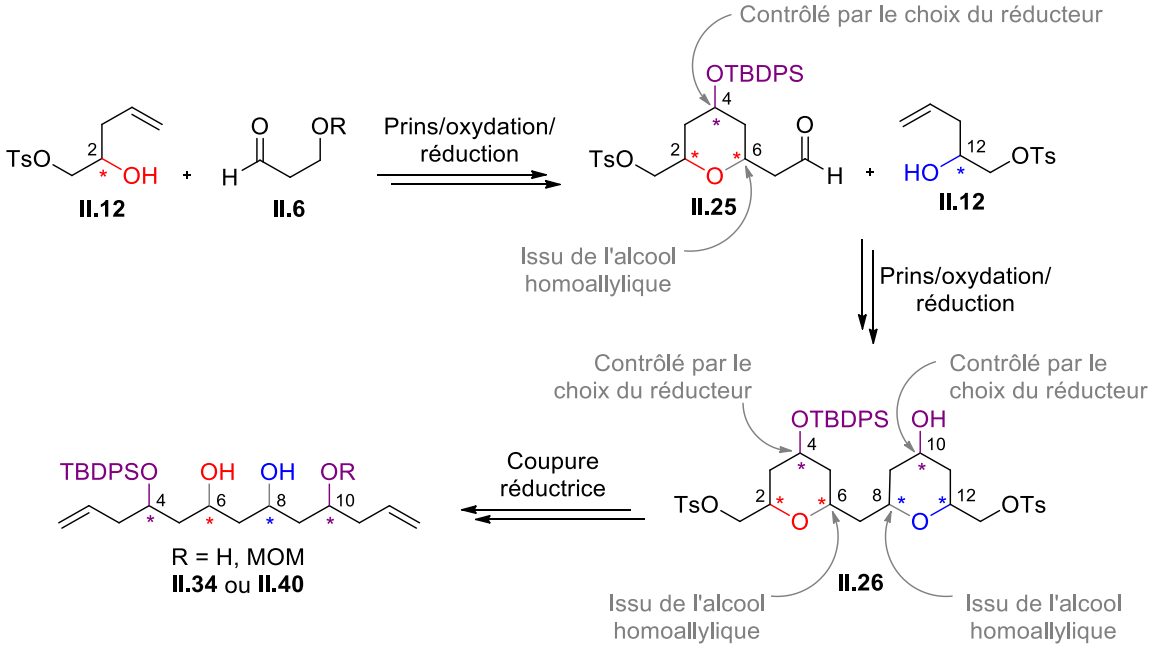


Schéma 115

II.3.8. Différenciation des doubles liaisons

II.3.8.1. Epoxydation dirigée par la présence d'un alcool homoallylique

Pour être utilisables dans le cadre de la synthèse totale de composés biologiquement actifs, ces tétraols doivent pouvoir être fonctionnalisés sélectivement. Nous nous sommes donc intéressés à la différenciation des doubles liaisons terminales et nous avons envisagé de réaliser une époxydation dirigée par la présence d'un alcool homoallylique, en utilisant $VO(acac)_2$.

Le composé **II.42** a été déprotégé en présence de TBAF pour conduire à l'alcool homoallylique **II.43** avec un rendement de 86% (Schéma 116). Le traitement de cet alcool par $VO(acac)_2$ en présence de *t*-BuOOH nous a permis d'obtenir le β-hydroxyépoxyde **II.44** désiré, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 75:25 *a priori* en faveur du produit *syn*. Signalons qu'un autre produit est formé au cours de l'époxydation, lui aussi sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, correspondant au composé **II.45**, probablement issu de l'ouverture de l'époxyde par l'hydroxyle en C4.[145]

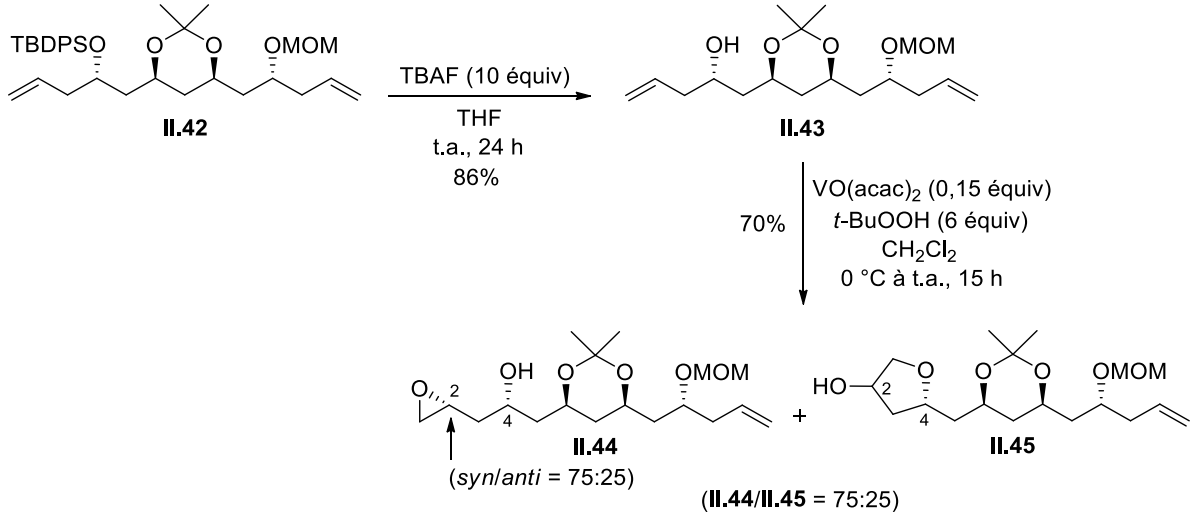


Schéma 116

Cette réaction conduisant à des mélanges complexes de produits ne permet pas de différencier efficacement les deux doubles liaisons terminales.

II.3.8.2. Réaction d'iodolactonisation

L'utilisation d'une autre méthode de différenciation des doubles liaisons a donc été envisagée, en essayant de tirer profit de la présence de l'alcool homoallylique pour introduire un groupement Boc et réaliser une réaction d'iodocarbonatation suivie d'un traitement basique. Cette méthode devrait nous permettre d'obtenir un époxyde de manière stéréocontrôlée (Schéma 117).[92,93]

[145] Notons qu'un résultat tout à fait similaire a été observé lorsque la même séquence réactionnelle a été appliquée à l'acétonide dérivé du tétraol tout *syn* **II.40h**.

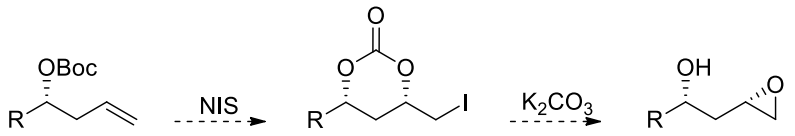


Schéma 117

Afin de tester notre hypothèse, nous avons décidé d'examiner la réactivité du composé **II.40g** synthétisé précédemment et de remplacer le groupement MOM par un Boc.

Le diol **II.40g** a été diprotégé sous la forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle **II.46** (TBDPSOTf, 2,6-lutidine), puis le groupement MOM a été coupé sélectivement en présence TMSBr pour conduire à l'alcool **II.47**, qui a été protégé sous forme de carbonate de *tert*-butyle (Boc) et le composé **II.48** a été isolé avec un rendement global de 46% sur 3 étapes (Schéma 118). Le composé **II.48** a été traité par du NIS pour conduire à l'iodocarbonate **II.49** avec un rendement de 90% et sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 90:10 *a priori* en faveur du produit *cis*, d'après les données de la bibliographie. L'hydrolyse en présence de K_2CO_3 dans le méthanol nous a permis d'isoler l'époxyalcool attendu **II.50** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères *a priori* dans un rapport *syn*/*anti* = 96:4 et avec un rendement de 65%.

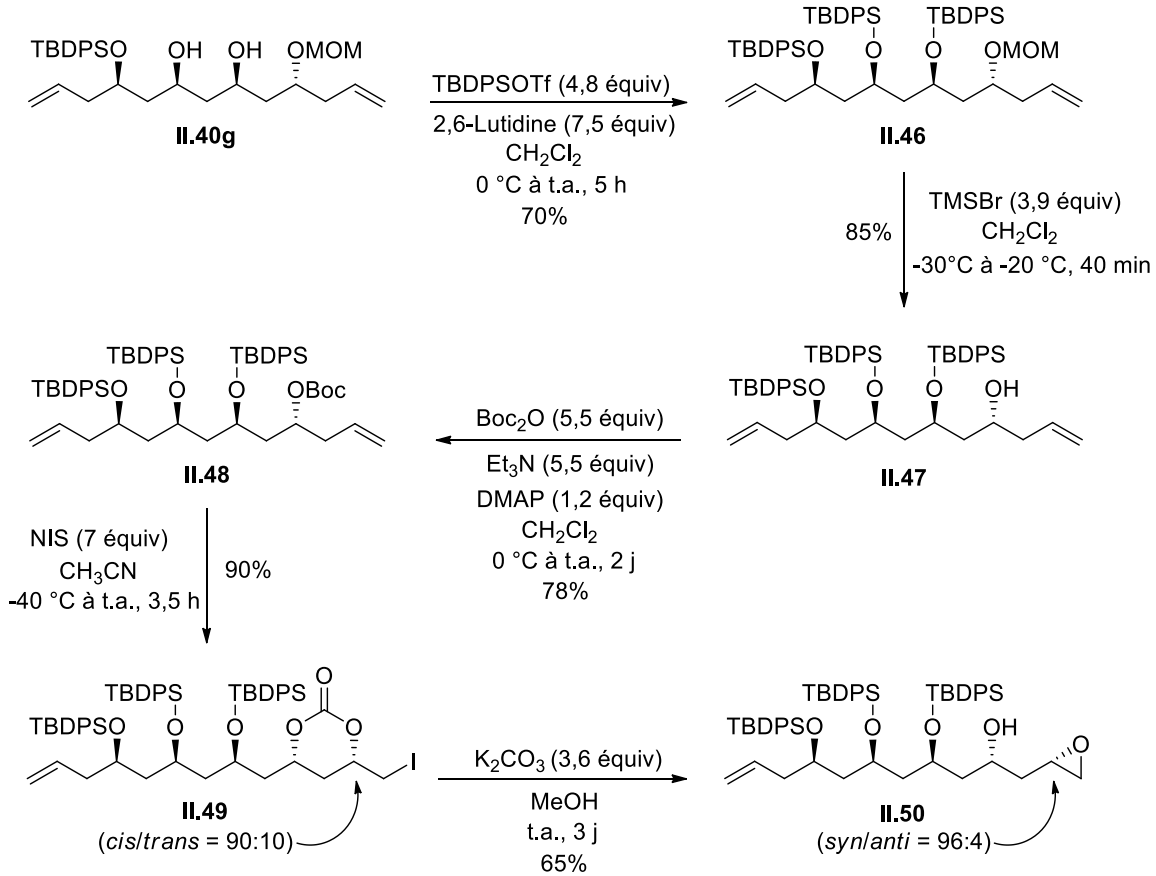


Schéma 118

Afin d'éviter les étapes de protection et déprotection successives, nous avons tenté d'introduire le groupement Boc directement sur le bis-tétrahydropyrane **II.33g**. L'alcool **II.33g** a été protégé sous forme de carbonate de *tert*-butyle **II.51** avec un rendement de 80% puis engagé dans une réaction d'ouverture en présence de zinc (Schéma 119). Des études préliminaires ayant montré que les conditions utilisées jusqu'à présent (Zn, NH_4Cl, EtOH) pour former les tétraols à partir des bis-tétrahydropyranes conduisaient à une migration des groupements carbonylés tels que des groupements acétate, les conditions d'ouverture ont été modifiées. L'utilisation de zinc, dans un mélange THF/H_2O au lieu de EtOH/$NH_4Cl_{(s)}$, nous a permis d'isoler le tétraol **II.52** avec un rendement de 87%.

Après protection du diol sous la forme d'un acétonide, le carbonate **II.53** a été traité par du NIS pour former le carbonate cyclique **II.54** avec un rendement de 72% et sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 90:10, *a priori* en faveur du composé *cis*.

La stéréochimie relative *cis* des substituants en C10 et C12 du diastéréoisomère majoritairement formé a été confirmée par réduction de l'iodocarbonate **II.54** en diol **II.55** ($LiAlH_4$, THF), puis transformation en acétonide **II.56** correspondant, avec un rendement global de 68% sur les deux étapes. L'analyse du spectre RMN ^{13}C de **II.56** a révélé que les méthyles et le carbone cétalique de l'acétonide formé possédaient respectivement des déplacements chimiques de 19.9, 30.3 et 98.4 ppm, caractéristiques d'une stéréochimie relative *syn* entre les groupements hydroxyles en C10 et C12 de **II.55**.[144]

Le traitement du carbonate cyclique **II.54** en milieu basique (K_2CO_3, MeOH) nous a permis d'isoler l'époxy-alcool **II.57** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 87:13 toujours en faveur du composé *syn* (entre l'hydroxyle en C10 et la liaison C12-O de l'époxyde) et avec un rendement de 76% (Schéma 119).

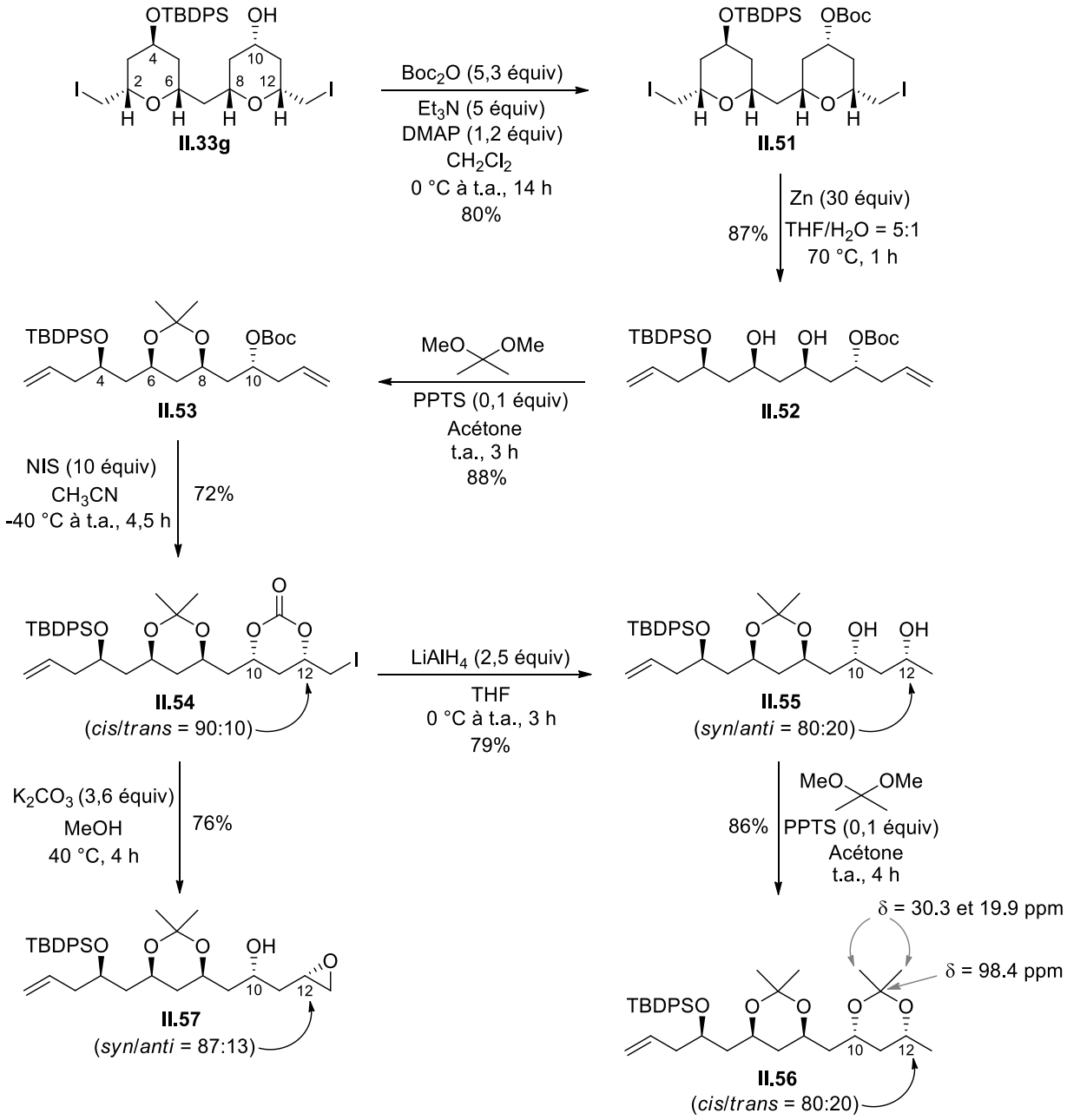


Schéma 119

Le composé **II.57**, possédant des fonctions protégées de manière orthogonale, pourrait ainsi être utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de produits naturels polyhydroxylés. Pour notre part, nous avons choisi d'utiliser la méthode de synthèse de tétraols, que nous avions mise au point, pour effectuer la synthèse du (+)-cryptocaryol A.

III. Application : synthèse totale du (+)-cryptocaryol A

III.1. Introduction

III.1.1. Isolement, structure et propriétés

- Isolement

Les cryptocaryols A-H ont été isolés à partir d'un échantillon de *Cryptocarya sp.*, une plante récoltée en Papouasie Nouvelle Guinée (Figure 6).[146] Après séchage et broyage, le résidu a été extrait à l'aide d'un mélange CH_2Cl_2/MeOH = 1:1 et l'extrait organique obtenu a été soumis à plusieurs étapes de purification par chromatographie (chromatographie éclair, chromatographie d'exclusion et HPLC en phase inverse) afin de séparer les huit composants d'intérêt qu'il contenait.

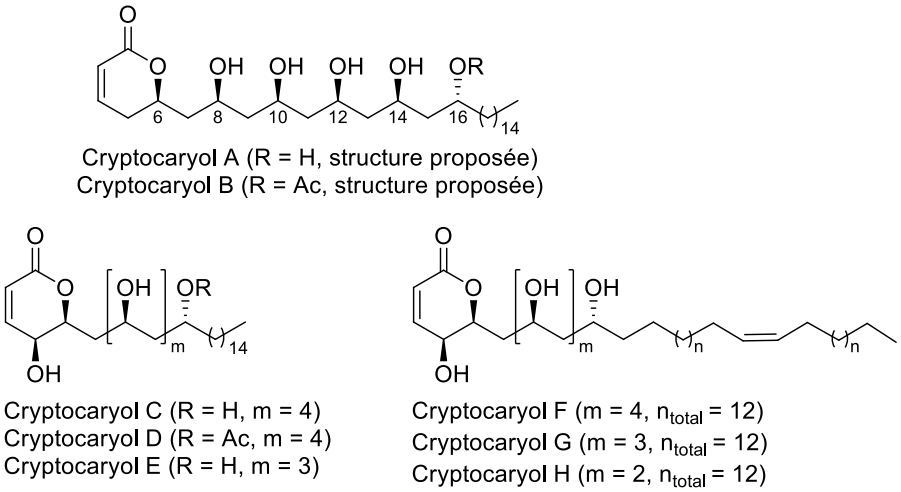


Figure 6

- Propriétés biologiques

Les cryptocaryols A-H ont été identifiés au cours d'une étude qui devait permettre de découvrir de nouvelles familles de composés stabilisant Pdcd4.[146] Pdcd4 (Programmed death cell 4) est une protéine qui inhibe à la fois la genèse, le développement, la transformation et l'invasion (métastases) des cellules tumorales en interagissant avec les facteurs d'initiation de la transcription eIF4A, bloquant alors la synthèse protéique.[147] Ainsi, le niveau d'expression de

[146] Grkovic, T.; Blees, J. S.; Colburn, N. H.; Schmid, T.; Thomas, C. L.; Henrich, C. J.; McMahon, J. B.; Gustafson, K. R. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1015–1020.

[147] (a) Yang, H.-S.; Jansen, A. P.; Nair, R.; Shibahara, K.; Verma, A. K.; Cmarik, J. L.; Colburn, N. H. *Oncogene* **2001**, *20*, 669-676 ; (b) Yang, H.-S.; Jansen, A. P.; Komar, A. A.; Zheng, X.; Merrick, W. C.; Costes, S.; Lockett,

Pdcd4 est élevé durant l'apoptose de cellules et inversement, une diminution de son expression a été observée dans certains types de cancers humains.[148] Plusieurs études ont montré que la diminution du niveau d'expression de Pdcd4 était liée à la progression de certains cancers, l'observation de ce niveau d'expression permettant ainsi un suivi de la maladie. La stabilisation de l'expression de Pdcd4 dans les cellules cancéreuses pourrait ainsi avoir un effet thérapeutique[149] et le développement de stratégies alliant le contrôle de l'expression de Pdcd4 à un traitement médicamenteux pourrait permettre d'augmenter la sensibilité des cellules cancéreuses à ces traitements et d'améliorer ainsi l'efficacité des chimiothérapies.[150]

Gustafson *et al.* ont montré que les cryptocaryols A-H stabilisaient Pdcd4 dans des conditions conduisant normalement à sa dégradation, avec des EC_{50} allant de 1.3 à 4.9 µM.[146] Dans le but de trouver de nouveaux composés permettant d'améliorer la sensibilité des cellules aux médicaments anti-cancéreux, l'équipe de O'Doherty a évalué la cytotoxicité et la capacité des cryptocaryols A et B et d'une série d'analogues à stabiliser Pdcd4, montrant ainsi des variations de stéréochimie étaient tolérées mais que le motif pyranone était un pharmacophore important dont la stéréochimie influençait la cytotoxicité.[151] Finalement, les composés stabilisant le mieux Pdcd4 se sont révélés être les cryptocaryols A et B, mais les études menées pour détecter un effet synergique avec des anticancéreux connus n'ont pas montré d'amélioration significative de la cytotoxicité de ces derniers.

- Structure

La structure des cryptocaryols A-H a été établie grâce à des analyses spectroscopiques (HRMS, RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, COSY, HMQC, spectrométrie de masse, $[\alpha]_D$).[146] L'analyse spectrale du cryptocaryol A a révélé la présence d'un motif 5,6-dihydropyrone substituée en position C6, d'un motif 1,3,5,7,9-pentaol en C8, C10, C12, C14 et C16 et d'une chaîne alkyle (Figure 6).

La configuration absolue du centre stéréogène en C6 de la pyranone a été attribuée grâce à une expérience de dichroïsme circulaire (configuration *R*)[152] et les stéréochimies relatives du

S. J.; Sonenberg, N.; Colburn, N. H. *Mol. Cell. Biol.* **2003**, *23*, 26–37 ; (c) Leupold, J. H.; Yang, H.-S.; Colburn, N. H.; Asangani, I.; Post, S.; Allgayer, H. *Oncogene* **2007**, *26*, 4550–4562 ; (d) Nieves-Alicea, R.; Colburn, N. H.; Simeone, A.-M.; Tari, A. M. *Breast Cancer Res Treat* **2009**, *114*, 203–209.

[148] Wang, Q.; Sun, Z.; Yang, H.-S. *Oncogene* **2008**, *27*, 1527–1535.

[149] Lankat-Buttgereit, B.; Göke, R. *Biol. Cell* **2003**, *95*, 515–519.

[150] Jansen, A. P.; Camalier, C. E.; Stark, C.; Colburn, N. H. *Mol Cancer Ther* **2004**, *3*, 103–110.

[151] Cuccarese, M. F.; Wang, Y.; Beuning, P. J.; O'Doherty, G. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 522–526.

[152] Snatzke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 14–25.

polyol ont été déduites de l'analyse des bases de données ^{13}C universelles développées par Kishi *et al.*[153] La méthode de Kishi est basée sur l'observation du fait que le déplacement chimique du carbone central C3 d'un 1,3,5-triol est caractéristique des configurations relatives des hydroxyles présents en C1, C3 et C5 et est indépendant des effets stériques et électroniques des substituants extérieurs au motif 1,3,5-triol (Schéma 120). Lorsque le spectre de RMN ^{13}C est réalisé dans CD_3OD, le déplacement chimique du carbone central C3 est d'environ 70 ppm pour un triol *syn*/*syn*, de 68 ppm pour un triol *syn*/*anti* ou *anti*/*syn* et de 66 ppm pour un triol *anti*/*anti* (Schéma 120).

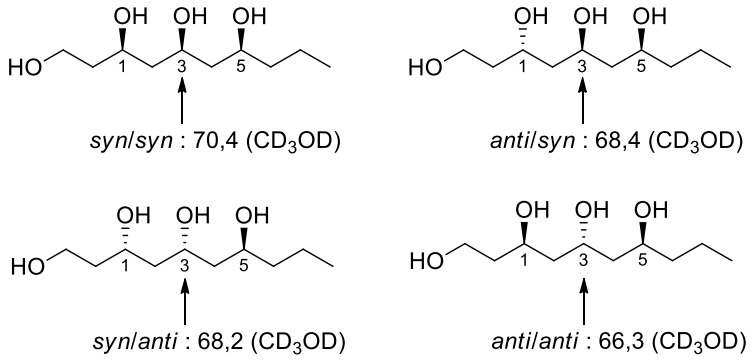


Schéma 120

Dans le cas des cryptocaryols, l'utilisation de ces bases de données a entraîné l'attribution des stéréochimies relatives *syn*/*syn*/*syn*/*anti* entre les hydroxyles présents en C8, C10, C12, C14 et C16 et les structures présentées en Figure 6 ont été proposées pour les cryptocaryols A-H (structure proposée).

Cependant, lors de la synthèse des cryptocaryols A et B, l'équipe de O'Doherty a montré que les configurations relatives et absolues avaient été mal attribuées et une structure révisée des cryptocaryols A et B a été proposée (Figure 7).[154]

Figure 7

[153] Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2562–2571.
[154] Wang, Y.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9334–9337.

III.1.2. Synthèses précédentes du cryptocaryol A

A ce jour, trois groupes ont décrit la synthèse du cryptocaryol A, l'un rapportant la synthèse totale de la structure initiale du cryptocaryol A[155] et les deux autres décrivant les synthèses de la structure révisée[154] et de son énantiomère.[156]

La synthèse de la structure initialement rapportée pour le cryptocaryol A a été publiée par l'équipe de D. S. Reddy en 2013 (Schéma 121).[155] La stratégie utilisée consiste en une allylation énantiosélective de l'aldéhyde dérivé de l'alcool **II.B43**, en présence d'un catalyseur au titane dérivé du (*S*)-BINOL, afin d'introduire le premier centre stéréogène et d'obtenir l'alcool homoallylique énantio-enrichi **II.B44**. L'*anti* 1,3-diol **II.B45** a été obtenu par coupure oxydante de l'alcène terminal, suivie d'une réaction d'allylation diastéréosélective. Les autres centres stéréogènes ont été introduits grâce à une séquence itérative impliquant une iodocarbonatation diastéréosélective, suivie d'une méthanolyse du carbonate et de l'ouverture de l'époxyde obtenu par un vinylcuprate. La répétition de cette séquence leur a permis d'obtenir l'hexaol **II.B48** précurseur du cryptocaryol A. Une estérification de l'alcool **II.B48**, suivie d'une réaction de métathèse cyclisante, initiée par le catalyseur de Grubbs de première génération, ont permis d'accéder à la lactone. Une déprotection de tous les groupements hydroxyle a conduit au composé possédant la structure initialement rapportée pour le cryptocaryol A, qui a donc été synthétisé en 28 étapes et avec un rendement global de 7%.

[155] Reddy, D. S.; Mohapatra, D. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1051–1057.
[156] Dias, L. C.; Kuroishi, P. K.; De Lucca, E. C. Jr. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3575–3584.

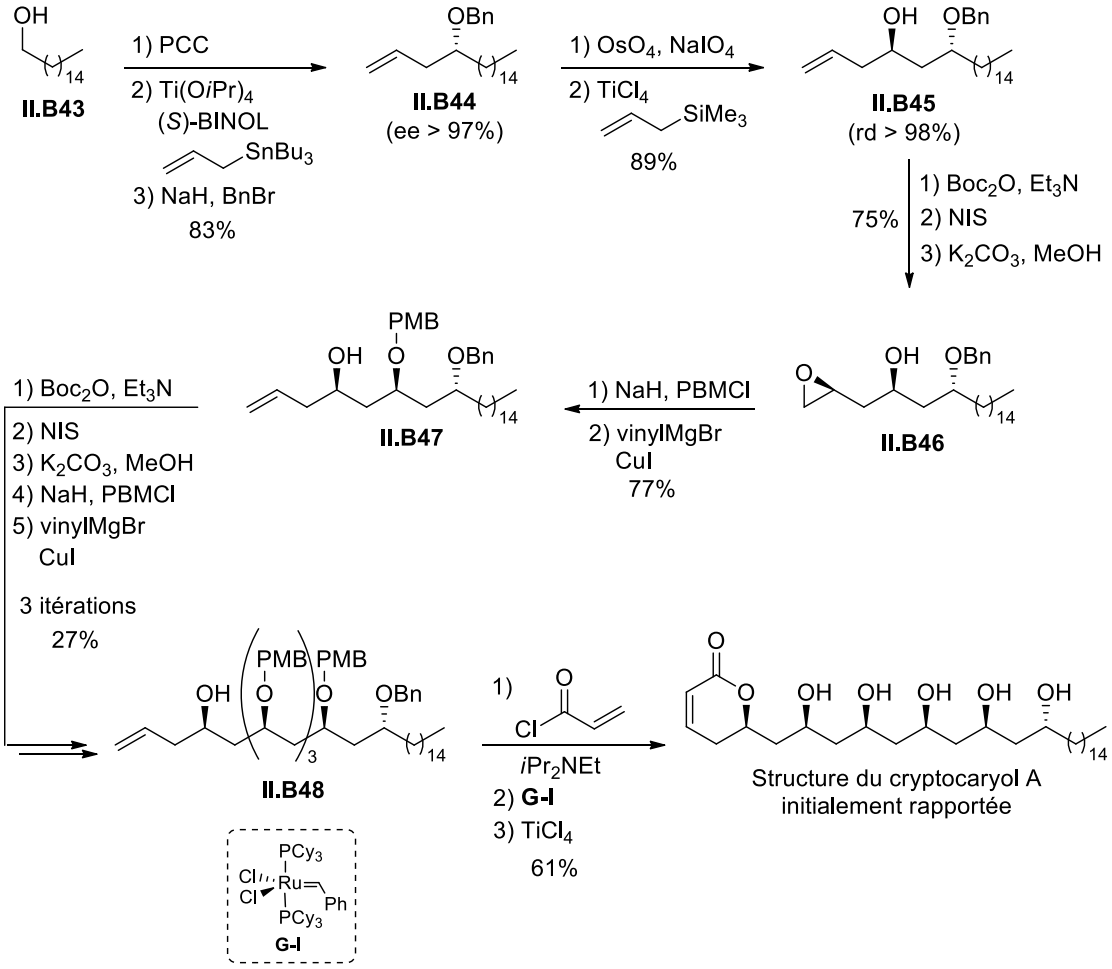


Schéma 121

Quelques mois plus tard, Wang et O'Doherty ont étudié la relation structure-activité des cryptocaryols A et B et ces auteurs ont développé une méthode de synthèse flexible leur permettant également d'accéder à des analogues.[154] Lors de cette étude, Wang et O'Doherty ont constaté que les structures proposées précédemment pour les cryptocaryols A et B étaient erronées et la synthèse des analogues leur a permis de proposer une structure révisée et d'accéder, pour la première fois, aux produits naturels.

La synthèse de Wang et O'Doherty repose sur la préparation d'un intermédiaire pentahydroxylé **II.B53**, synthétisé à partir de l'hex-5-yn-1-ol **II.B49** grâce à une stratégie d'hydratation de polyènes développée au sein de leur équipe (Schéma 122).[157] L'alcool primaire a été protégé et l'alcyne estérifié en position terminale pour conduire, après isomérisation, au diène **II.B50**. Après une dihydroxylation asymétrique de Sharpless par l'AD-mix α, le diol

[157] (a) Hunter, T. J.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1049–1052; (b) Ahmed, M. M.; Mortensen, M. S.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7741–7746.

obtenu a été protégé sous la forme de carbonate et une réduction régiosélective catalysée par le palladium a permis d'obtenir le composé **II.B51** possédant le premier centre stéréogène en place. Une réaction d'acétalisation suivie d'une addition d'oxa-Michael a permis d'obtenir le *syn* 1,3-diol protégé correspondant puis la transformation de l'ester en aldéhyde, suivie d'une allylation énantiosélective de Leighton a conduit au triol **II.B52**. Une réaction de métathèse croisée suivie d'une seconde acétalisation a permis d'accéder au composé **II.B53**.

Afin de synthétiser le cryptocaryol A, l'ester **II.B53** a été transformé en ynone **II.B54** en trois étapes (réduction de l'ester par le DIBAL-H, alkylation par l'anion du pentadec-1-yne, oxydation par le DMP). Une réduction de Noyori de la cétone acétylénique **II.B54** suivie d'une réduction de l'alcyne ont permis de contrôler le centre stéréogène en C16 et de former la chaîne alkyle du cryptocaryol A. Après ajustement des groupements protecteurs et oxydation, une seconde allylation énantiosélective de Leighton a permis de contrôler le centre stéréogène en C6 et l'alcool obtenu a été couplé avec l'acide acrylique. Une réaction de métathèse cyclisante a permis de former la lactone et, après déprotection de la lactone polyhydroxylée par un mélange acide acétique/eau, le véritable (+)-cryptocaryol A a été isolé. Le (+)-cryptocaryol A a ainsi été synthétisé en 23 étapes et avec un rendement global de 2,8% (Schéma 122).

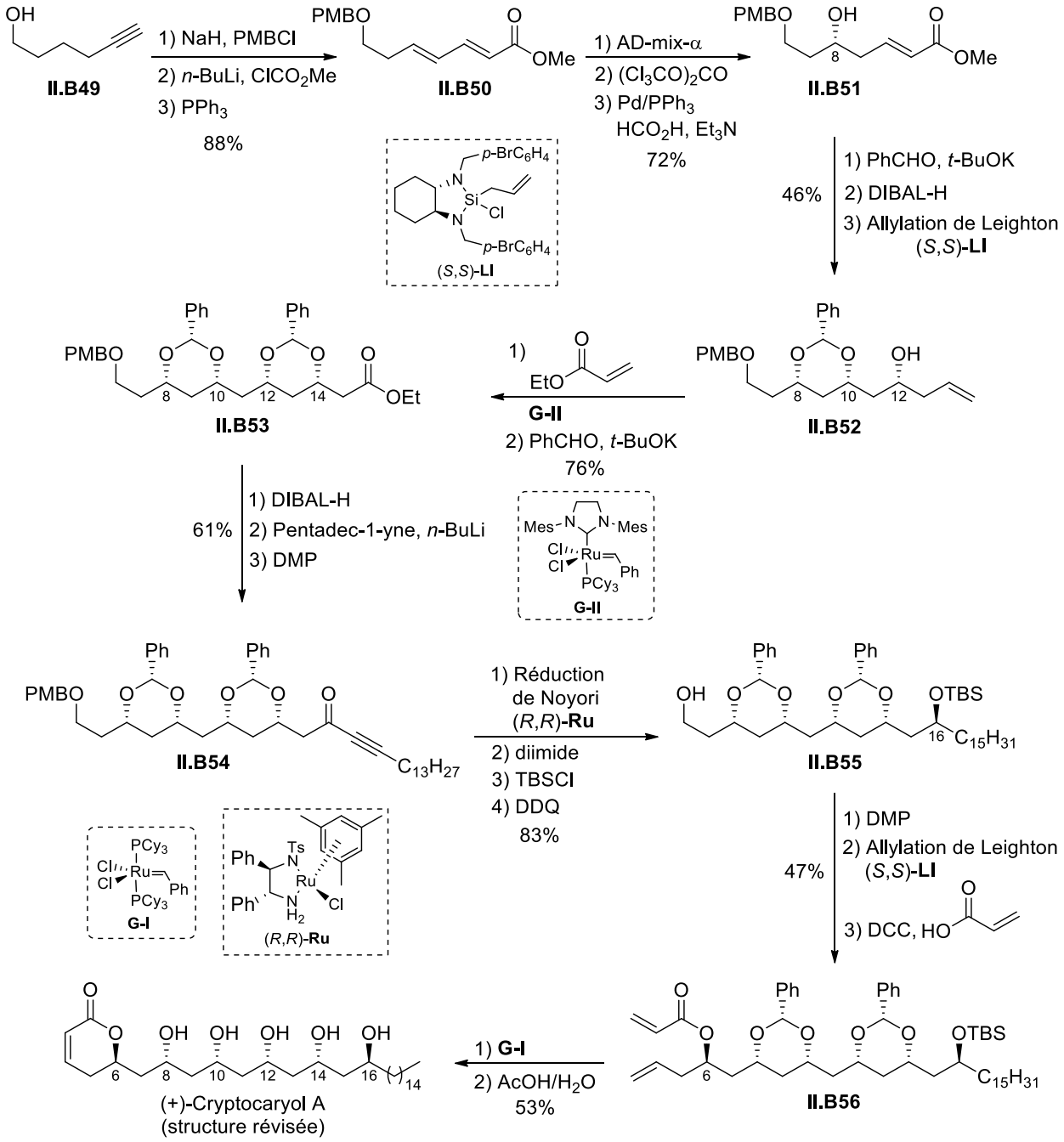


Schéma 122

Très récemment, L. C. Dias *et al.* ont rapporté une synthèse totale de l'énantiomère non naturel du cryptocaryol A (Schéma 123).[156] Leur stratégie repose sur l'introduction des centres stéréogènes à l'aide de trois séquences réactionnelles impliquant une aldolisation diastéréosélective 1,5-*anti* suivie d'une réduction stéréocontrôlée de l'aldol formé.

Les deux premières séquences ont permis de construire en huit étapes le pentaol **II.B60** à partir de l'alcool **II.B57**. Après ajustement des groupements protecteurs, oxydation de l'alcool en C14 en cétone et coupure oxydante de la double liaison terminale (OsO_4, NMO/$NaIO_4$), une

réaction de Horner-Wadsworth-Emmons à l'aide du réactif d'Ando a conduit à l'ester α,β-insaturé **II.B62** de configuration (*Z*), précurseur de la lactone. Les centres stéréogènes en C14 et C16 ont ensuite été introduits grâce à la troisième séquence réactionnelle, à savoir une adolisation entre la méthylcétone **II.B62** et l'hexadécanal suivie d'une réduction 1,3-*anti*. Après déprotection et lactonisation concomitantes, le (–)-cryptocaryol A a été isolé avec un rendement global de 1,4% sur les 17 étapes.

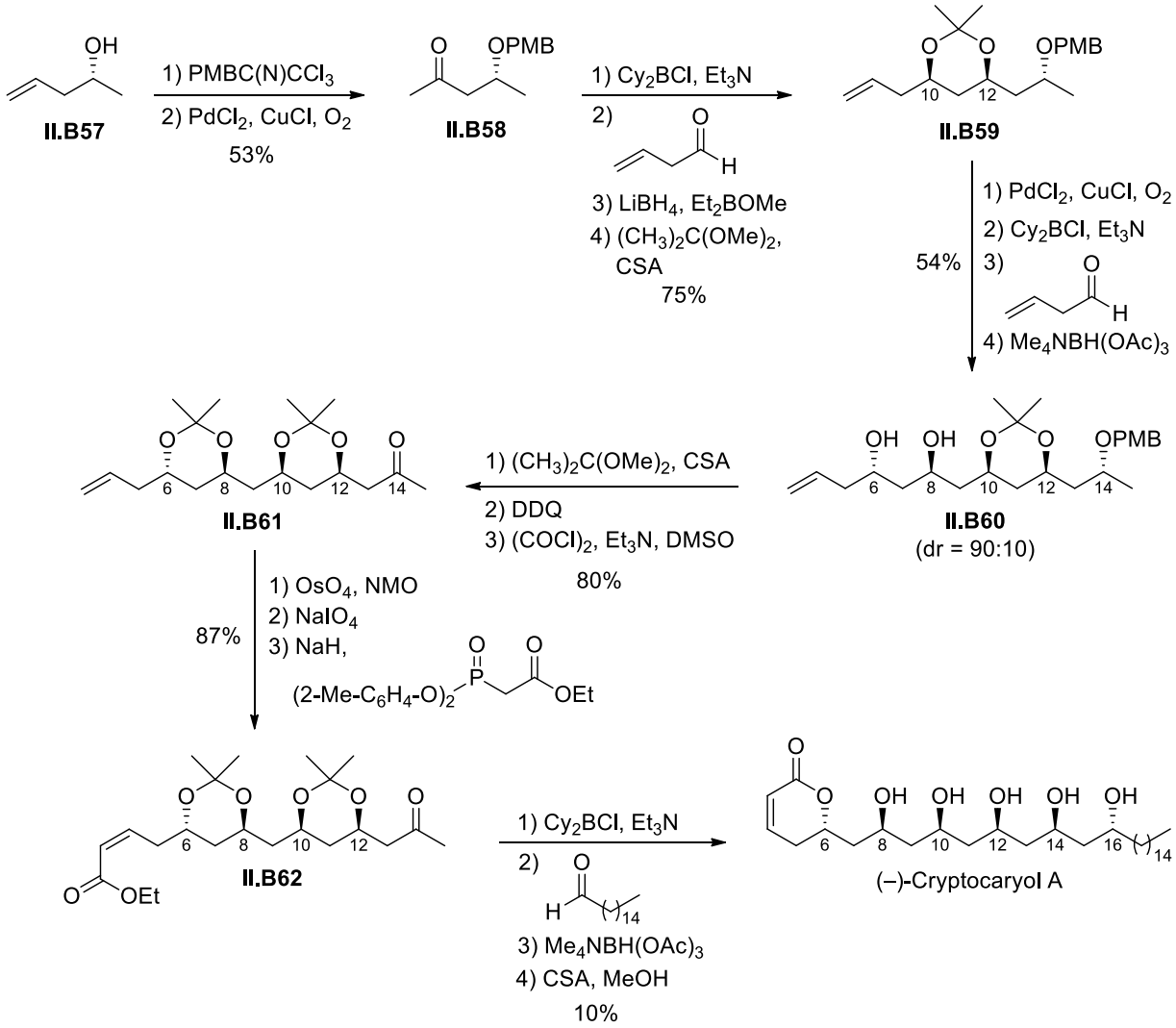


Schéma 123

III.2. Analyse rétrosynthétique

Compte tenu des propriétés structurales et biologiques du cryptocaryol A, nous avons voulu réaliser la synthèse du (+)-cryptocaryol A afin de démontrer le potentiel synthétique de la méthode que nous avions développée pour accéder aux 1,3,5,7-tétraols.

Dans notre analyse rétrosynthétique, le (+)-cryptocaryol A pourrait être obtenu grâce à une réaction d'aldolisation diastéréosélective entre l'aldéhyde **II.R6** et l'heptadécanone **II.58** suivie d'une réduction 1,3-*anti* de la β-hydroxycétone obtenue (Schéma 124). L'aldéhyde **II.R6** pourrait provenir de l'alcène correspondant par coupure oxydante de la double liaison terminale, et la lactone pourrait être construite grâce à une réaction de métathèse cyclisante appliquée au composé **II.R7**. Le tétraol **II.R7** pourrait provenir du bis-tétrahydropyrane **II.R8**, lui-même préparé à partir de l'aldéhyde **II.6** et des alcools homoallyliques (+)-**II.12** et (–)-**II.12** selon la méthode que nous avons développée précédemment.

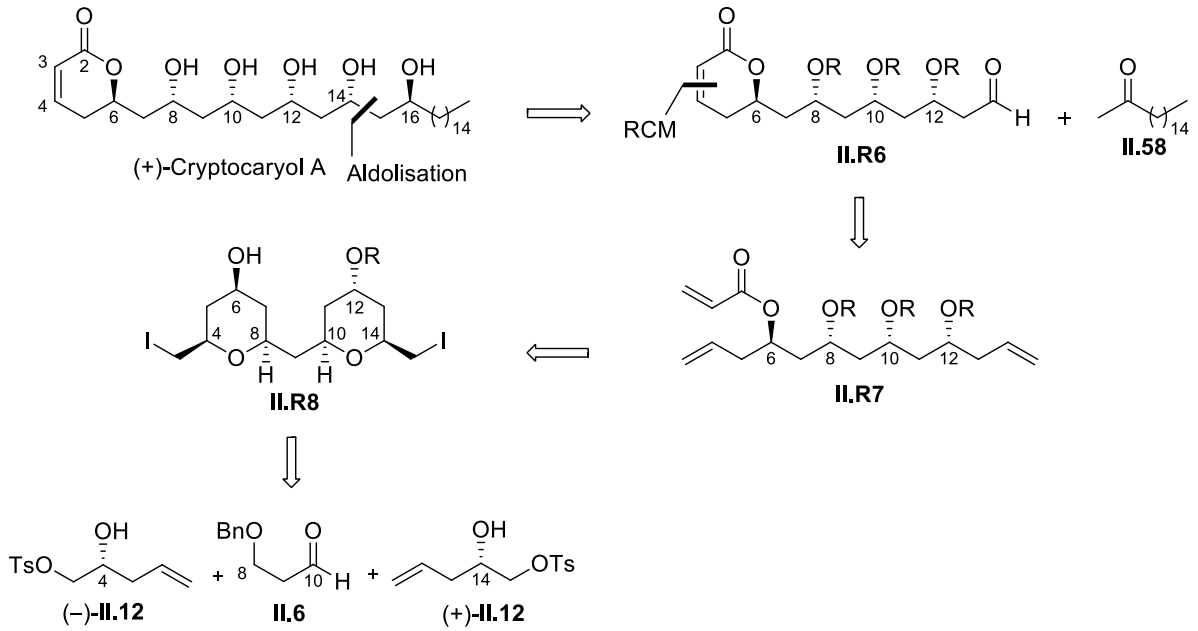


Schéma 124

III.3. Synthèse totale du (+)-cryptocaryol A

Nous avons choisi de préparer le cryptocaryol A à partir du bis-tétrahydropyrane **II.33g** synthétisé précédemment à partir du (*R*)-glycidol (+)-**II.20** en 12 étapes pour la séquence linéaire la plus longue et avec un rendement global de 14% (Schéma 125). L'alcool **II.33g** a été protégé sous forme d'acrylate (chlorure d'acryloyle, *i*Pr_2NEt, CH_2Cl_2) et le composé **II.59** obtenu a été traité par du zinc dans un mélange THF/H_2O afin d'effectuer la coupure réductrice du bis-tétrahydropyrane. Après cette séquence réactionnelle, le tétraol souhaité **II.60** a été isolé avec un rendement global de 84%. Le diol a été protégé sous la forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2), le composé **II.61** obtenu a été engagé dans une réaction de métathèse cyclisante en présence de catalyseur de Grubbs de première génération (**G-I**) et la lactone **II.62** a été formée avec un rendement global de 89%.

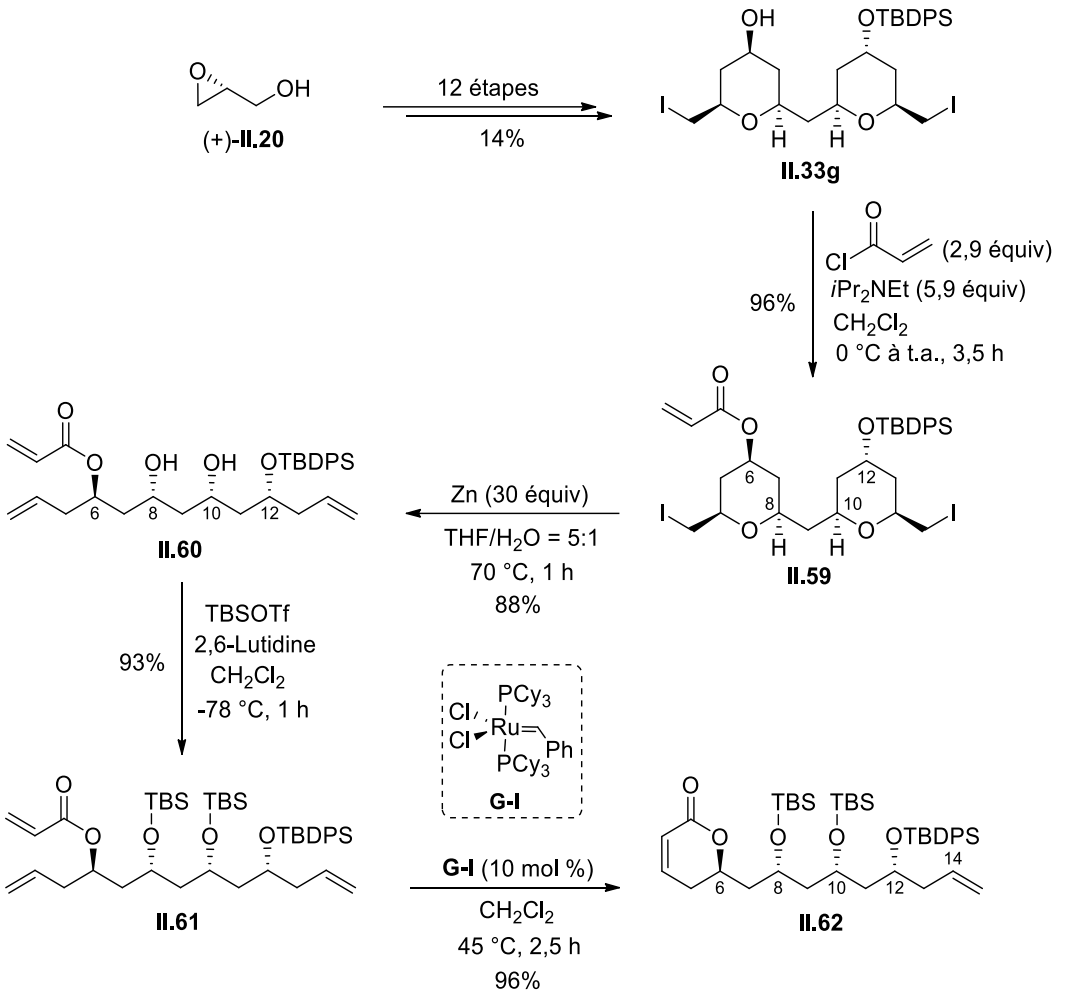


Schéma 125

Afin d'introduire le centre stéréogène en C14, l'alcène **II.62** doit être transformé en aldéhyde puis engagé dans une réaction d'aldolisation diastéréosélective 1,3-*syn*. Nous avons tout d'abord réalisé une ozonolyse chimiosélective de la double liaison terminale de **II.62** pour obtenir l'aldéhyde **II.63** (Schéma 126). Signalons qu'il est impératif de suivre régulièrement la réaction par CCM pour arrêter la réaction avant la coupure de la double liaison de l'énone et dans ces conditions **II.63** a été isolé avec un rendement de 80%.

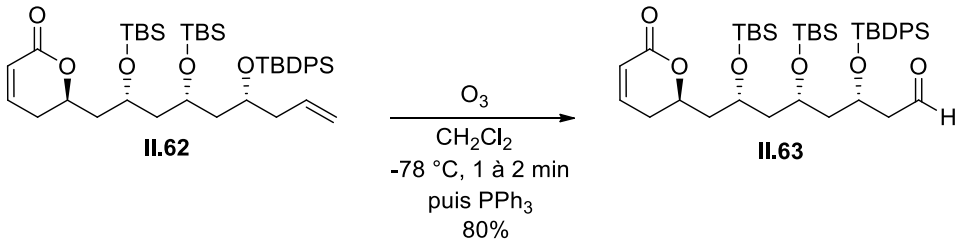


Schéma 126

L'aldéhyde **II.63** a été engagé dans une réaction d'aldolisation avec l'heptadécanone **II.58**. Afin de contrôler la stéréochimie du centre créé en C14, nous avons envisagé d'utiliser les conditions de Paterson, à savoir l'utilisation de chlorodialkylborane.[64,65] Nous avons donc formé l'énolate de bore de la cétone **II.58**,[158] qui a été mis en réaction avec l'aldéhyde **II.63**, pour conduire après traitement oxydant aux produits d'aldolisation **II.64** et **II.65**. Plusieurs conditions ont été testées, en faisant varier à la fois le borane utilisé, le solvant et la température de l'aldolisation ainsi que celle du traitement oxydant. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 8 ci-dessous.

Dans un premier essai, nous avons effectué la réaction d'aldolisation en présence de chlorodicyclohexylborane (Cy_2BCl) dans l'éther, de –78 °C à température ambiante. Dans ces conditions, nous avons observé une rétroaldolisation lors de la remontée en température et seul l'aldéhyde **II.63** a été détecté après traitement (Tableau 8, entrée 1). Nous avons reproduit la réaction à plus basse température (de –78 °C à –20 °C) (Tableau 8, entrée 2) et après traitement les composés **II.64** et **II.65** ont été isolés sont la forme d'un mélange dont les proportions n'ont pas pu être déterminées, ce mélange contenant également l'aldéhyde résiduel **II.63** ; le rendement estimé par RMN ^{1}H pour ces deux diastéréoisomères **II.64** et **II.65** est de 13%.

Des études complémentaires nous ayant montré que la cétone **II.58** était peu soluble dans les solvants polaires et donc peu réactive, nous avons réalisé la condensation aldolique entre **II.58** et **II.63** en remplaçant l'éther par du pentane et nous avons alors pu isoler un mélange des composés **II.64** et **II.65** avec un rendement estimé à 35% par RMN ^{1}H (Tableau 8, entrée 3).

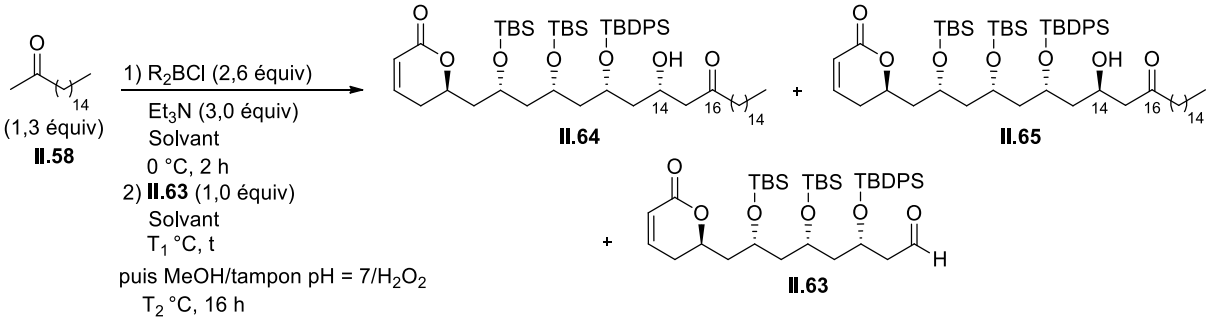
Comme nous avons observé que la rétroaldolisation se produisait lors du traitement oxydant, nous avons effectué non seulement la réaction d'aldolisation à –78 °C, mais également le traitement oxydant, ce qui nous a permis d'améliorer le rendement en **II.64** et **II.65** et d'obtenir ces composés avec un rendement estimé à 47%, mais ces composés sont toujours en mélange avec l'aldéhyde **II.63** résiduel (Tableau 8, entrée 4). La rétroaldolisation n'a donc pas pu être empêchée, même à basse température.

Par ailleurs, dans l'espoir d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction d'aldolisation, nous avons remplacé le Cy_2BCl par un borane optiquement actif, le (–)-diisopinocamphéylborane (Tableau 8, entrée 5). En utilisant ce réactif, un mélange de composés **II.64** et **II.65** (en proportions indéterminées) et d'aldéhyde **II.63**, a été obtenu avec

[158] Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499–504.

un rendement estimé à 26% pour les diastéréoisomères **II.64** et **II.65** et globalement la réaction est moins propre que dans les essais précédents.

Nous avons donc choisi de conserver le Cy_2BCl pour former l'énolate de bore. Après optimisation, les meilleures conditions se sont révélées être l'utilisation de chlorodicyclohexylborane dans le pentane, de –78 °C à –40 °C pendant 4 h, suivie d'un traitement oxydant à –40 °C pour conduire à un mélange constitué des composés **II.64** et **II.65**, dans des proportions indéterminées, et de l'aldéhyde **II.63** avec un rendement estimé par RMN ^1H de 55% pour les produits d'aldolisation **II.64**+**II.65** (Tableau 8, entrée 6).



Entrée	R_2BCl	Solvant	T_1 °C	t	T_2 °C	**(II.64+II.65) /II.63**[a]	Rdt[b]
1	Cy_2BCl	Et_2O	-78 °C à t.a.	18 h	0 °C à t.a.	0:1	0%
2	Cy_2BCl	Et_2O	-78 °C à -20 °C	5,5 h	0 °C à t.a.	30:70	13%
3	Cy_2BCl	Pentane	-78 °C à -20 °C	3 h	0 °C à t.a.	65:35	35%
4	Cy_2BCl	Pentane	-78 °C	3 h	-78 °C à t.a.	70:30	47%
5	(–)-Ipc_2BCl	Pentane	-78 °C	3,5 h	-78 °C à t.a.	75:25	26%
6	**Cy_2BCl**	**Pentane**	**-78 °C à -40 °C**	**4 h**	**-40 °C à t.a.**	**60:40**	**55%**

[a] Proportions du mélange des produits d'aldolisation **II.64**+**II.65** par rapport à l'aldéhyde résiduel **II.63**.
[b] Rendement estimé par RMN ^1H pour le mélange des deux diastéréoisomères **II.64** et **II.65**.

Tableau 8

Ce mélange de composés a ensuite été directement traité par $Me_4NBH(OAc)_3$ afin de réduire les β-hydroxycétones **II.64** et **II.65** en *anti* 1,3-diols correspondants **II.66** et **II.67**. Ces derniers ont été isolés avec un rendement de 67%, sous la forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères dans un rapport 75:25, *a priori* en faveur du composé *syn,anti*-**II.66** (Schéma 127). Il faut noter que si les deux diastéréoisomères **II.64** et **II.65** sont formés au cours de la réaction d'aldolisation, la réduction de ceux-ci est diastéréosélective.

Une déprotection globale de **II.66** et **II.67**, en présence de HF dans l'acétonitrile, suivie de la séparation des deux diastéréoisomères nous a permis d'isoler le (+)-cryptocaryol A avec un rendement de 50% (Schéma 127) confirmant, *a posteriori*, que les composés majoritaires **II.64** et **II.66** étaient bien issus d'une réaction d'aldolisation 1,3-*syn*. Les données physiques et spectrales du (+)-crytpocaryol A synthétique sont en accord avec celles rapportées dans la bibliographie pour le produit naturel {$[\alpha]_D^{20}$ + 15 (*c* 0.2, MeOH), $[\alpha]_D^{23}{}_{litt}$ + 14 (*c* 0.2, MeOH)}.[146,154,156]

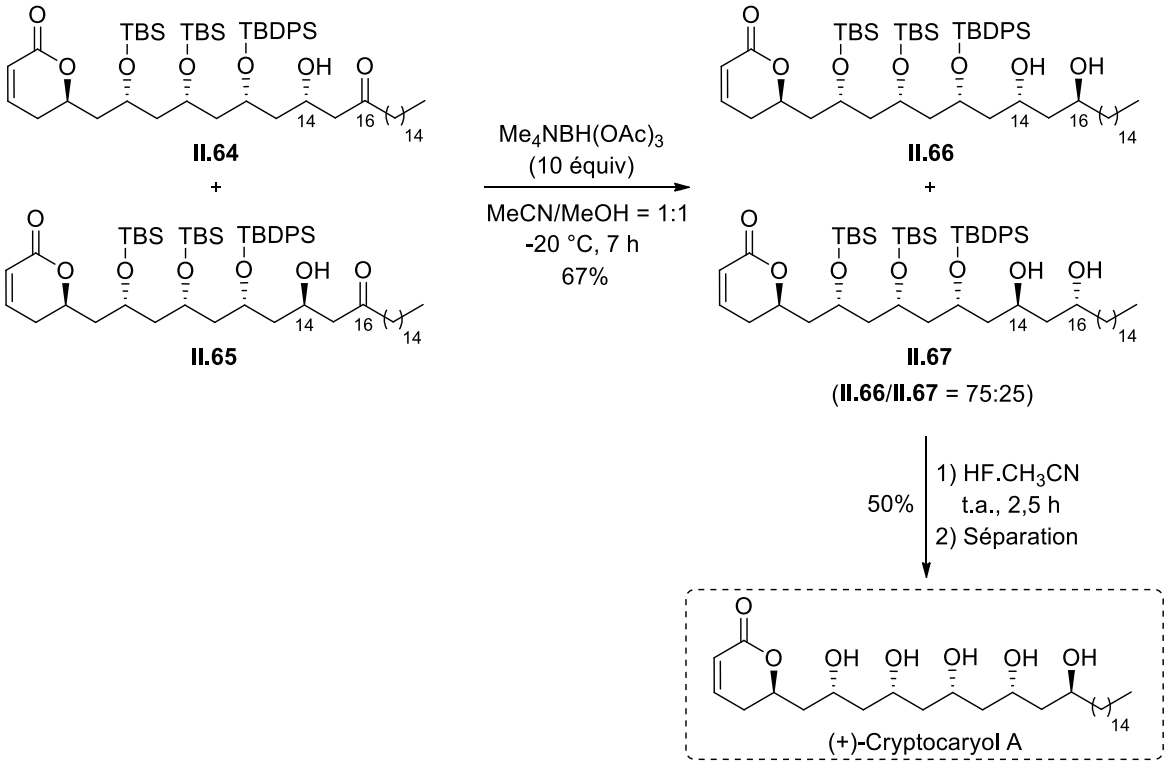


Schéma 127

Nous avons donc préparé le (+)-cryptocaryol A en 20 étapes avec un rendement global de 1,6% à partir du (*R*)-glycidol commercial (Schéma 128). Le tétraol C6-C12 a été construit en utilisant la méthode mise au point précédemment, grâce notamment à deux cyclisations de Prins. Le centre stéréogène en C14 a été introduit grâce à une réaction d'aldolisation diastéréosélective et le centre stéréogène en C16 a été contrôlé par une réduction stéréocontrôlée 1,3-*anti*.

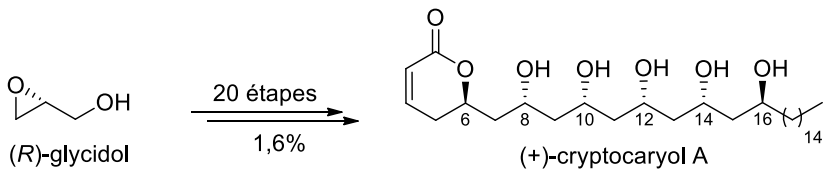


Schéma 128

VI. Conclusion

Nous avons mis au point une méthode de synthèse diastéréosélective de 1,3,5,7-tétraols de type **II.R1** à l'aide de deux séquences cyclisation de Prins/oxydation/réduction suivies d'une coupure réductrice (Schéma 129). Nous avons montré que lors de la cyclisation de Prins, les centres stéréogènes étaient contrôlés par la configuration de l'alcool homoallylique utilisé et qu'il était possible d'accéder à tous les diastéréoisomères de ces tétraols en choisissant les alcools homoallyliques et les réducteurs appropriés. Nous avons également pu fonctionnaliser sélectivement l'une des deux doubles liaisons créées, ce qui fait de ces 1,3,5,7-tétraols des intermédiaires synthétiques valorisables dans le cadre de la synthèse de produits biologiquement actifs.[159]

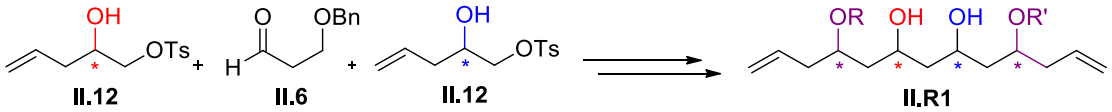


Schéma 129

Cette méthode de formation énantio- et diastéréosélective de tétraols a été appliquée à la synthèse du fragment C4-C14 du (+)-cryptocaryol A **II.60** (Schéma 130), ce qui nous a permis d'introduire quatre des centres stéréogènes présents dans cette molécule (en C6, C8, C10 et C12), les deux derniers centres ayant été contrôlés grâce à une réaction d'aldolisation diastéréosélective suivie d'une réduction stéréocontrôlée. Grâce à cette séquence réactionnelle, nous avons réalisé la synthèse totale du (+)-cryptocaryol A en 20 étapes pour la séquence linéaire la plus longue et avec un rendement global de 1,6%.[160]

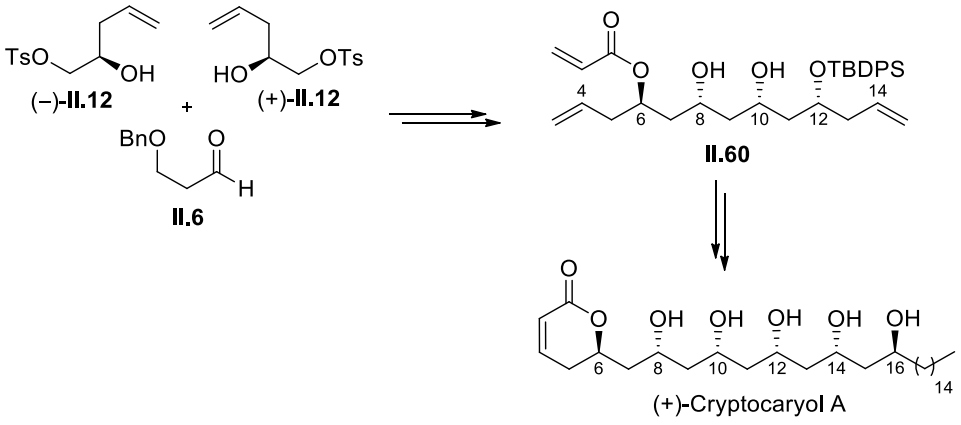


Schéma 130

[159] Brun, E.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6718–6721.
[160] Brun, E.; Bellosta, V.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8668-8676.

Cette synthèse est plus courte que celles rapportées par Reddy et Mohapatra (28 étapes)[155] et Wang et O'Doherty (23 étapes),[154] et légèrement plus longue que celle développée par Dias *et al*. (17 étapes)[156] mais aussi efficace en termes de rendement global (1,6% *vs* 1,4%).

Chapitre 3

Approche synthétique de la filipine III

I. Introduction

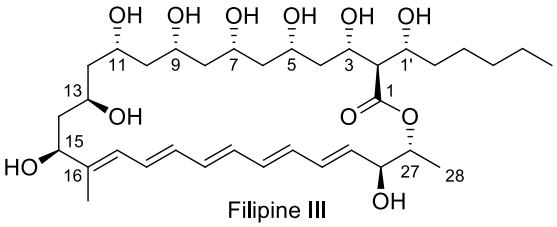
Sachant que les produits naturels sont une bonne source d'inspiration pour mettre au point de nouvelles méthodes de synthèse, nous avons voulu nous attaquer à la synthèse de la filipine III, macrolide naturel constitué d'un 1,3-polyol et d'un polyène. De nouvelles méthodes de synthèse efficaces pourraient être développées lors de la synthèse de cette molécule.

I.1. Isolement, structure et propriétés

I.1.1. Isolement et structure

Les filipines appartiennent à la famille des macrolides polyéniques.[1] Elles ont été isolées en 1955 à partir d'extraits de cultures cellulaires de S*treptomyces filipensis*, récoltés aux Philippines.[161] L'extrait obtenu s'est révélé être un mélange d'au moins huit composés, et quatre fractions ont pu être séparées par HPLC ; ces fractions ont été respectivement nommées filipines I, II, III et IV.[162] La filipine I contient un mélange de composés alors que les trois autres fractions, qui représentent à elles trois 96% du mélange, ne renferment chacune qu'un seul produit.

Le composé majoritaire est la filipine III (53%). Sa structure a été élucidée par dégradation en 1961[163] et les configurations absolues des centres stéréogènes ont été déterminées en 1995.[164] La filipine III est un macrolide polyénique à 28 chaînons, possédant 11 centres stéréogènes, et qui est constitué d'un 1,3-polyol, partie hydrophile de la molécule, et d'une partie pentaénique hydrophobe (Figure 8).



Filipine III

Figure 8

[161] Whitfield, G. B.; Brock, T. D.; Ammann, A.; Gottlieb, D.; Carter, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4799–4801.
[162] Bergy, M. E.; Eble, T. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 653–659.
[163] (a) Djerassi, C.; Ishikawa, M.; Budzikiewicz, H.; Shoolery, J. N.; Johnson, L. F. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 383–389 ; (b) Golding, B. T.; Rickards, R. W.; Barber, M. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2615–2621 ; (c) Ceder O.; Ryhage R. *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 558-560.
[164] (a) Rychnovsky, S. D.; Richardson, T. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1227–1230 ; (b) Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4219–4231.

La filipine II (25%) correspond à la 1'-déoxy-filipine III,[165] la filipine IV (18%) est un isomère de la filipine III, probablement un épimère en C1' ou en C3,[166] et la filipine I renferme un mélange de composés possédant deux groupements hydroxyle de moins que la filipine III.[167]

I.1.2. Propriétés

La filipine III possède des propriétés antibiotique et antifongique, mais cette molécule est trop toxique pour être utilisable dans le cadre d'une application thérapeutique. Elle a cependant été largement utilisée comme marqueur du cholestérol afin d'étudier les membranes cellulaires.[168] En effet, la filipine interagit avec des 3-β-hydroxystérols,[169] et forme des agrégats à l'intérieur ou à la surface des membranes, causant des réarrangements structuraux et des lésions à la surface des cellules.[170] Cette forte interaction a été mise à profit pour déterminer la distribution du cholestérol dans les membranes cellulaires et a permis de le quantifier. Cette quantification du cholestérol libre a été utilisée dans le cadre de l'étude et du diagnostic de la maladie de Niemann-Pick de type C,[171,172] une maladie neurodégénérative lysosomale se traduisant par une accumulation du cholestérol non-estérifié et de glycolipides.

Il a également été montré que la filipine III empêchait l'accumulation de la protéine du prion (PrPc), en inhibant son endocytose et en relarguant les unités liées à la membrane cellulaire, ce qui diminue la probabilité de sa transformation en une forme pathologique.[173] Signalons que le taux d'expression de la protéine du prion est un élément déterminant de la pathogénèse des Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles (ESST ou maladies à prions).

Nous avons souhaité développer une stratégie de synthèse convergente et flexible de la filipine III, qui pourrait permettre d'accéder à des analogues pouvant avoir des propriétés biologiques intéressantes et potentiellement moins toxiques que la filipine III elle-même.

---

[165] Edwards D. M. F. *J. Antibiotics* **1989**, *42*, 322.
[166] Pandey, R. C.; Narasimhachari, N.; Rinehart, K. L.; Millington, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4306–4310.
[167] Pandey R. C., Rinehart K. L. Jr. *J. Antibiotics*, **1970**, *23*, 414.
[168] Behnke, O.; Tranumjensen, J.; Vandeurs, B. *Eur. J. Cell Biol.* **1984**, *35*, 200–215.
[169] Bittman, R.; Fischkoff, S. A. *PNAS* **1972**, *69*, 3795–3799.
[170] De Kruijff, B.; Demel, R. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1974**, *339*, 57–70.
[171] Coxey, R. A.; Pentchev, P. G.; Campbell, G.; Blanchette-Mackie, E. J. *J. Lipid Res.* **1993**, *34*, 1165–1176.
[172] (a) Börnig, H. G.; Geyer G. Acta Histochem. 1974, 50, 110-115 ; (b) Takamura, A.; Sakai, N.; Shinpoo, M.; Noguchi, A.; Takahashi, T.; Matsuda, S.; Yamamoto, M.; Narita, A.; Ohno, K.; Ohashi, T.; Ida, H.; Eto, Y. *Mol. Genet. Metab.* **2013**, *110*, 401–404.
[173] Marella, M. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25457–25464.

I.2. Synthèses précédentes

A ce jour, une seule synthèse totale de la filipine III a été rapportée par l'équipe de S. D. Rychnovsky, en 1995.[174] La synthèse de la filipine III a été envisagée à partir du phosphonate C1-C16 **III.B1** et de l'aldéhyde tétraénique C17-C28 **III.B2**. Un couplage entre ces deux fragments, utilisant une réaction d'estérification et une macrocyclisation par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), devait permettre d'accéder à la filipine III (Schéma 131).

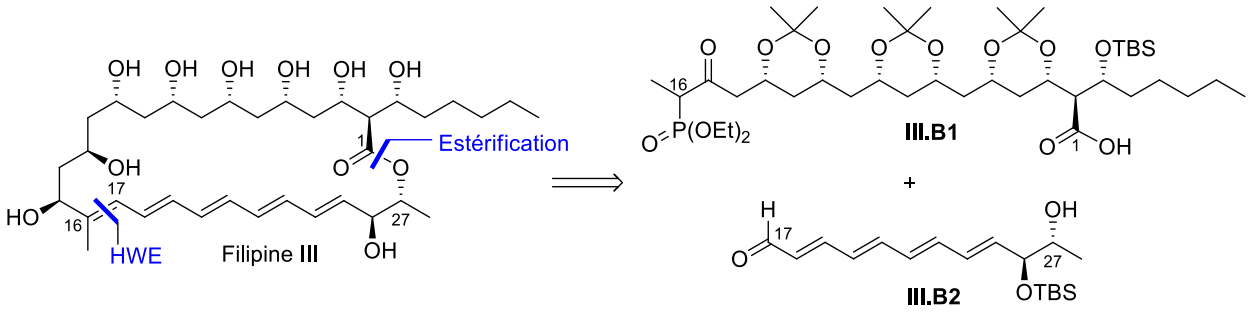


Schéma 131

Le fragment polyénique **III.B2** a été préparé à partir de l'acide L-ascorbique **III.B3** (Schéma 132), et la coupure de l'acétonide **III.B4**, synthétisé à partir de l'acide **III.B3** en 8 étapes,[175] suivie d'une double silylation et de la déprotection sélective de l'alcool primaire ont conduit au triol diprotégé **III.B5**. Celui-ci a été oxydé par le periodinane de Dess-Martin, pour donner l'aldéhyde **III.B6**. Une séquence faisant intervenir une addition de l'organomagnésien diénique **III.B7** sur l'aldéhyde **III.B6**, suivie d'une mésylation et d'une hydrolyse a conduit à un diénal intermédiaire et l'itération de cette séquence a permis d'accéder au tétraénal **III.B8**. La coupure du groupement benzoate en trois étapes (protection de l'aldéhyde sous forme d'acétal, réduction du benzoate à l'aide du DIBAL-H et régénération de l'aldéhyde) a finalement permis d'obtenir l'aldéhyde **III.B2**. Cet aldéhyde a donc été synthétisé en 21 étapes à partir de l'acide L-ascorbique.

[174] (a) Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12360–12361 ; (b) Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8977–8996.
[175] (a) Abushanab, E.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3841–3844 ; (b) Abushanab, E.; Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Singh, H. K.; Mikkilineni, A. B.; Wu, D. C. J.; Saibaba, R.; Panzica, R. P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2598–2602.

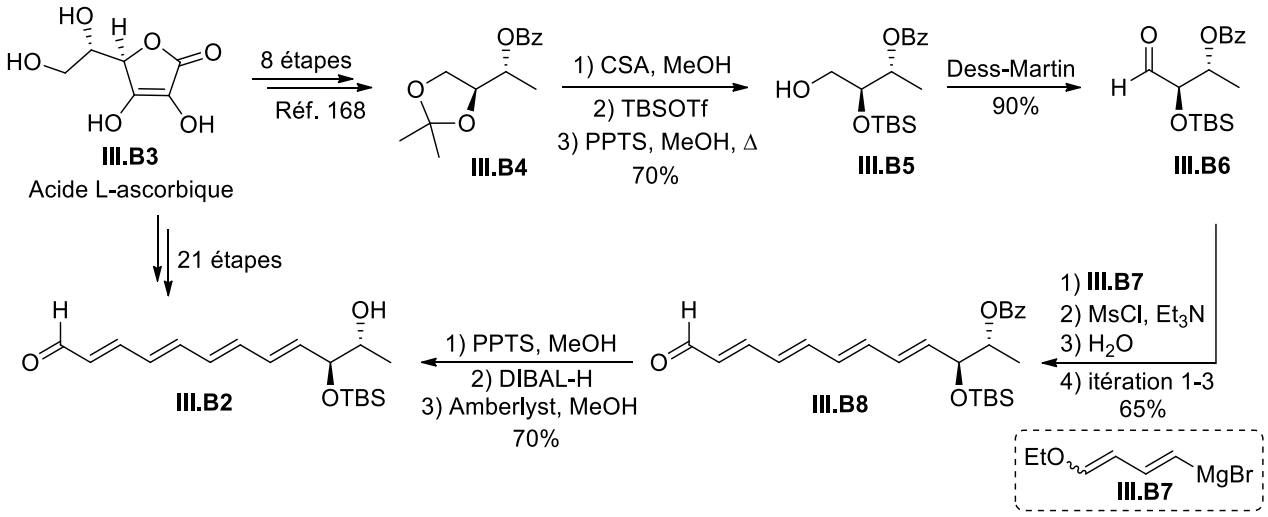


Schéma 132

Le fragment polyol a été préparé grâce à une stratégie itérative d'alkylation de cyanohydrines, mise au point par l'équipe de Rychnovsky.[41] La synthèse de la cyanohydrine **III.B15** a été réalisée à partir de l'oct-2-yn-1-ol **III.B9** (Schéma 133). L'alcool homoallylique **III.B10**, préparé par réduction du l'oct-2-yn-1-ol **III.B9** par le Red-Al, a été engagé dans une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless, suivie de l'ouverture de l'époxyde obtenu par un cuprate pour conduire à un mélange de régioisomères dans un rapport 2:1 en faveur du 1,3-diol désiré **III.B11**. Le 1,2-diol minoritaire a été éliminé du mélange par coupure avec du periodate de sodium, ce qui a permis d'isoler le 1,3-diol désiré **III.B11** qui a alors été transformé en alcool **III.B12** en trois étapes. L'oxydation de **III.B12** en aldéhyde, suivie de la réaction avec le diazoacétate d'éthyle a conduit au β-cétoester **III.B13**, qui a été réduit par $NaBH_4$ afin d'introduire l'hydroxyle en C3. La séquence réactionnelle protection de l'alcool secondaire/ réduction de l'ester/formation de la cyanohydrine/acétalisation a permis d'obtenir l'alcène **III.B15**, précurseur de l'acide carboxylique en C1 nécessaire au couplage avec le fragment polyénique **III.B2**.

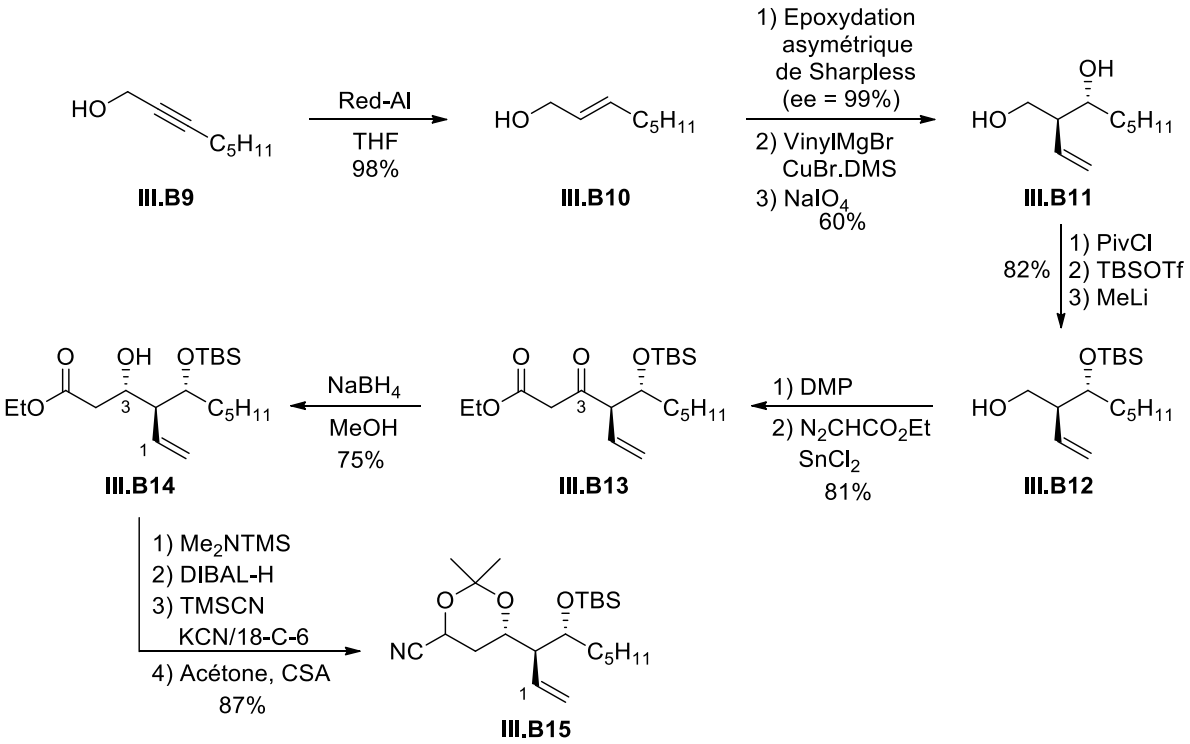


Schéma 133

Trois réactions d'alkylation de cyanohydrines ont ensuite été réalisées pour construire le fragment polyol (Schéma 134). Les deux premières alkylations impliquent la cyanohydrine **III.B16**[41] et la troisième implique la cyanohydrine **III.B15** préparée précédemment. Après décyanation réductrice et coupure du groupement benzyle, le 1,3-heptaol protégé **III.B20**, possédant la stéréochimie « tout *syn* » requise pour la synthèse de la filipine III, a été isolé. Le phosphonate nécessaire à la réaction de HWE a été introduit en 3 étapes, par oxydation de l'alcool en aldéhyde, addition de l'anion lithié de l'éthylphosphonate de diéthyle **III.B21** puis réoxydation pour produire le β-cétophosphonate **III.B22** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 1:1. Ce mélange de diastéréoisomères a finalement été transformé en polyol **III.B1** par coupure oxydante de la double liaison puis oxydation en acide.

Les deux fragments **III.B1** et **III.B2** ont été couplés grâce à une estérification de type Yamaguchi, puis la macrocyclisation a été effectuée grâce à une réaction de HWE, ce qui a conduit au macrolide **III.B24** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Afin d'introduire le centre stéréogène en C15, la cétone a été réduite par $NaBH_4$ avec une sélectivité de 3:1 en faveur de l'*anti* 1,3-diol C13-C15 désiré. L'alcool formé a été protégé sous la forme d'un éther de triisopropylsilyle, puis la coupure des acétonides en milieu acide (PPTS, MeOH) et un traitement par HF.pyridine ont permis d'isoler la filipine III. La première synthèse totale de la filipine III a ainsi été réalisée en 27 étapes pour la séquence linéaire la plus longue.

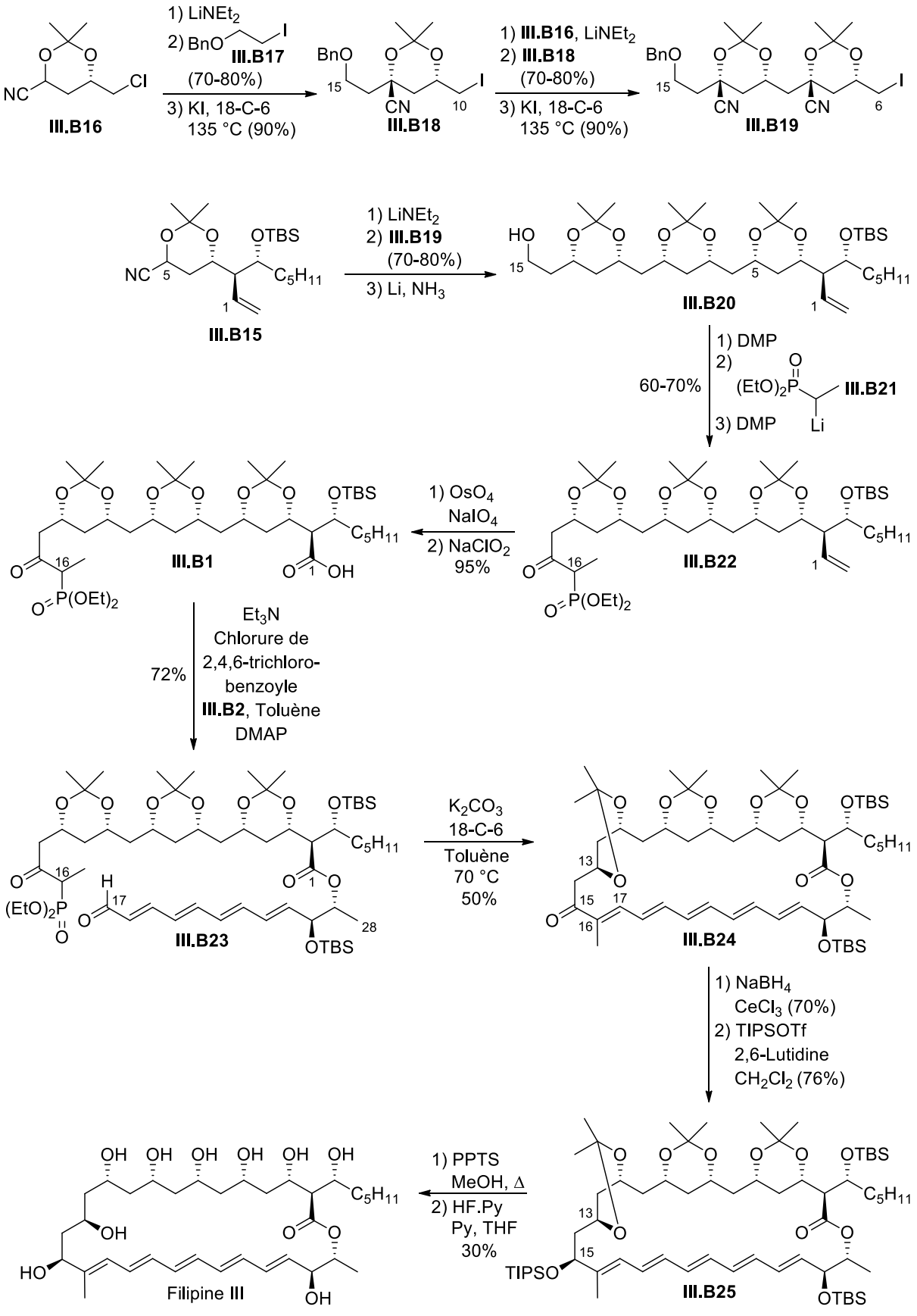

1) LiNEt2
2) BnO I III.B17
(70-80%)
3) KI, 18-C-6
135 °C (90%)
III.B16
III.B18
1) III.B16, LiNEt2
2) III.B18
(70-80%)
3) KI, 18-C-6
135 °C (90%)
III.B19
III.B15
1) LiNEt2
2) III.B19
(70-80%)
3) Li, NH3
III.B20
1) DMP
2)
60-70%
(EtO)2P
Li
III.B21
3) DMP
III.B22
1) OsO4
NaIO4
2) NaClO2
95%
III.B1
Et3N
Chlorure de
2,4,6-trichloro-
benzoyle
III.B2, Toluène
DMAP
72%
III.B23
K2CO3
18-C-6
Toluène
70 °C
50%
III.B24
1) NaBH4
CeCl3 (70%)
2) TIPSOTf
2,6-Lutidine
CH2Cl2 (76%)
III.B25
1) PPTS
MeOH, Δ
2) HF.Py
Py, THF
30%
Filipine III

Schéma 134

D'autres travaux synthétiques ont été rapportés, concernant la partie polyol de la filipine III. En 1999, l'équipe de Kiyooka a réalisé la synthèse du fragment polyol en utilisant, de manière itérative, la réaction d'aldolisation énantiosélective contrôlée par une oxazaborolidinone optiquement active développée au sein de leur groupe.[67,176] Ainsi, la réaction d'aldolisation entre l'hexanal **III.B26** et l'éther d'énol silylé **I.B122** en présence de l'oxazaborolidinone **I.B123** a conduit, après désulfurisation et condensation du β-hydroxyester obtenu avec le formaldéhyde, au 1,3-diol **III.B28** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères en faveur du produit *anti* (*anti*/*syn* = 5:1) (Schéma 135). Les diastéréoisomères ont pu être séparés après protection sous la forme d'un acétonide, et la réduction de l'ester par le DIBAL-H a conduit à l'aldéhyde **III.B29**.

Cet aldéhyde a ensuite été engagé dans une réaction d'aldolisation « face-sélective », contrôlée par le réactif **I.B123**, avec l'ester d'énol silylé **III.B30** pour accéder, après séparation des diastéréoisomères, au β-hydroxyester **III.B31**. Après protection de l'alcool et transformation de l'ester en aldéhyde, une troisième réaction d'aldolisation « face-sélective » avec l'éther d'énol silylé **III.B33**, contrôlée par l'oxazaborolidinone **I.B123**, a conduit à la β-hydroxycétone **III.B34**, qui a été réduite pour former le *syn* 1,3-diol désiré. La protection du diol sous la forme d'un acétonide puis la réduction de l'ester en aldéhyde ont permis d'accéder au composé **III.B35** correspondant au fragment C1-C9 de la filipine III.

[176] (a) Kiyooka, S.-i.; Hena, M. A.; Goto, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2871–2879 ; (b) Kiyooka, S.-i.; Hena, M. A.; Yabukami, T.; Murai, K.; Goto, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7511–7516.

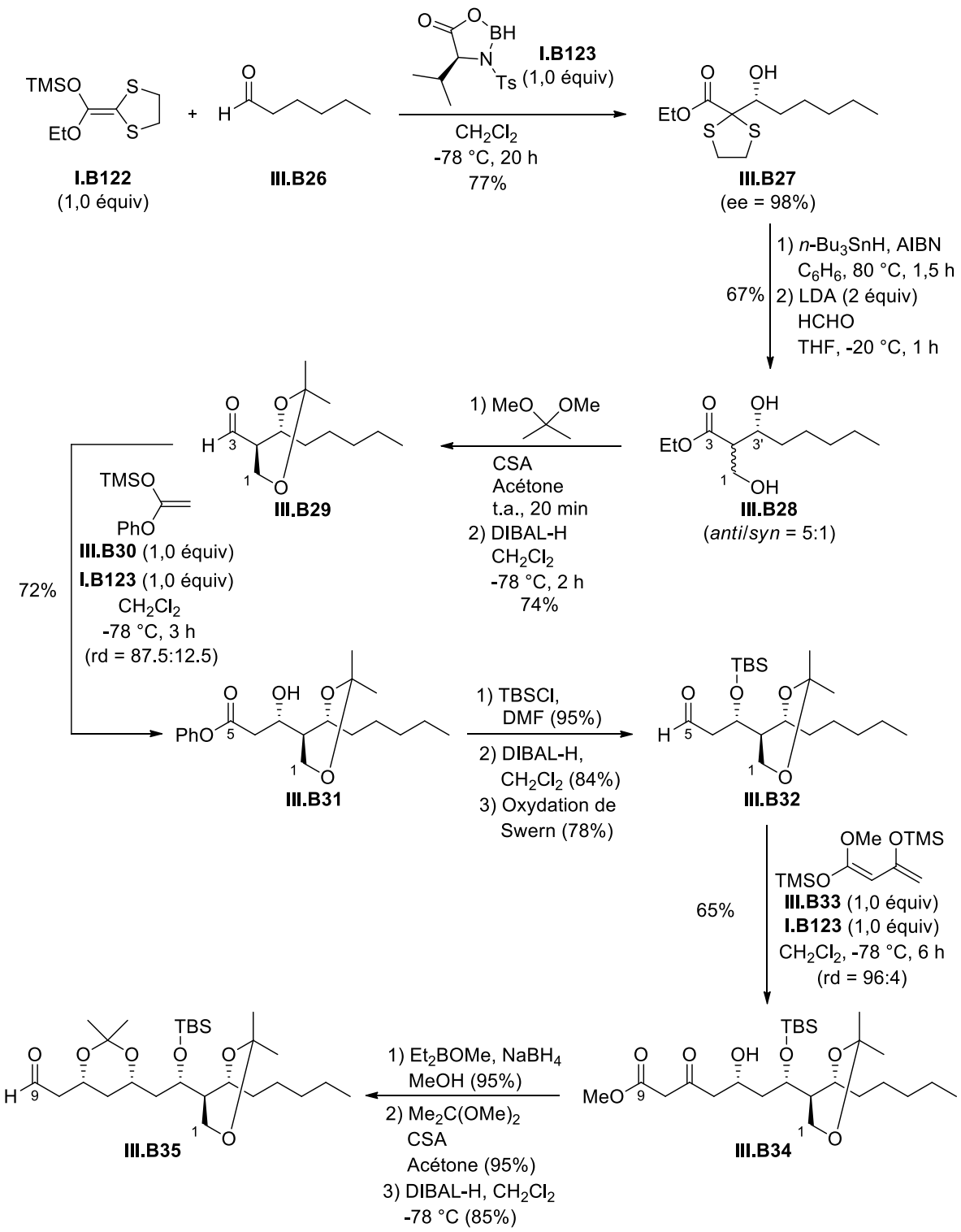


Schéma 135

Le fragment C10-C15 a été préparé, grâce à l'utilisation de deux réactions d'aldolisation « face-sélectives » successives. L'utilisation de l'oxazaborolidinone **I.B123**, puis de son énantiomère ont permis de construire l'*anti* 1,3-diol **III.B39**, qui a ensuite été protégé sous la forme d'un acétonide et transformé en méthylcétone **III.B40** (Schéma 136).

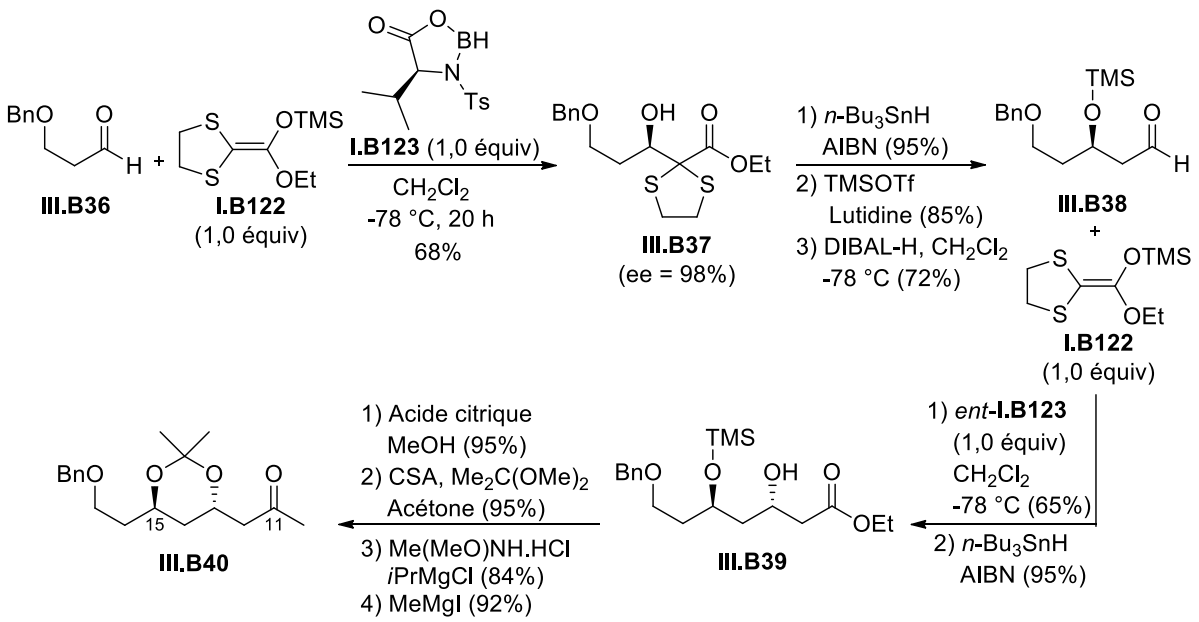


Schéma 136

Une réaction d'aldolisation, réalisée en présence de l'oxazaborolidinone **I.B123**, a permis le couplage entre l'éther d'énol silylé **III.B41** et l'aldéhyde **III.B35** et la réduction *in situ* de la β-hydroxycétone formée[72] a conduit au *syn* 1,3-diol **III.B42**, correspondant au fragment C1-C15 de la filipine III, avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 99 :1) (Schéma 137).

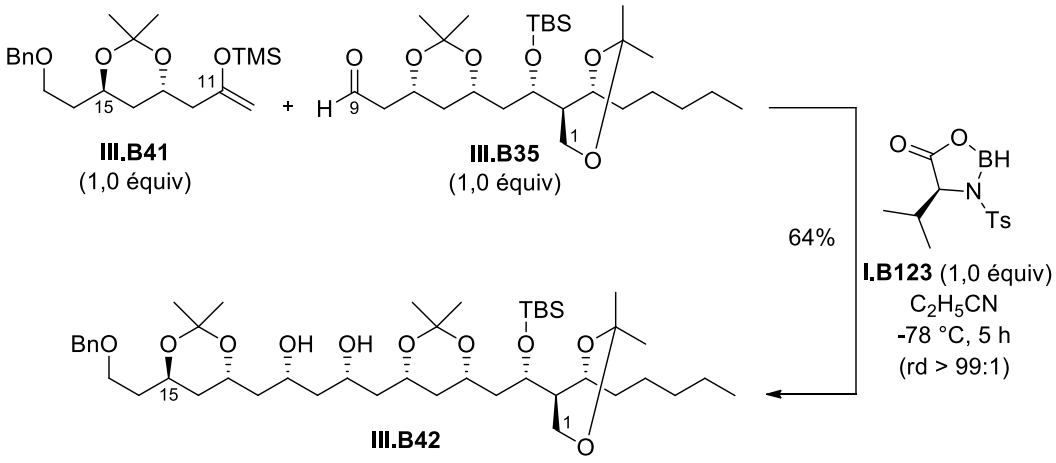


Schéma 137

Brückner et Walleser ont récemment rapporté la synthèse du fragment C1-C10 de l'énantiomère non naturel de la filipine III.[177] La synthèse débute par l'ouverture du bis-époxyde (–)-**I.B144** par un vinylcuprate (Schéma 138). Signalons que le bis-époxyde a été

[177] Walleser, P.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3210–3224.

préparé selon la méthode de Rychnovsky *et al.*[74] Le 1,3-diol diénique **III.B43** obtenu a été monoestérifié dans les conditions de Mitsunobu pour former l'hydroxyester **III.B44**, et celui-ci a été protégé sous la forme d'un vinyl sulfonate, ce qui a permis d'isoler **III.B45**. Une double réaction de métathèse cyclisante, en présence du catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**G-II**), a permis de former le bicycle **III.B46**. Ce bicycle a été traité par le cyanocuprate d'ordre supérieur $Li_2(PhMe_2Si)Cu(CN)$, formé *in situ*, et une double addition 1,4 avec une stéréosélectivité *trans* a permis d'accéder au composé **III.B47** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (rd = 68:32). Ce mélange a été soumis à une réaction de fragmentation, suite à une désilylation, pour conduire à l'alcool homoallylique **III.B48**, qui a été protégé sous la forme d'un carbonate de *tert*-butyle, puis engagé dans une réaction d'iodocarbonatation pour former **III.B49**. Après remplacement du carbonate par un acétonide et substitution de l'iode par un thiophénol, une réaction d'aldolisation diastéréosélective entre l'hexanal et un énolate de titane dérivé de **III.B50**, a permis d'obtenir l'alcool **III.B51** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (rd > 98:2). La réduction de la lactone en lactol, suivie de sa méthylation, d'une oxydation du silane et d'une protection des groupements hydroxyles sous la forme d'éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle, ont conduit au polyol **III.B53**, correspondant au fragment C1-C10 de l'énantiomère non naturel de la filipine III.

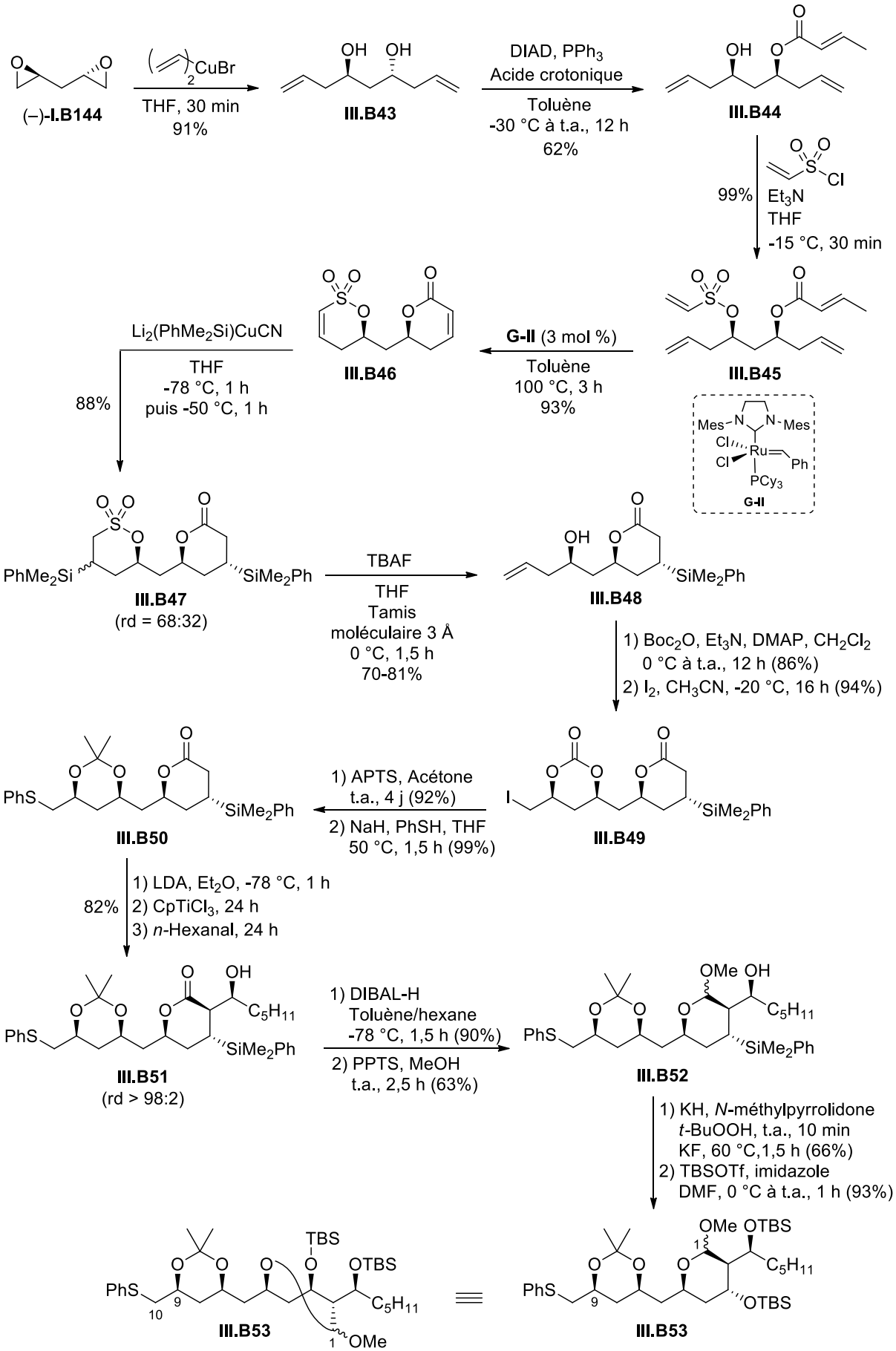

(–)-I.B144
THF, 30 min
91%
III.B43
DIAD, PPh3
Acide crotonique
Toluène
-30 °C à t.a., 12 h
62%
III.B44
99%
Et3N
THF
-15 °C, 30 min
III.B45
G-II (3 mol %)
Toluène
100 °C, 3 h
93%
III.B46
Li2(PhMe2Si)CuCN
THF
-78 °C, 1 h
puis -50 °C, 1 h
88%
III.B47
(rd = 68:32)
TBAF
THF
Tamis
moléculaire 3 Å
0 °C, 1,5 h
70-81%
III.B48
1) Boc2O, Et3N, DMAP, CH2Cl2
0 °C à t.a., 12 h (86%)
2) I2, CH3CN, -20 °C, 16 h (94%)
III.B49
1) APTS, Acétone
t.a., 4 j (92%)
2) NaH, PhSH, THF
50 °C, 1,5 h (99%)
III.B50
82%
1) LDA, Et2O, -78 °C, 1 h
2) CpTiCl3, 24 h
3) n-Hexanal, 24 h
III.B51
(rd > 98:2)
1) DIBAL-H
Toluène/hexane
-78 °C, 1,5 h (90%)
2) PPTS, MeOH
t.a., 2,5 h (63%)
III.B52
1) KH, N-méthylpyrrolidone
t-BuOOH, t.a., 10 min
KF, 60 °C,1,5 h (66%)
2) TBSOTf, imidazole
DMF, 0 °C à t.a., 1 h (93%)
III.B53
III.B53

Schéma 138

II. Résultats

A- Première approche

II.A.1. Analyse rétrosynthétique

Pour réaliser la synthèse de la filipine III, nous avons envisagé des déconnexions identiques à celles effectuées par Rychnovsky *et al.*, à savoir la coupure des liaisons C1-O29 et C16-C17 (Schéma 139). Ces déconnexions nous ont conduits à envisager la synthèse de deux fragments, le 1,3-polyol **III.R1** possédant une fonction phosphonate, et l'aldéhyde tétraénique **III.R2**. Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la préparation du fragment polyénique C17-C28.

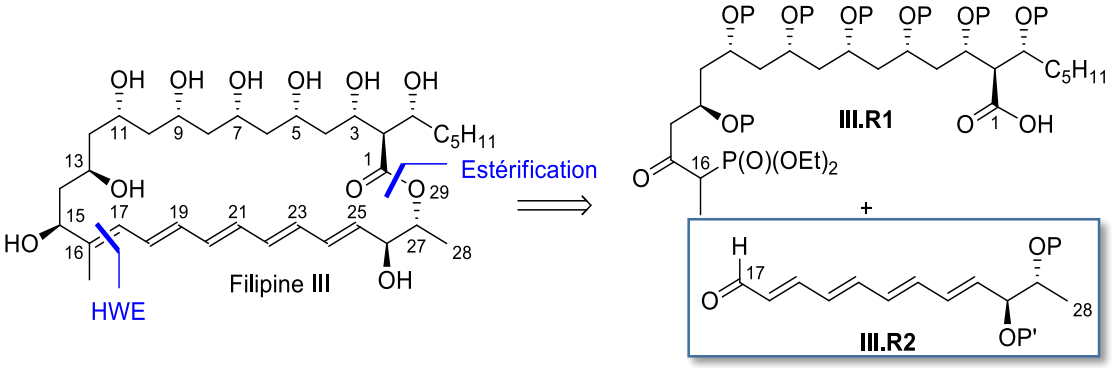


Schéma 139

II.A.2. Synthèse du fragment polyénique conjugué C17-C28

II.A.2.1. Introduction

Les motifs polyéniques conjugués sont présents dans un grand nombre de molécules naturelles biologiquement actives.[178] Ces motifs peuvent être de longueurs variables, diversement substitués et de configurations variées, les doubles liaisons *E* étant les plus stables thermodynamiquement et les plus couramment rencontrées. De nombreuses méthodes de synthèse de polyènes conjugués possédant des configurations bien déterminées ont été développées.

Les stratégies de synthèse de polyènes les plus fréquemment rencontrées impliquent généralement des réactions d'oléfination d'aldéhydes insaturés (réaction de Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons, Julia-Kocienski,…), des réactions de métathèse d'oléfines, des

[178] Thirsk, C.; Whiting, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 999–1023.

réductions de poly-ynes, des couplages croisés métallo-catalysés ou encore des éliminations d'alcools activés positionnés en 1,3, selon une voie biomimétique (Schéma 140).

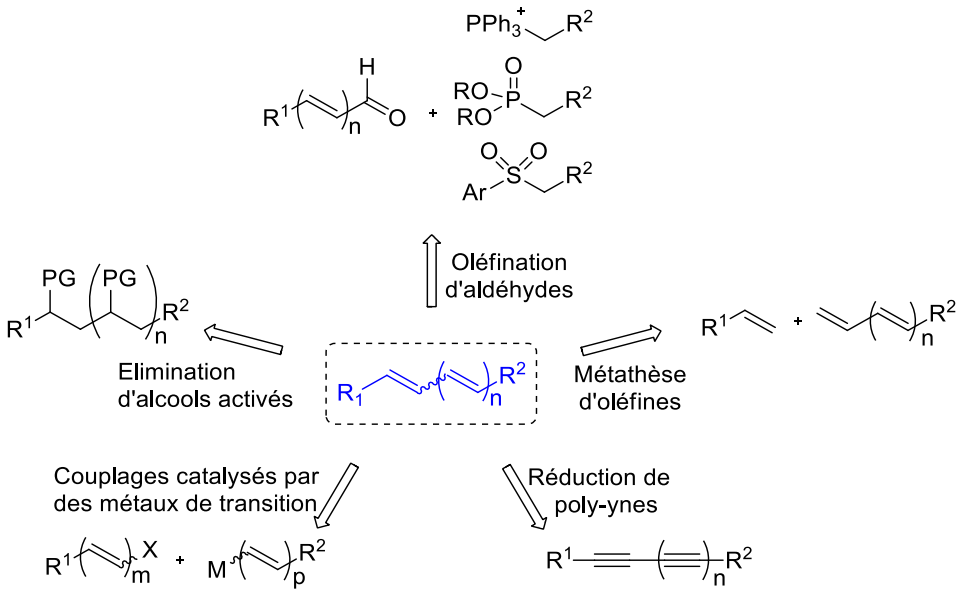


Schéma 140

Le choix de l'une ou l'autre de ces méthodes, parmi la large gamme proposée, dépend du système devant être synthétisé. Ces méthodes doivent être efficaces, stéréosélectives et tolérantes vis-à-vis des groupes fonctionnels présents dans la molécule.

II.A.2.2. Désymétrisation d'un dialdéhyde triénique à l'aide d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)

Nous avons tout d'abord envisagé de réaliser une synthèse très courte et hautement convergente du fragment C17-C28 de la filipine III, basée sur la fonctionnalisation d'un aldéhyde triénique.

II.A.2.2.1. Analyse rétrosynthétique

L'aldéhyde tétraénique **II.R2**, correspondant au fragment C17-C28 de la filipine III, pourrait provenir de la réduction diastéréosélective de l'énone **III.R3**, qui pourrait être issue d'une réaction de HWE entre un phosphonate **III.R4** et le dialdéhyde **III.3**, préparé à partir du cyclooctatétraène **III.1** dont la synthèse a été décrite dans la bibliographie (Schéma 141).[179,180]

[179] Cope, A. C.; Nelson, N. A.; Smith, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1100–1104.
[180] Anet, R. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 720–723.

Signalons que ce dialdéhyde **III.3** a déjà été utilisé comme intermédiaire dans la synthèse du fragment polyénique de la (+)-roxaticine par Evans *et al.*[181]

Concernant l'aldéhyde **III.R2**, notons que les deux alcools présents en C26 et C27 doivent être protégés de manière orthogonale, pour pouvoir le coupler avec le fragment **III.R1** et réaliser par la suite la macrolactonisation à l'aide de l'hydroxyle en C27.

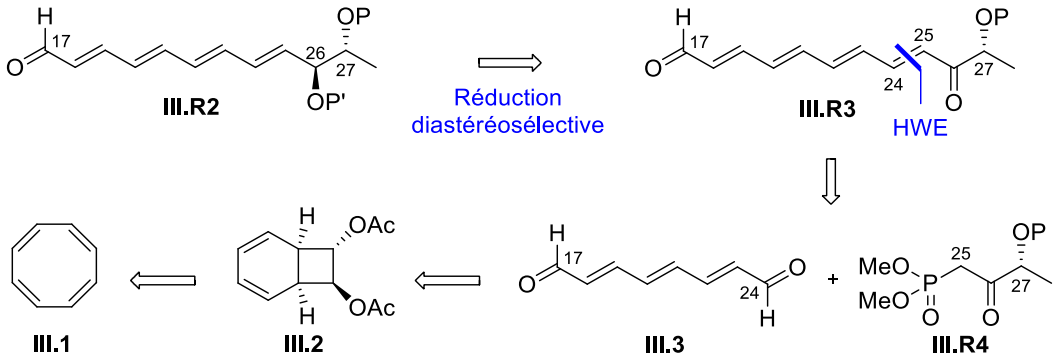


Schéma 141

II.A.2.2.2. Synthèse du fragment C17-C28

- *Synthèse du phosphonate* **III.6**

La synthèse du phosphonate **III.6** a été réalisée à partir du lactate d'isobutyle **III.4** commercial de configuration (*R*). Celui-ci a été protégé sous la forme d'un acétal avec le chlorure de triméthylsilyléthoxyméthyle (SEMCl) **III.5** puis il a été mis en réaction avec l'anion du méthylphosphonate de diméthyle, pour conduire au β-cétophosphonate **III.6** avec un rendement global de 96% (Schéma 142).[182]

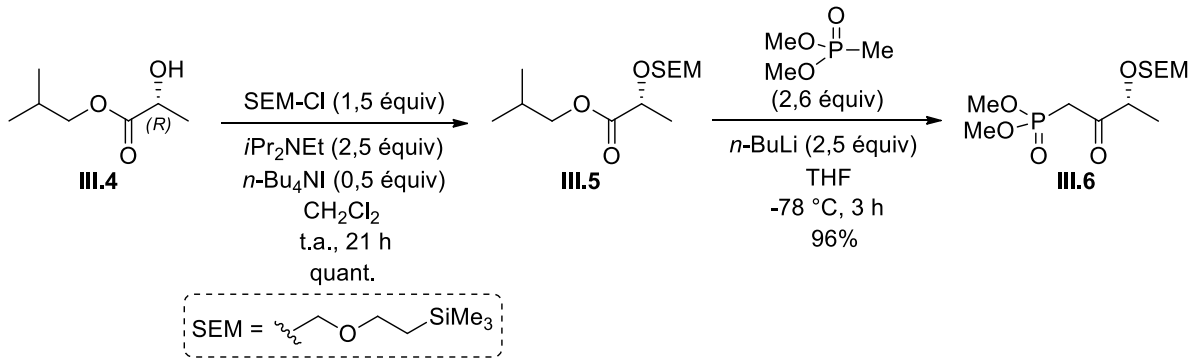


Schéma 142

[181] Evans, D. A.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899–10905.

[182] Signalons qu'un analogue du composé **III.6** possédant un groupement acyle à la place du groupement SEM a également été préparé et transformé en énone de type **III.R3** (P = Ac). Cependant, des réactions de migration 1,2 du groupement acétate ont été observées lors de la réduction diastéréosélective de cette énone, conduisant à un mélange inséparable de composés. Le groupement acétate a donc été remplacé par un groupement SEM, beaucoup moins susceptible d'induire des réactions parasites.

- *Synthèse de l'aldéhyde tétraénique C17-C28*

La préparation du dialdéhyde **III.3** à partir du cyclooctatétraène **III.1** est basée sur les travaux de Cope *et al.* et Anet. En 1954, Cope *et al.* ont rapporté une réaction d'électrocyclisation du cyclooctatétraène **III.1** en présence de diacétate de mercure, suivie d'une *trans*-diacétoxylation, conduisant au diacétate **III.2** avec un rendement de 88%.[179] Anet a ensuite montré que la réduction de **III.2** par $LiAlH_4$, suivie d'une oxydation de l'intermédiaire obtenu par le dioxygène de l'air, conduisait à l'octa-2,4,6-triène-1,8-dial **III.3** possédant uniquement des doubles liaisons de configuration *E*.[180]

Lorsque nous avons réalisé cette transformation, le diacétate **III.2** a été obtenu avec un rendement de 83% (*versus* 88%) et le dialdéhyde **III.3** n'a pas été isolé mais directement engagé dans une réaction de HWE avec le phosphonate **III.6** (Schéma 143). Le traitement de l'aldéhyde **III.3** non purifié par l'anion du phosphonate **III.6** (NaH, THF, 0 °C) a conduit à l'aldéhyde **III.7**, en mélange avec le dialdéhyde **III.3** n'ayant pas réagi. Ce mélange a ensuite été réduit dans les conditions de Luche ($NaBH_4$, $CeCl_3$, MeOH).[183,184] Dans ces conditions, plusieurs produits ont été formés : l'aldéhyde désiré **III.9**, obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 80:20, *a priori* en faveur du produit *anti*, le diméthylacétal **III.8** dérivé de l'aldéhyde **III.9** et le diol **III.10** issu de la réduction de l'aldéhyde **III.9**. La réduction chimiosélective de l'énone par rapport à l'aldéhyde insaturé pourrait s'expliquer par une protection partielle de l'aldéhyde sous forme d'acétal dans le milieu réactionnel.

[183] Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.
[184] La diastéréosélectivité de la réaction de réduction de l'énone **III.R3** a été étudiée au préalable sur un substrat modèle ; voir l'Annexe 3.

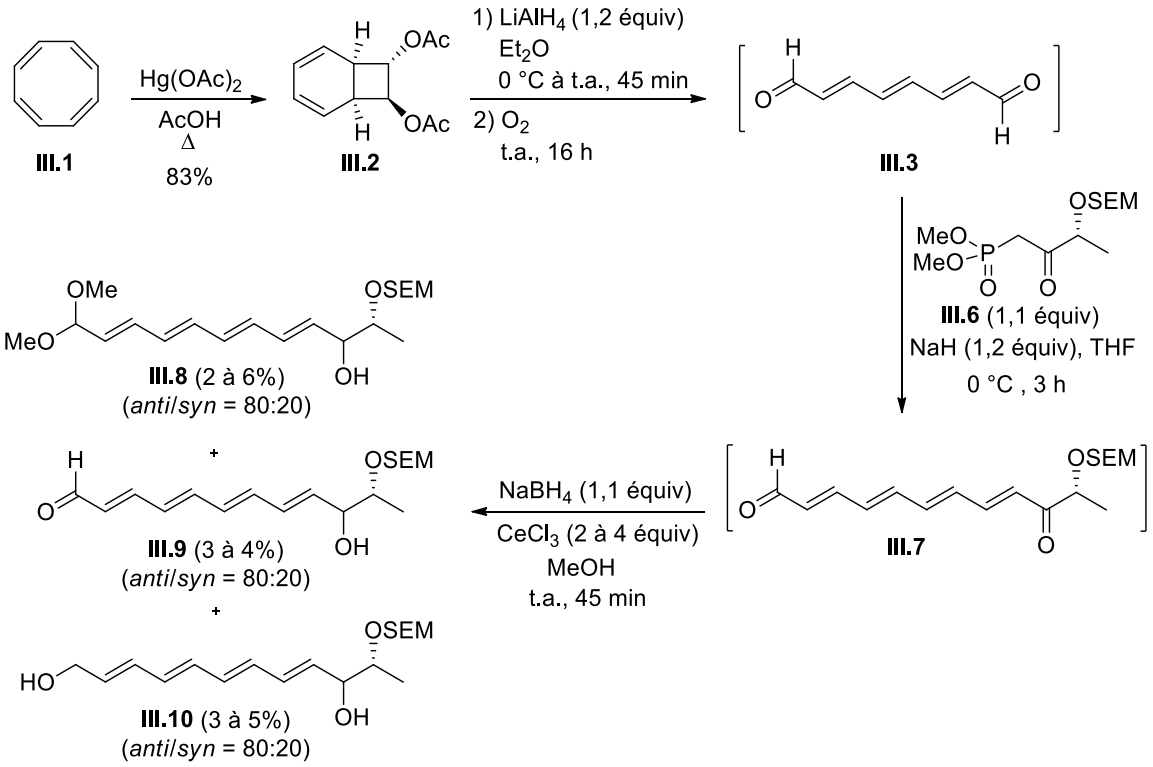


Schéma 143

Il faut signaler que la formation de nombreux produits au cours de ces trois étapes et les conversions incomplètes des produits de départ font que les composés désirés n'ont jamais pu être isolés avec une pureté suffisante pour permettre une caractérisation complète, et que les rendements sont faibles (allant de 2% à 6% pour chaque composé selon les essais). Plusieurs bases [NaH, NaHMDS, $Ba(OH)_2$] ont été testées dans l'espoir d'améliorer la conversion de la réaction de HWE, mais aucune n'a pas permis d'améliorer le rendement en **III.9**. De même, la variation de la quantité de trichlorure de cérium utilisée s'est révélée sans influence significative sur les rendements des composés **III.8** à **III.10**.

Ainsi, si cette séquence permet d'accéder à l'aldéhyde tétraénique C17-C28 désiré en très peu d'étapes, les faibles rendements et puretés des produits obtenus la rendent inutilisable dans le cadre de la synthèse totale d'une molécule naturelle. Une autre stratégie a donc été envisagée pour préparer le fragment C17-C28.

II.A.2.3 Double fonctionnalisation d'un phosphonate

II.A.2.3.1. Etat de l'art

Des travaux effectués précédemment au laboratoire ont montré qu'il était possible de préparer des diénones non symétriques de type **III.B55** à partir du β-cétophosphonate γ,δ-insaturé **III.11**[185] grâce à une réaction de métathèse croisée en présence du catalyseur de Hoveyda-Grubbs de deuxième génération (**HG-II**) suivie d'une réaction de HWE (Schéma 144).[186]

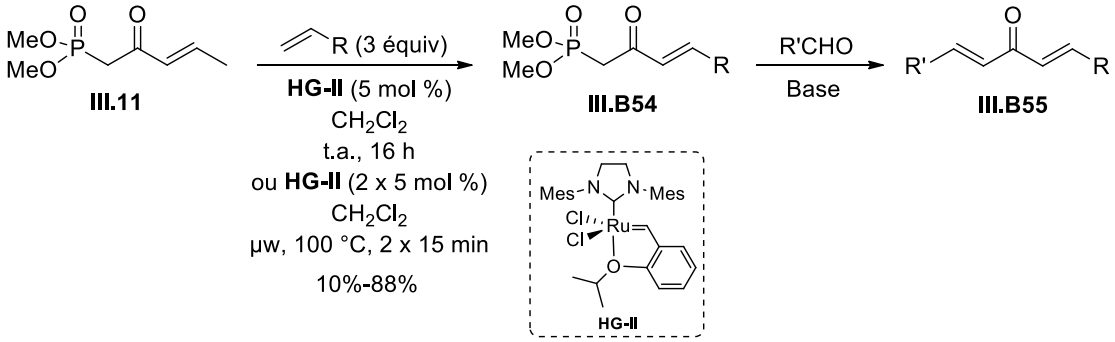


Schéma 144

Nous avons donc envisagé d'utiliser cette séquence métathèse croisée/HWE pour réaliser la synthèse du fragment C17-C28 de la filipine III.

II.A.2.3.2. Analyse rétrosynthétique

L'aldéhyde **III.R2** pourrait provenir de la saponification du benzoate **III.R5**, suivie de l'élimination de l'hydroxyle en C23 (Schéma 145). Cet alcool pourrait être obtenu par réduction de la cétone polyinsaturée **III.R6**, elle-même pouvant être préparée à partir du phosphonate **III.11**. Une réaction de métathèse croisée entre le phosphonate **III.11** et un alcool allylique de type **III.R8** devrait nous permettre d'accéder au β-cétophosphonate **III.R7**, qui pourrait alors être engagé dans une réaction de HWE avec l'aldéhyde diénique **III.12**, lui-même préparé à partir du sulfonate de pyridinium **III.13**, pour conduire à la cétone polyénique **III.R6**.[187]

[185] (a) Balczewski, P.; Mikolajczyk, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1153–1155 ; (b) Yang, H.; Hong, Y.-T.; Kim, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2281–2284.

[186] Cochet, T.; Roche, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 801–809.

[187] Signalons que cette approche synthétique du fragment polyénique de la filipine III avait déjà fait l'objet d'études dans le cadre du stage de master de Thomas Cochet.

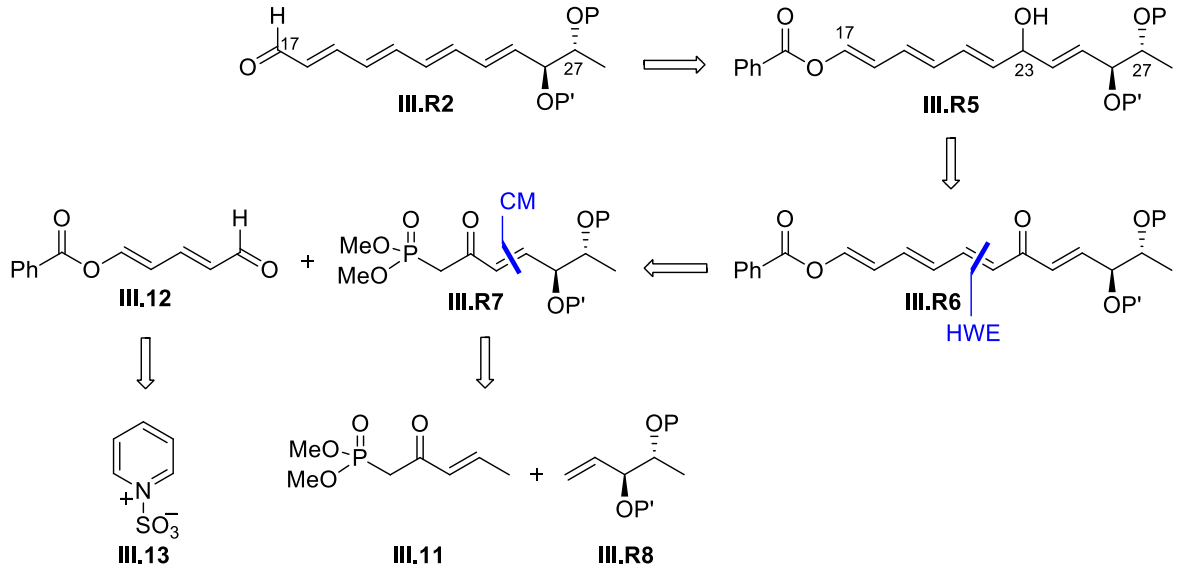


Schéma 145

II.A.2.3.3. Synthèse

- *Préparation du β-cétophosphonate* **III.11**

Le β-cétophosphonate-γ,δ-insaturé **III.11**[185] a été préparé par addition de l'anion du méthylphosphonate de diméthyle **III.14** sur le crotonate de méthyle **III.15**. Cependant, **III.11** a été obtenu avec une pureté de seulement 73% en raison de la formation d'éthylphosphonate de diméthyle[188] et du produit d'addition 1,4 sur le crotonate de méthyle, qui n'ont pas pu être éliminés. Le rendement en composé **III.11** a été estimé à 62%.

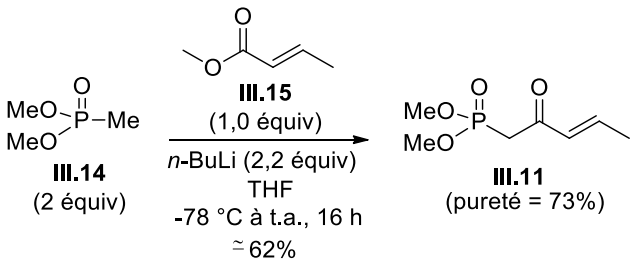


Schéma 146

- *Préparation de l'alcool allylique* **III.19a** *(composé de type* **III.R8***)*

L'alcool allylique **III.19a** a été préparé à partir du lactate d'isobutyle **III.4** commercial de configuration (*R*). Celui-ci a été protégé sous la forme d'éther de triéthylsilyle (TESCl,

[188] Par action de l'anion de **III.14** sur **III.14** lui-même, *cf* : Yasuda, N.; Hsiao, Y.; Jensen, M. S.; Rivera, N. R.; Yang, C.; Wells, K. M.; Yau, J.; Palucki, M.; Tan, L.; Dormer, P. G.; Volante, R. P.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1959–1966.

Imidazole, DMF) et le composé **III.16** obtenu a été réduit en aldéhyde **III.17** avec un rendement global de 92%. L'addition du bromure de vinylmagnésium sur **III.17** a conduit à l'alcool allylique **III.18** qui a été isolé avec un rendement de 94% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 80:20 en faveur du diastéréoisomère *anti* désiré **III.18a**. Cet isomère *anti* correspond au produit d'addition de type Felkin-Ahn (Schéma 147).

Le mélange de diastéréoisomères a pu être enrichi en composé *anti* par purification par MPLC (rd = 96:4), et l'alcool **III.18a** désiré a été protégé sous la forme d'un éther de triméthylsilyléthoxyméthyle pour conduire au composé **III.19a** avec un rendement de 95%, le groupement protecteur choisi étant compatible avec une déprotection sélective de l'alcool protégé sous forme d'éther de triéthylsilyle en prévision des dernières étapes de synthèse devant permettre d'accéder à la filipine III.

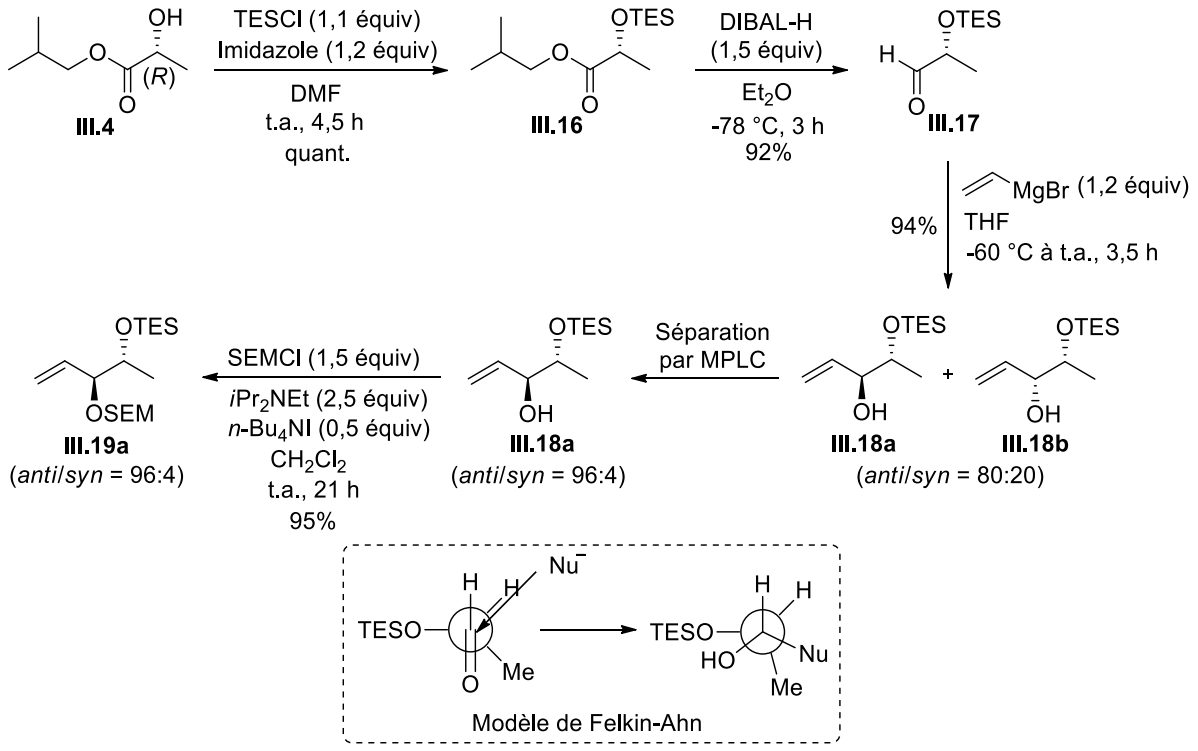


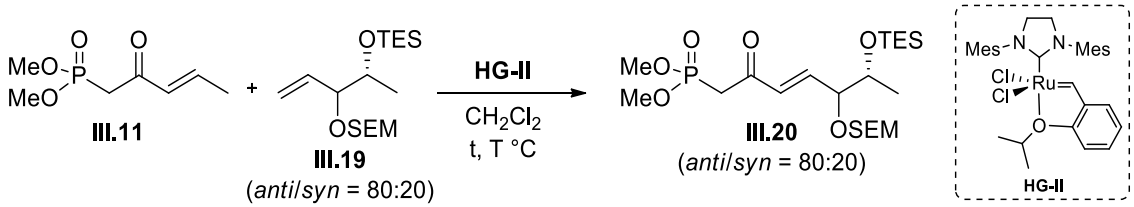
Schéma 147

- *Métathèse croisée entre le β-cétophosphonate* **III.11** *et l'alcène* **III.19** *: accès au composé de type* **III.R7**

Les premières réactions de métathèse croisée ont été réalisées avec l'alcène **III.19** utilisé sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 80:20 en faveur du produit *anti*. Ce mélange a été engagé dans une réaction de métathèse croisée avec le phosphonate

III.11 en présence du catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération (**HG-II**). Plusieurs conditions ont été testées et les principaux résultats sont regroupés dans le Tableau 9.

Pour obtenir le composé **III.20**, la réaction de métathèse croisée a été réalisée au reflux du dichlorométhane, en présence d'un léger excès de **III.19** (1,2 équiv) et de 10 mol % de **HG-II**, ce qui a permis d'accéder au produit de métathèse croisée **III.20** avec un rendement de 40% (Tableau 9, entrée 1). Ce résultat a pu être amélioré en réalisant un chauffage prolongé et le composé **III.20** a alors été isolé avec un rendement de 48% après 23 h de chauffage (Tableau 9, entrée 2). Nous avons ensuite testé la réaction sous irradiation micro-ondes en utilisant des conditions similaires à celles rapportées précédemment[186] (2 × 5 mol % de **HG-II**, 3 × 30 min, µw, 100 °C) (Tableau 9, entrée 3) mais dans ces conditions, le β-cétophosphonate **III.20** n'a été isolé qu'avec un rendement de 35%. Il semble donc que l'irradiation micro-ondes ne soit pas bénéfique à la formation de **III.20**. Nous avons alors cherché à optimiser les conditions en augmentant la charge catalytique en **HG-II**. L'utilisation de 20 mol % de **HG-II** nous a permis d'obtenir le produit **III.20** avec un rendement de 58% (Tableau 9, entrée 4). De plus, l'utilisation d'un excès d'un des deux partenaires s'étant révélée bénéfique dans certains cas,[186] nous avons testé la réaction de métathèse croisée avec 3 équiv de phosphonate **III.11** qui est le partenaire de plus faible valeur ajoutée mais, dans ces conditions, le produit **III.20** n'a été isolé qu'avec un rendement de 53% (Tableau 9, entrée 5).



Entrée	**III.11** (équiv)	**III.19** (équiv)	**HG-II**	T °C	t	Rdt
1	1,0	1,2	10 mol %	50 °C	Δ, 8 h	40%
2	1,0	1,2	10 mol %	50 °C	Δ, 23 h	48%
3	1,0	1,2	2 x 5 mol %	100 °C	µw, 3 x 30 min	35%
4	**1,0**	**1,2**	**20 mol %**	**50 °C**	**Δ, 24 h**	**58%**
5	3,0	1,0	20 mol %	50 °C	Δ, 24 h	53%

Tableau 9

Les conditions optimales correspondent donc à l'utilisation de 1,0 équiv de phosphonate **III.11**, 1,2 équiv d'alcène **III.19** et 20 mol % de **HG-II**, ainsi qu'un chauffage au reflux du

dichlorométhane pendant 24 h. Ce résultat a pu être reproduit en utilisant le mélange *anti*/*syn* de **III.19** enrichi en composé *anti* (rd = 96:4), qui a été converti par réaction de métathèse croisée en β-cétophosphonate-γ,δ-insaturé **III.20**. Ce cétophosphonate a été isolé avec un rendement de 58%, toujours sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 96:4 en faveur du produit *anti* désiré (Schéma 148).

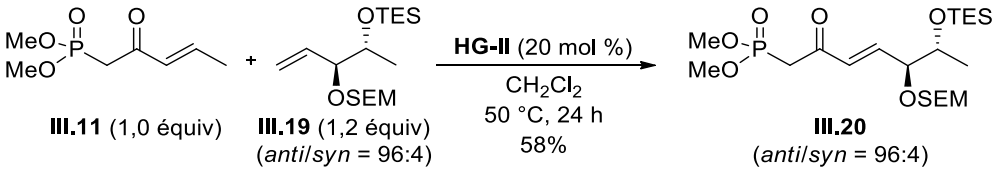


Schéma 148

- *Préparation de la diénone* **III.22** (composé de type **III.R6**)

Afin d'accéder à la diénone **III.22**, le β-cétophosphonate **III.20** doit être engagé dans une réaction d'HWE avec le diénal **III.12**, qui a été préparé en deux étapes à partir du sulfonate de pyridinium **III.13** selon un protocole décrit dans la bibliographie (Schéma 149).[189,190]

L'ouverture du sel de pyridinium **III.13** par de la potasse aqueuse, suivie de l'hydrolyse de l'imine intermédiairement formée a permis d'obtenir le sel de potassium du glutaconaldéhyde **III.21** avec un rendement de 21%.[189] Ce dernier a ensuite été protégé sous la forme de benzoate pour conduire à l'aldéhyde diénique **III.12** avec un rendement de 57%, sous la forme d'un mélange de stéréoisomères dans un rapport 90:10 en faveur du composé (*E*,*E*).[190]

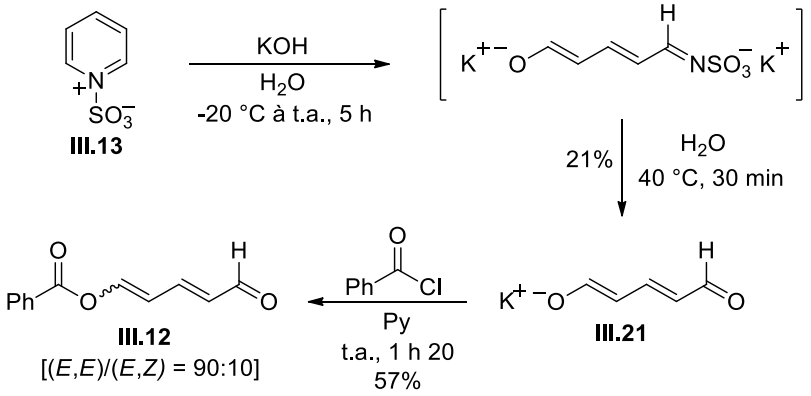


Schéma 149

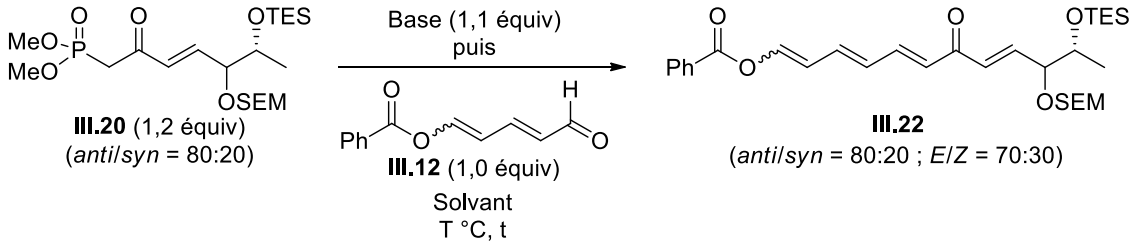
[189] Becher, J. *Org. Synth* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 640–644.
[190] Grabowski, E. J. J.; Autrey, R. L. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4315–4330.

Nous avons ensuite étudié la réaction d'HWE entre **III.12** et le phosphonate **III.20**. Là encore, la mise au point des conditions réactionnelles a été réalisée sur le mélange de diastéréoisomères de **III.20** (*anti*/*syn* = 80:20). De nombreuses conditions ont été testées[191] et les principaux résultats sont regroupés dans le Tableau 10.

Un premier essai a été réalisé en utilisant NaH comme base pour former l'anion du phosphonate **III.20**. Sa condensation avec **III.12** a permis d'isoler, après 3 h de réaction, la diénone **III.22** avec un rendement de 18% sous la forme d'un mélange d'isomères dans un rapport *E*/*Z* = 70:30 (Tableau 10, entrée 1). Afin d'améliorer la conversion de **III.20**, la durée de la réaction a été augmentée et après 21 h, nous avons observé la formation du produit **III.22** avec un rendement de 33% (Tableau 10, entrée 2). Lorsque la durée de la réaction est augmentée à 72 h, même si la conversion de **III.20** est meilleure, le rendement en composé **III.22** chute à 26%, à cause de l'instabilité du polyène obtenu qui entraîne la formation de produits de dégradation (Tableau 10, entrée 3).

D'autres bases ont été testées dans l'espoir d'améliorer le rendement de la réaction de HWE. Cependant, ni l'utilisation de bases plus faibles (*t*-BuOK), ni la réaction en milieu hétérogène (K_2CO_3 en présence d'éther couronne),[192] ni les conditions de Roush et Masamune (Et_3N en présence LiBr)[193] n'ont permis d'obtenir la diénone avec un bon rendement (Tableau 10, entrées 4 à 6).

[191] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
[192] (a) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Pavia, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2030–2031 ; (b) Packard, G. K.; Hu, Y.; Vescovi, A.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2822–2826.
[193] (a) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186 ; (b) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Nakagawa, N.; Suga, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4091–4098.



Entrée	Base	Additif	Solvant	T °C	t	Rdt
1	NaH	-	THF	0 °C à t.a.	3 h	18%
2	**NaH**	**-**	**THF**	**0 °C à t.a.**	**21 h**	**33%**
3	NaH	-	THF	0 °C à t.a.	72 h	26%
4	*t*-BuOK	-	THF	60 °C	7 h	14%
5	K_2CO_3	18-c-6	Toluène	60 °C	6 h	Dégradation
6	Et_3N	LiBr	THF	0 °C à t.a.	24 h	7%

Tableau 10

Malgré le faible rendement obtenu en **III.22** et toutes nos tentatives d'optimisation infructueuses, les meilleures conditions pour cette étape de HWE correspondent à l'utilisation de NaH dans le THF à 0 °C suivie de la remontée progressive à t.a., puis du maintien à cette température pendant 21 h (Tableau 10, entrée 2).[194] Ces conditions ont été appliquées au phosphonate **III.20** enrichi en composé *anti*, ce qui a permis d'isoler la cétone polyinsaturée **III.22** avec un rendement de 33%, toujours sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères au niveau du groupement hydroxyle en C26 (rd = 96:4 en faveur du produit *anti*) et d'un mélange d'isomères *E*/*Z* au niveau de la liaison C17-C18 (*E*/*Z* = 70:30) (Schéma 150).

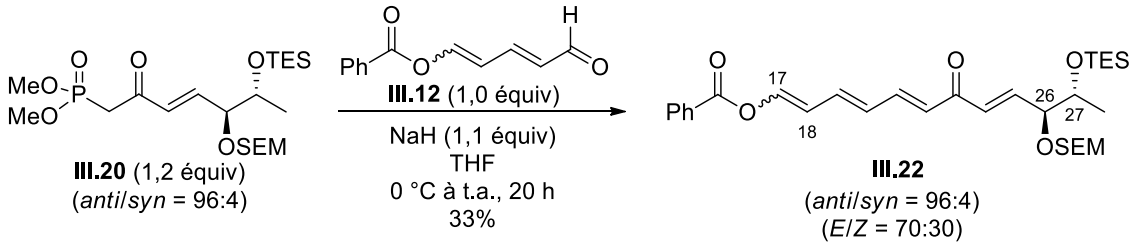


Schéma 150

[194] Les faibles rendements observés semblent être dus à un manque de réactivité de l'aldéhyde diénique, comme cela avait été observé par Grabowski.[190] Des tests de réaction de HWE entre le phosphonate **III.20** et des aldéhydes aliphatiques ou le benzaldéhyde nous ont conduits à des rendements en produits attendus supérieurs à 77%.

- *Obtention de l'aldéhyde tétraénique* **III.25**

Pour construire le fragment polyénique C17-C28 de la filipine III, la diénone **III.22** doit ensuite être réduite en alcool et celui-ci doit être activé pour réaliser une réaction d'élimination lors de la saponification du benzoate, afin d'accéder à l'aldéhyde polyinsaturé **III.25**. Pour limiter les risques de dégradation des intermédiaires formés, nous avons choisi de réaliser les trois étapes successivement et sans purification des intermédiaires.

La cétone **III.22**, utilisée sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères en C26 et d'isomères *E*/*Z*, a été traitée par $NaBH_4$ pour conduire à l'alcool **III.23** qui n'a pas été purifié mais directement transformé en mésylate (MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C) (Schéma 151). Il faut noter que l'on observe la déprotection du groupement triéthylsilyle lors de cette étape de mésylation. Le traitement *in situ* du mésylate **III.24** par du méthanolate de sodium dans le méthanol a permis la saponification de l'ester et l'aldéhyde tétraénique désiré **III.25** a été isolé avec un rendement de 49% sur les 3 étapes, sous la forme d'un seul diastéréoisomère de stéréochimie *E*,*E*,*E*,*E*.[195]

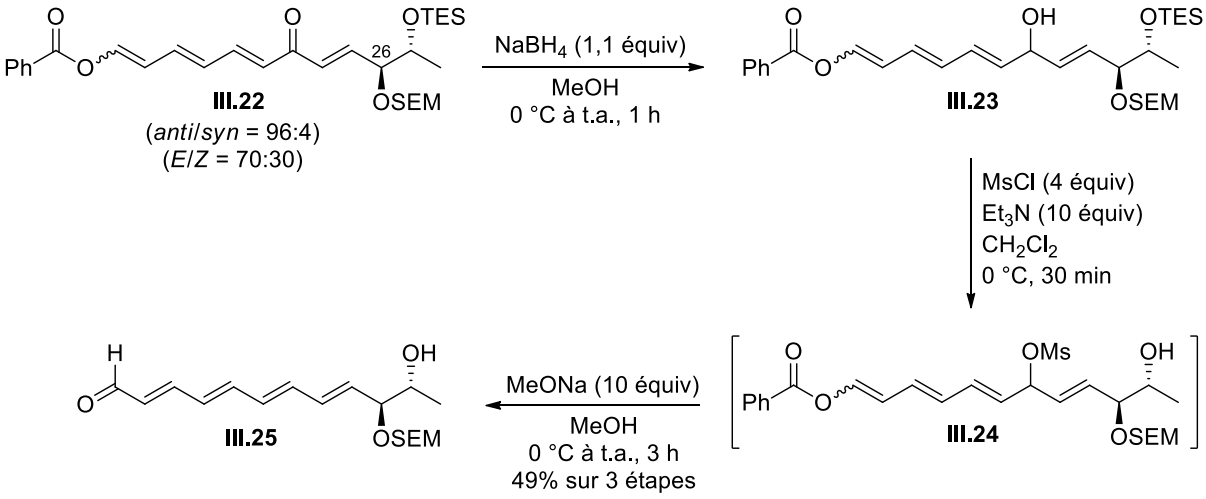
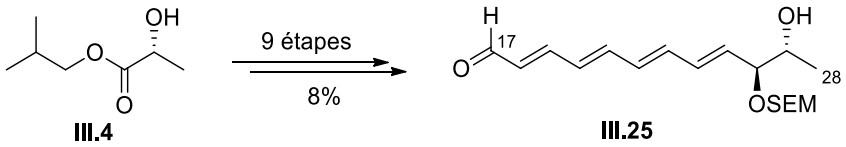


Schéma 151

Le fragment C17-C28 de la filipine III **III.25** a donc été préparé à partir du lactate d'isobutyle de configuration (*R*) en 9 étapes pour la séquence linéaire la plus longue et avec un rendement global de 8% (Schéma 152). Cependant, si cette stratégie se révèle bien plus courte que celle développée par Rychnovsky *et al.*,[174] le faible rendement de la réaction de HWE est une sérieuse limite à l'utilisation de cette stratégie pour réaliser la synthèse de la filipine III.

[195] Des quantités variables du diméthylacétal dérivé de l'aldéhyde **III.25** ont également été observées selon les essais, cet acétal pouvant facilement être déprotégé en milieu aqueux légèrement acide afin de reformer l'aldéhyde **III.25**.



III.4 **III.25**

Schéma 152

B- Seconde approche

II.B.1. Analyse rétrosynthétique

Avec l'objectif d'accéder au fragment polyénique de la filipine III avec un meilleur rendement que celui obtenu lors de la stratégie précédente, une seconde rétrosynthèse de la filipine III a été envisagée (Schéma 153). Selon cette nouvelle analyse, la liaison C14-C15 pourrait être construite grâce à une réaction d'aldolisation diastéréosélective entre la cétone **III.R9** et l'aldéhyde pentaénique **III.R10**, suivie d'une réduction 1,3-stéréocontrôlée, et la macrolactonisation pourrait être effectuée en dernière étape. Nous avons tout d'abord étudié la préparation du fragment polyénique C15-C28, **III.R10**.

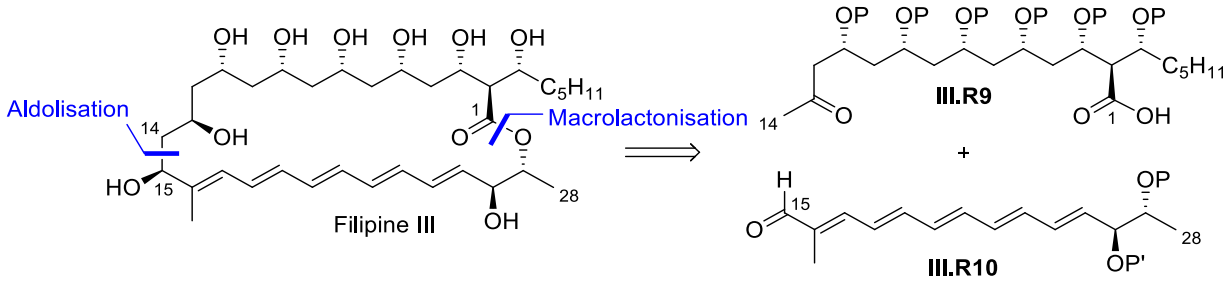


Schéma 153

II.B.2. Synthèse du fragment polyénique C15-C28

II.B.2.1. Synthèse du fragment C15-C28 (composé de type ***III.R10****) grâce à une séquence métathèse croisée/allylation/élimination*

II.B.2.1.1. Etat de l'art

Une méthode de synthèse de polyènes, par déshydratation de 1,5-diols insaturés, a été développée précédemment au laboratoire.[196] Cette méthode consiste en une séquence itérative impliquant des réactions d'allylation, d'acétylation et de métathèse croisée chimiosélective

[196] (a) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3469–3472 ; (b) BouzBouz, S.; Roche, C.; Cossy, J. *Synlett* **2009**, 803–807.

suivies d'une élimination domino, ce qui permet d'accéder à des polyènes de configuration *E* à partir d'alcènes simples.

Il a été montré qu'il était possible de réaliser des réactions de métathèse croisées chimiosélectives sur des hexa-1,5-dién-3-ols protégés de type **III.B56** portant un groupement acétate[197] ou un groupement protecteur encombrant, tel qu'un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS), en présence d'une oléfine activée.[198] La double liaison allylique se trouve ainsi désactivée, soit par la formation d'un complexe non réactif du ruthénium, résultant de la complexation par le groupement acétate, soit pour des raisons stériques, et l'oléfine allylique reste intacte. La métathèse croisée est donc sélective et seule l'oléfine en position homoallylique réagit avec l'aldéhyde insaturé pour conduire aux aldéhydes α,β-insaturés **III.B57** (Schéma 154).

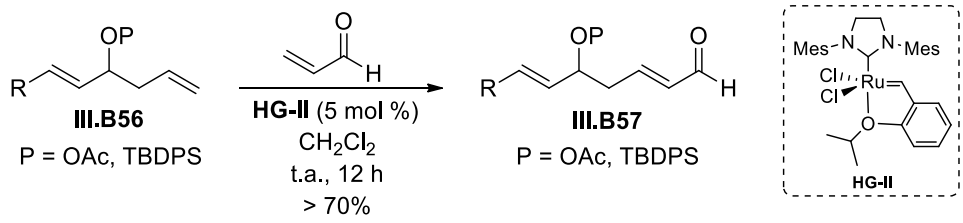


Schéma 154

La séquence allylation/acétylation/métathèse croisée chimiosélective peut ainsi être utilisée de manière itérative pour synthétiser des 1,5-polyols insaturés de type **III.B58** protégés sous forme d'acétates, et les groupements acétates peuvent ensuite être éliminés en conditions basiques pour conduire aux polyènes conjugués **III.B59** de configuration *E* (Schéma 155).[196]

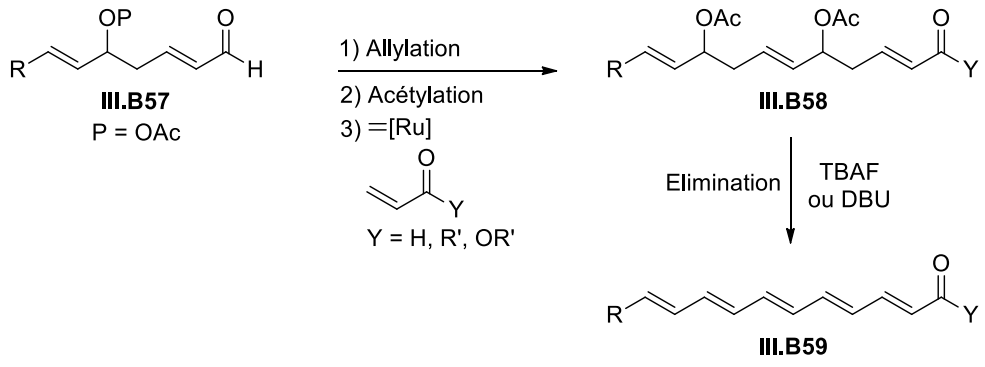


Schéma 155

[197] BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451–1454.
[198] BouzBouz, S.; Simmons, R.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3465–3467.

II.B.2.1.2. Analyse rétrosynthétique

Nous avons envisagé d'utiliser une stratégie similaire pour préparer le fragment C15-C28 de la filipine III (Schéma 156). L'aldéhyde **III.R10** pourrait provenir de l'ester correspondant **III.R11**, qui pourrait être synthétisé grâce à une réaction d'élimination des groupements acétates présents dans le triène **III.R12**. Celui-ci pourrait être obtenu grâce à une réaction de HWE avec l'aldéhyde issu de la coupure oxydante de la double liaison terminale du composé **III.R13**. Le diol **III.R13** pourrait être préparé à partir d'un composé de type **III.R8** en utilisant une double séquence métathèse croisée entre l'acroléine et un alcool allylique ou homoallylique, suivie d'une allylation de l'aldéhyde résultant.

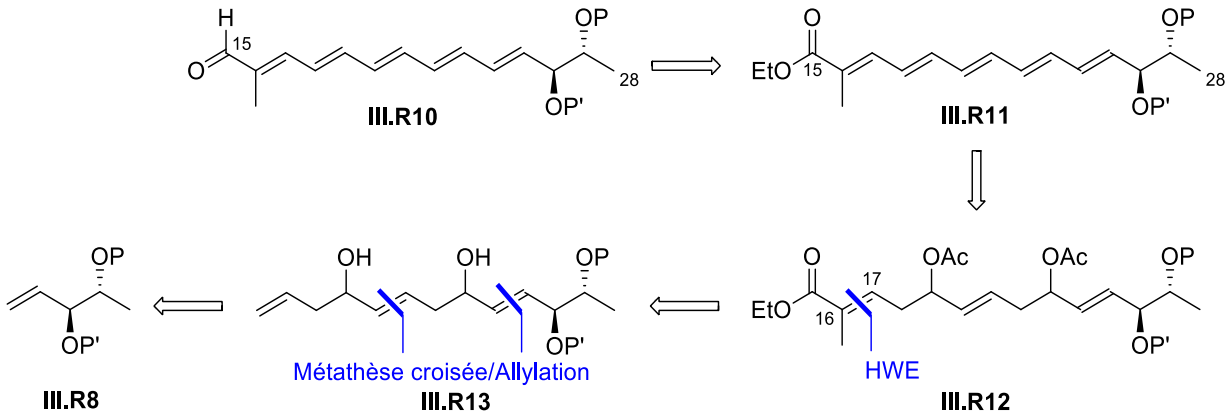


Schéma 156

II.B.2.1.3. Synthèse de l'ester C15-C28 (composé de type **III.R11**)

La synthèse de **III.31** (composé de type **III.R13**) a été réalisée à partir de l'alcool **III.18** synthétisé précédemment, qui a été utilisé sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (*anti*/*syn* = 80:20) en faveur du diastéréoisomère *anti* désiré. Celui-ci a été engagé dans une réaction de métathèse croisée avec l'acroléine en présence de catalyseur de Hoveyda-Grubbs de deuxième génération (**HG-II**), pour conduire à l'aldéhyde **III.26** avec un rendement de 87% (*anti*/*syn* = 80:20) (Schéma 157). L'alcool libre a été protégé sous la forme d'un éther de triméthylsilyléthoxyméthyle (SEMCl, *i*Pr_2NEt, *n*-Bu_4NI, CH_2Cl_2) puis l'aldéhyde a été mis en réaction avec le chlorure d'allylmagnésium pour former l'alcool homoallylique **III.28**, sous la forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères, avec un rendement de 91%. Une seconde séquence métathèse croisée/allylation nous a permis d'accéder au diol **III.30** avec un rendement global de 76% sur les deux étapes.

Ce diol doit ensuite être protégé puis être engagé dans une réaction de coupure oxydante sélective de la double liaison terminale. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser un groupement protecteur encombrant, permettant de « masquer » les doubles liaisons internes, mais il faut que ce groupement puisse également être éliminé par la suite pour former un pentaène de type **III.R11**. Nous avons donc choisi d'utiliser un groupement pivalate et, après traitement de **III.30** avec le PivCl (Py, t.a., 16 h), le triène **III.31** a été isolé avec un rendement de 90% (Schéma 157).

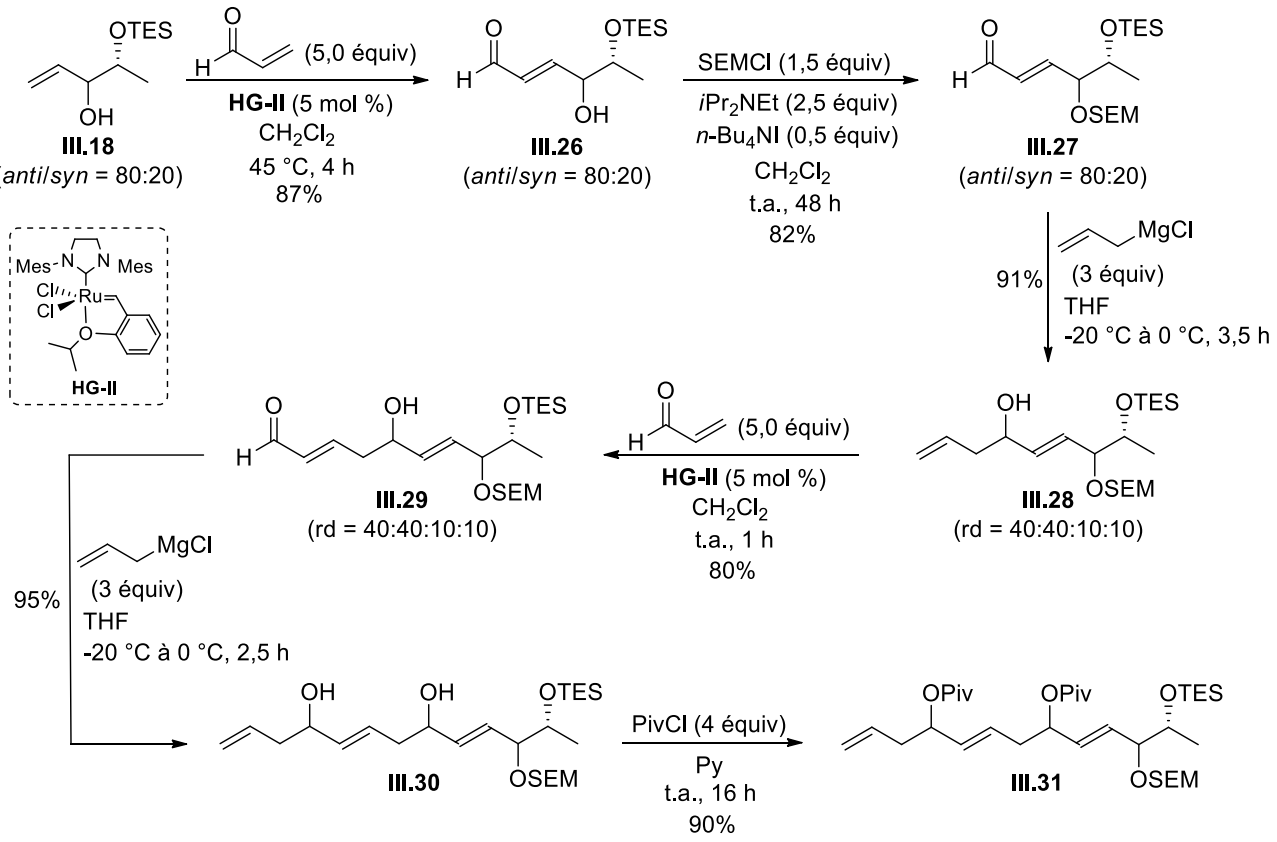


Schéma 157

Les conditions de coupure oxydante de la double liaison terminale ont ensuite été mises au point. Nous avions envisagé de réaliser la dihydroxylation de **III.31**, puis la coupure *in situ* du diol obtenu, en utilisant une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium en présence d'un excès de $NaIO_4$.[199] Cependant, ces conditions ont conduit à la dégradation du substrat de départ et l'aldéhyde **III.32** désiré n'a pas pu être isolé. Nous avons donc réalisé ces deux étapes successivement (Schéma 158).

[199] (a) Pappo, R.; Allen, J., D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479 ; (b) Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.

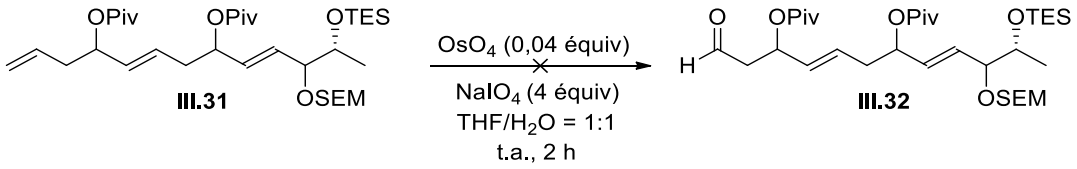
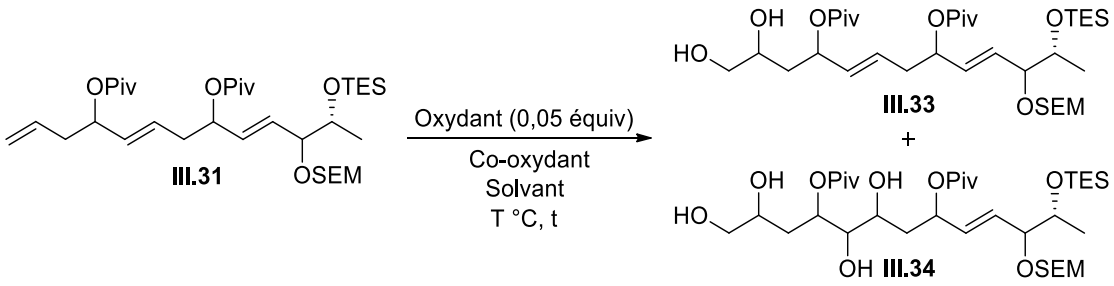


Schéma 158

Plusieurs conditions ont été testées afin de réaliser la dihydroxylation de **III.31** et les résultats sont regroupés dans le Tableau 11. En présence d'une quantité catalytique de OsO_4 et d'un excès de NMO,[200] nous avons obtenu le diol désiré **III.33** avec un rendement de 29%, accompagné du produit de double dihydroxylation **III.34**, qui a été isolé avec un rendement de 59% (Tableau 11, entrée 1). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de NMO a permis de limiter la formation du composé **III.34** et, après 24 h de réaction, le diol **III.33** a été isolé avec un rendement de 40% (Tableau 11, entrée 2). Dans ce cas, la conversion de **III.31** est incomplète et 32% du produit de départ ont pu être récupérés. L'augmentation de la durée de la réaction a permis d'obtenir le composé **III.33** avec un rendement de 45%, accompagné de 30% du produit de départ **III.31** n'ayant pas réagi, ainsi que des traces du produit de double dihydroxylation **III.34** (Tableau 11, entrée 3).

Dans l'espoir d'améliorer le rendement de **III.33**, d'autres oxydants ont été testés. En particulier, nous avons testé le ferricyanure de potassium comme co-oxydant à la place de la NMO, en présence de DABCO,[201] mais ces conditions ne nous ont pas permis d'obtenir le composé **III.33** désiré et des mélanges de produits dihydroxylés en différentes positions ont été obtenus (Tableau 11, entrée 4). Si l'utilisation de l'AD-mix α[202] a permis d'éviter la formation du composé **III.34**, la conversion de **III.31** est restée très faible et seules des traces du produit désiré **III.33** ont été observées (Tableau 11, entrée 5). Ainsi, même si la conversion reste incomplète, les conditions optimales correspondent à l'utilisation d'une quantité catalytique de OsO_4 et d'une quantité stœchiométrique de NMO (Tableau 11, entrée 3).

[200] VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
[201] Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766–768.
[202] Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.



Entrée	Oxydant	Co-oxydant	Solvant	T °C	t	**III.33**	**III.34**	**III.31**
1	OsO_4	NMO (2 équiv)	*t*-BuOH/H_2O = 1:1	t.a.	24 h	29%	59%	Traces
2	OsO_4	NMO (1 équiv)	*t*-BuOH/H_2O = 1:1	t.a.	24 h	40%	Traces	32%
3	**OsO_4**	**NMO (1 équiv)**	***t*-BuOH/H_2O = 1:1**	**t.a.**	**66 h**	**45%**	**Traces**	**30%**
4	OsO_4	$K_3Fe(CN)_6$ (2 équiv), K_2CO_3, DABCO (1 équiv)	*t*-BuOH/H_2O = 1:1	t.a.	24 h	-	Traces	20%
5	AD-mix α	-	*t*-BuOH/H_2O = 1:1	0 °C à t.a.	45 h	< 5%	0 %	nd

Tableau 11

La coupure oxydante du diol **III.33** a ensuite été réalisée grâce à $NaIO_4$ dans un mélange méthanol/eau, ce qui a conduit à l'aldéhyde **III.35**, avec déprotection concomitante du groupement triéthylsilyle. Cet aldéhyde n'a pas été isolé mais il a été directement engagé dans une réaction de HWE avec le phosphonate **III.36**, traité au préalable par NaH, pour former l'ester triénique **III.37** avec un rendement global de 76% sur deux étapes. L'élimination des groupements pivaloyloxy en présence de DBU nous a permis d'obtenir l'ester pentaénique souhaité **III.38** avec un rendement de 86%, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 80:20 en faveur du composé *anti* désiré, en mélange avec des traces résiduelles du composé **III.37**.

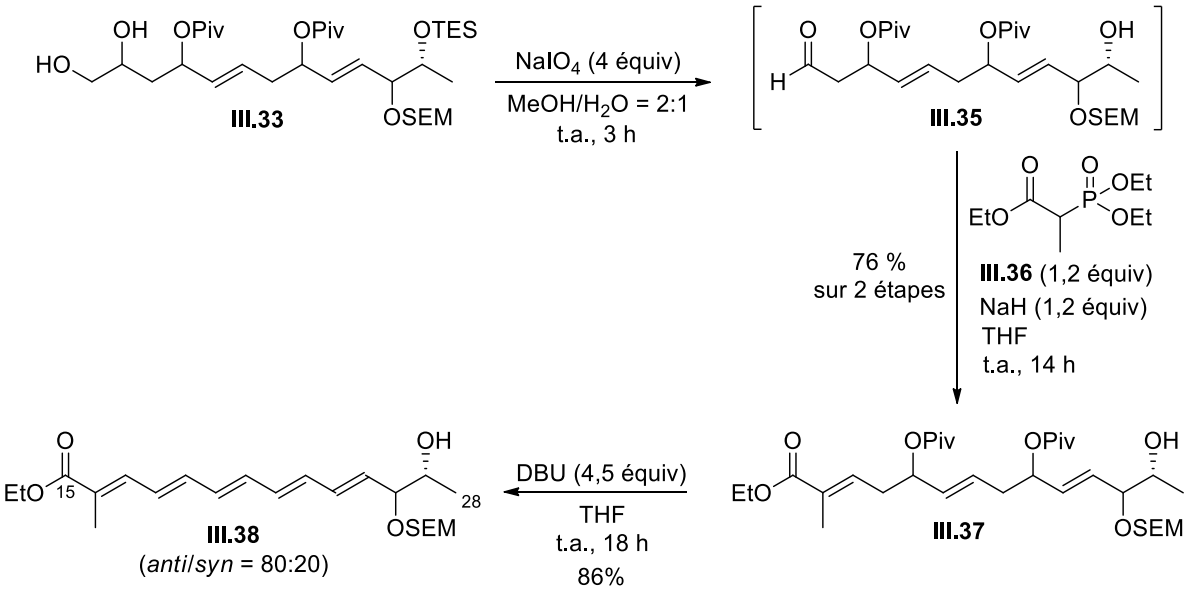


Schéma 159

Le fragment C15-C28 de la filipine III **III.38** a donc été préparé en 13 étapes à partir du lactate d'isobutyle **III.4**, avec un rendement global de 11% (Schéma 160). L'ester du composé **III.38** pourrait par la suite être facilement transformé en aldéhyde pour réaliser un couplage avec le fragment polyol C1-C14. De plus, l'application de cette séquence réactionnelle à l'alcool allylique **III.18a** devrait permettre d'accéder au pentaène correspondant sous la forme d'un seul diastéréoisomère. En revanche, la limite principale de cette stratégie vient de la réaction de dihydroxylation, dont le rendement et la sélectivité demanderaient à être améliorés.

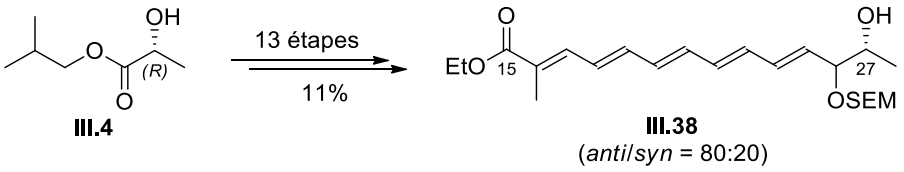


Schéma 160

Afin d'accéder à des quantités plus importantes de **III.38**, la synthèse du fragment polyénique par couplage de Heck a été envisagée.

II.B.2.2. Synthèse du fragment polyénique par couplage de Heck

II.B.2.2.1. Etat de l'art

L'équipe de Burke a développé une méthode de synthèse de polyènes par couplages croisés itératifs d'alcényl boronates de type **III.B60** dérivés de l'acide

N-méthyliminodiacétique (MIDA) (Figure 9). Le groupement protecteur MIDA de l'atome de bore possède une structure en cage, qui stabilise le boronate et la plupart de ces composés sont stables à l'air et à température ambiante. De plus, la fonction MIDA est compatible avec de nombreuses conditions réactionnelles et elle est inerte en milieu anhydre, la lacune électronique du bore étant bloquée par le doublet de la méthylamine. En revanche, elle peut être facilement hydrolysée en milieu basique pour libérer l'acide boronique correspondant *in situ*.

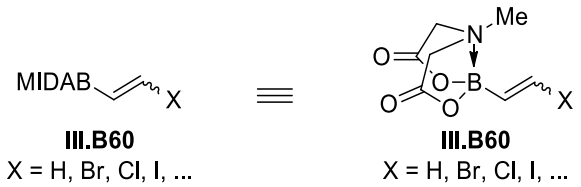


Figure 9

L'équipe de Burke a tiré profit de la stabilité de ces boronates pour réaliser la synthèse de polyènes, parfois difficiles à obtenir à cause de leur sensibilité à l'oxygène, à la lumière ou à certains réactifs. Cette équipe a montré que les composés insaturés de type **III.B60** pouvaient être engagés dans divers couplages chimiosélectifs (de type Suzuki-Miyaura, Stille, Sonogashira ou encore Negishi) pour conduire aux diènes correspondants **III.B62** (Schéma 161).[203] Les boronates **III.B60** étant accessibles sous forme *Z* ou *E* et les réactions de couplage croisés étant stéréosélectives, Burke *et al*. ont pu accéder à tous les stéréoisomères des diènes bifonctionnalisés **III.B62**. De plus, ces diènes pouvant être transformés en dérivés halogénés **III.B63** et les MIDA boronates pouvant être hydrolysés en acides boroniques, plusieurs couplages chimiosélectifs successifs ont été effectués afin d'accéder, en très peu d'étapes, à des motifs polyinsaturés de type **III.B66**.

Burke *et al.* ont par ailleurs montré récemment que cette méthode permettait de synthétiser plus de 75% des polyènes présents dans les molécules naturelles, en utilisant seulement 12 briques moléculaires bifonctionnalisées et une réaction de couplage croisé.[204]

[203] (a) Lee, S. J.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466–468 ; (b) Lee, S. J.; Anderson, T. M.; Burke, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8860–8863.
[204] Woerly, E. M.; Roy, J.; Burke, M. D. *Nat Chem* **2014**, *6*, 484–491.

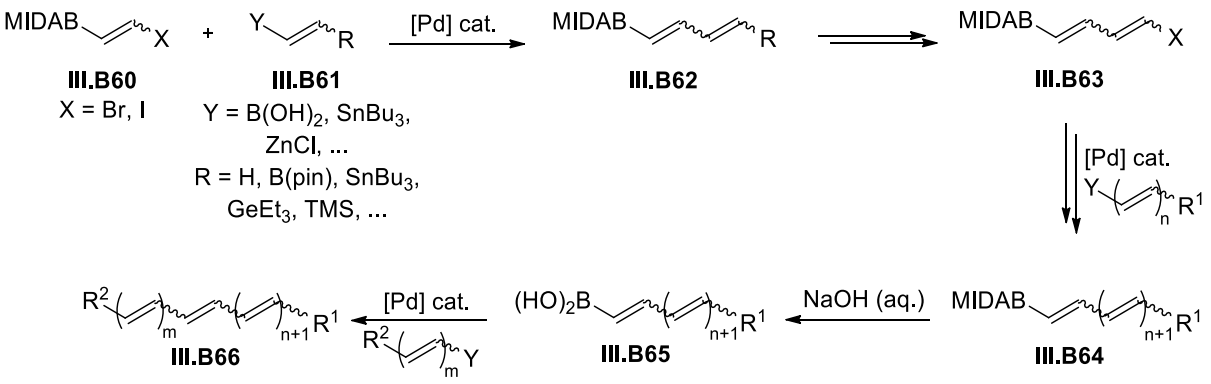


Schéma 161

Notre groupe s'est également intéressé à la synthèse de polyènes par couplages croisés[205] et récemment, les travaux de Burke ont été étendus à des couplages de type Heck entre l'iodo alcénylboronate **III.39** et des oléfines fonctionnalisées de type **III.B67**, ce qui a permis d'accéder à des boronates diéniques de type **III.B68** (Schéma 162).[206] Cette réaction est compatible avec de nombreuses fonctions (amines, alcools protégés ou non, acétals, esters, aromatiques, …) mais elle est limitée à des oléfines terminales. Elle permet d'accéder à des composés bi-fonctionnalisés, pouvant subir des transformations fonctionnelles (telles que des réactions d'iodolyse ou d'hydrolyse du MIDA boronate) et les produits formés peuvent être engagés de nouveau dans des couplages croisés, ce qui permet un accès rapide aux polyènes.

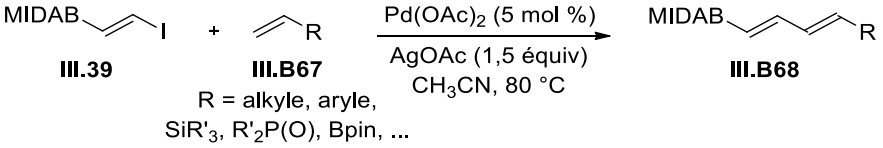


Schéma 162

Le potentiel synthétique de cette méthode a été illustré lors de la synthèse du fragment polyénique de la mirabaline.[206] Ainsi, le MIDA boronate diénique **III.B70** préparé grâce à un couplage de Heck entre l'alcène **III.B69** et le boronate **III.39**, a été transformé en acide boronique puis en diène iodé **III.B71**. Celui-ci a été engagé dans un second couplage de Heck avec l'ester diénique **III.B72** pour conduire au tétraène **III.B73** sous la forme d'un mélange d'isomères (Schéma 163). Après déprotection et séparation des diastéréoisomères, le tétraène

[205] Brandt, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5594–5597.
[206] (a) Cornil J. Thèse, UPMC, **2014** ; (b) Cornil, J.; Echeverria, P.-G.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 948–951.

III.B74, correspondant au fragment polyénique de la mirabaline, a été isolé avec un rendement global de 24% sur 4 étapes.

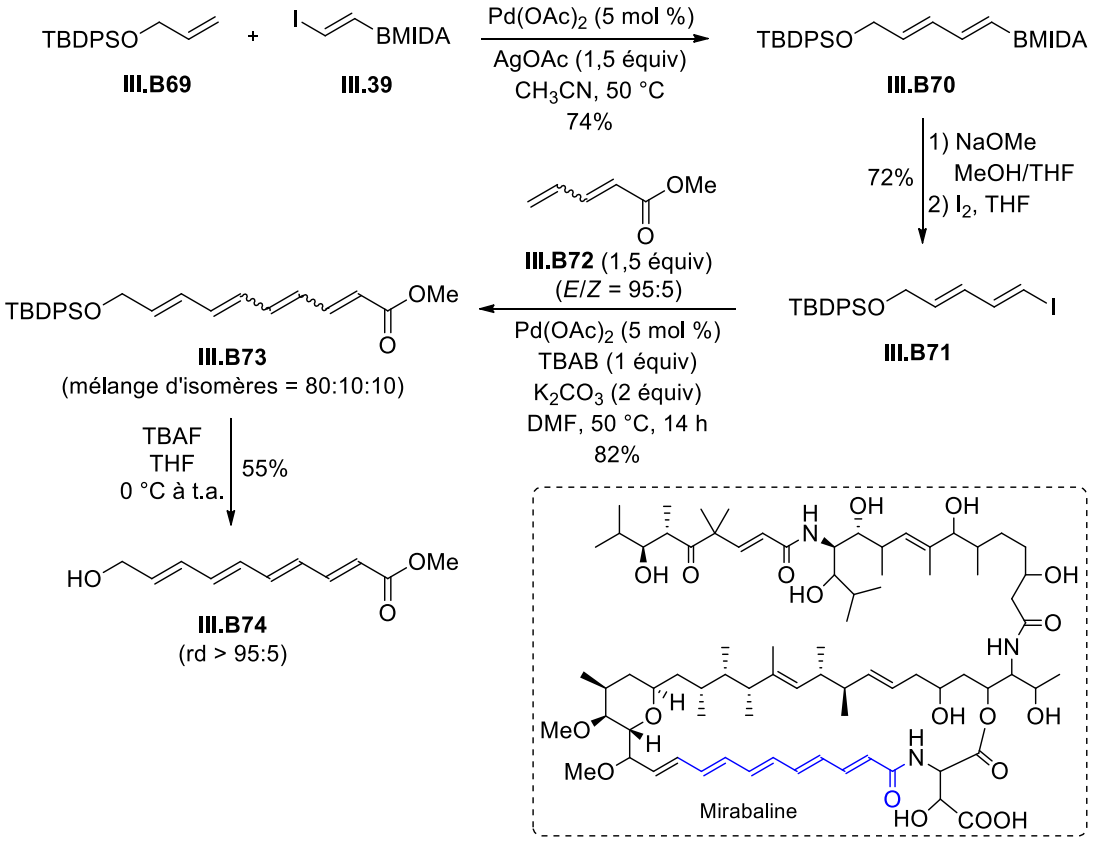


Schéma 163

Nous nous sommes donc demandés s'il serait possible d'utiliser cette stratégie pour synthétiser des pentaènes, afin d'accéder au fragment C15-C28 de la filipine III.

II.B.2.2.2. Analyse rétrosynthétique du fragment C15-C28

Le fragment C15-C28 de la filipine III, l'aldéhyde **III.R10**, pourrait être obtenu à partir de l'ester pentaénique **III.R11**, qui pourrait être construit grâce à un couplage de Heck entre l'iodure triénique **III.R14** et l'ester diénique **III.40**. L'iodure **III.R14** pourrait être issu de l'hydrolyse du MIDA boronate correspondant, lui-même préparé en utilisant un couplage de Heck entre l'iodure diénique **III.41** et un alcool allylique de type **III.R8**, protégé ou non (Schéma 164).

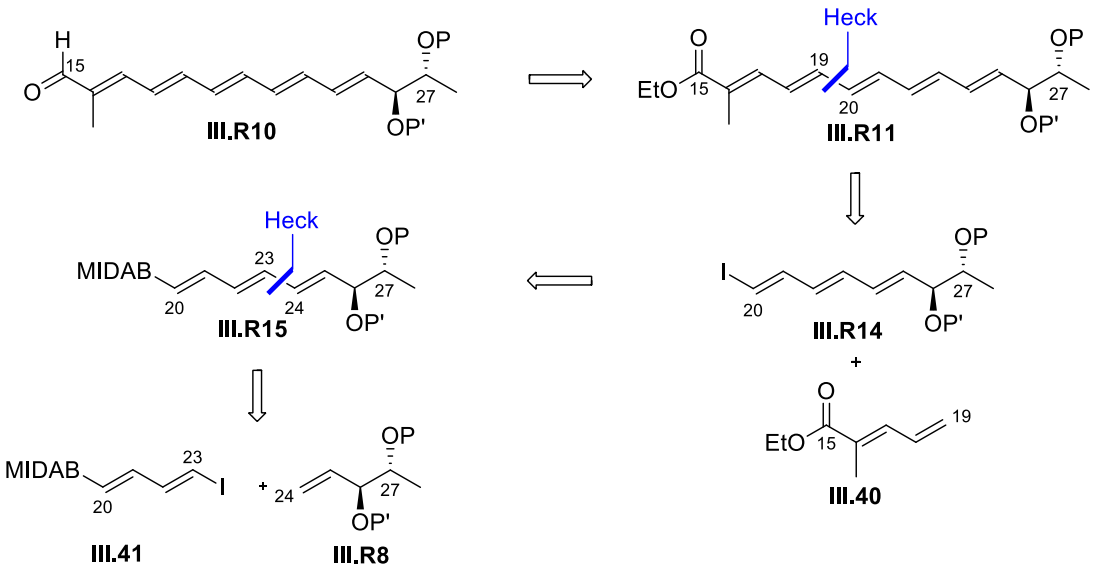


Schéma 164

II.B.2.2.3. Synthèse de l'aldéhyde pentaénique C15-C28

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse de l'iodure diénique **III.41**.[206] L'iodure vinylique **III.39** a été préparé par hydrostannylation puis iodo-déstannylation de l'alcyne **III.42** avec un rendement de 72% (Schéma 165). Cet iodure vinylique **III.39** a été engagé dans un couplage de Heck avec le vinyltriméthylsilane pour conduire au diène désiré **III.43** en mélange avec le produit ramifié **III.44**, dans un rapport 80:20 et avec un rendement global de 72%. La réaction d'iodo-désilylation du mélange de composés par NIS, à 0 °C et à l'abri de la lumière, suivie de la séparation des isomères obtenus a permis d'isoler le diène **III.41** avec un rendement de 80% et une pureté d'environ 95%.

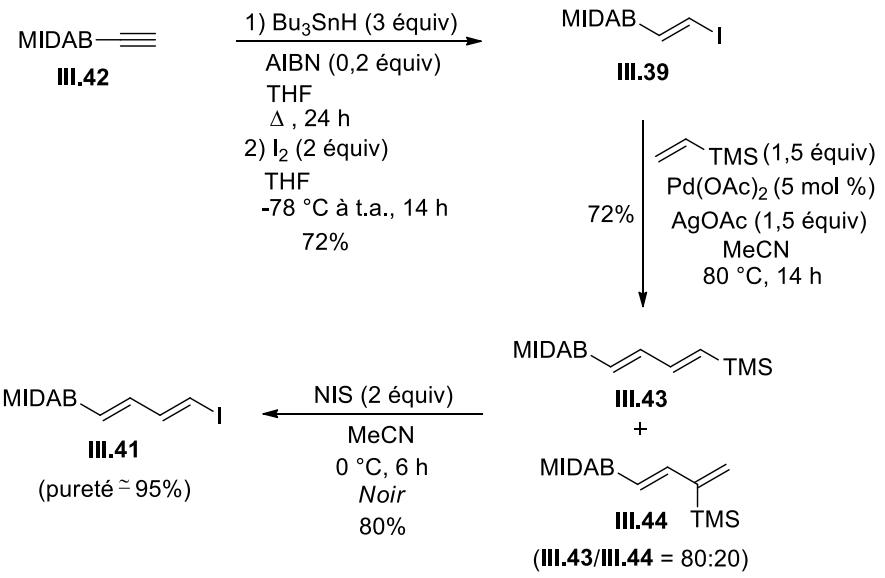
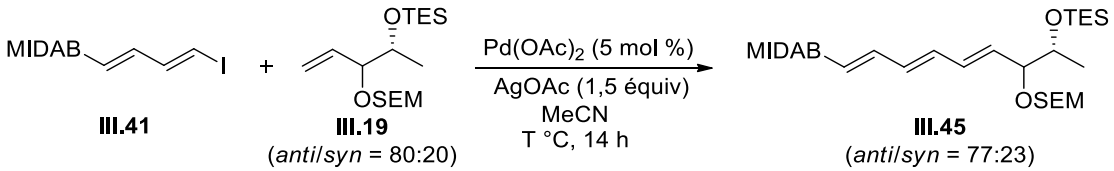


Schéma 165

Le diène iodé **III.41** doit ensuite être engagé dans un couplage de Heck avec un alcool allylique de type **III.R8** pour accéder à un triène fonctionnalisé. Nous avons choisi d'utiliser les alcools allyliques protégés **III.18** et **III.19** synthétisés précédemment sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (rd = 80:20 en faveur du produit *anti*). Nous avons réalisé le couplage de l'iodure **III.41** avec l'alcène **III.19**, dans les conditions mises au point au laboratoire [$Pd(OAc)_2$ (5 mol %), AgOAc (1,5 équiv), MeCN, 80 °C, 14 h][206] et nous avons obtenu le triène **III.45** avec un rendement de 15%, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 77:23 en faveur du produit *anti* (Tableau 12, entrée 1). Ce faible rendement est dû à la formation de produits secondaires, qui n'ont pas été identifiés, mais qui semblent provenir d'une réaction de couplage de **III.41** avec lui-même ou avec le diène issu de la réduction de **III.41**. La diminution de la température ne nous a pas permis d'améliorer de manière significative le rendement en **III.45** (Tableau 12, entrée 2). En revanche, l'utilisation d'un excès d'alcène **III.19** (5 équiv) nous a permis d'obtenir l'alcool triénique **III.45** avec un rendement acceptable de 44% (Tableau 12, entrée 3).



III.41 **III.19** (*anti*/*syn* = 80:20) **III.45** (*anti*/*syn* = 77:23)

Entrée	**III.19**	T °C	Rdt
1	1,5 équiv	80 °C	15 %
2	1,5 équiv	50 °C	16%
3	**5 équiv**	**50 °C**	**44%**

Tableau 12

Dans l'espoir de réduire la quantité du partenaire oléfinique, nous avons étudié le couplage du diène **III.41** avec l'alcool allylique **III.18** moins encombré et donc *a priori* plus réactif. En présence de 1,5 équiv de ce dernier et dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons isolé le triène **III.46** avec un rendement de 46% (Schéma 166). Nous avons ensuite tenté de protéger cet alcool sous la forme d'un éther de triméthylsilyléthoxyméthyle, cependant nous n'avons pas obtenu le produit **III.45**, mais uniquement un composé qui semble correspondre au produit déprotégé **III.47**, qui a été isolé avec un rendement de 39% mais avec une pureté insuffisante pour être caractérisé sans ambiguïté.

Ainsi, même si le couplage de **III.41** avec l'alcool libre **III.18** est plus efficace que celui effectué avec l'alcool protégé **III.19**, le faible rendement de la protection limite l'utilisation du couplage de **III.41** avec **III.18** et c'est le couplage impliquant l'alcool allylique protégé **III.19** qui a été privilégié pour la suite de la synthèse.

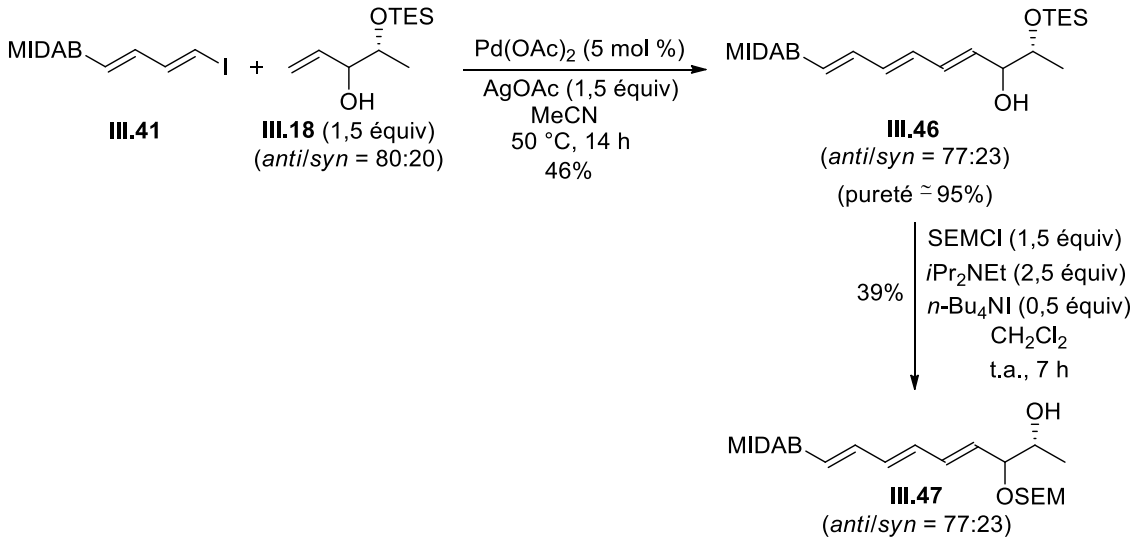


Schéma 166

Après avoir mis au point les conditions du couplage de Heck, nous avons souhaité appliquer ces conditions au composé *anti* **III.18a**. Les conditions de séparation du mélange de **III.18a** et **III.18b** (*anti*/*syn* = 80:20) ont été optimisées et une chromatographie sur gel de silice, utilisant le dichlorométhane comme éluant, nous a permis d'isoler **III.18a** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 167). L'alcool **III.18a** a été protégé quantitativement sous la forme d'éther de SEM et le composé **III.19a** obtenu a été engagé dans un couplage de Heck avec le diène **III.41** dans les conditions optimisées précédemment, pour conduire au triène **III.45a** avec un rendement de 44% et une pureté de 95% environ.

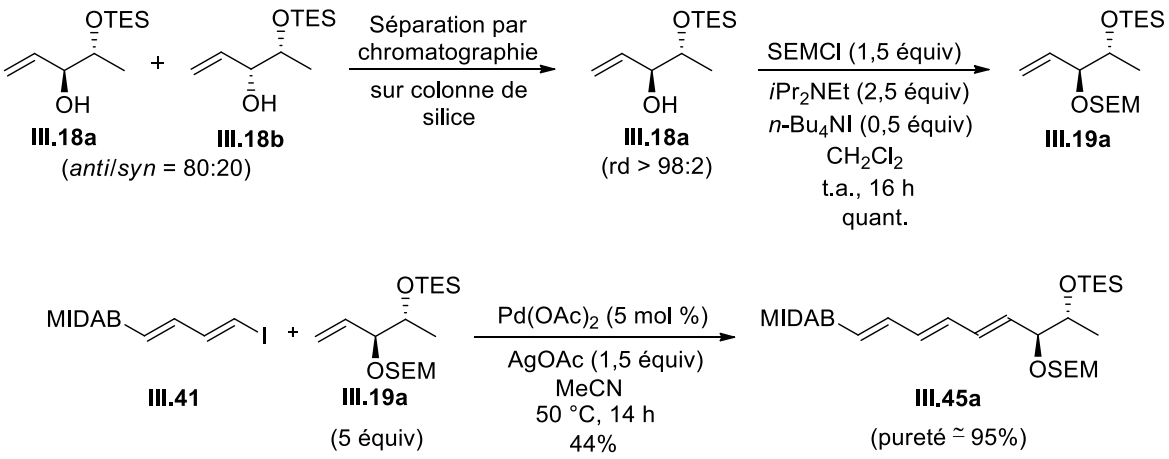


Schéma 167

Pour pouvoir accéder à l'ester pentaénique désiré **III.50**, le composé **III.45a** doit être transformé en dérivé iodé et subir un nouveau couplage de Heck. Le MIDA boronate **III.45a** a donc été hydrolysé en présence de méthanolate de sodium et l'acide boronique correspondant a été engagé dans une réaction d'iodo-déboration en présence de diiode, pour former l'iodure triénique **III.49** (Schéma 168). Cet iodure n'a pas été isolé mais directement engagé dans un couplage de Heck avec l'ester diénique **III.40** (synthétisé grâce à une réaction de Wittig entre l'ylure de phosphonium **III.48** et l'acroléine) dans les conditions de Jeffery,[207] pour conduire au pentaène **III.50** avec un rendement de 57% sur deux étapes.

Pour obtenir l'aldéhyde **III.52** nécessaire pour réaliser le couplage avec le fragment polyol, l'ester **III.50** a été réduit en alcool **III.51**, puis oxydé en aldéhyde **III.52** en présence de MnO_2 avec un rendement global de 38%. Il faut noter que l'alcool **III.51** est relativement instable, et le rendement a été amélioré en réalisant les deux étapes réduction/oxydation sans purification de l'intermédiaire. L'aldéhyde **III.52** a ainsi été isolé avec un rendement global de 54%. Par ailleurs, l'aldéhyde obtenu étant susceptible de se dégrader, il est préférable de l'utiliser rapidement après sa préparation.

[207] Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113–10130.

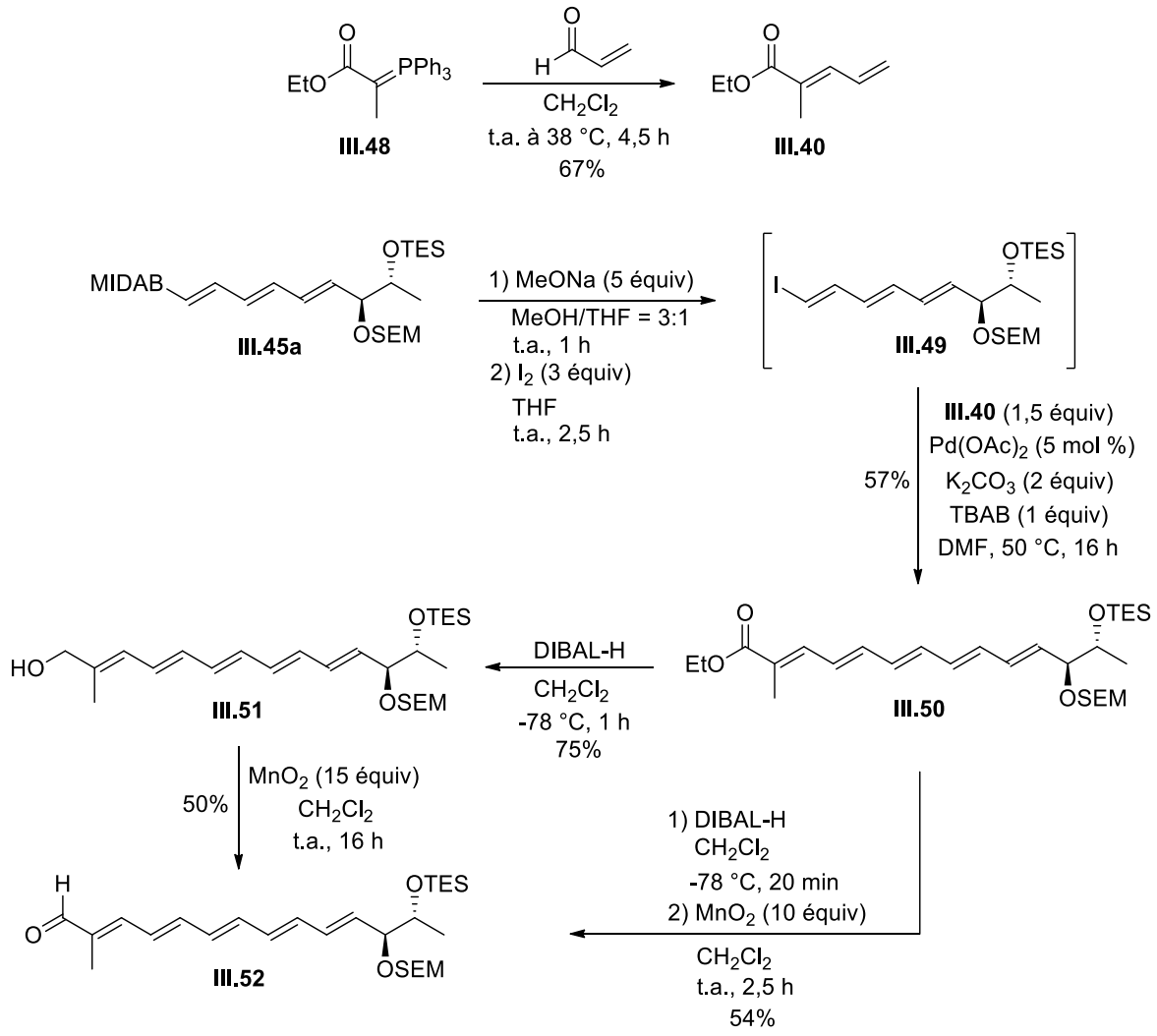


Schéma 168

II.B.2.2.4. Résumé

Cette stratégie de synthèse utilisant des couplages de Heck successifs nous a permis de synthétiser le fragment C15-C28 de la filipine III, **III.52**, en 10 étapes à partir du lactate d'isobutyle **III.4** de configuration (*R*) avec un rendement global de 12% (Schéma 169). Cette stratégie correspond à la stratégie la plus efficace que nous ayons développée, puisque la stratégie métathèse croisée/allylation/élimination avait permis d'obtenir l'ester **III.38** précurseur de l'aldéhyde pentaénique en 13 étapes et avec un rendement global de 11% (*cf* Schéma 160).

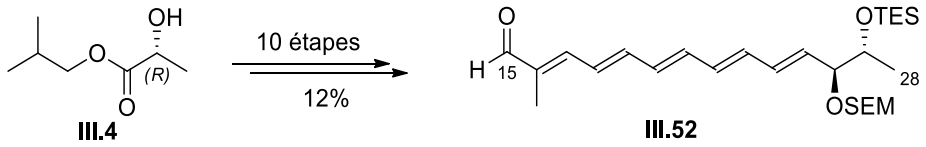


Schéma 169

II.B.3. Synthèse du polyol C1-C14

II.B.3.1. Analyse rétrosynthétique

La synthèse de la cétone **III.R9** (Schéma 153) correspondant au fragment polyol de la filipine III (fragment C1-C14) a ensuite été envisagée. Cette cétone pourrait être obtenue à partir de l'éther benzylique **III.R16** (Schéma 170). Le centre stéréogène en C7 pourrait être contrôlé par réduction diastéréosélective de la β-hydroxycétone **III.R17** et l'hydroxyle en C9 pourrait être introduit grâce à une séquence hémiacétalisation/addition conjuguée d'oxa-Michael appliquée à l'énone **III.R18**. L'hydroxyle en C5 pourrait provenir d'une réaction d'aldolisation diastéréosélective avec un contrôle 1,3-*syn* entre la cétone **III.R19** et l'aldéhyde **III.R20** qui permettrait de construire la liaison C5-C6. La synthèse de la cétone **III.R19** a donc été entreprise.

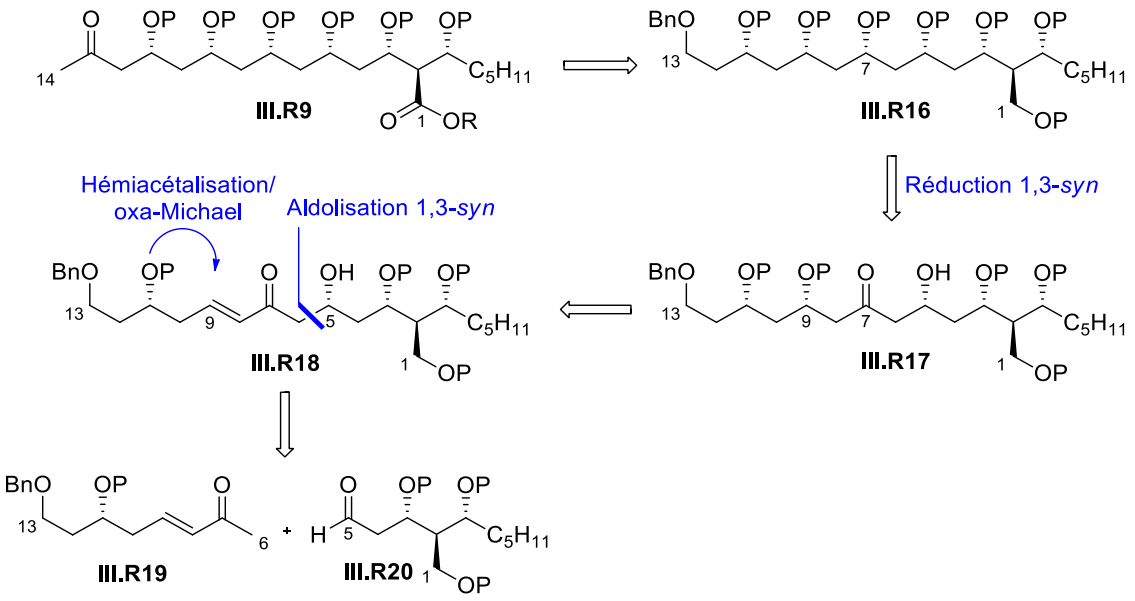


Schéma 170

II.B.3.2. Synthèse de la méthylcétone de type **III.R19** *(fragment C6-C13)*

II.B.3.2.1. Rétrosynthèse

La cétone **III.R19** pourrait être préparée grâce à une métathèse croisée entre un alcool homoallylique de type **III.R21** et la méthylvinylcétone (Schéma 171). Le centre stéréogène en C11 pourrait être contrôlé grâce à une réaction d'allylation énantiosélective du benzyloxypropanal **II.6**, préparé à partir du propanediol en 2 étapes, comme réalisé précédemment (*cf* Schéma 97, page 93).

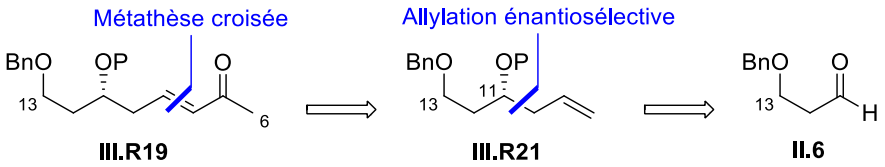


Schéma 171

II.B.3.2.2. Synthèse de la cétone **III.58**

Nous avons choisi de contrôler le centre stéréogène en C11 grâce à une allylation énantiosélective d'aldéhyde en utilisant le complexe de titane de Duthaler [(*S*,*S*)-**Ti**].[47] Lorsque l'aldéhyde **II.6** a été traité par le complexe (*S*,*S*)-**Ti**, l'alcool homoallylique **III.53** a été isolé avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique supérieur à 96% (déterminé par chromatographie en phase fluide supercritique sur colonne chirale),[208] en mélange avec des traces résiduelles de Taddol, qui ont pu être éliminées lors de l'étape suivante. Le mélange a donc été engagé dans une réaction de métathèse croisée avec la méthylvinylcétone en présence du catalyseur de Hoveyda-Grubbs de deuxième génération (**HG-II**), pour conduire à la cétone **III.54** avec un rendement de 96%. L'excès énantiomérique et la configuration (*R*) du centre créé ont été confirmés par analyse des spectres RMN ^{1}H des esters (*S*)- et (*R*)-méthoxyphénylacétiques dérivés de l'alcool **III.54** (voir Annexe 2).

La réaction d'aldolisation ne tolérant pas d'hydroxyle libre, celui présent dans **III.54** a dû être protégé et nous avons choisi d'utiliser un groupement triéthylsilyle. Cependant dans les conditions classiques de protection d'un alcool secondaire (TESCl, imidazole ou TESOTf, 2,6-lutidine), il ne nous a pas été possible d'obtenir l'hydroxycétone protégée désirée à partir de **III.54** ; dans ces conditions, la formation de l'éther d'énol silylé **III.55** ou de la diénone **III.56**, provenant de l'élimination de l'alcool activé, entre en compétition avec la formation de **III.58** (Schéma 172). La protection doit donc être réalisée avant la réaction de métathèse croisée.

[208] Les conditions utilisées sont : colonne AD-H, CO_2 (supercritique)/MeOH = 99:1, 100 bars, 4 mL/min.

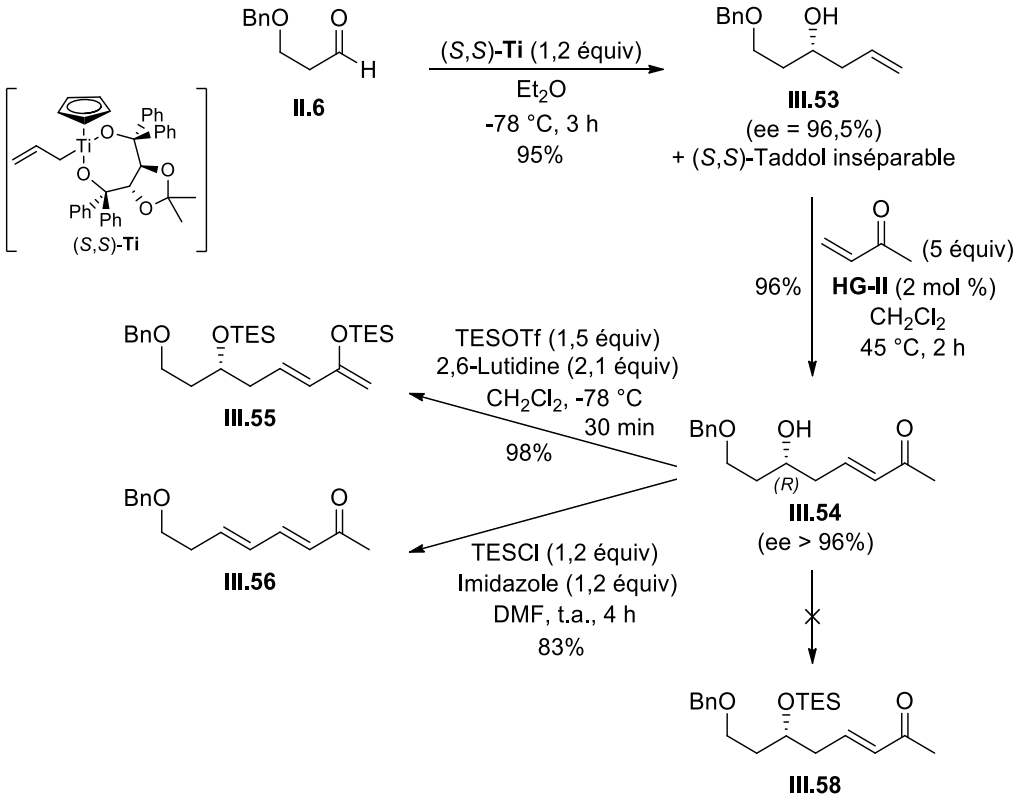


Schéma 172

Si la réaction d'allylation de Duthaler est très efficace et permet de préparer de grandes quantités de **III.53**, elle n'est pas économique en atomes et l'élimination du Taddol résiduel est souvent difficile. Nous avons cherché une alternative à cette allylation énantiosélective et nous avons choisi d'utiliser une allylation énantiosélective catalytique développée par Krische *et al*.[55] L'application des conditions de Krische {$[Ir(COD)Cl]_2$, (*R*)-Cl,MeO-BIPHEP, Cs_2CO_3, acide dinitrobenzoïque, acétate d'allyle} au benzyloxypropanol **II.5** nous a permis d'obtenir l'alcool homoallylique **III.53** de configuration (*R*) avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique de 94% (déterminé par chromatographie en phase fluide supercritique sur colonne chirale),[208] tout en évitant l'étape d'oxydation préliminaire de l'alcool en aldéhyde (Schéma 173). L'alcool **III.53** a ensuite été protégé sous la forme d'un éther de triéthylsilyle (TESOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2) et le composé **III.57** obtenu a été engagé dans une réaction de métathèse croisée avec la méthylvinylcétone pour conduire à l'énone **III.58** avec un rendement global de 98%.

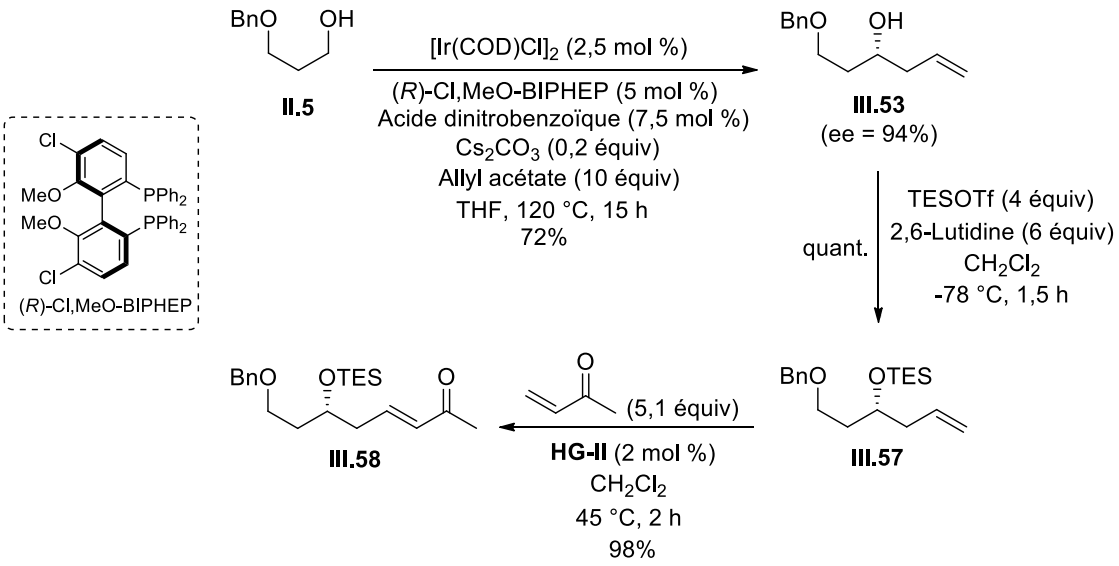


Schéma 173

Nous avons ainsi préparé la cétone **III.58** correspondant au fragment C6-C13 de la filipine III en 4 étapes à partir du propanediol **II.4**, avec un rendement global de 50% (Schéma 174).

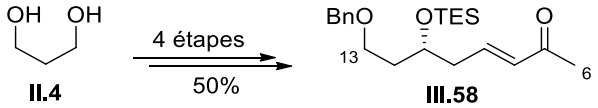


Schéma 174

Afin d'étudier l'influence de la présence ou non de centres stéréogènes sur la méthylcétone utilisée sur la diastéréosélectivité de la réaction d'aldolisation nécessaire à la construction du fragment polyol (*cf* Schéma 170), l'énone **III.58** a été engagée dans une séquence hémiacétalisation/addition de type oxa-Michael, en présence d'acétaldéhyde et d'une quantité catalytique de nitrate de bismuth pentahydraté,[105] ce qui a permis d'accéder au dioxane **III.59** avec un rendement de 95%, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 97:3 en faveur du produit *cis* (Schéma 175). Ces résultats indiquent donc qu'il n'est pas nécessaire de cliver le groupement triéthylsilyle avant d'effectuer cette réaction.

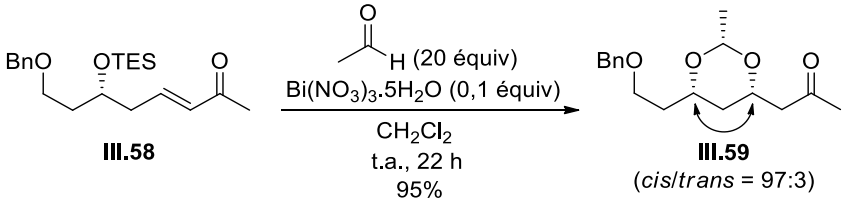


Schéma 175

II.B.3.3. Synthèse de l'aldéhyde de type **III.R20** *(fragment C1-C5)*

II.B.3.3.1. Rétrosynthèse

La préparation de l'aldéhyde **III.R20** a été envisagée par coupure oxydante de la double liaison terminale de l'alcool homoallylique **III.R22**. Celui-ci pourrait être obtenu grâce à une réaction d'allylation diastéréosélective de l'aldéhyde issu de l'alcène **III.R23**, lui-même préparé à partir de l'hexanal **III.60** grâce à une réaction d'aldolisation asymétrique d'Evans *et al*. (Schéma 176).

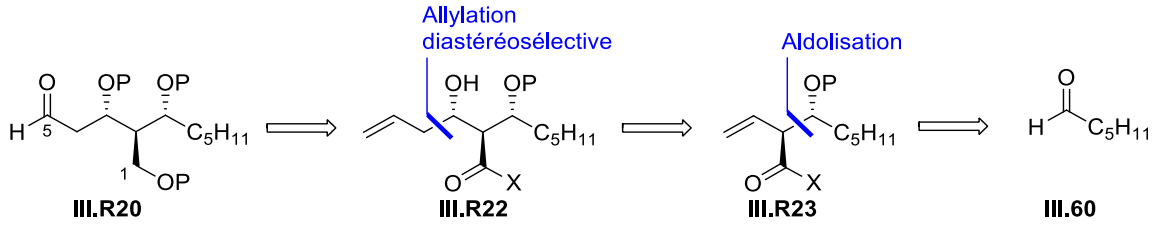


Schéma 176

II.B.3.3.2. Synthèse de l'aldéhyde **III.71**

II.B.3.3.2.1. A partir de l'oxazolidinone **III.61**

La synthèse de l'aldéhyde **III.71** est basée sur une réaction d'aldolisation asymétrique dirigée par une oxazolidinone optiquement active, développée par l'équipe d'Evans.[209]

Le carbamate cyclique énantio-enrichi **III.61** (qui sera noté X_cH par la suite) a été acylé par le chlorure d'acide **III.62**,[210] pour produire le composé **III.63** avec un rendement de 87% (Schéma 177). Celui-ci a été engagé dans une réaction d'aldolisation d'Evans impliquant l'hexanal **III.60**, en présence de triflate de dibutylbore,[209] qui après traitement oxydant a permis d'isoler l'aldol **III.64** avec un rendement de 90%, sous la forme d'un seul diastéréoisomère visible par examen du spectre RMN ^{1}H, dont le groupement hydroxyle a été protégé sous la forme d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2) pour conduire à **III.65**.

L'ozonolyse de l'alcène **III.65** a permis d'obtenir l'aldéhyde **III.66**, qui n'a pas été isolé mais directement engagé dans une réaction d'allylation diastéréosélective utilisant du chlorure d'allylmagnésium et $ZnCl_2$,[211] et l'alcool homoallylique **III.67** a été isolé avec un rendement

[209] Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Bartroli, J.; Dow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4957–4960.
[210] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261–4263.
[211] Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4961–4964.

de 81% sur les deux étapes, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 97:3, le composé majoritaire devant correspondre au produit 1,3-*syn* d'après les travaux d'Evans *et al*.

La stéréochimie relative des groupements hydroxyles de **III.67** a été confirmée par coupure du groupement TBS (HF, CH_3CN) puis formation de l'acétonide **III.69** (2,2-diméthoxypropane, PPTS, acétone) (87% sur deux étapes). L'analyse du spectre de RMN ^{13}C de **III.69** nous a permis de confirmer la stéréochimie *syn* des groupements hydroxyles présents dans le diastéréoisomère majoritaire de **III.67** (δ = 19.7 et 29.9 ppm pour les signaux des méthyles et δ = 98.8 ppm pour le carbone cétalique).[144]

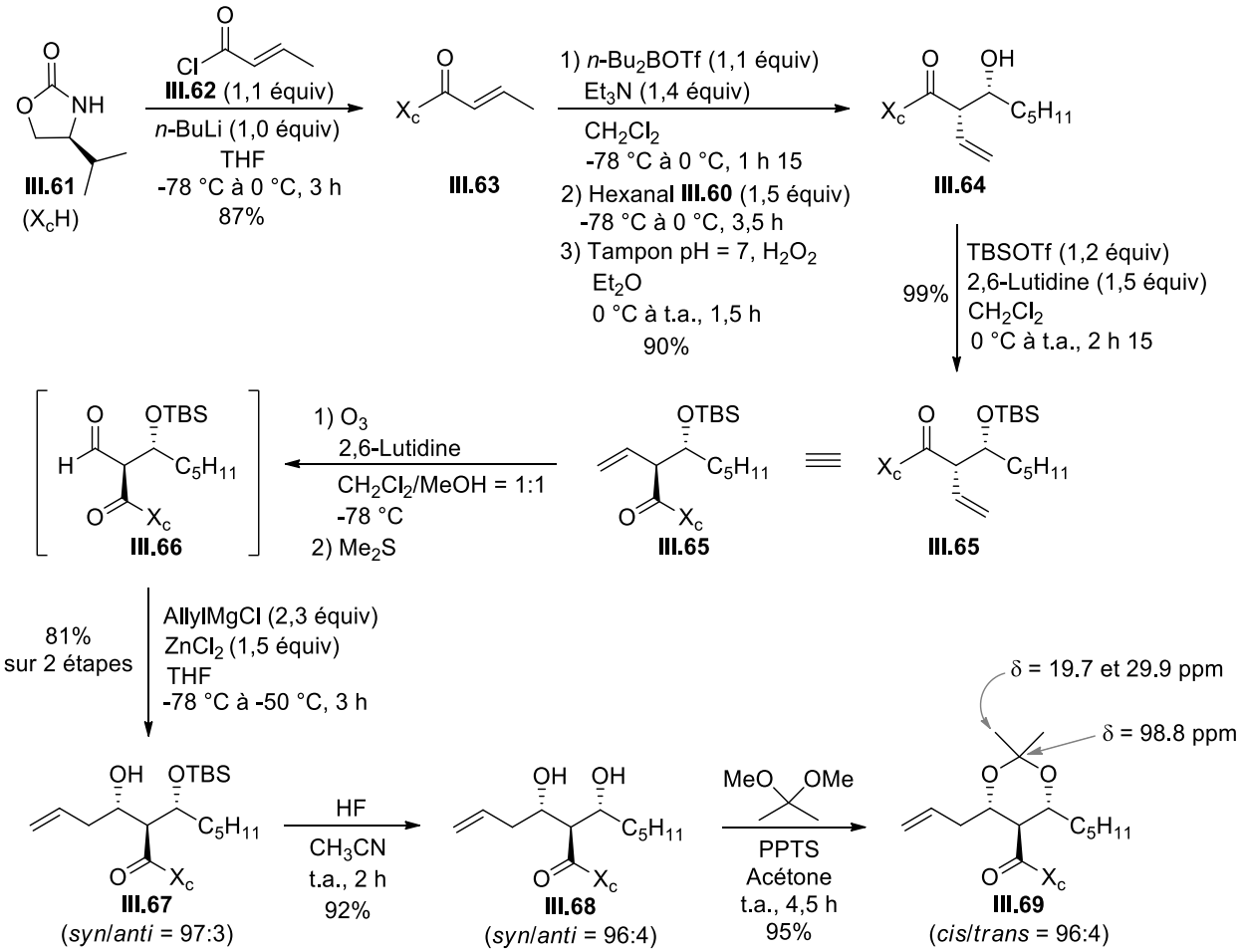


Schéma 177

Afin d'accéder à l'aldéhyde **III.71** (fragment C1-C5, Schéma 178), l'alcool **III.67** a été protégé sous la forme d'un éther de *tert*-butyldiphénylsilyle, et le choix de ce groupement protecteur devrait nous permettre d'obtenir un bon contrôle 1,3-*syn* lors de la construction de l'énone de type **III.R18** (Schéma 170, page 148) grâce à une réaction d'aldolisation.[65] Il faut

noter que dans les conditions de protection classiques (TBDPSCl, Imidazole, CH_2Cl_2) aucune évolution du produit de départ **III.67** n'a été observée et il a été nécessaire d'utiliser du TBDPSOTf en présence de 2,6-lutidine pour pouvoir accéder au produit **III.70** (Schéma 178). Ce dernier a été engagé dans une réaction d'ozonolyse pour conduire à l'aldéhyde désiré **III.71**, avec un rendement de 82% calculé à partir de **III.67**.

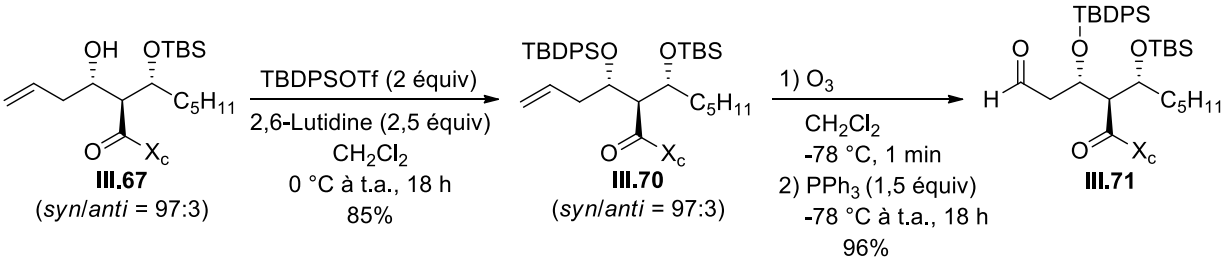


Schéma 178

II.B.3.3.2.2. Etude des conditions de coupure de la copule chirale

Comme la copule chirale présente dans **III.71** doit être coupée dans la suite de la synthèse, nous avons mené des études sur les composés **III.67** et **III.70** afin de trouver les meilleures conditions pour réaliser cette coupure.

Nous avons envisagé de traiter le composé **III.70** par du méthanolate de lithium pour former l'ester correspondant.[212] Cependant, nous n'avons pas obtenu le composé désiré mais uniquement le produit de coupure endocyclique de la copule **III.72**, avec un rendement de 90% (Schéma 179). Ce type de réaction est souvent observé lorsque le carbonyle exocyclique à la copule est trop encombré, l'attaque d'un nucléophile sur le carbonyle endocyclique devenant alors plus favorable.

L'application de ces conditions (MeOLi/MeOH) à l'alcool **III.67**, pourtant moins encombré, n'a pas donné de meilleurs résultats, puisque l'ester désiré **III.74** n'a été isolé qu'avec un faible rendement de 10%, accompagné de 76% du produit **III.73** correspondant au produit d'ouverture endocyclique de la copule chirale (Schéma 179). Nous avons également traité l'alcool **III.67** par EtSLi dans l'espoir de former le thioester correspondant[213] mais, dans ces conditions, seule la dégradation du composé de départ a été observée.

[212] Davies, S. G.; Elend, D. L.; Jones, S.; Roberts, P. M.; Savory, E. D.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7837–7851.
[213] König, C. M.; Gebhardt, B.; Schleth, C.; Dauber, M.; Koert, U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2728–2731.

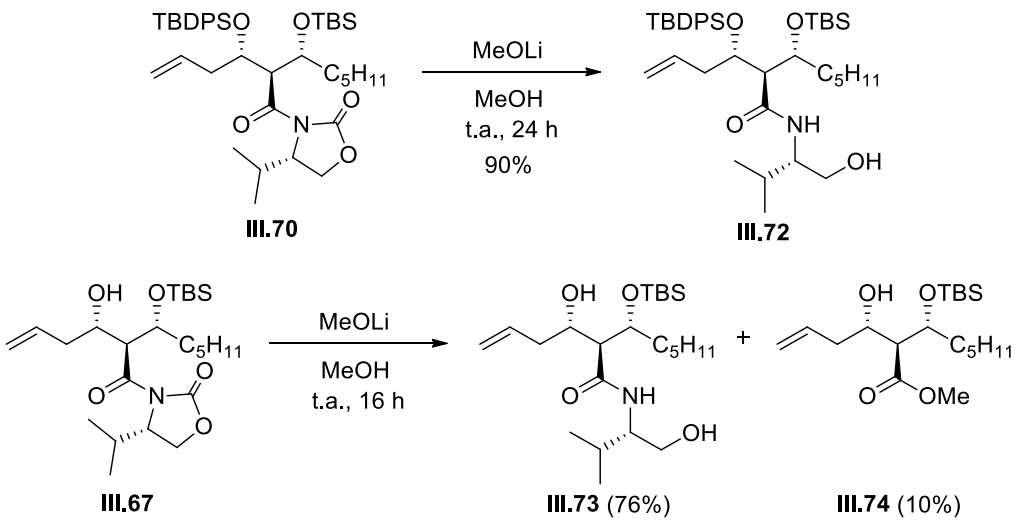


Schéma 179

La transformation du composé **III.67** en acide correspondant, par hydrolyse de la copule en présence de LiOOH, a ensuite été examinée.[214] De même que précédemment, le produit désiré n'a pas été obtenu, mais nous avons observé la formation du produit d'ouverture endocyclique **III.73**, en mélange avec d'autres composés non identifiés, ainsi que la formation très majoritaire du produit d'élimination **III.75** (51%) (Schéma 180).

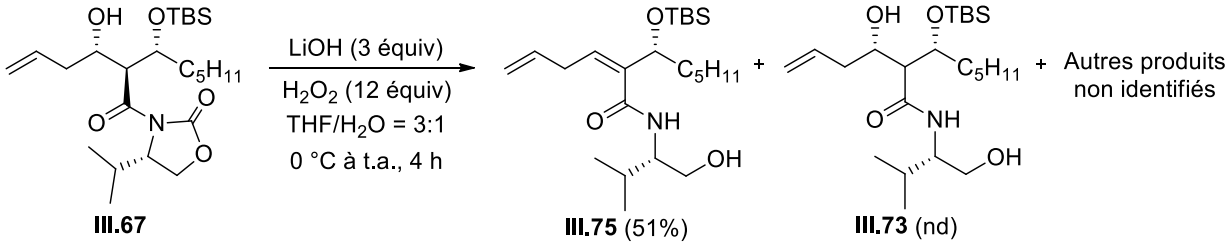


Schéma 180

Nous avons ensuite tenté d'éliminer la copule par réduction de l'oxazolidinone *N*-acylée **III.70** à l'aide de $LiBH_4$, espérant favoriser l'attaque de l'hydrure en position exocyclique.[215] Là encore, nous avons obtenu majoritairement le produit de réduction endocyclique de la copule, le composé **III.72**, isolé avec un rendement de 58%, et l'alcool désiré **III.76** n'a été isolé qu'avec un rendement de 15% (Schéma 181).

[214] Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.
[215] Fleming, K. N.; Taylor, R. E. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2004**, *43*, 1728–1730.

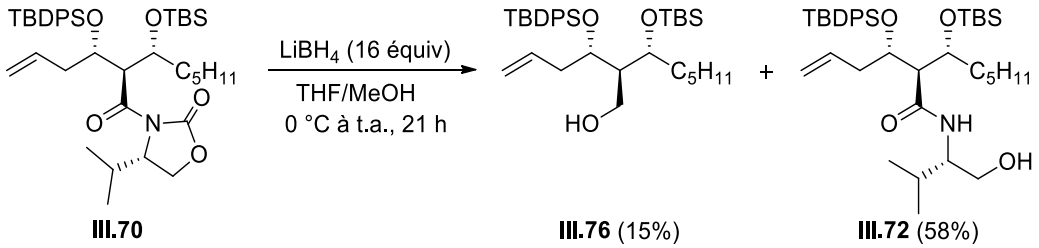


Schéma 181

Il a été rapporté que la réaction de trans-amination d'une oxazolidinone par le chlorhydrate de l'amine de Weinreb en présence de triméthylaluminium pouvait se révéler efficace pour couper cette copule.[216] Nous avons donc traité **III.67** par le chlorhydrate de l'amine de Weinreb en présence de $AlMe_3$ dans le THF. Lorsque la réaction a été réalisée à température ambiante, aucune évolution n'a été observée (Schéma 182). Lorsque le milieu réactionnel a été chauffé à 40 °C, une épimérisation partielle du centre en C2 a été observée et le produit de rétroaldolisation **III.79** a été obtenu. Un résultat similaire a été obtenu lorsque la réaction a été conduite à température ambiante dans le dichlorométhane.

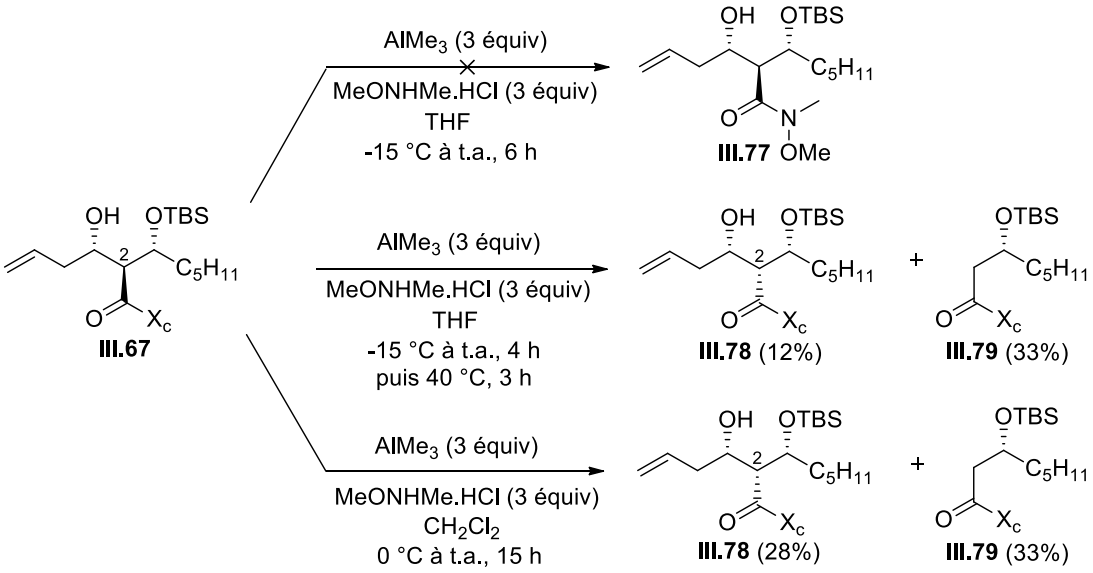


Schéma 182

En se basant sur les travaux publiés par Evans *et al.*,[209,211] le chlorhydrate de la méthoxyamine a été utilisé à la place de l'amine de Weinreb. Dans ce cas, la trans-amination du composé **III.67**, réalisée à 0 °C en présence de $AlMe_3$, nous a permis d'obtenir l'amide **III.80** avec un rendement de 49% (Schéma 183). Cependant, la conversion de **III.67** en produit

[216] Bonazzi, S.; Güttinger, S.; Zemp, I.; Kutay, U.; Gademann, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8707–8710.

III.80 reste incomplète, et l'épimérisation facile des centres stéréogènes, observée au cours de la coupure de la copule, fait que le composé **III.80** est inutilisable pour la suite de la synthèse.

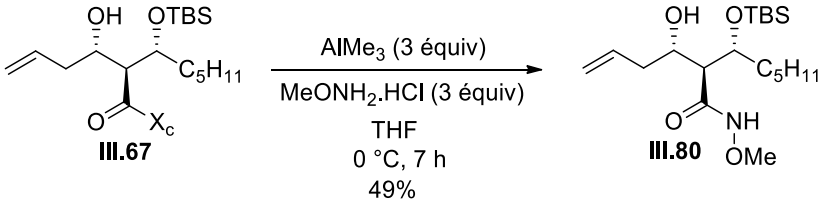


Schéma 183

Ainsi, malgré toutes les conditions testées, nous n'avons pas réussi à retirer la copule chirale de manière efficace, et la coupure endocyclique de la liaison N-CO de la copule semble être privilégiée dans la plupart des cas, probablement à cause de l'encombrement stérique autour du carbonyle exocyclique.

II.B.3.3.2.3. A partir d'une oxazolidinone chirale disubstituée

Pour pouvoir limiter les réactions parasites de coupure endocyclique de la copule, une copule chirale disubstituée, plus encombrée, peut être un bon substitut à l'oxazolidinone d'Evans. Dans cette optique, la (*S*)-4-isopropyl-5,5-diméthyloxazolidin-2-one **III.81** (qui sera notée sous la forme abrégée X_QH par la suite), préparée à partir de la L-valine commerciale,[217] a été utilisée.

- Préparation de l'alcène **III.87**

La séquence développée précédemment avec l'oxazolidinone **III.61** a été appliquée à l'oxazolidinone **III.81** et l'alcool correspondant **III.86** a été obtenu en 5 étapes sous la forme d'un seul diastéréoisomère visible par examen du spectre de RMN ^1H, avec un rendement global de 59% (Schéma 184).[218] L'alcool **III.86** a ensuite été protégé sous la forme d'un éther de *tert*-butyldiphénylsilyle **III.87** avec un rendement de 80%.

[217] Mabe, P. J.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 516–519 ; *cf* partie expérimentale.

[218] La configuration (*R*) du centre créé en C3' a été confirmée par formation des mandélates (*R*) et (*S*) de l'alcool **III.83** (voir Annexe 2) et la stéréochimie relative *syn* entre les deux groupements hydroxyle de l'alcool **III.86** a été confirmée de la même manière que précédemment, par déprotection du groupement TBS puis formation de l'acétonide correspondant.

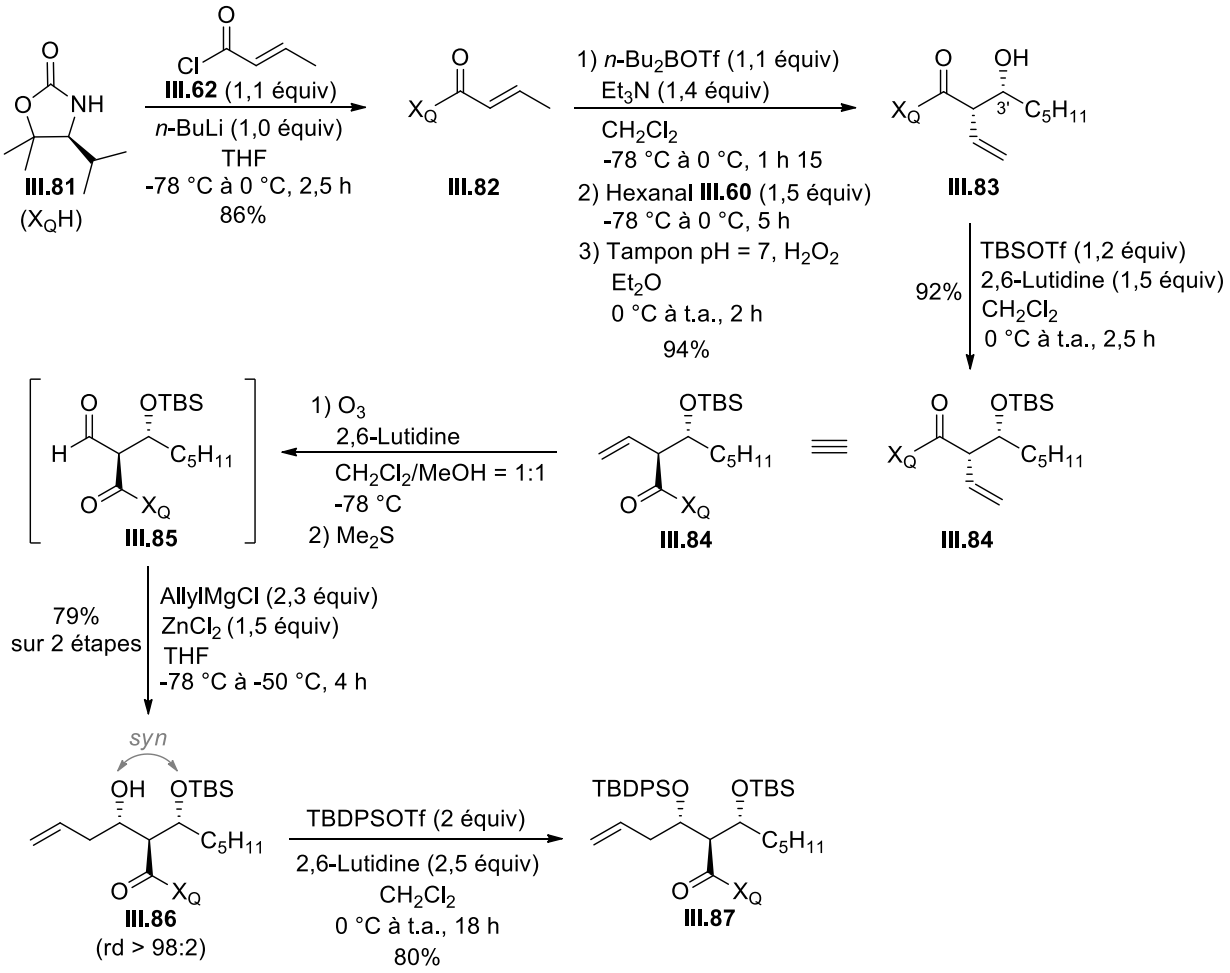


Schéma 184

- <u>Tentatives de coupure de la copule</u>

Les conditions utilisées précédemment pour couper l'oxazolidinone ont été appliquées aux composés **III.86** et **III.87**. Le traitement de l'oxazolidinone **III.86** par MeOLi a conduit à l'ester désiré **III.74** sous la forme d'un mélange d'épimères en position C2, avec un faible rendement de 33%, ainsi qu'au produit **III.88** correspondant au produit de coupure de la liaison N-CO endocyclique et au produit d'élimination **III.89** (**III.88**/**III.89** = 62:38, 43%) (Schéma 185).

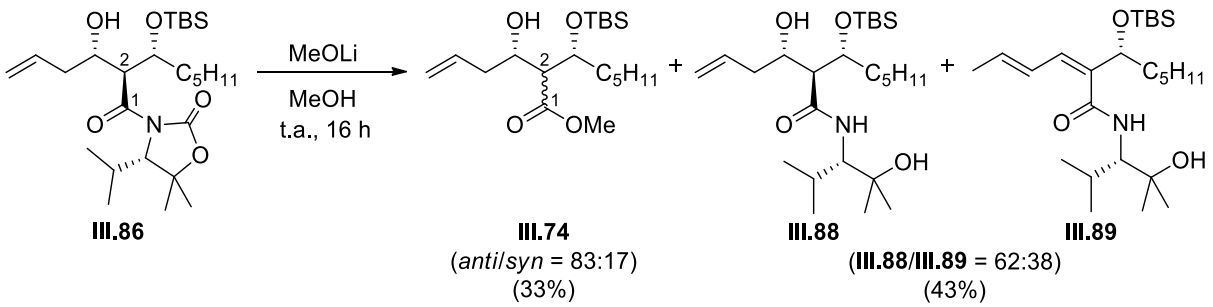
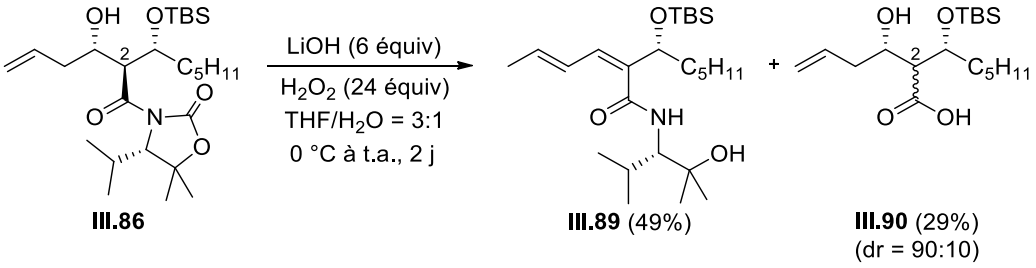


Schéma 185

Comme précédemment, l'utilisation de LiOOH a conduit majoritairement au produit d'ouverture endocyclique de l'oxazolidinone, avec l'élimination de l'alcool et la migration de la double liaison, pour donner le diène **III.89**, et également à l'acide désiré **III.90** avec un faible rendement de 29% et sous la forme d'un mélange d'épimères en position C2 (dr = 90:10) (Schéma 186).



III.86 **III.89** (49%) **III.90** (29%) (dr = 90:10)

Schéma 186

Ces résultats encourageants nous ont conduits à tester la réduction du composé **III.87** par $LiBH_4$, conditions qui nous avaient permis précédemment d'obtenir l'alcool **III.76** même si celui-ci avait été isolé avec un faible rendement. Avec $LiBH_4$, le composé **III.87** s'est révélé être peu réactif et aucune évolution n'a été observée, même au bout de 21 h (Schéma 187). En revanche, la réduction par un hydrure plus réactif, tel que $LiAlH_4$,[219] dans le toluène à 0 °C, a permis de couper la copule mais également le groupement TBDPS[220] porté par l'hydroxyle en C3 et seul le diol **III.91** a été isolé avec un rendement de 55%.

Nous avons alors appliqué ces conditions au composé **III.86** dont l'hydroxyle en C3 n'est pas protégé. Si le diol désiré **III.91** a été obtenu avec un rendement de 53%, nous avons également isolé le triol **III.92** résultant de la coupure du groupement TBS porté par l'hydroxyle en C3' (Schéma 187). La réduction du nombre d'équivalents de $LiAlH_4$ ou de la température ne nous ont pas permis d'éviter la formation du diol **III.92**.

[219] Evans, D. A.; Bartroli, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 807–810.
[220] De Vries, E. F. J.; Brussee, J.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7133–7137.

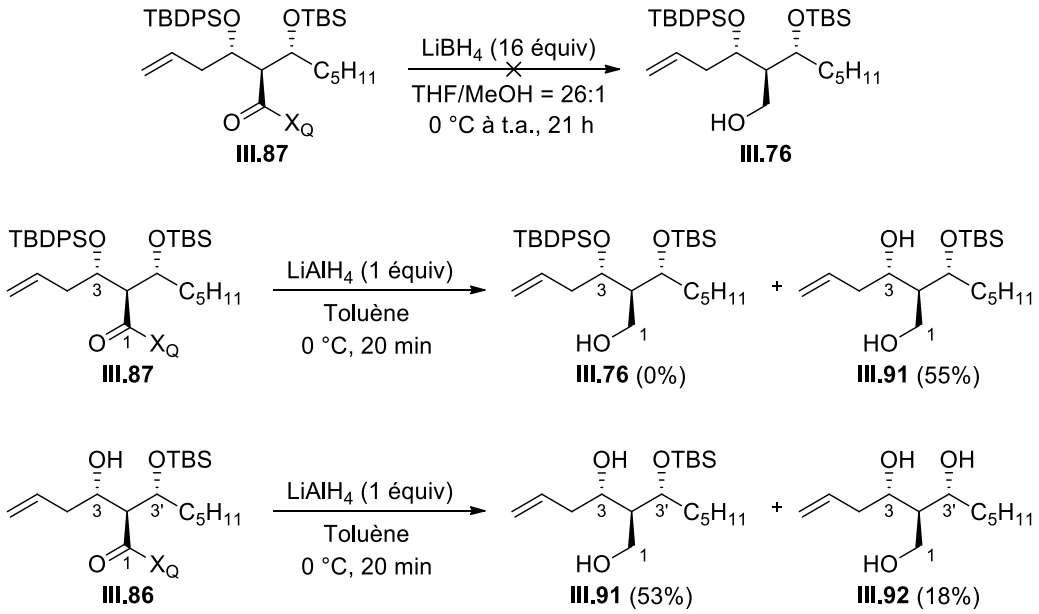


Schéma 187

L'utilisation d'une copule portant un groupement diméthyle nous a donc permis de limiter les réactions d'ouverture endocyclique de l'oxazolidinone, et celle-ci peut être coupée grâce à l'utilisation de $LiAlH_4$. Cependant, la coupure du groupement TBS se produit dans ces conditions réductrices pour mener à un triol, si bien que la réduction par $LiAlH_4$ n'est pas assez sélective pour pouvoir être utilisée dans le cadre de la synthèse du fragment polyol de la filipine III. Nous avons donc décidé de changer la nature du groupement protecteur de l'hydroxyle en C3'.

- Synthèse de l'aldéhyde **III.99** (de type **III.R20**, Schéma 170)

Nous avons choisi de remplacer le groupement TBS par un groupement méthoxyméthyle (MOM), stable dans les conditions basiques utilisées. L'alcool **III.83** a été traité par du MOMCl (*i*Pr_2NEt, CH_2Cl_2) et le composé obtenu **III.93** a été engagé dans la séquence ozonolyse/allylation diastéréosélective (AllylMgBr, $ZnCl_2$, THF) utilisée précédemment, pour conduire à l'alcool **III.95** qui a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère et avec un rendement de 73% (Schéma 188). La stéréochimie relative 1,3-*syn* des groupements hydroxyles a été confirmée par coupure du groupement MOM et analyse du spectre de RMN ^{13}C de l'acétonide **III.97** correspondant (δ = 19.7 et 29.9 ppm pour les signaux des méthyles de l'acétonide et δ = 98.8 ppm pour le carbone quaternaire cétalique).

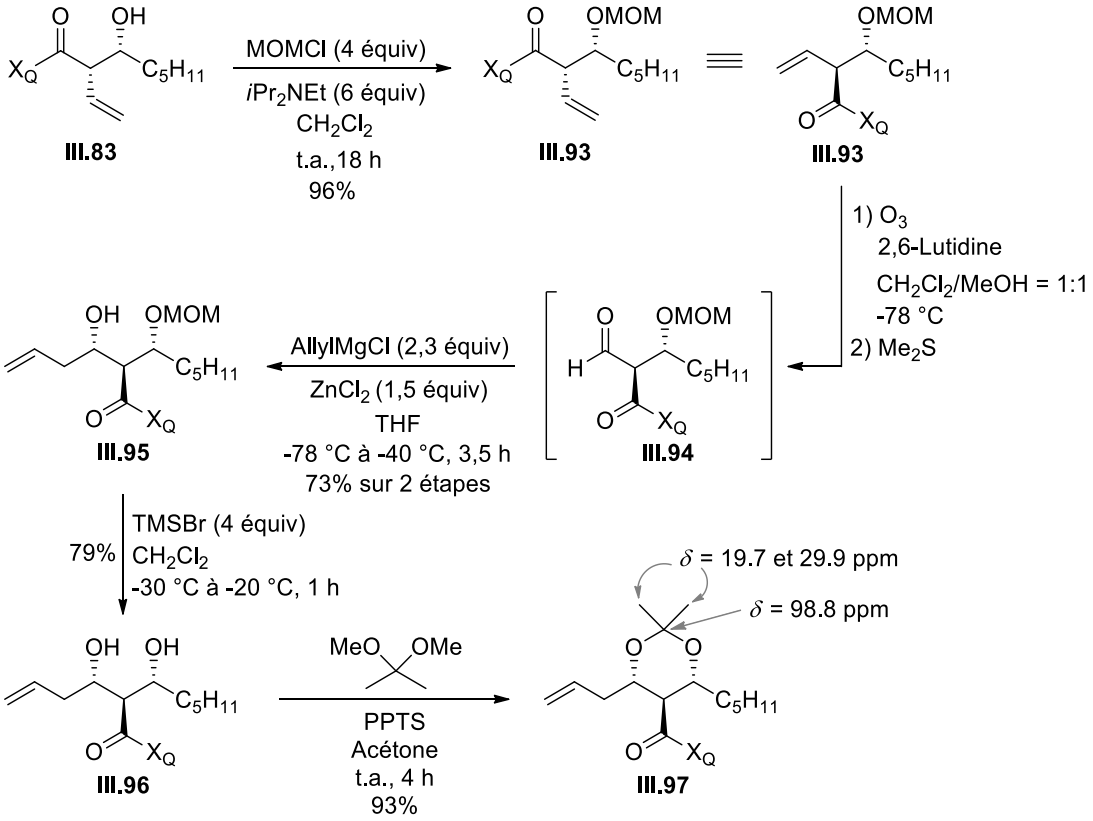


Schéma 188

L'alcool **III.95** a été utilisé pour préparer deux aldéhydes **III.99** et **III.102**, qui pourront être impliqués dans la réaction d'aldolisation avec une méthylcétone de type **III.R19**. L'alcool **III.95** a été protégé sous la forme d'un éther de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2) et le composé **III.98** obtenu a été engagé dans une réaction d'ozonolyse pour former l'aldéhyde **III.99** avec un rendement global de 78% (Schéma 189).

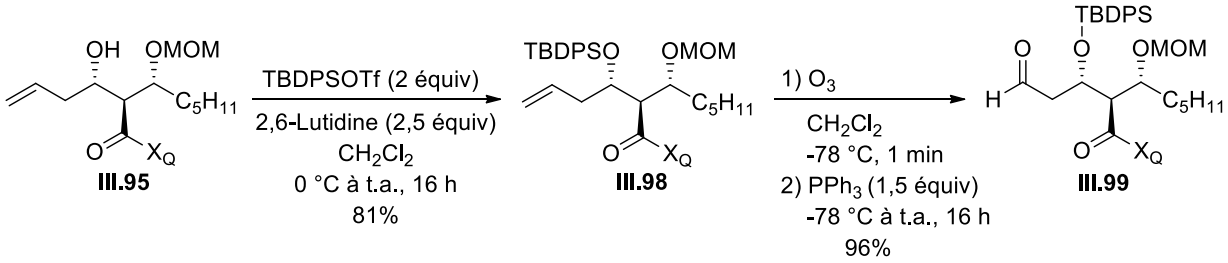


Schéma 189

La copule de **III.95** été réduite par $LiAlH_4$ et le diol **III.100** a été isolé avec un rendement de 67% sous la forme d'un mélange inséparable avec l'oxazolidinone **III.81**. Ce mélange a été traité par du TBDPSOTf en présence de 2,6-lutidine pour conduire au composé diprotégé **III.101** avec un rendement de 74% (Schéma 190).

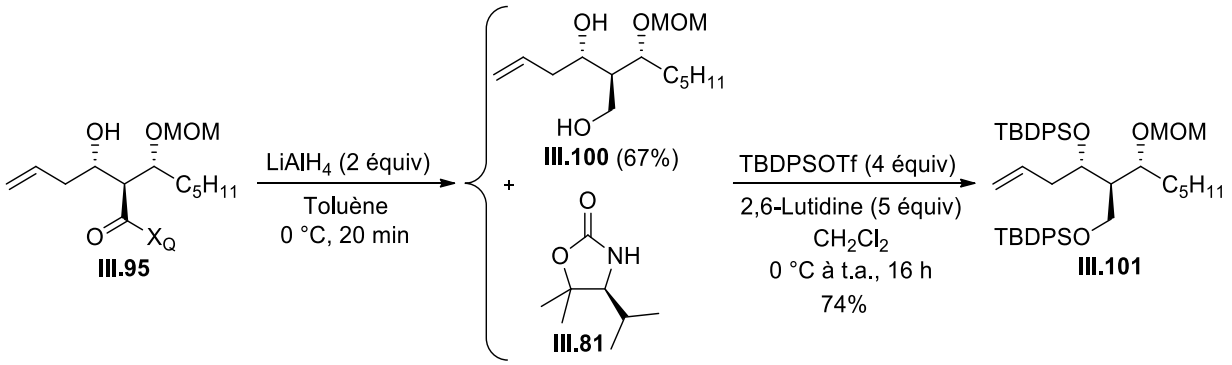


Schéma 190

Le rendement global de **III.101** a pu être amélioré en réalisant les deux étapes sans purification du diol intermédiaire, et le diol protégé **III.101** a été isolé avec un rendement de 63%. L'ozonolyse de la double liaison terminale nous a permis d'obtenir l'aldéhyde **III.102** correspondant au fragment C1-C5 de la filipine III, avec un rendement de 95% (Schéma 191).

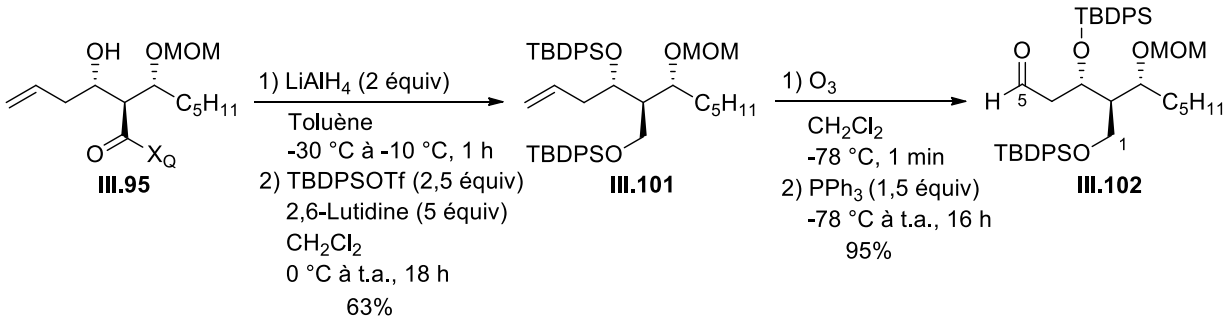


Schéma 191

Nous avions donc à notre disposition deux aldéhydes de type **III.R20**, l'aldéhyde **III.99** et l'aldéhyde **III.102**, correspondant chacun au fragment C1-C5 de la filipine III, préparés respectivement en 6 et 7 étapes à partir de l'hexanal et avec des rendements globaux respectifs de 50% et 39% (Schéma 192).

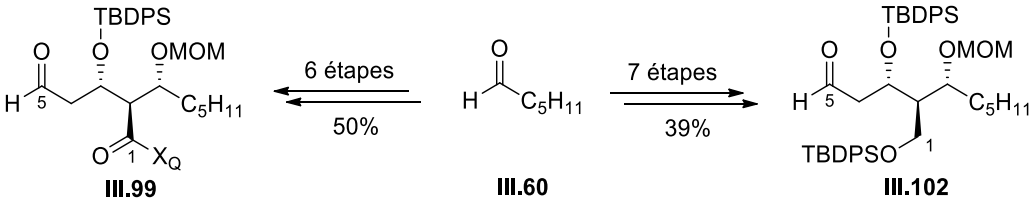


Schéma 192

Disposant également des cétones méthylées **III.58** et **III.59** (cétones de type **III.R19**), nous étions en mesure d'étudier la réaction d'aldolisation avec un contrôle 1,3-*syn*, dirigée par

le groupement hydroxylé en C3, envisagée pour construire le fragment polyol C1-C13 (Schéma 193).

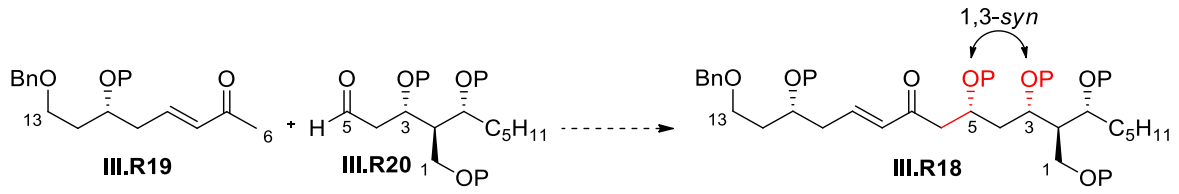


Schéma 193

II.B.3.4. Construction du fragment polyol C1-C14

II.B.3.4.1. Etude de la réaction d'aldolisation

Pour coupler les méthylcétones **III.58** et **III.59** avec les aldéhydes **III.99** et **III.102**, et accéder au fragment C1-C13 de la filipine III, nous avons fait appel à une réaction d'aldolisation de type Paterson diastéréosélective, *i.e.* impliquant la formation de l'énolate de bore de la méthylcétone en présence de Cy_2BCl et de Et_3N, suivie de la réaction avec le partenaire aldéhydique.

Dans le cas d'une réaction d'aldolisation mettant en jeu une cétone et un aldéhyde tous deux β-alcoxylés, deux types de contrôle peuvent influencer la diastéréosélectivité : la réaction entre l'énolate de bore d'une méthylcétone de type **III.B75**, possédant un substituant alcoxy complexant en β, et un aldéhyde conduit à une induction de type 1,5-*anti* et le centre stéréogène en C5 est contrôlé par le substituant en C1 de la méthylcétone (Schéma 194, éq 1)[58] alors que l'addition de l'énolate de bore d'une méthylcétone sur un β-alcoxyaldéhyde de type **III.B79** portant un groupement silylé tel qu'un groupement TBDPS, conduit majoritairement à un contrôle de type 1,3-*syn* (Schéma 194, éq 2) ; dans ce cas, le centre stéréogène en C3 est contrôlé par le substituant présent en C5.[64,65]

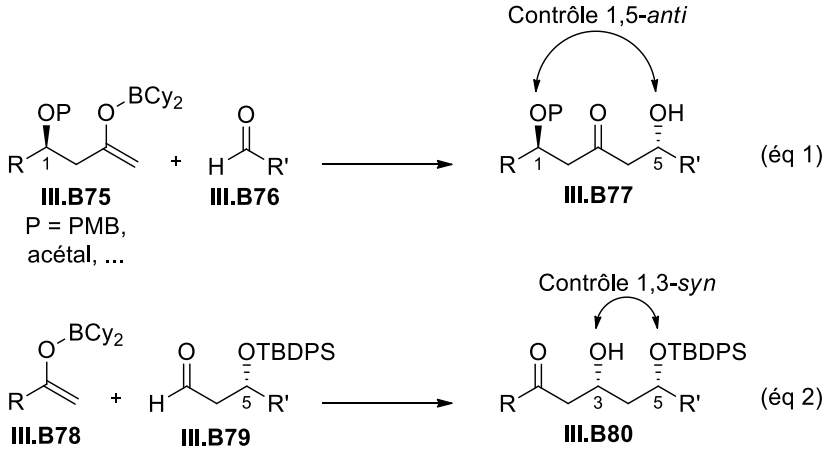


Schéma 194

Pour obtenir le bon diastéréoisomère, correspondant au fragment polyol de la filipine III, nous devons effectuer une réaction d'aldolisation entre **III.R19** et **III.R20** (Schéma 193) permettant d'avoir un contrôle 1,3-*syn*. D'après les données de la bibliographie, pour obtenir la diastéréosélectivité souhaitée, il serait judicieux d'utiliser la cétone **III.58** (qui ne possède pas de substituant en β du carbonyle), sachant que les aldéhydes **III.99** et **III.102** possèdent tous les deux un groupement OTBDPS en β de l'aldéhyde. La condensation aldolique entre ces composés devrait permettre d'obtenir le produit 1,3-*syn* désiré (Schéma 195, éq 1). L'utilisation de la cétone **III.59**, possédant un hydroxyle en position β protégé sous forme d'acétal, devrait quant à elle conduire majoritairement aux épimères en C5 des produits souhaités, en raison d'un contrôle 1,5-*anti* (Schéma 195, éq 2).

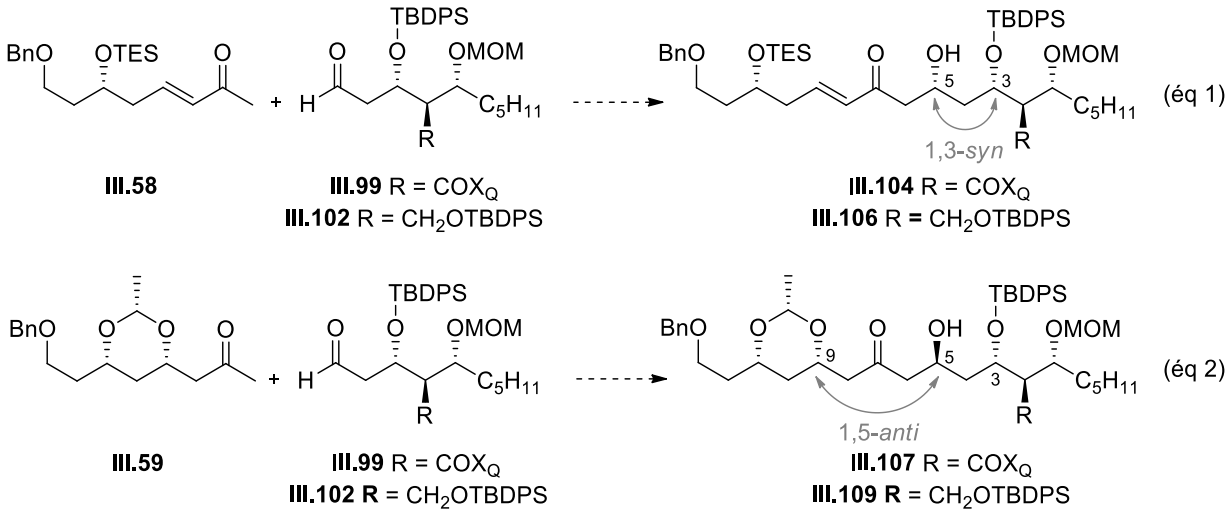


Schéma 195

Les réactions d'aldolisation entre les cétones **III.58** et **III.59** et les β-alcoxyaldéhydes **III.99** et **III.102** ont donc été étudiées et les résultats sont regroupés dans le Tableau 13.

Nous avons d'abord étudié la réaction entre la méthylcétone **III.58** et les aldéhydes **III.99** et **III.102** préparés précédemment, afin d'obtenir des β-hydroxycétones dont les hydroxyles en C3 et C5 sont *syn*. Ces réactions devraient nous permettre de déterminer si la présence ou non de la copule chirale sur le partenaire aldéhydique peut influencer la diastéréosélectivité de l'aldolisation, et d'identifier les substrats permettant d'obtenir un bon contrôle 1,3-*syn*.

La réaction d'aldolisation entre la cétone **III.58** et l'aldéhyde **III.99**, portant la copule chirale, dans les conditions de Paterson, a conduit aux produits d'aldolisation diastéréoisomères **III.103** et **III.104**, qui ont été isolés en mélange, avec un rendement de 63% et un rapport

diastéréoisomérique de 65:35 en faveur du composé *anti* non désiré, contrairement à ce qui était attendu (Tableau 13, entrée 1). Signalons que les deux composés **III.103** et **III.104** sont séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Lorsque la réaction d'aldolisation impliquant la méthylcétone **III.58** a été réalisée avec l'aldéhyde **III.102**, les composés **III.105** et **III.106** ont été isolés avec un rendement de 50%, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 40:60 cette fois-ci en faveur du produit d'aldolisation 1,3-*syn* désiré (Tableau 13, entrée 2). Il faut noter que la conversion est incomplète et que 35% de l'aldéhyde engagé ont pu être récupérés.

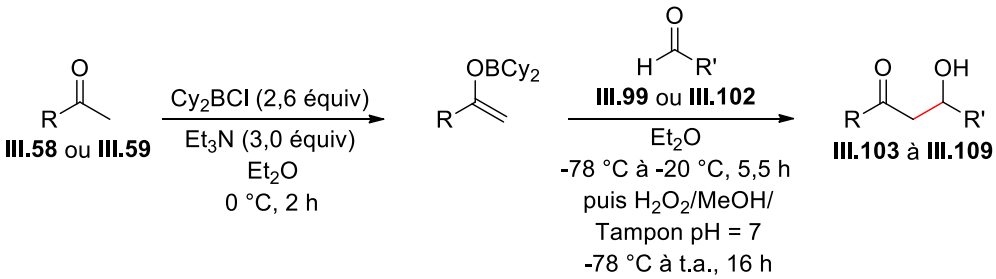
Les résultats de ces deux expériences suggèrent donc que la présence de la copule chirale sur le partenaire aldéhydique influence la diastéréosélectivité de l'aldolisation, et qu'elle semble favoriser la formation du produit *anti*.

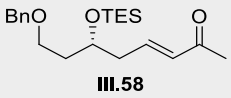
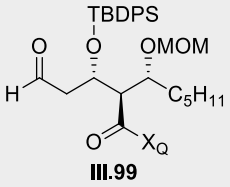
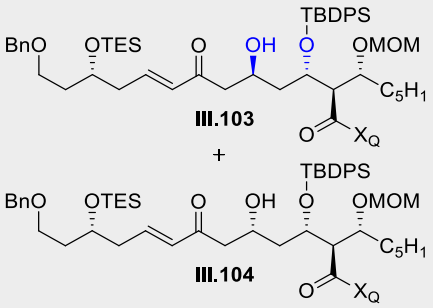
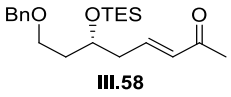
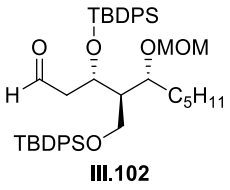
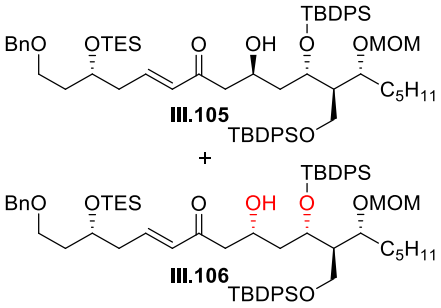
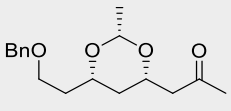
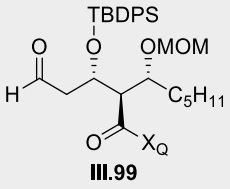
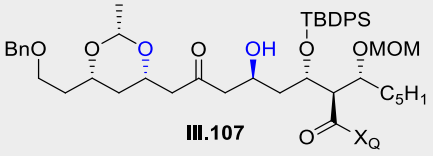
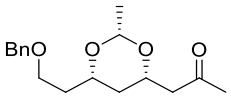
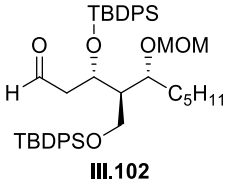
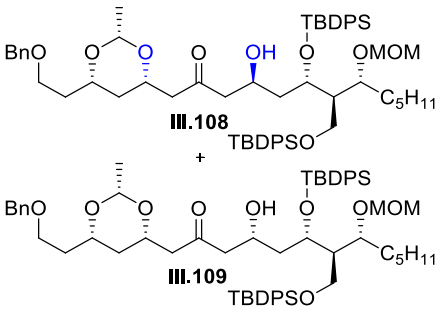
Les mêmes réactions d'aldolisation ont été réalisées en utilisant la cétone **III.59**. La réaction d'aldolisation entre la méthylcétone **III.59** et l'aldéhyde **III.99** a été réalisée dans les mêmes conditions que celles utilisées dans les essais avec **III.58** et a conduit à la β-hydroxycétone **III.107** sous la forme d'un seul diastéréoisomère visible par analyse du spectre RMN ^{1}H et résultant d'un contrôle 1,5-*anti* dû à la présence de l'acétal en β de la cétone **III.59** (Tableau 13, entrée 3).

L'aldolisation entre la cétone **III.59** et l'aldéhyde **III.102**, qui ne porte pas la copule, a conduit en revanche à deux produits d'aldolisation, les composés **III.108** et **III.109**, qui ont été isolés avec un rendement de 54%, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 65:35, le produit majoritaire correspondant au produit *anti* (Tableau 13, entrée 4).

Ces résultats indiquent que dans le cas de la réaction d'aldolisation impliquant la cétone **III.59**, un contrôle 1,5-*anti* a été majoritairement obtenu, quel que soit l'aldéhyde utilisé. De plus, la présence de la copule chirale sur l'aldéhyde semble également favoriser la formation du composé *anti* non désiré.

Signalons que les stéréochimies relatives des produits d'aldolisation ont été attribuées d'une part par transformation des composés **III.103** à **III.106** en acétals correspondants **III.107** à **III.109**, et d'autre part la structure de **III.108** et **III.109** a été confirmée ultérieurement, grâce à des transformations chimiques (*vide infra*).



Entrée	Méthylcétone **III.58** ou **III.59**	Aldéhyde **III.99** ou **III.102**	β-hydroxycétone	*anti*/*syn* (Rdt)[a] Contrôle
1	 **III.58**	 **III.99**	 **III.103** + **III.104**	65:35 (63%) 1,3-*anti*
2	 **III.58**	 **III.102**	 **III.105** + **III.106**	**40:60** (50%) 1,3-*syn*
3	 **III.59**	 **III.99**	 **III.107**	> 98:2 (49%) 1,5-*anti*
4	 **III.59**	 **III.102**	 **III.108** + **III.109**	65:35 (54%) 1,5-*anti*

[a] Rendement isolé pour le mélange de diastéréoisomères.

Tableau 13

Ainsi, l'obtention majoritaire de **III.106** par condensation de **III.58** et **III.102** (Tableau 13, entrée 2) est conforme aux prédictions qui avaient été effectuées à partir des données de la bibliographie ; ces conditions correspondent aux seules conditions nous ayant permis d'obtenir le contrôle 1,3-*syn* désiré pour synthétiser le fragment polyol de la filipine III.

Afin d'améliorer la diastéréosélectivité en faveur du produit d'aldolisation désiré **III.106** et de renforcer le contrôle 1,3-*syn*, l'aldolisation entre **III.58** et **III.102** a été reproduite en remplaçant le chlorodicyclohexylborane par le (+)-chlorodiisopino-camphéylborane [(+)-DIPCl].[66a] Dans ces conditions, les composés **III.105** et **III.106** ont été isolés avec un rendement de 78%, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 10:90 en faveur de **III.106**, séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 196). Après séparation des diastéréoisomères, la β-hydroxycétone **III.106** a été isolée avec un rendement global de 67%. L'obtention très majoritaire de **III.106** dans ces conditions est bien en accord avec un contrôle 1,3-*syn*. Ces conditions, conduisant au meilleur rendement en produit 1,3-*syn* **III.106**, ont été conservées pour la suite de la synthèse.

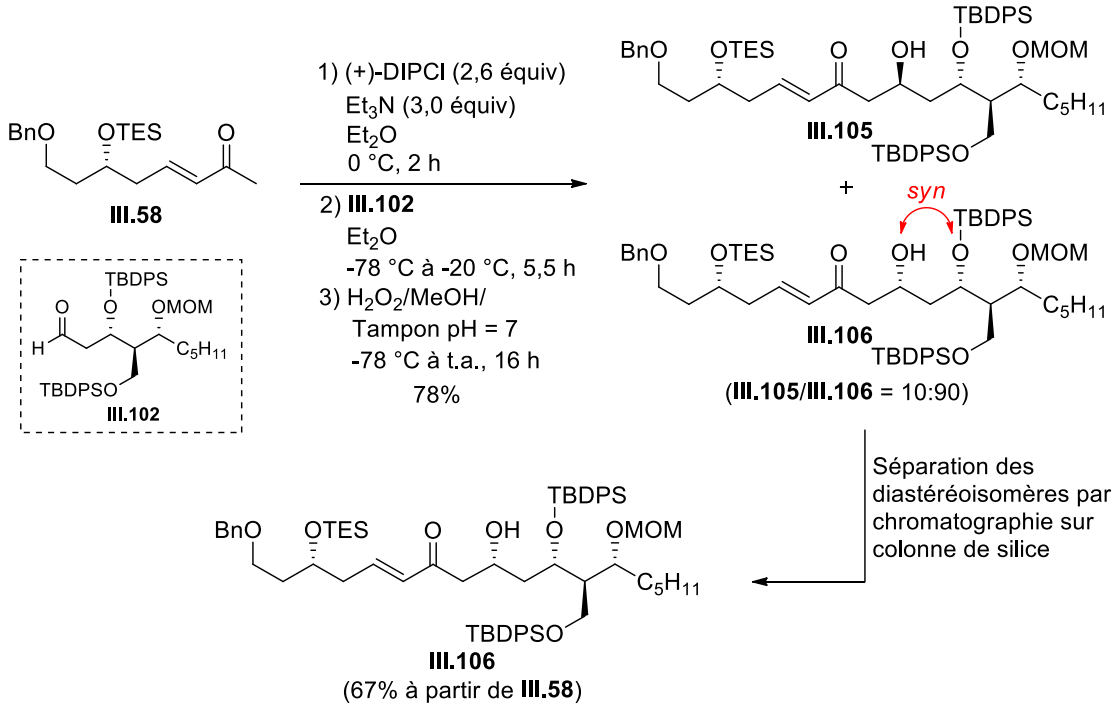


Schéma 196

II.B.3.4.2. Confirmation des stéréochimies relatives de **III.106** et **III.108**

Pour confirmer la stéréochimie 1,3-*syn* de **III.106**, nous avons dans un premier temps transformé **III.106** en l'acétal **III.109**, et dans un second temps nous avons transformé **III.109**

en 1,3,5-triol déprotégé pour pouvoir utiliser les bases de données RMN ^{13}C développées par Kishi[153] et déterminer la stéréochimie relative de ce triol.

Le composé **III.106** a été engagé dans une séquence hémiacétalisation/addition conjuguée d'oxa-Michael qui a conduit à l'acétal **III.109** avec un rendement de 56% (Schéma 197). La réduction par $NaBH_4$ de la β-hydroxycétone **III.109**, en présence de diéthylméthoxyborane,[10] a conduit au *syn* 1,3-diol **III.110** avec un rendement de 73% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère visible par examen du spectre de RMN ^1H. La coupure des groupements silylés en présence de TBAF (THF, 0 °C) nous a ensuite permis d'accéder au tétraol **III.111** avec un rendement de 74%. L'analyse du spectre de RMN ^{13}C de ce composé dans le méthanol deutéré nous a permis de déterminer que le déplacement chimique du carbone C5 est de 70,8 ppm et ce déplacement est en accord avec une stéréochimie *syn*/*syn* des groupements hydroxyles en C3, C5 et C7. La stéréochimie relative *syn* des hydroxyles en C3 et C5 de **III.109** et de **III.106** a ainsi été confirmée.

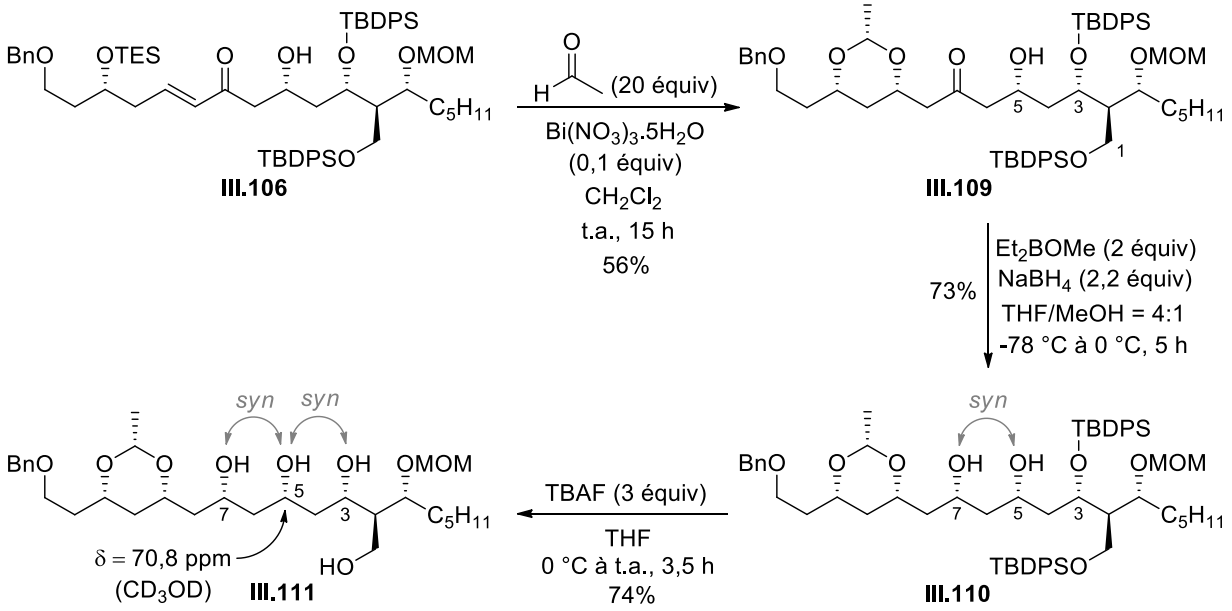


Schéma 197

Nous avons voulu prouver de la même manière la stéréochimie relative *anti* des hydroxyles en C3 et C5 de **III.108**. Le mélange des composés **III.108** et **III.109** (**III.108**/**III.109** = 65:35) obtenu précédemment par aldolisation entre **III.59** et **III.102** (Tableau 13, entrée 4) a été réduit en *syn* 1,3-diols correspondants ($NaBH_4$, Et_2BOMe) et après séparation des diastéréoisomères par chromatographie sur colonne de gel de silice, le composé majoritaire **III.112** a été isolé avec un rendement de 54% (Schéma 198). La déprotection des alcools silylés de **III.112** (TBAF, THF, 0 °C) nous a ensuite permis d'accéder au tétraol **III.113**

avec un rendement de 66%. Le déplacement chimique du carbone C5 de **III.113**, dans CD_3OD, est cette fois de 68,5 ppm et est donc blindé par rapport à celui de **III.111**. La comparaison de ces données avec les bases de Kishi[153] nous a permis de confirmer la stéréochimie *anti*,*syn* des groupements hydroxyles en C3, C5 et C7 et donc la configuration relative *anti* entre les hydroxyles en C3 et C5 qui avait été attribuée au composé **III.108**.

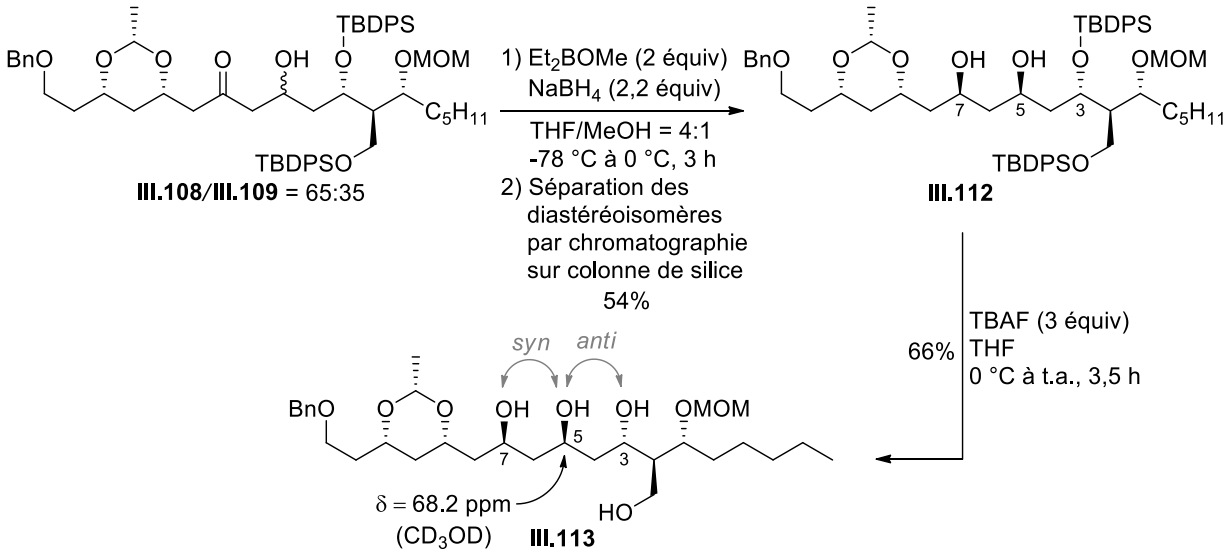


Schéma 198

II.B.3.4.3. Obtention de la méthylcétone C1-C14

Ayant confirmé que le diol **III.110** possédait la stéréochimie requise pour la synthèse du fragment C1-C14 de la filipine III, nous avons entrepris sa transformation afin d'obtenir le fragment polyol désiré.

Le diol **III.110** a été protégé sous forme d'acétonide (2,2-diméthoxypropane, PPTS, acétone) et le composé **III.114** obtenu a été engagé dans une réaction de débenzylation (H_2, Pd/C, MeOH) pour conduire à l'alcool primaire **III.115** avec un rendement global de 77% (Schéma 199). Celui-ci a été oxydé en aldéhyde, qui n'a pas été isolé mais qui a été directement traité par du bromure de méthylmagnésium pour former l'alcool secondaire **III.116** sous la forme d'un mélange d'épimères en C13. Ces épimères ont été oxydés par du DMP pour conduire à la méthylcétone désirée **III.117** avec un rendement global de 70%. Ici encore, le rendement a pu être amélioré en réalisant les deux étapes sans purification des composés intermédiaires et la cétone **III.117** a été isolée avec un rendement de 86% sur les 3 étapes.

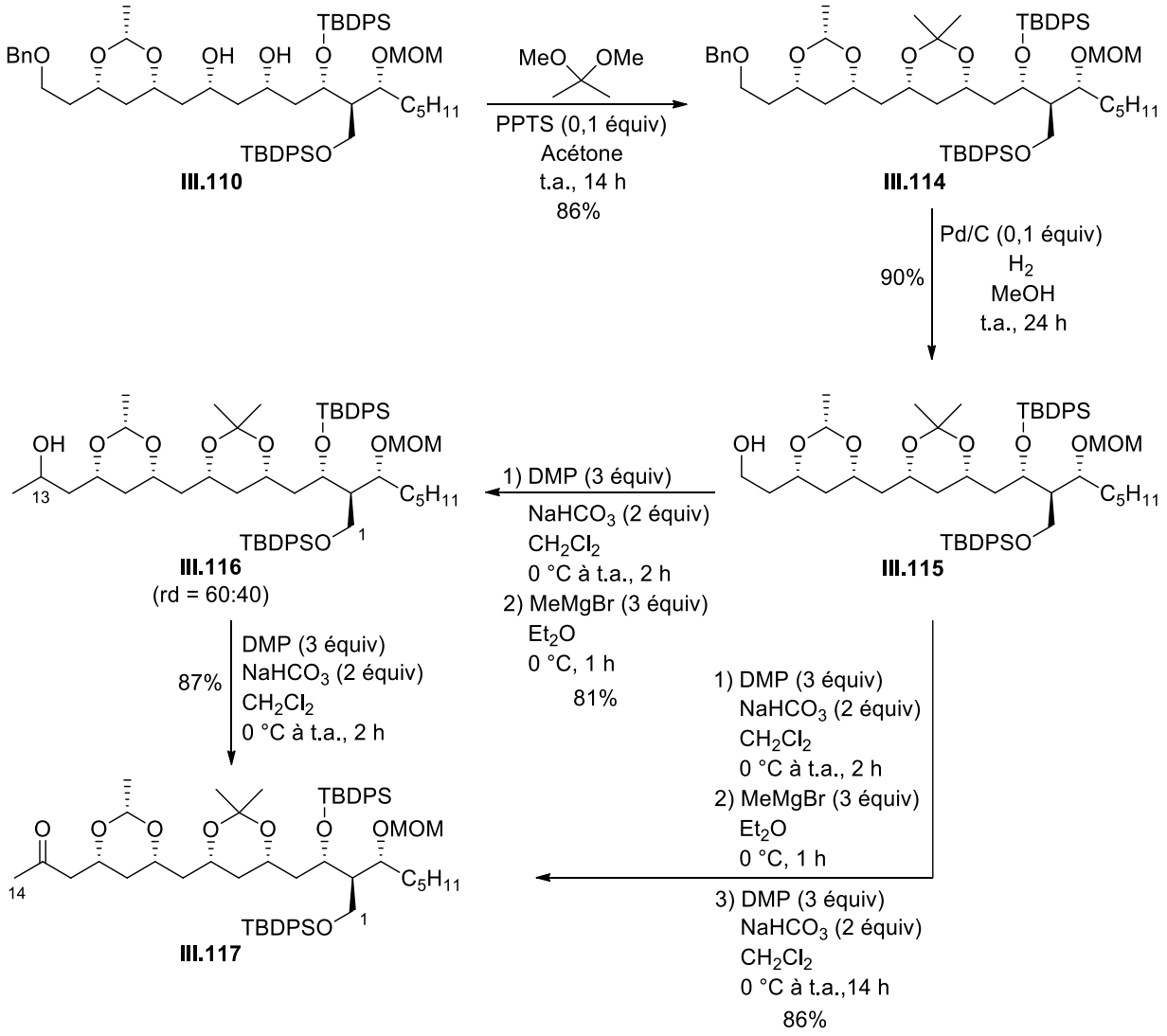


Schéma 199

La méthylcétone **III.117**, correspondant au fragment polyol C1-C14 de la filipine III, a ainsi été préparée en 15 étapes à partir de l'hexanal **III.60** et avec un rendement global de 7,2% (Schéma 200).

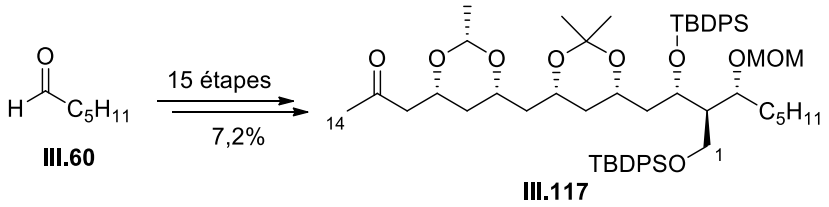


Schéma 200

II.B.3.5. Seconde approche du fragment polyol C1-C14

Afin d'éviter les étapes d'oxydation nécessaires à la préparation de la méthylcétone **III.117**, nous avons envisagé de remplacer l'alcool benzylique terminal par un amide de Weinreb, pouvant conduire à la cétone désirée en une seule étape.

II.B.3.5.1. Synthèse de l'amide de Weinreb **III.R24** (fragment C6-C13)

II.B.3.5.1.1. Rétrosynthèse

Nous avons envisagé de remplacer la cétone **III.58** par l'amide **III.R24**, qui pourrait être synthétisé par métathèse croisée entre l'amide **III.R25** et la méthylvinylcétone (Schéma 201). Cet amide pourrait être obtenu à partir de l'ester correspondant **III.R26**, lui-même préparé par hydrogénation asymétrique d'un β-cétoester de type **III.R27**.

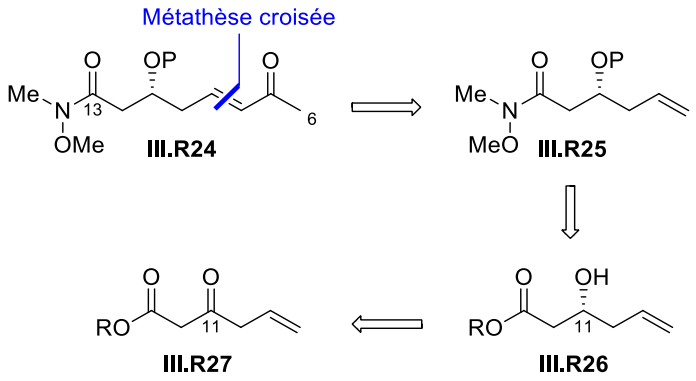


Schéma 201

II.B.3.5.1.2. Validation de la stratégie

La réaction d'hémiacétalisation/addition conjuguée d'oxa-Michael que nous avons utilisée n'ayant jamais été rapportée avec des esters ou des amides comme substrats, nous avons tout d'abord souhaité vérifier qu'elle était applicable à ces composés.

Le β-cétoester **III.119** a été préparé à partir du cyanoacétate d'éthyle **III.118**, puis réduit par $NaBH_4$ pour conduire à l'alcool **III.120** avec un rendement global de 60% (Schéma 202). Une réaction de métathèse croisée avec la méthyl vinylcétone en présence du catalyseur **HG-II** nous a ensuite permis d'obtenir l'énone **III.121**, qui a été engagée dans une réaction d'hémiacétalisation pour former le 1,3-dioxane (±)-**III.122** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 93:7 en faveur du produit 1,3-*cis*. La réaction d'hémiacétalisation/oxa-Michael est donc possible lorsque des composés carbonylés de type esters sont présents dans la molécule.

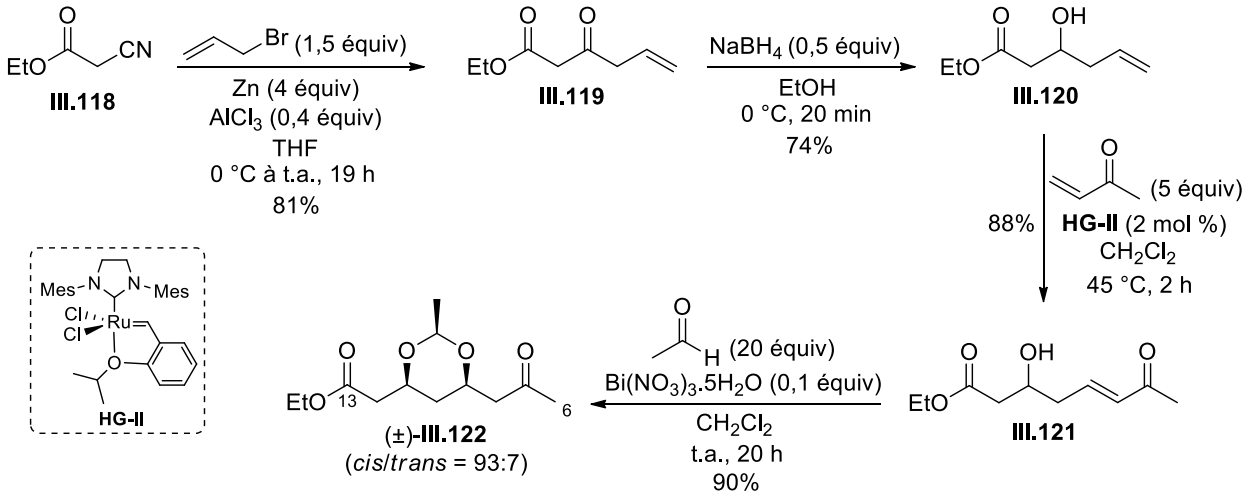


Schéma 202

II.B.3.5.1.3. Synthèse du fragment C6-C13 énantio-enrichi

Après avoir validé la stratégie envisagée, nous nous sommes intéressés à la synthèse énantiosélective du β-hydroxyester **III.120**.

- Etat de l'art

L'équipe de Genêt a décrit l'hydrogénation asymétrique chimiosélective de β-cétoesters tels que **III.B81** possédant une double liaison disubstituée, en présence d'un catalyseur à base de ruthénium Ru[(*R*)-BINAP]Br_2 dans le méthanol et sous pression d'hydrogène. Dans ces conditions, le céto-alcool **III.B82** a été obtenu quantitativement et avec un excellent excès énantiomérique (ee = 99%) (Schéma 203).[221]

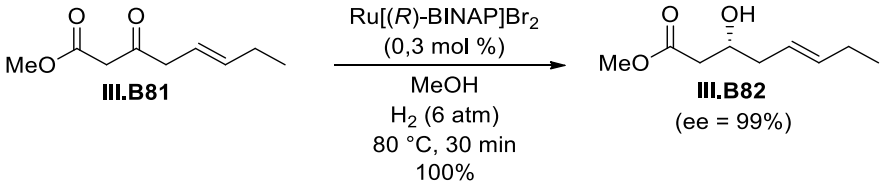


Schéma 203

- Hydrogénation d'un β-cétoester possédant un alcène terminal

Nous avons voulu appliquer ces conditions d'hydrogénation énantiosélective au β-cétoester **III.119** que nous avions synthétisé précédemment. Celui-ci a donc été traité par le complexe Ru[(*R*)-BINAP]Br_2 préparé *in situ*,[222] puis placé sous atmosphère d'hydrogène et

[221] Greck, C.; Bischoff, L.; Genêt, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1989–1994.
[222] Genêt, J. P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Bischoff, L.; De Andrade, M. C. C.; Darses, S.; Galopin, C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675–690.

chauffé au reflux, mais l'alcool **III.120** désiré n'a pas été obtenu et nous avons isolé le produit d'hydrogénation de la double liaison terminale correspondant au composé **III.123** (Schéma 204). Il semble donc nécessaire d'avoir une double liaison disubstituée pour pouvoir réaliser l'hydrogénation asymétrique chimiosélective du β-cétoester.

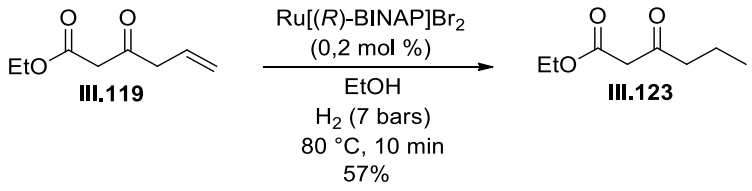


Schéma 204

- Hydrogénation d'un β-cétoester possédant une double liaison disubstituée

Nous avons alors préparé le β-cétoester **III.128** à partir de l'acide hex-3-énoïque **III.126**. Celui-ci a été traité par du chlorure de thionyle et le chlorure d'acide correspondant **III.127** n'a pas été isolé mais directement engagé dans l'étape de condensation avec le 3-méthoxy-3-oxopropanoate de potassium **III.125**. Celui-ci a été préparé par hydrolyse sélective du malonate de diméthyle **III.124** avec un rendement de 80%.[223] Après traitement de **III.125** par du chlorure de magnésium, de la triéthylamine et par le chlorure d'acide **III.127**, le β-cétoester **III.128** a été isolé avec un rendement de 48% sur deux étapes (Schéma 205).[224]

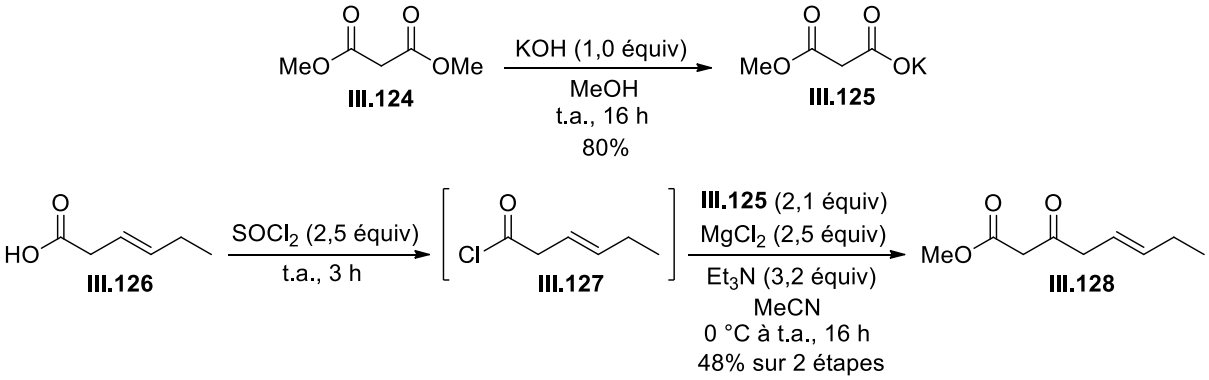


Schéma 205

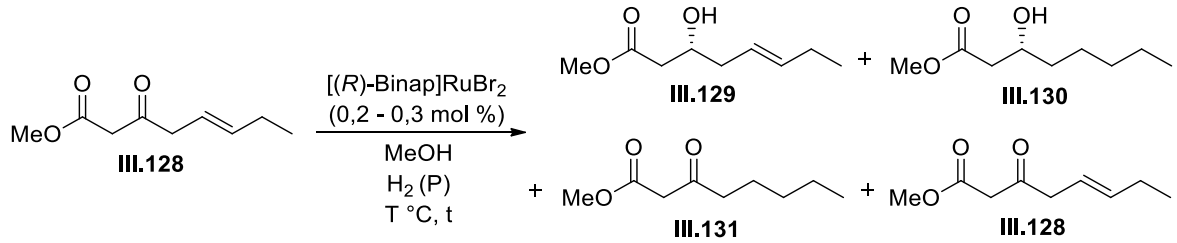
Nous avons ensuite étudié les conditions d'hydrogénation asymétrique énantiosélective du β-cétoester **III.128** en présence du catalyseur Ru[(*R*)-BINAP]Br_2, préparé *in situ*, et sous pression d'hydrogène. Les principaux résultats sont regroupés dans le Tableau 14.

[223] Strube, R. E. *Org. Synth. Coll. Vol. IV* **1963**, 417.
[224] Clay, R. J.; Collom, T. A.; Karrick, G. L.; Wemple, J. *Synthesis* **1993**, 290–292.

Un premier essai a été réalisé dans les conditions décrites dans la bibliographie {Ru[(*R*)-BINAP]Br_2 (0,3 mol %), H_2 (6 bars), 80 °C, 30 min}, mais nous n'avons pas été capables de reproduire les résultats rapportés.[221] En effet, le chauffage du milieu réactionnel à 80 °C pendant 30 min a conduit à l'alcool **III.129** en mélange avec le produit de double réduction **III.130** très majoritaire, et ces deux produits n'ont pas pu être séparés (Tableau 14, entrée 1).

Afin de limiter la formation de **III.130**, nous avons réduit la température de chauffage. Après 30 min à 60 °C, la conversion est incomplète (12% du produit de départ ont pu être récupérés), l'alcool **III.129** a été isolé avec un rendement estimé à 6%, en mélange inséparable avec le composé **III.130**, et le produit majoritairement obtenu est le β-cétoester **III.131** issu de la réduction sélective de la double liaison (Tableau 14, entrée 2). Ces conditions ne permettant pas d'obtenir des résultats satisfaisants, nous avons choisi de réaliser la réaction à 80 °C mais de réduire la durée de la réaction. Ainsi, après 15 min de chauffage, même si la conversion est de seulement 50%, l'alcool **III.129** a été isolé pour la première fois, avec un rendement de 5% (Tableau 14, entrée 3).

Après optimisation des conditions, nous avons constaté qu'un chauffage à 80 °C pendant 20 min conduisait au meilleur rendement en alcool désiré **III.129** (40%), pour un taux de conversion de **III.128** de 60% (mesuré sur le spectre de RMN ^1H du brut). Signalons que le produit d'hydrogénation de la double liaison n'a pas été observé (Tableau 14, entrée 4).



Entrée	P	T °C	t	**III.129/III.130**	Rdt (**III.129**+**III.130**)	**III.131**	**IIII.128**
1	6 bars	80°C	30 min	6:94	89%	0%	0%
2	6 bars	60°C	30 min	6:10	16%	49%	12%
3	5 bars	80°C	15 min	1:0	5%	0%	50%
4	**5 bars**	**80°C**	**20 min**	**1:0**	**40%**	**0%**	**31%**

Tableau 14

Afin de mesurer l'excès énantiomérique de l'alcool **III.129** obtenu, celui-ci a été engagé dans une réaction de métathèse croisée avec la méthylvinylcétone, en présence du catalyseur

HG-II pour former l'énone **III.132** (Schéma 206). L'analyse de ce composé par chromatographie en phase fluide supercritique en utilisant une colonne chirale[225] nous a permis de mesurer son excès énantiomérique, et donc d'en déduire celui du composé **III.129**, qui est de 96,5%.

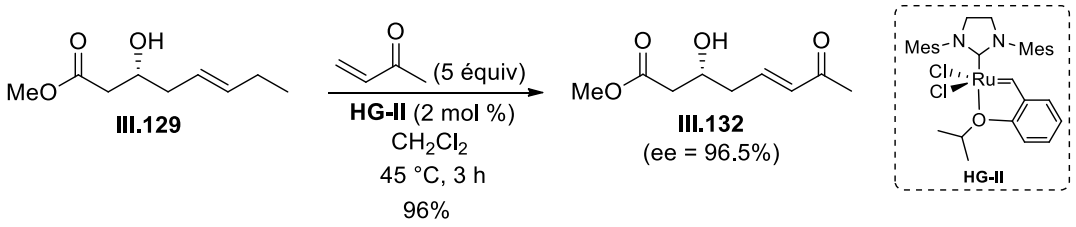


Schéma 206

- <u>Hydrogénation d'un β-cétoester possédant une double liaison trisubstituée</u>

Dans l'espoir d'empêcher la formation du produit de réduction de la double liaison, nous avons envisagé de réaliser l'hydrogénation asymétrique d'un β-cétoester possédant une double liaison trisubstituée qui devrait être moins réactive vis-à-vis du réducteur.

Le composé **III.137** a été préparé en quatre étapes à partir du bromure de 3,3-diméthylallyle **III.133**. Celui-ci a tout d'abord été transformé en nitrile **III.134**, qui a été directement hydrolysé en acide **III.135** avec un rendement de 43% sur les deux étapes (Schéma 207).[226] La formation du chlorure d'acide **III.136**, suivie de la réaction avec le 3-méthoxy-3-oxopropanoate de potassium **III.125**, dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment pour préparer **III.128**, nous ont permis d'obtenir le β-cétoester **III.137** avec un rendement global de 31%.

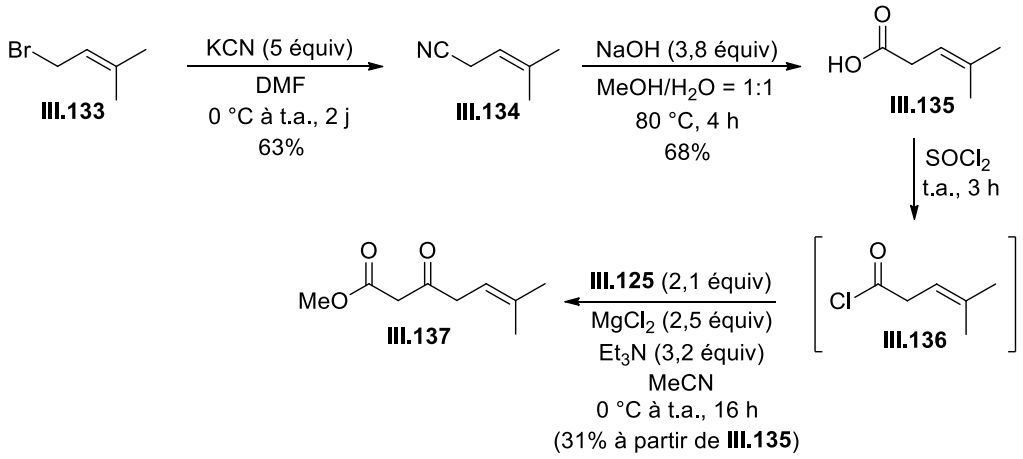


Schéma 207

[225] Les conditions utilisées sont : colonne AD-H, CO_2 (supercritique)/MeOH = 75:25, 100 bars, 5 mL/min.
[226] (a) Couladouros, E. A.; Strongilos, A. T.; Papageorgiou, V. P.; Plyta, Z. F. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1795–1803 ; (b) Smith, S. M.; Thacker, N. C.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3734–3735.

Un test d'hydrogénation asymétrique de **III.137**, dans le méthanol à 80 °C pendant 30 min, a été effectué. Dans ces conditions, la conversion de **III.137** est incomplète (53% du β-cétoester **III.137** ont été récupérés) et le produit désiré **III.138** n'a été isolé qu'avec un rendement de 4% (Schéma 208). Il faut noter que d'autres composés sont formés en quantités importantes lors de cette étape ; ces composés n'ont pas été identifiés mais pourraient provenir d'additions de nucléophiles sur la double liaison (notamment MeOH) en présence de traces de HBr.

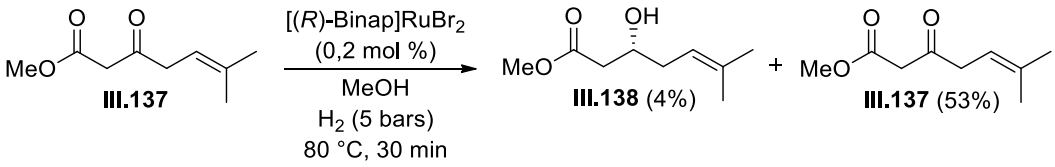


Schéma 208

Ainsi, la présence d'une double liaison trisubstituée permet d'éviter la formation du composé saturé lors de l'hydrogénation asymétrique, mais elle ne permet pas d'accéder efficacement au composé **III.138** à cause de réactions parasites, ce qui la rend inutilisable en synthèse.

Même si nous n'avons pas été capables de reproduire les résultats de la bibliographie, et malgré le faible rendement en composé **III.129** obtenu lors de la réaction d'hydrogénation du β-cétoester **III.128**, les conditions décrites dans l'entrée 4 du Tableau 14 correspondent aux meilleures conditions permettant d'accéder à l'hydroxyester **III.129** et celles-ci ont été conservées pour la suite de la synthèse.

- Obtention de l'amide de Weinreb **III.141**

Afin de pouvoir transformer la fonction ester en méthylcétone dans la suite de la synthèse, l'ester **III.129** a été converti en amide de Weinreb **III.141**.

L'ester **III.129** a été traité par le chlorhydrate de l'amine de Weinreb en présence de triméthylaluminium pour conduire à l'amide **III.139** avec un rendement de 81% (Schéma 209). La protection de l'alcool sous la forme d'un éther de triéthylsilyle suivie d'une réaction de métathèse croisée avec la méthylvinylcétone nous a permis d'accéder à la cétone **III.141** avec un rendement de 55% sur deux étapes.

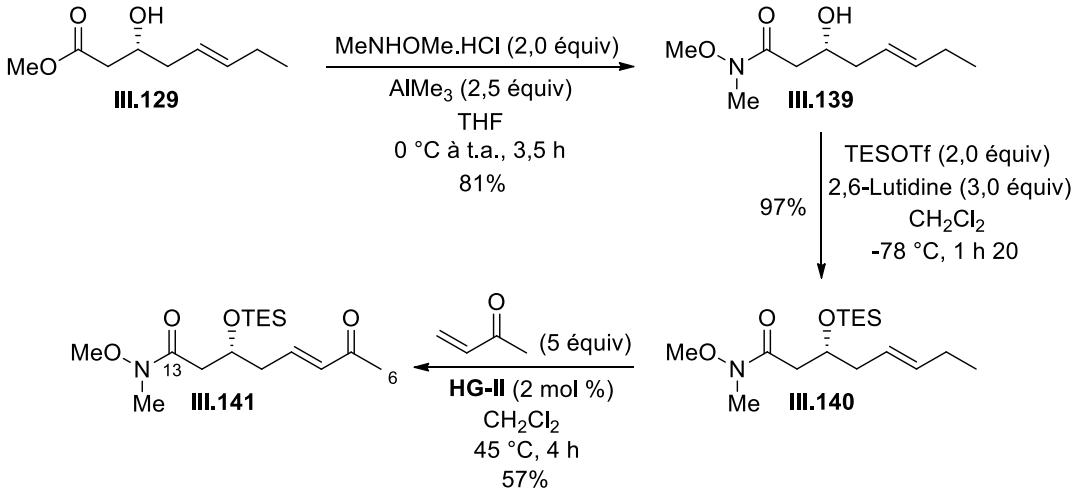


Schéma 209

II.B.3.5.2. Couplage des composés **III.141** et **III.102**

La cétone **III.141** a été impliquée dans une séquence réactionnelle analogue à celle qui avait été utilisée pour transformer la cétone **III.58** en fragment C1-C14. Elle a été engagée dans une réaction d'aldolisation avec l'aldéhyde **III.102**, en présence de (+)-DIPCl, et les alcools **III.142a** et **III.142b** ont été obtenus sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 90:10, le produit majoritaire devant correspondre, comme précédemment, au produit 1,3-*syn* (Schéma 210).

Le mélange de diastéréoisomères a été engagé dans la séquence hémiacétalisation/ addition conjuguée d'oxa-Michael dans les mêmes conditions que précédemment. Cependant, malgré toutes nos tentatives d'optimisation (variation de la température, de la durée de la réaction, de la quantité d'acide de Lewis, …), les produits correspondants **III.143a** et **III.143b** n'ont été isolés qu'avec un rendement moyen de 33%, toujours sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 90:10 en faveur du produit 1,3-*syn* pour les substituants en positions C3 et C5.

Ces β-hydroxycétones ont été réduites, avec un rendement de 59%, en *syn* 1,3-diols **III.144a** et **III.144b**, et ceux-ci ont été protégés sous la forme d'acétonides pour fournir les composés **III.145a** et **III.145b** avec un rendement de 72% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 94:6 en faveur du composé possédant les hydroxyles en C3 et C5 en *syn*. Le traitement de ce mélange d'amides de Weinreb par du bromure de méthylmagnésium nous a permis d'obtenir, après séparation des diastéréoisomères par chromatographie sur colonne de gel de silice, la cétone **III.117** avec un rendement de 44%. Il faut noter que la conversion est incomplète lors de cette étape et que 40% de l'amide de départ ont pu être récupérés.

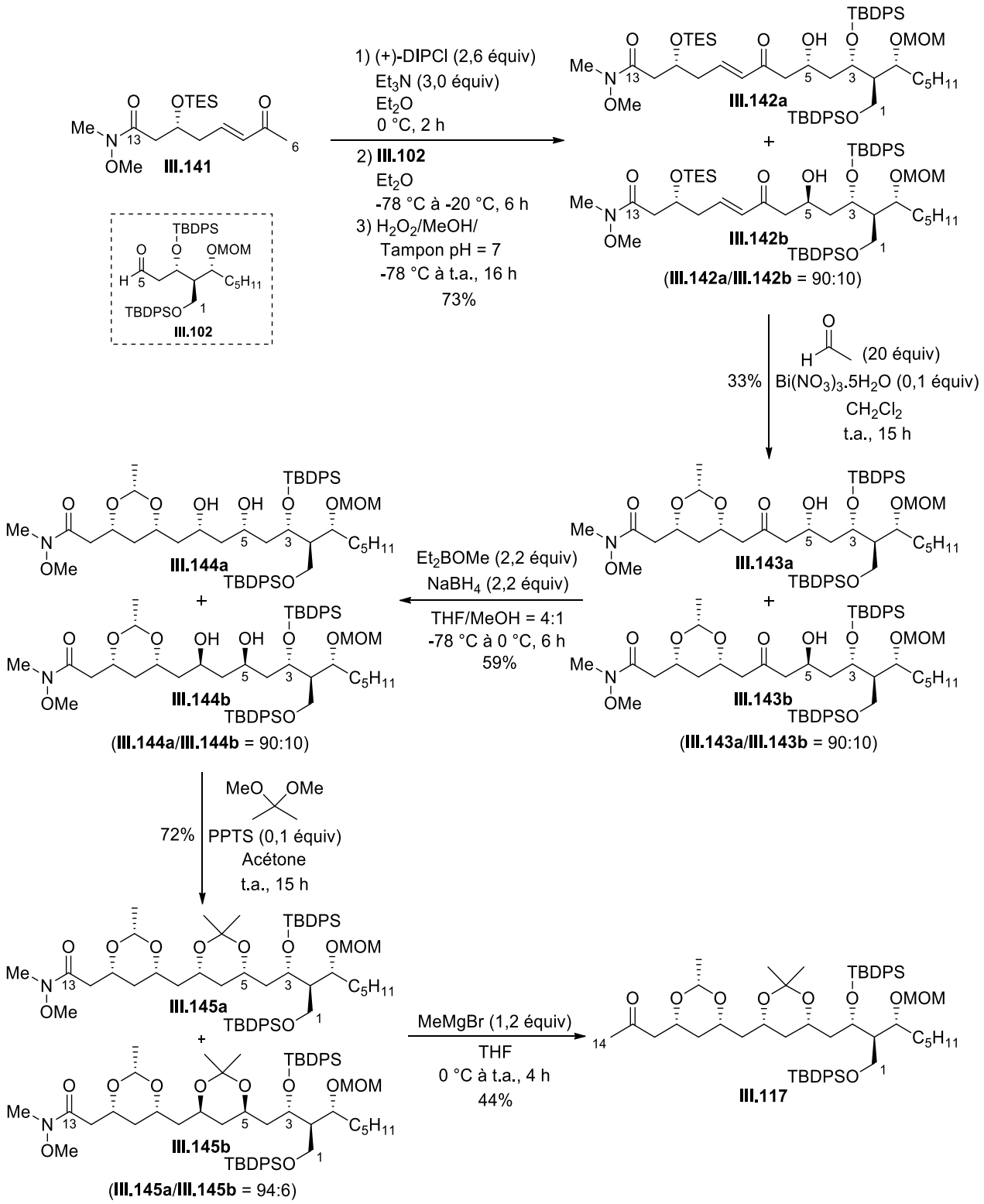


Schéma 210

II.B.3.5.3. Résumé

La cétone **III.117**, qui correspond au fragment C1-C14 de la filipine III, a donc été préparée en 12 étapes à partir de l'hexanal **III.60** mais avec un rendement global de seulement

1,8% (Schéma 211). Ainsi, si cette stratégie est plus courte que celle développée précédemment (*cf* Schéma 200, 12 étapes *vs* 15 étapes pour la séquence linéaire la plus longue), elle est bien moins efficace (1,8% *vs* 7,2% de rendement global) et la première synthèse de **III.117** que nous avons développée a été conservée pour la suite de la synthèse.

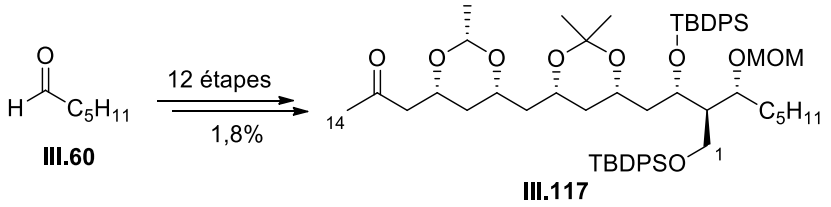


Schéma 211

II.B.4. Couplage des fragments : création de la liaison C14-C15

Nous avons envisagé de former la liaison C14-C15 de la filipine III grâce à une réaction d'aldolisation diastéréosélective entre la méthylcétone **III.117** et l'aldéhyde **III.52** synthétisés précédemment, qui devrait permettre un contrôle 1,5-*anti* (Schéma 212).[58]

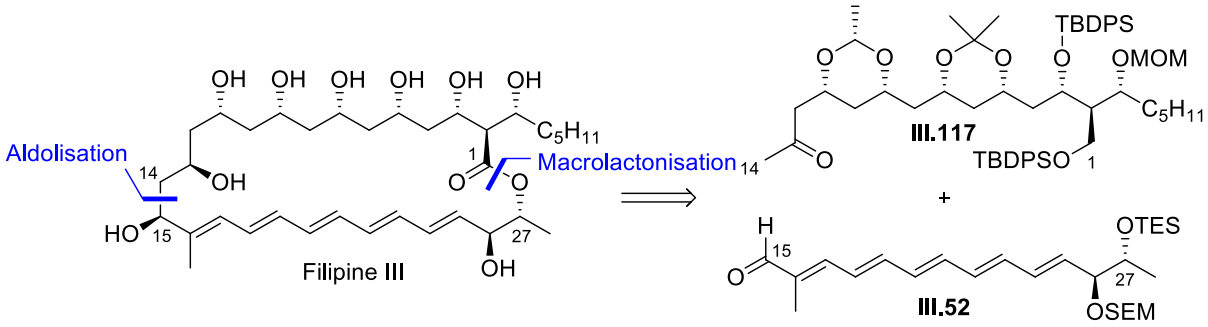


Schéma 212

II.B.4.1. Obtention du squelette carboné de la filipine III

La cétone **III.117** a été engagée dans une réaction d'aldolisation avec l'aldéhyde polyinsaturé **III.52** dans les conditions de Paterson. Après traitement de la cétone **III.117** par du chlorodicyclohexylborane en présence de triéthylamine, l'énolate de bore **III.146** a été mis en réaction avec l'aldéhyde **III.52** pour former l'alcool **III.147** avec un rendement de 91%, sous la forme d'un seul diastéréoisomère visible par examen du spectre de RMN ^{1}H, et devant correspondre, *a priori*, au produit provenant du contrôle 1,5-*anti* désiré (Schéma 213).

La β-hydroxycétone obtenue a ensuite été réduite par $Me_4NBH(OAc)_3$,[20] pour produire l'*anti* 1,3-diol **III.148** avec un rendement de 80%. Les deux groupements hydroxyles ont été

protégés sous la forme d'éthers de triméthylsilyléthoxyméthyle (SEMCl, *i*Pr_2NEt, CH_2Cl_2) pour donner le composé entièrement protégé **III.149**, possédant tous les centres stéréogènes de la filipine III en place.

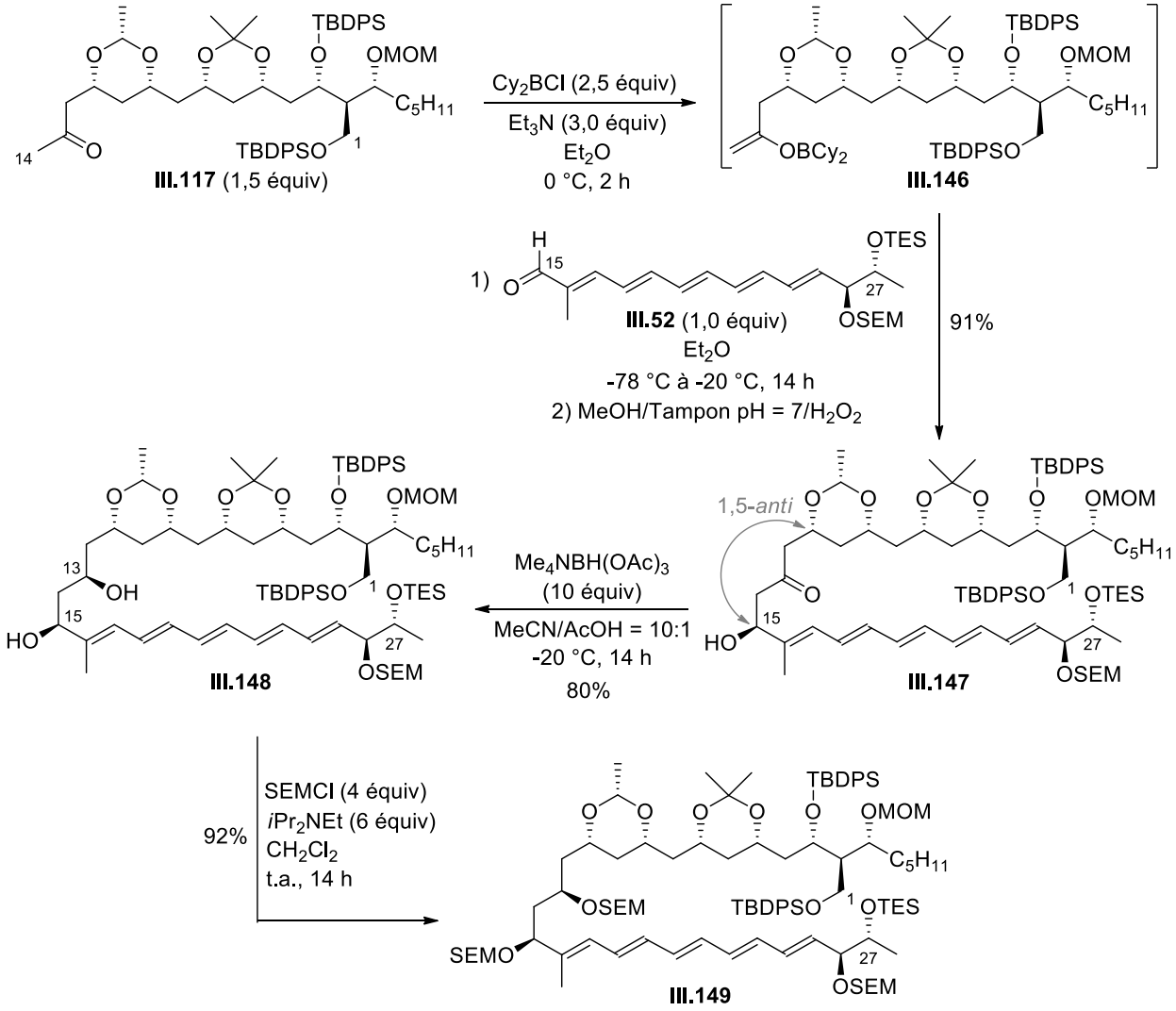


Schéma 213

II.B.4.2. Etude de la formation du séco-acide

Afin d'accéder au séco-acide précurseur de la lactone, il faut couper sélectivement le groupement TBDPS porté par l'alcool primaire, puis oxyder cet alcool en acide.

Les conditions de déprotection ont été mises au point sur une molécule modèle (*cf* Annexe 4). Nous avons observé qu'il n'était pas possible de déprotéger sélectivement l'hydroxyle primaire portant le groupement TBDPS, car les conditions testées (NH_4F, MeOH ; TBAF, AcOH, THF ; TBAF.$3H_2O$, DMF ; HF.Py, Py/THF) conduisent également à la coupure partielle du TBDPS porté par l'hydroxyle secondaire en C3. En revanche, l'utilisation de TBAF

en solution dans le THF (4 équiv, THF, t.a., 3 j) permet de déprotéger efficacement à la fois l'alcool primaire et l'alcool secondaire protégés sous la forme d'éthers de *tert*-butyldiphénylsilyle.

Ces conditions ont été appliquées au composé **III.149**, sachant que l'alcool primaire pourrait être oxydé sélectivement par rapport à l'alcool secondaire par la suite. Malgré une réaction relativement lente, après 4 jours de réaction à température ambiante, les deux groupements TBDPS mais aussi le groupement TES ont été coupés et le triol **III.150** a été isolé avec un bon rendement de 86% (Schéma 214).

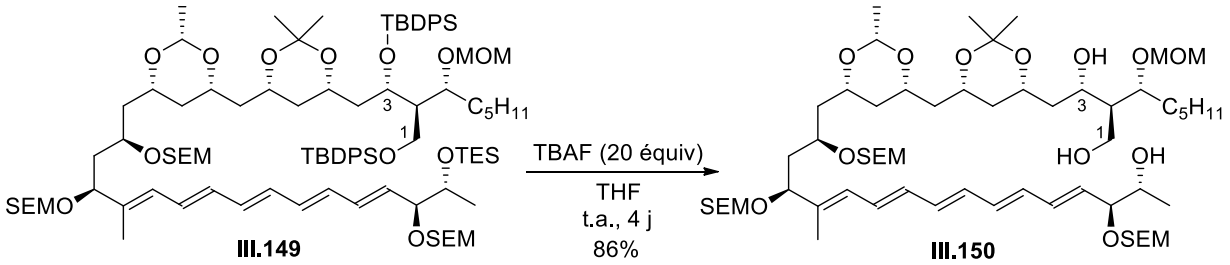


Schéma 214

Pour pouvoir réaliser la cyclisation nécessaire à l'obtention de la filipine III, il faut oxyder sélectivement l'alcool primaire en acide, par rapport à l'alcool secondaire. De nombreuses conditions ont été rapportées afin de réaliser ce type de transformation en une ou deux étapes successives, *via* la formation d'un aldéhyde intermédiaire. En particulier, les réactions d'oxydation en présence de TEMPO[227] ont tendance à être plus rapides avec les alcools primaires qu'avec les alcools secondaires.

Cette propriété a été utilisée par Piancatelli *et al.* qui ont rapporté en 1997 une réaction d'oxydation sélective d'alcools primaires en aldéhydes, en présence d'alcools secondaires, mettant en jeu une quantité catalytique de TEMPO et une quantité stœchiométrique de [bis(acétoxy)-iodo]benzène (BAIB) utilisé comme oxydant secondaire (Schéma 215).[228] Les aldéhydes obtenus peuvent facilement être oxydés en acides correspondants grâce à une

[227] Nooy, A. E. J. de; Besemer, A. C.; Bekkum, H. van. *Synthesis* **1996**, 1153–1176.
[228] De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.

oxydation de Pinnick-Lindgren ($NaClO_2/NaH_2PO_4$, 2-méthylbut-2-ène)[229] et cette séquence a été largement utilisée lors de la synthèse de molécules complexes.[230]

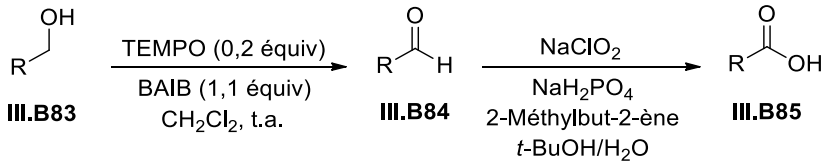


Schéma 215

Il est également possible de réaliser l'oxydation directe d'un alcool primaire en acide. En 1987, Anelli *et al.* ont montré qu'il était possible d'oxyder des alcools primaires en acides, en utilisant de l'hypochlorite de sodium en présence d'une quantité catalytique de TEMPO, de $NaHCO_3$ et de KBr, dans un mélange biphasique CH_2Cl_2/H_2O.[231] Cependant, l'utilisation d'hypochlorite de sodium, susceptible d'induire des réactions secondaires, est une limite importante de cette méthode.

Par la suite, Epp et Widlanski ont montré qu'il était possible d'obtenir des acides carboxyliques à partir d'alcools primaires, en utilisant le procédé développé par Piancatelli *et al.*, à condition d'utiliser au moins deux équivalents de BAIB en présence d'un excès d'eau dans l'acétonitrile (Schéma 216).[232] Cette réaction d'oxydation conduisant à des sous-produits relativement inertes (iodobenzène et acide acétique) a, elle aussi, été utilisée pour réaliser la synthèse de nombreux produits naturels, et elle s'est révélée être parfois la seule méthode permettant d'obtenir l'acide carboxylique désiré.[233]

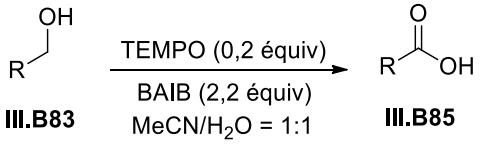


Schéma 216

[229] (a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T.; Husebye, S.; Mikalsen, Ø.; Leander, K.; Swahn, C.-G. *Acta Chemica Scandinavica* **1973**, *27*, 888–890 ; (b) Bal, B. S.; Childers Jr., W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.

[230] Pour des exemples d'application à la synthèse de molécules polyinsaturées, voir : (a) Paterson, I.; Florence, G. J.; Heimann, A. C.; Mackay, A. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1130–1133 ; (b) Kim, C. H.; An, H. J.; Shin, W. K.; Yu, W.; Woo, S. K.; Jung, S. K.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8019–8021.

[231] Lucio Anelli, P.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562.

[232] Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.

[233] Pour des exemples d'application en synthèse totale, voir : (a) Paterson, I.; Gibson, L. J.; Kan, S. B. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5530–5533 ; (b) Yadav, J.; Srinivas, E.; Suresh Kumar, C.; Al Khazim Al Ghamdi, A. *Synthesis* **2012**, 628–634 ; (c) Pomey, G.; Phansavath, P. *Synthesis* **2015**, *47*, 1016–1023.

Nous avons envisagé d'utiliser ces conditions d'oxydation relativement douces, et en particulier la séquence TEMPO/BAIB suivi de $NaClO_2$, pour oxyder l'alcool **III.150** en acide carboxylique.

L'alcool primaire de **III.150** a d'abord été oxydé en aldéhyde **III.151**, en présence de TEMPO et de BAIB (Schéma 217). Si la formation de l'aldéhyde **III.151** a été confirmée par analyse du spectre de RMN ^1H du brut, lorsque nous avons tenté de le purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice, c'est l'aldéhyde α,β-insaturé **III.152** qui a été isolé avec un rendement de 86%, suite à l'élimination du groupement OMOM présent en β de l'aldéhyde.

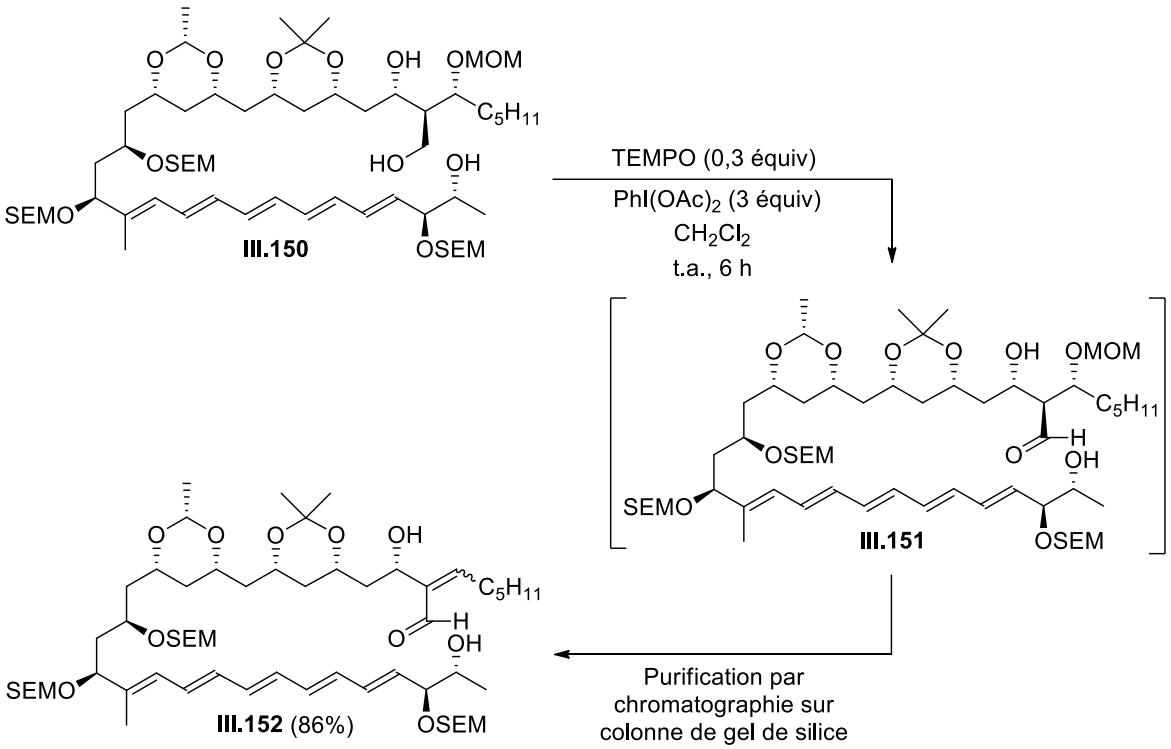


Schéma 217

L'aldéhyde **III.151** ne pouvant pas être purifié, nous avons décidé de l'engager directement dans l'oxydation de Pinnick. Ce dernier a donc été traité par de l'hypochlorite de sodium, en présence de NaH_2PO_4 et d'un excès de 2-méthylbut-2-ène (Schéma 218). Malheureusement, l'acide désiré **III.153** ne semble pas être formé et nous avons obtenu un mélange de composés semblant comporter une fonction acide carboxylique mais ne possédant plus le motif pentaénique, probablement à cause de réactions secondaires sur le polyène en conditions oxydantes.

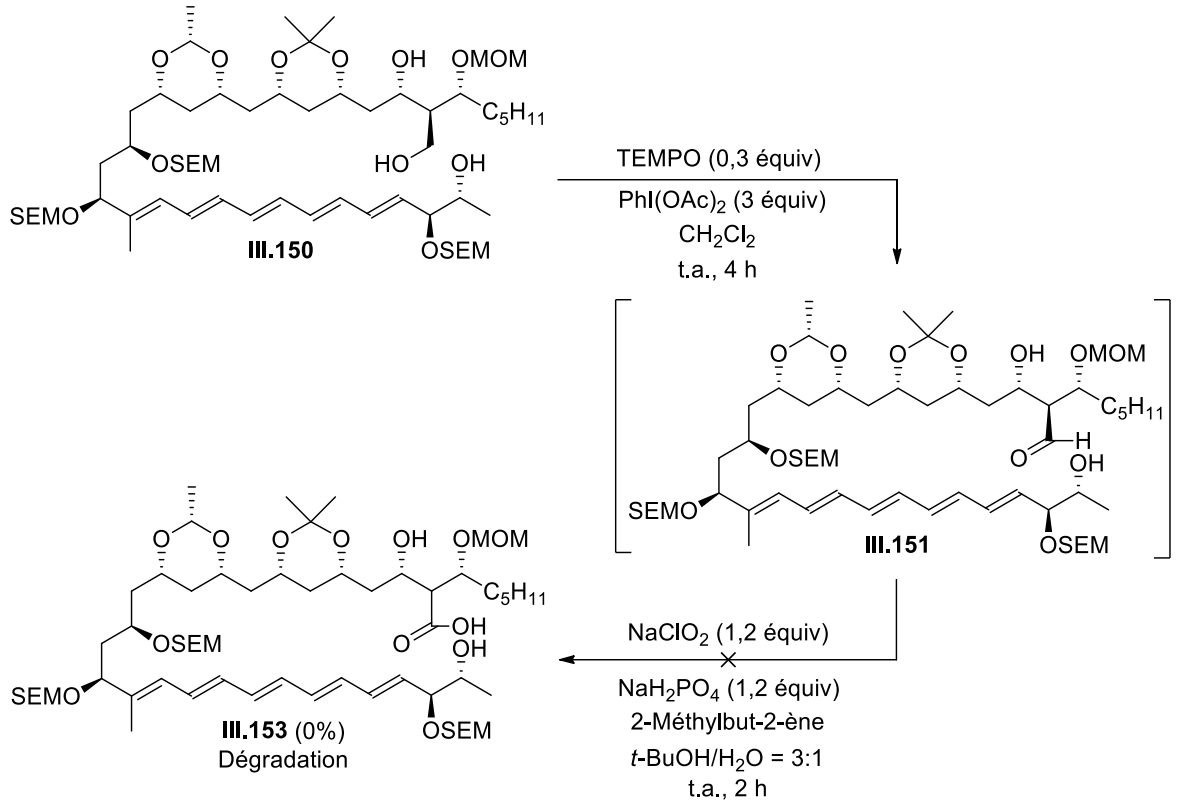


Schéma 218

Suite à ce résultat, nous avons tenté d'oxyder directement l'alcool **III.150** en acide **III.153**, dans les conditions de Epp et Widlanski (Schéma 219). Cependant, malgré une conversion complète de **III.150**, l'acide désiré n'a pas été obtenu et là encore, nous avons observé la dégradation du motif polyénique.

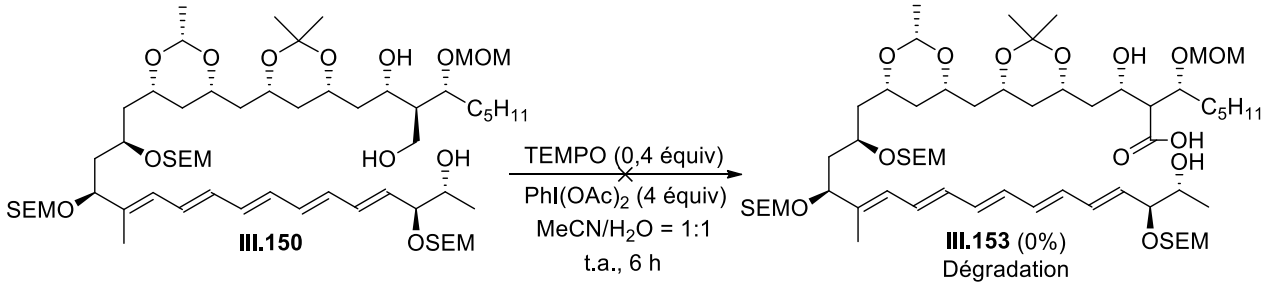


Schéma 219

Ainsi, malgré les différents essais d'oxydation réalisés, nous n'avons pas été capables d'obtenir le séco-acide nécessaire à la macrolactonisation. Il semblerait qu'il soit risqué d'introduire la fonction acide à ce stade de la synthèse, sur un composé possédant un système pentaénique, probablement à cause de son instabilité dans des conditions oxydantes. Il paraîtrait donc plus judicieux d'introduire une fonction acide ou un ester sur la méthylcétone avant de

réaliser l'aldolisation entre cette méthylcétone et l'aldéhyde pentaénique, ce qui permettrait d'éviter l'utilisation d'oxydants à un stade avancé de la synthèse.

III. Conclusion et perspectives

Nous avons pu préparer, selon une approche convergente, le triol **III.150**, un intermédiaire avancé de la synthèse de la filipine III, en 19 étapes (pour la séquence linéaire la plus longue) avec un rendement global de 4,3%.

Le fragment polyol **III.117**, qui a permis l'obtention de **III.150**, a été préparé en 15 étapes (pour la séquence linéaire la plus longue) à partir de l'hexanal **III.60**. Les centres stéréogènes ont successivement été contrôlés par une aldolisation de type Evans, une allylation diastéréosélective, une aldolisation dans les conditions de Paterson et une addition d'oxa-Michael diastéréosélective, ainsi qu'une réduction stéréocontrôlée 1,3-*syn* (Schéma 220).

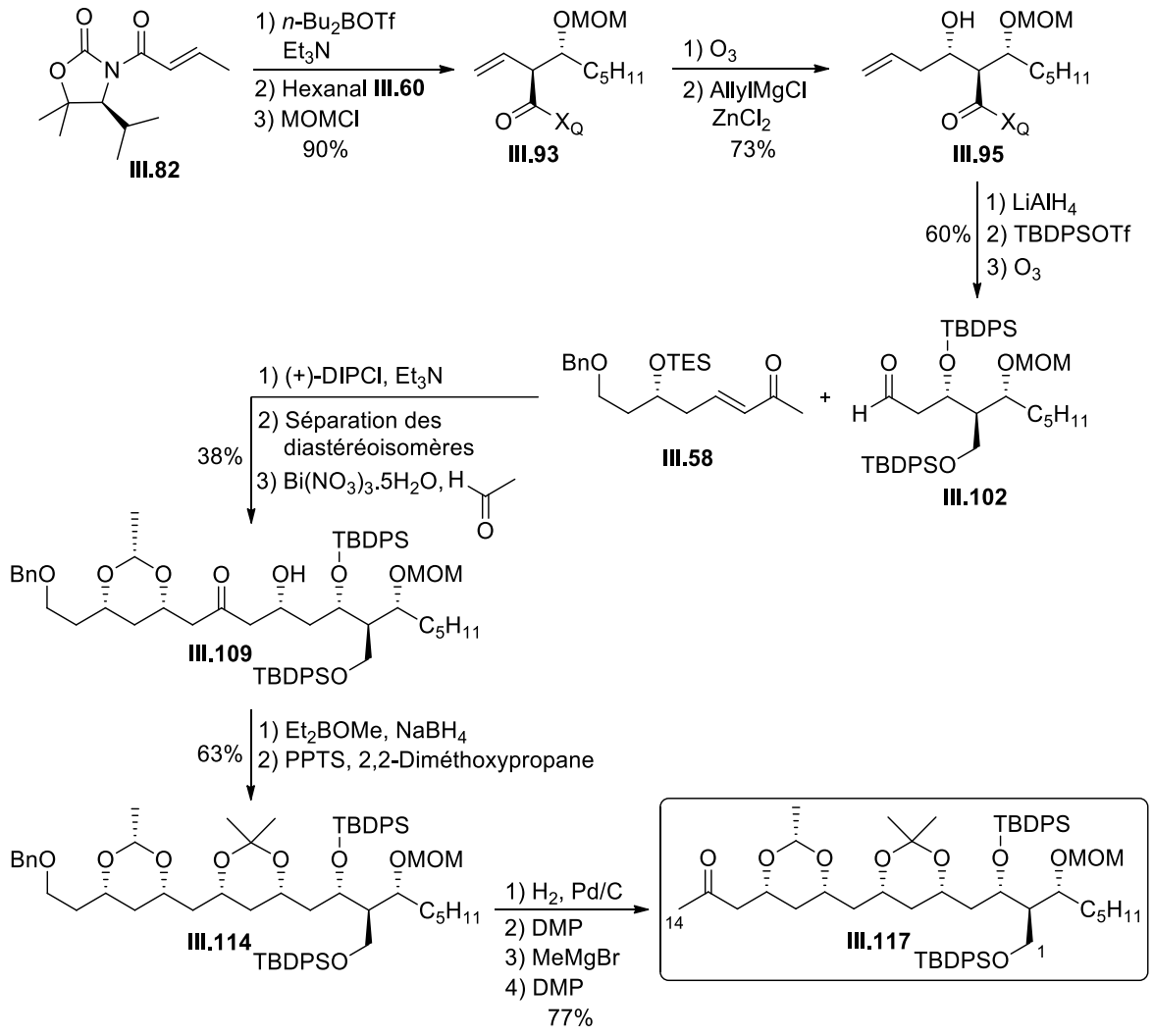


Schéma 220

Le fragment polyénique **III.52** a, quant à lui, été préparé en 7 étapes (pour la séquence linéaire la plus longue) à partir du lactate d'isobutyle **III.4** de configuration (*R*), en utilisant des couplages croisés pallado-catalysés successifs de type Heck (Schéma 221).

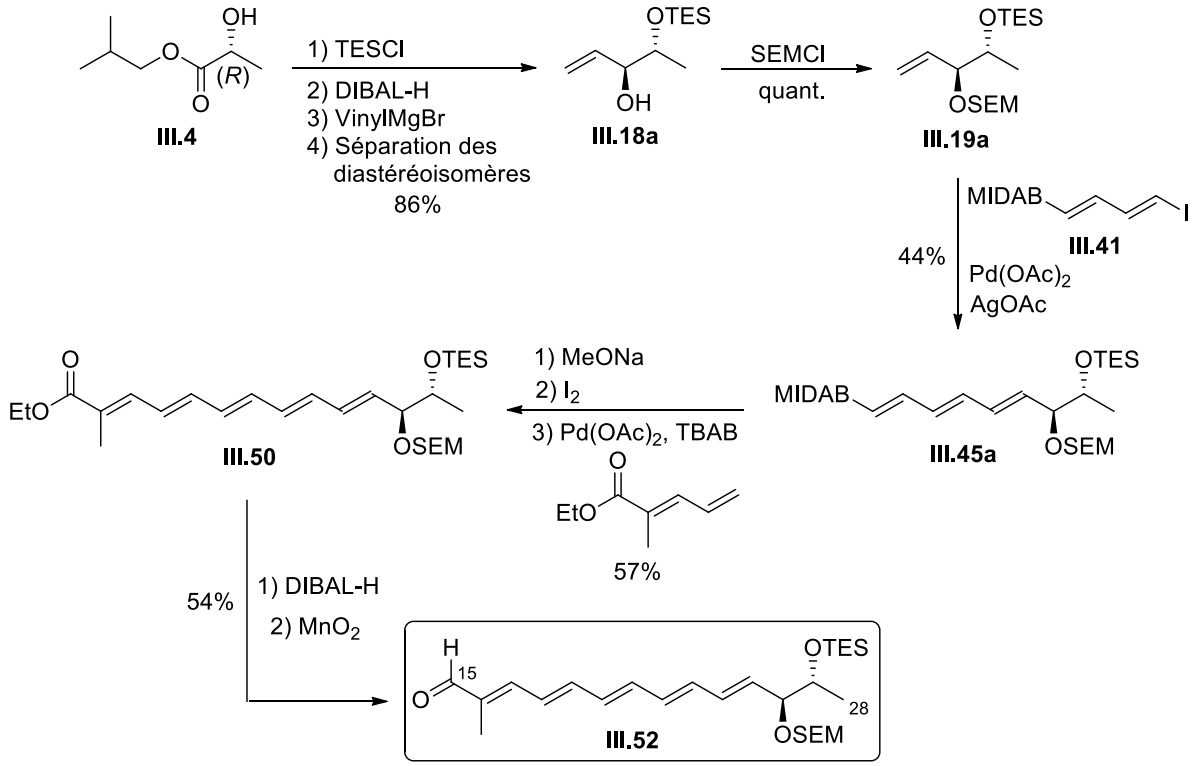


Schéma 221

Les deux fragments ont été couplés grâce à une réaction d'aldolisation diastéréosélective suivie d'une réduction 1,3-*anti* (Schéma 222). Deux étapes classiques de protection/déprotection nous ont ensuite permis d'accéder au triol **III.150** possédant tous les centres stéréogènes de la filipine III en place.

Pour accéder à la macrolactone, il est ensuite nécessaire d'oxyder sélectivement l'alcool primaire en acide. Malheureusement, le polyène ne tolérant pas les conditions d'oxydation du composé **III.150**, nous n'avons pas réussi à effectuer la macrocylisation.

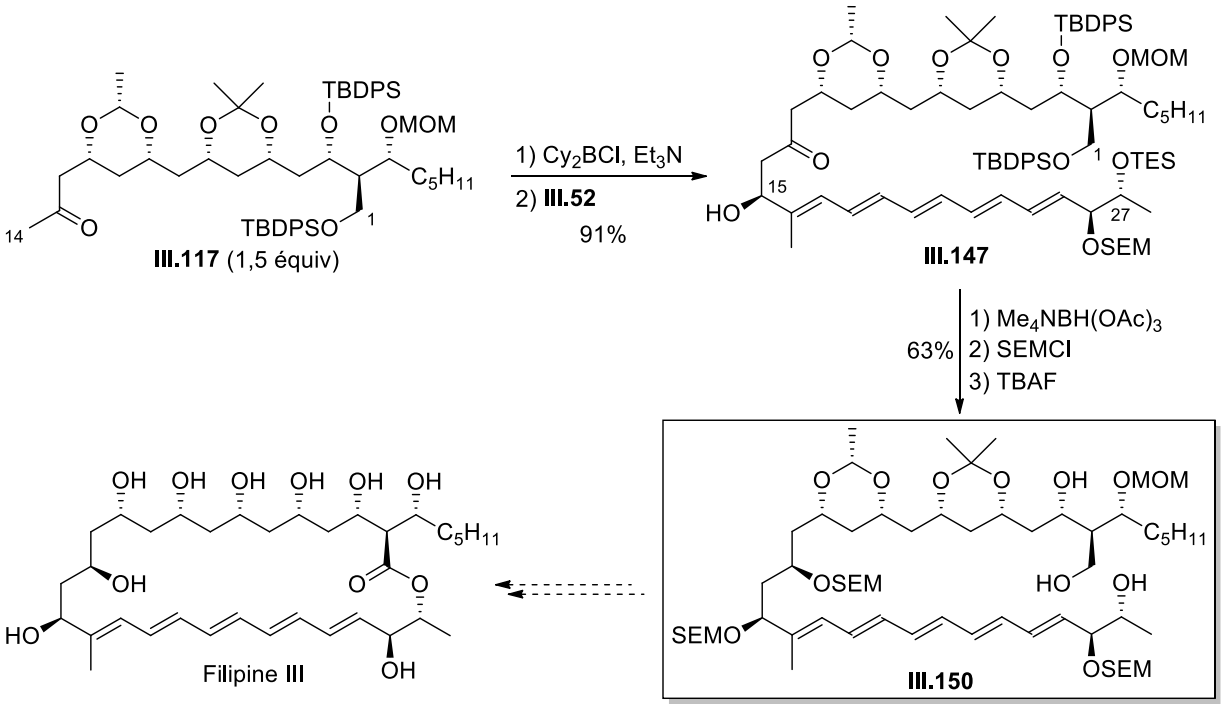


Schéma 222

Une nouvelle stratégie devra donc être envisagée pour réaliser la synthèse totale de la filipine III. La fonction acide nécessaire à la cyclisation pourrait être introduite plus tôt dans la synthèse (synthèse de **III.154**) et notamment avant la réaction d'aldolisation, ce qui nous permettrait d'obtenir un composé de type **III.155** possédant le bon degré d'oxydation pour accéder à la filipine III (Schéma 223).

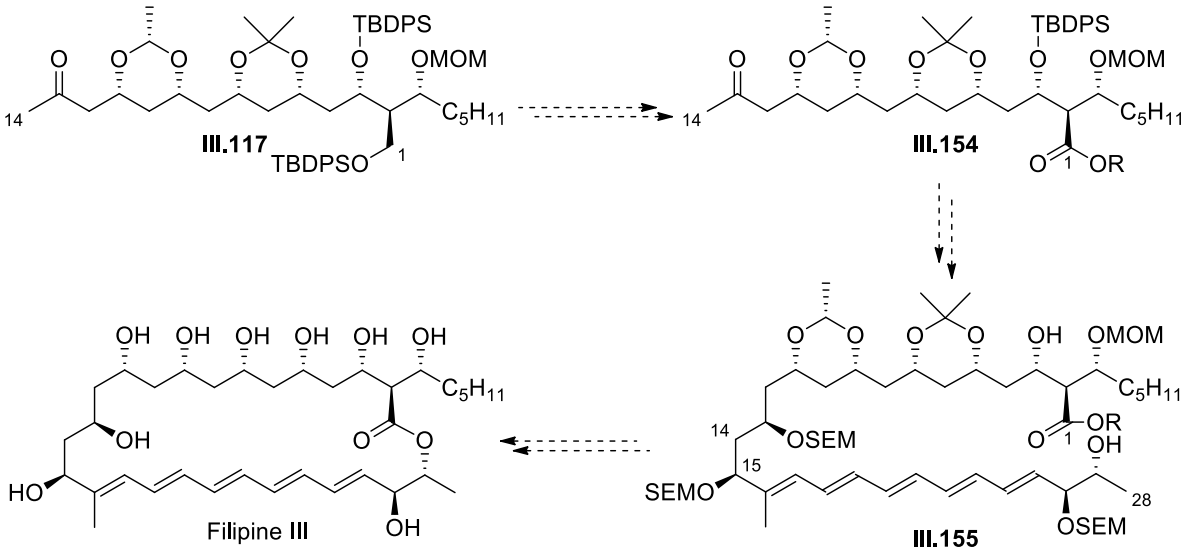


Schéma 223

Une autre possibilité envisagée serait l'utilisation du composé **III.157**, qui serait préparé par une réaction d'aldolisation diastéréosélective entre la cétone **III.117** et l'aldéhyde diénique **III.156**. Une oxydation de **III.157** en acide **III.158** suivie de l'introduction du MIDA boronate triénique précurseur du polyène permettrait d'accéder au composé **III.159** (Schéma 224). La cyclisation pourrait être réalisée par construction du polyène grâce à un couplage pallado-catalysé. Néanmoins, les résultats décevants obtenus au laboratoire lorsqu'une stratégie similaire a été utilisée pour réaliser la synthèse de la wortmannilactone C[234] font que la première stratégie semble plus sûre.

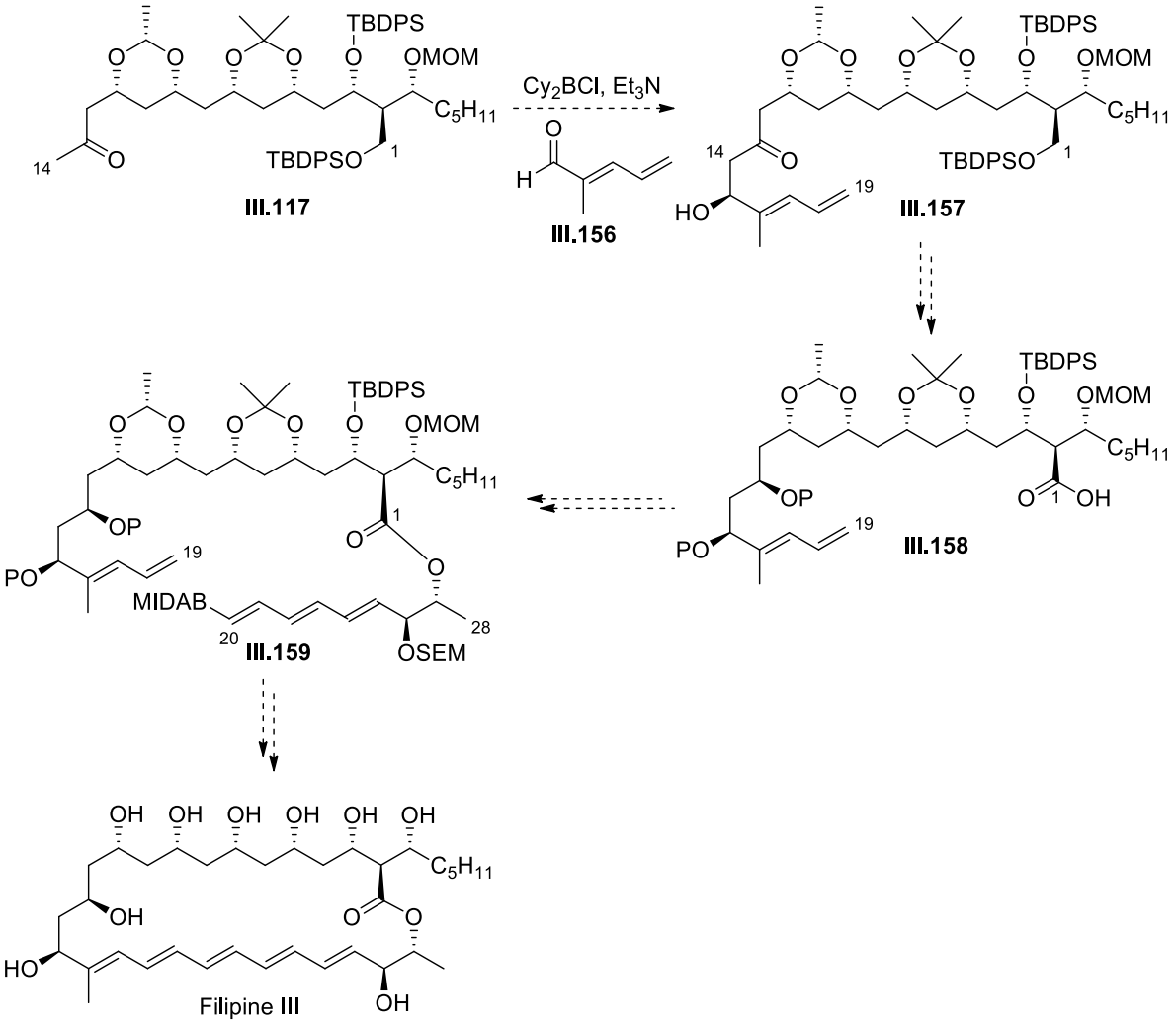
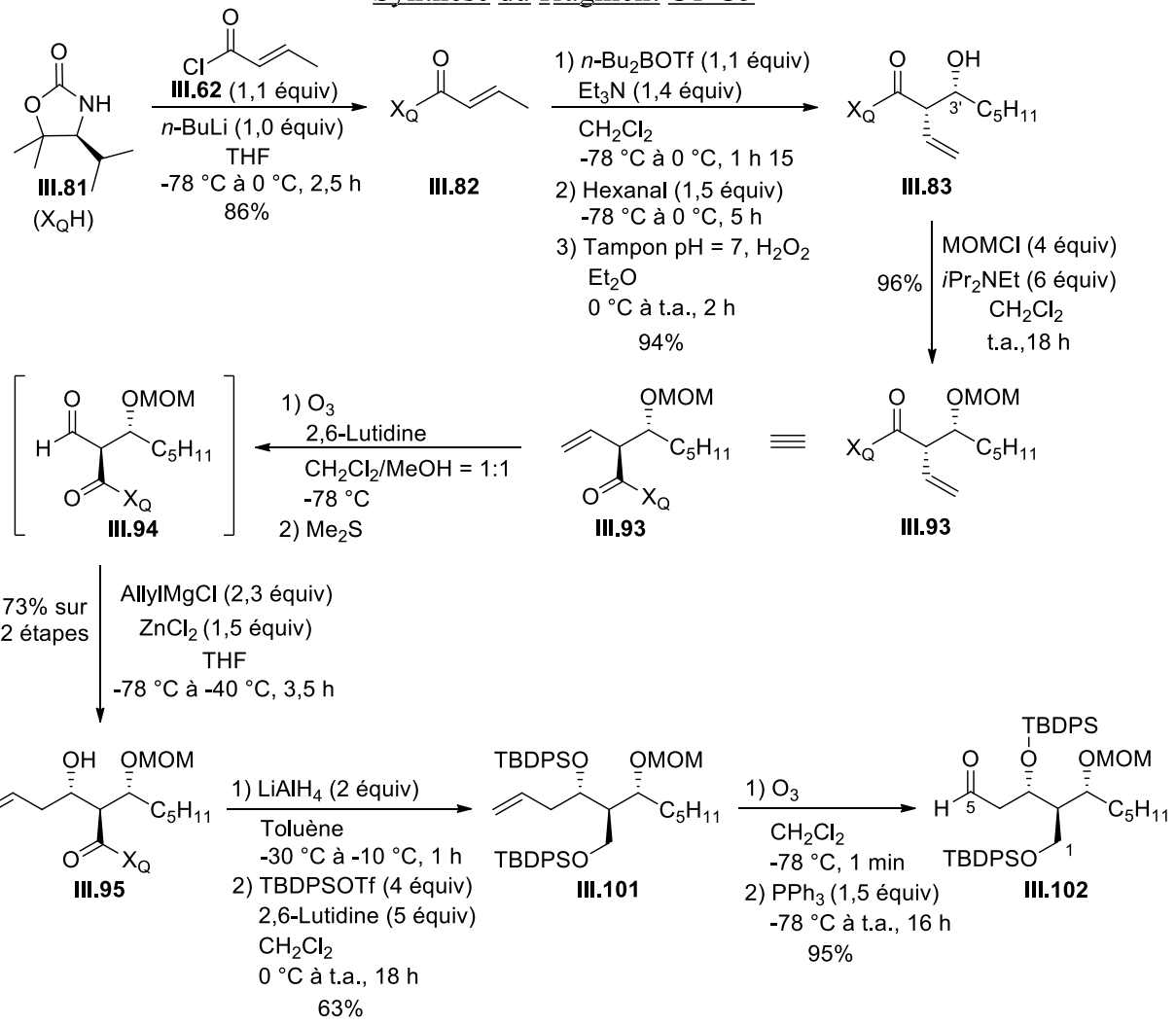


Schéma 224

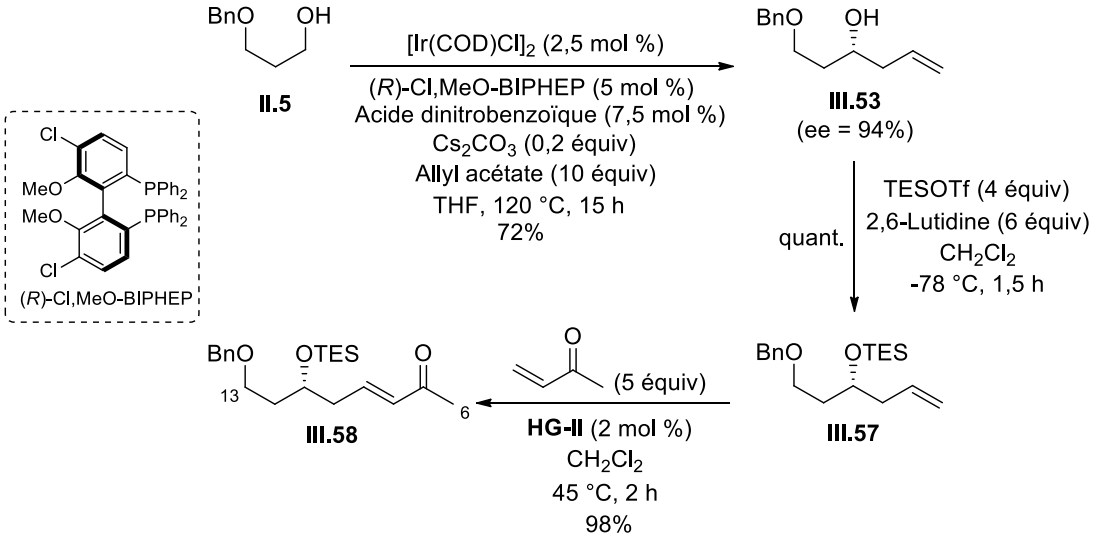
IV. Schéma récapitulatif de la synthèse

[234] Brandt, D. Thèse, UPMC, 2014.

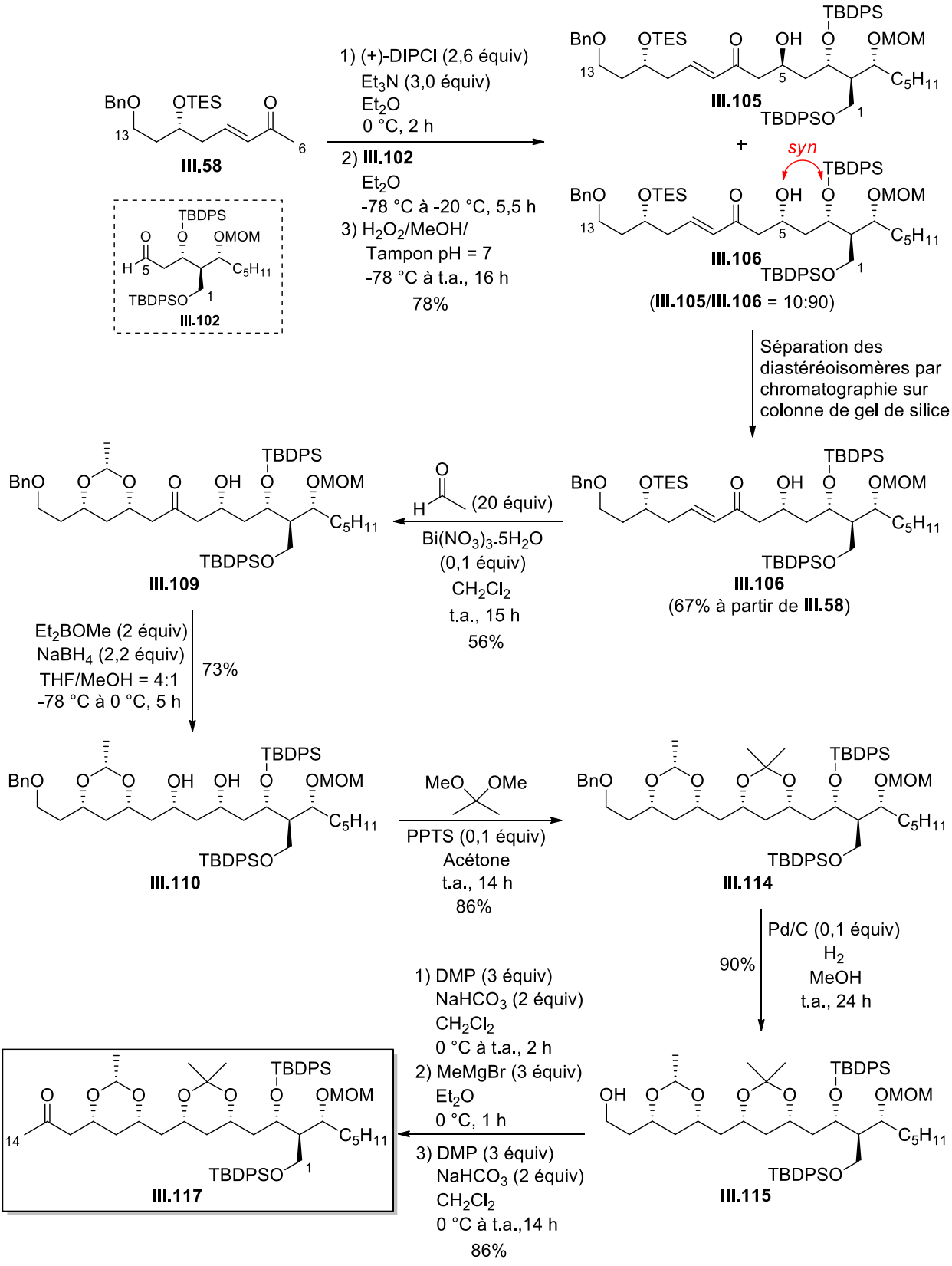
Synthèse du fragment C1-C5



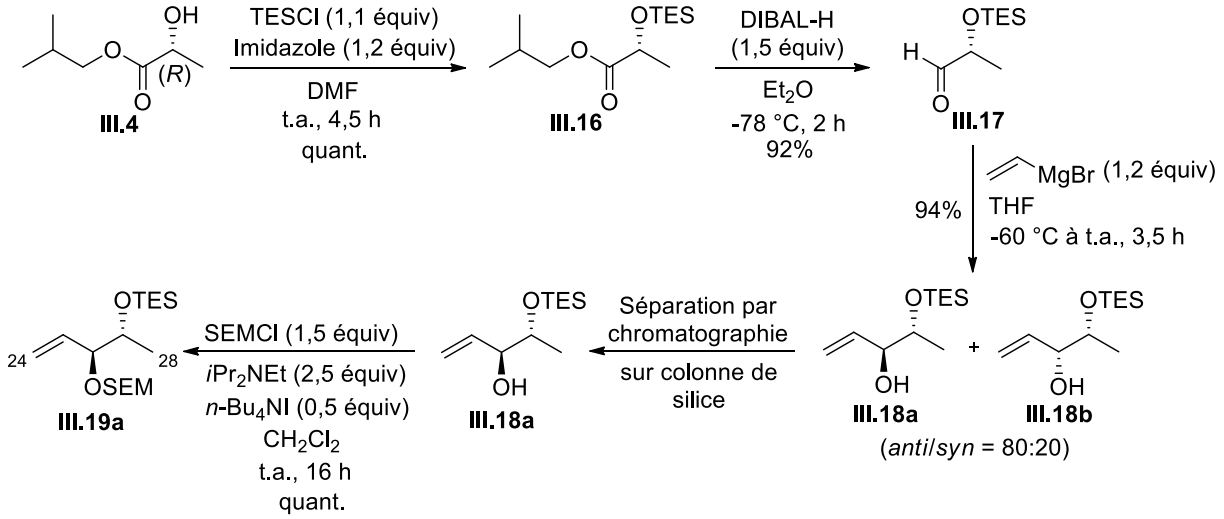
Synthèse du fragment C6-C13



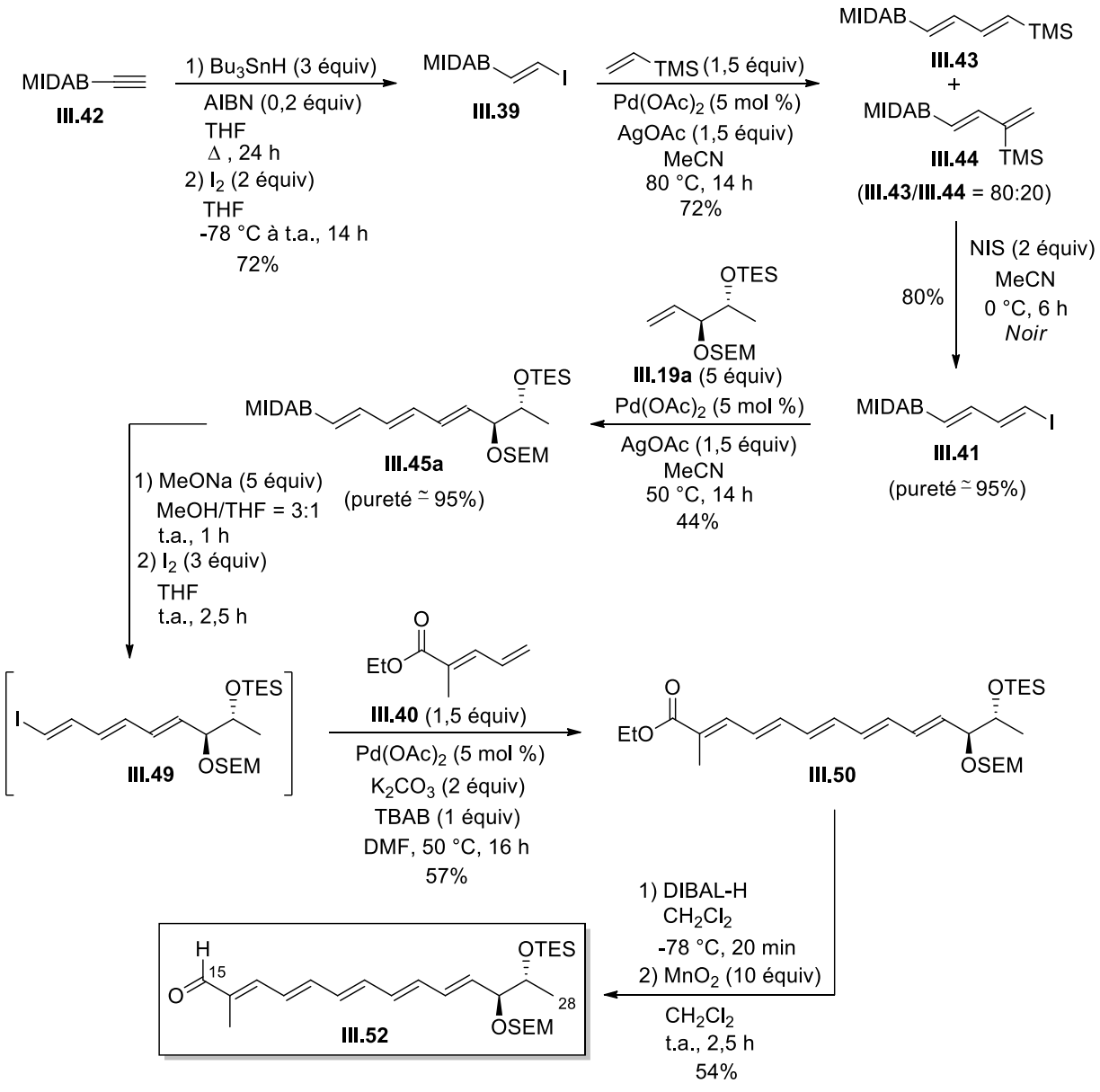
Couplage des fragments C1-C5 et C6-C13 : synthèse du fragment C1-C14



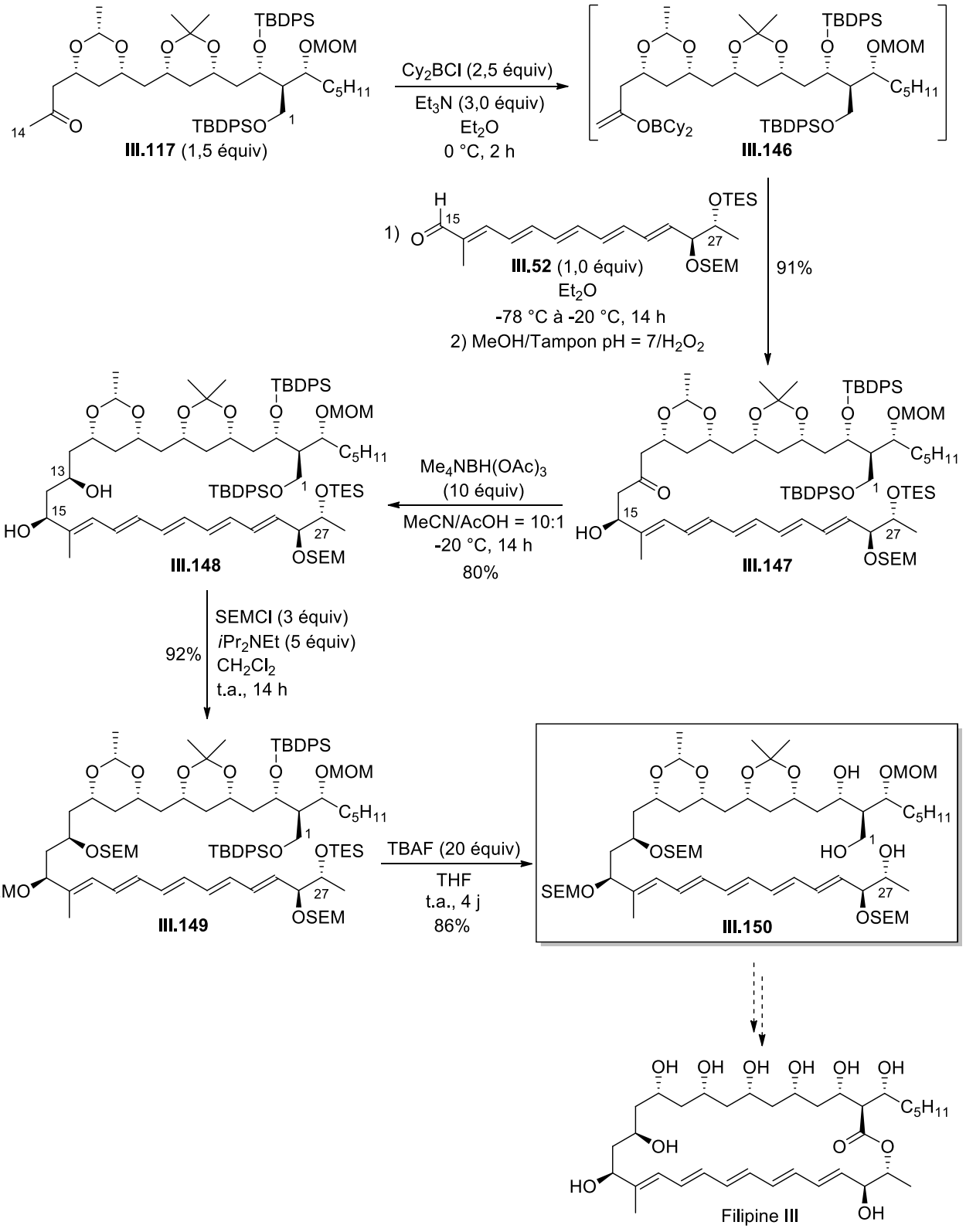
Synthèse du fragment C24-C28



Synthèse du fragment C15-C28



Couplage des fragments C1-C14 et C15-C28 : obtention du squelette carboné de la filipine III



Conclusion générale

Au cours de nos travaux, nous avons développé une méthode de synthèse diastéréosélective de tétraols utilisant deux séquences réactionnelles « cyclisation de Prins/oxydation/ réduction » successives, suivies d'une coupure réductrice (Schéma 225). Nous avons montré que cette méthode permettait d'accéder à tous les diastéréoisomères des tétraols de type **II.68**, en fonction de l'énantiomère de l'alcool homoallylique mis en jeu et des réducteurs utilisés. Nous avons montré que ces tétraols pouvaient être fonctionnalisés, ce qui les rend utilisables dans le cadre de la synthèse totale de molécules complexes.

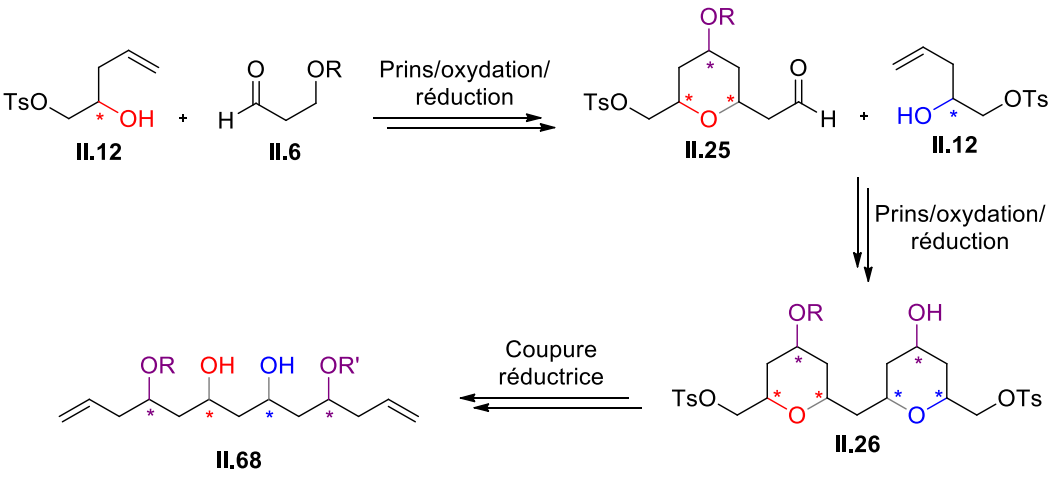


Schéma 225

Cette méthode a été appliquée à la synthèse du fragment C4-C14 du cryptocaryol A, dont la synthèse a été réalisée en 20 étapes à partir du (*R*)-glycidol avec un rendement global de 1,6%.

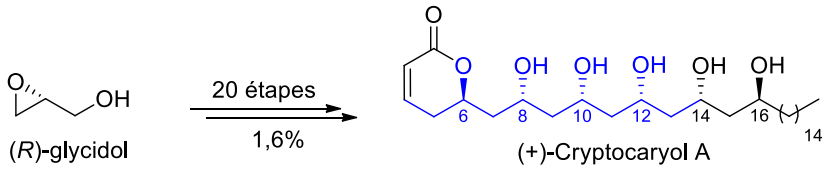


Schéma 226

Nos travaux concernant l'approche synthétique de la filipine III nous ont permis de réaliser la synthèse stéréosélective et convergente d'un précurseur acyclique avancé de ce produit naturel, comprenant tout le squelette carboné et les différents centres stéréogènes de la filipine III. Le triol **III.150** a été obtenu en 19 étapes (pour la séquence linéaire la plus longue) avec un rendement global de 4,3% (Schéma 227). Sa synthèse repose sur la préparation de deux intermédiaires clé, le polyol **III.117** qui a été synthétisé en 15 étapes à partir de l'hexanal (les centres stéréogènes de **III.117** ont été principalement contrôlés grâce à des réactions

diastéréosélectives reposant sur une induction 1,3) et l'aldéhyde pentaénique **III.52** synthétisé grâce à des couplages pallado-catalysés successifs à partir du (*R*)-lactate d'isobutyle. La liaison C14-C15 a ensuite été construite par couplage de ces deux composés grâce à une aldolisation diastéréosélective et, après trois étapes supplémentaires, nous avons finalement pu accéder au triol **III.150** précurseur de la filipine III.

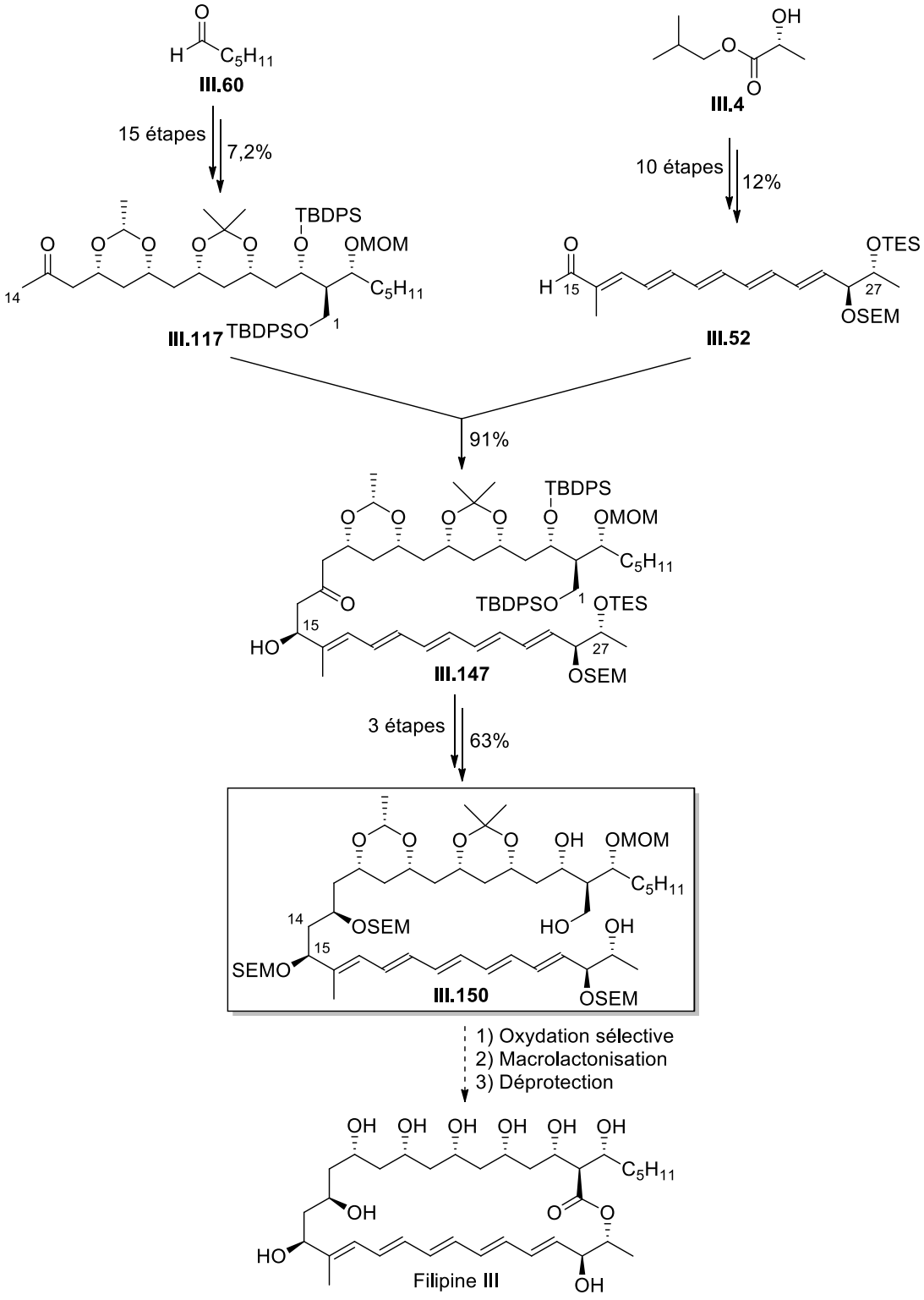


Schéma 227

Du fait de l'instabilité du polyène **III.150** en conditions oxydantes, nous n'avons pas réussi à obtenir le séco-acide nécessaire à la macrolactonisation pour accéder à la filipine III. Suite à ces résultats, d'autres stratégies peuvent être proposées pour accéder à la filipine III.

Annexes

Annexe 1 :

Contrôle 1,5-*anti* dans les réactions d'aldolisation

La réaction d'aldolisation est une méthode très efficace de construction de motifs 1,3-polyols par assemblage de deux fragments polyhydroxylés. Deux types de contrôles peuvent influencer la diastéréosélectivité de ces processus : l'addition d'un énolate sur un β-alcoxyaldéhyde, conduisant à un contrôle de type 1,3 (Schéma 228, éq 1) ou bien l'addition d'un énolate, possédant un substituent alcoxy en β, sur un aldéhyde, conduisant à une induction de type 1,5 (Schéma 228, éq 2). L'induction 1,3 dans les réactions d'aldolisation ayant déjà été présentée dans le chapitre 1, nous nous concentrerons ici sur l'induction 1,5.

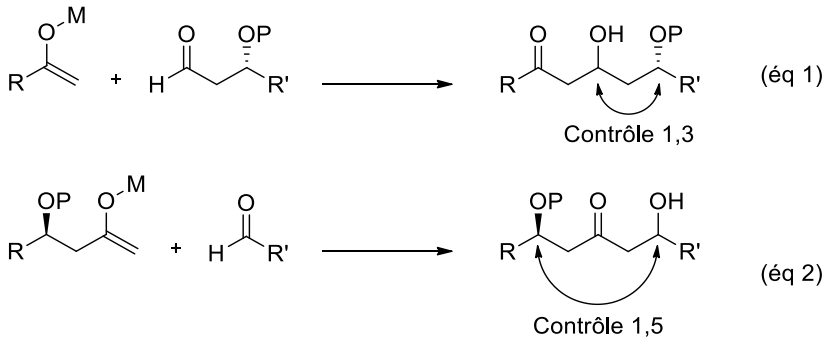


Schéma 228

Le premier exemple d'induction asymétrique 1,5 dans des réactions d'aldolisation a été rapporté par l'équipe de Masamune dans le cadre de leur synthèse des bryostatines, le produit 1,5-*anti* **A1.B3** ayant été obtenu lors de la réaction d'aldolisation entre l'énolate de bore **A1.B1** et l'aldéhyde **A1.B2** avec une diastéréosélectivité modérée (Schéma 229).[235] D'autres groupes ont ensuite étudié plus en détail ce type d'aldolisation diastéréosélective.

[235] Blanchette, M. A.; Malamas, M. S.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S.; Kageyama, M.; Tamura, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2817–2825.

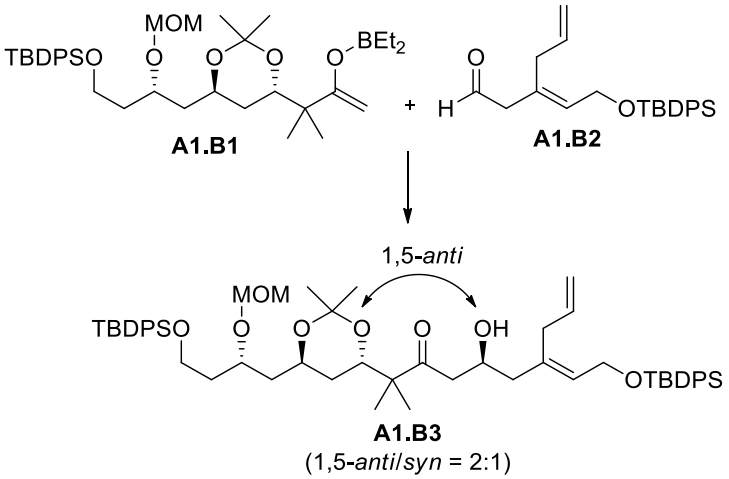


Schéma 229

En 1996, Paterson *et al.* ont rapporté que la réaction d'aldolisation de cétones possédant un groupement OPMB en β de type **A1.B4** avec divers aldéhydes, *via* la formation d'un énolate de bore **A1.B5**, était hautement diastéréosélective et conduisait aux produits 1,5-*anti* **A1.B6** avec des sélectivités allant jusqu'à 98:2 (Schéma 230).[236] La diastéréosélectivité est alors complètement contrôlée par le substrat, mais ils ont montré que, dans les cas où celle-ci était moyenne, il était possible de l'améliorer en utilisant des boranes chiraux [par exemple avec le (–)-Ipc_2BCl].

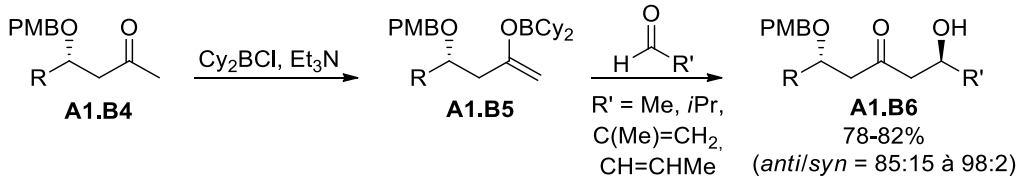


Schéma 230

Des résultats similaires ont été observés par l'équipe d'Evans lors de la réaction d'aldolisation de méthylcétones β-alcoxylées avec des aldéhydes, en présence de Bu_2BOTf et de $i Pr_2NEt$, le groupement alcoxy pouvant être inclus dans un hétérocycle oxygéné sans altération de la diastéréosélectivité.[237] Ils ont montré que la sélectivité pouvait être expliquée par des facteurs électroniques plutôt que stériques, et que la nature du groupement protecteur de l'hydroxyle en β de la cétone jouait un rôle déterminant dans le niveau de stéréoinduction.

[236] Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585–8588.
[237] (a) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788–789 ; (b) Evans, D. A.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893–10898.

En 2008, Paton et Goodman ont développé un modèle (basé sur des études théoriques) permettant d'expliquer les très bonnes sélectivités obtenues dans ce type de réactions d'aldolisation avec contrôle 1,5.[238] Ils ont proposé le passage par un état de transition cyclique à 6 chaînons de type bateau, possédant une liaison hydrogène stabilisante entre l'oxygène du groupement alcoxy et l'hydrogène de l'aldéhyde (Schéma 231). La minimisation des interactions stériques entre la chaîne alkyle de l'aldéhyde et les ligands du bore favorise alors le passage par l'état de transition **A1.ET1**, et donc la formation préférentielle du produit 1,5-*anti* **A1.B9**.

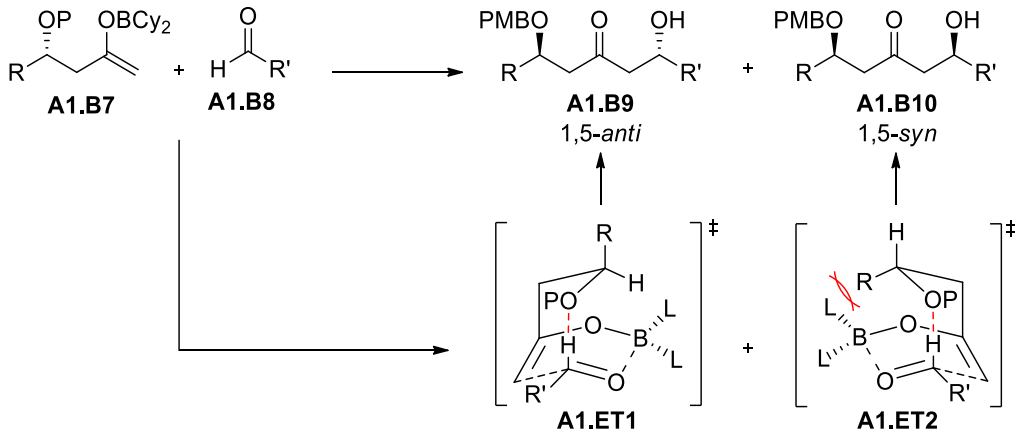


Schéma 231

Par ailleurs, Evans *et al.* ont montré qu'il était possible de réaliser une double différenciation en utilisant un aldéhyde et une cétone tous deux substitués en β par un groupement alcoxy, le contrôle de la stéréosélectivité (induction 1,3 ou 1,5) dépendant du type d'aldolisation choisi (Schéma 232).[237] Dans le cas de la réaction de l'énolate de bore **A1.B11** avec l'aldéhyde **A1.B12**, le produit majoritairement obtenu **A1.B13** correspond au produit d'induction 1,5-*anti* de l'énolate, sans influence notable du substituant oxygéné présent en β de l'aldéhyde. En revanche, dans le cas de réactions d'aldolisation réalisées dans les conditions de Mukaiyama, aucune influence du centre stéréogène en β de l'énolate n'a été observée. Ainsi, la réaction d'addition d'un énolsilane sur un aldéhyde β-alcoxylé, catalysée par un acide de Lewis, conduira majoritairement au produit résultant d'un contrôle 1,3-*syn* de l'aldéhyde, comme cela a été observé dans le cas de la réaction entre **A1.B14** et **A1.B12**, et le composé **A1.B15** a été obtenu avec une diastéréosélectivité de 82:18 en faveur du produit 1,3-*syn*.

[238] Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253–1263.

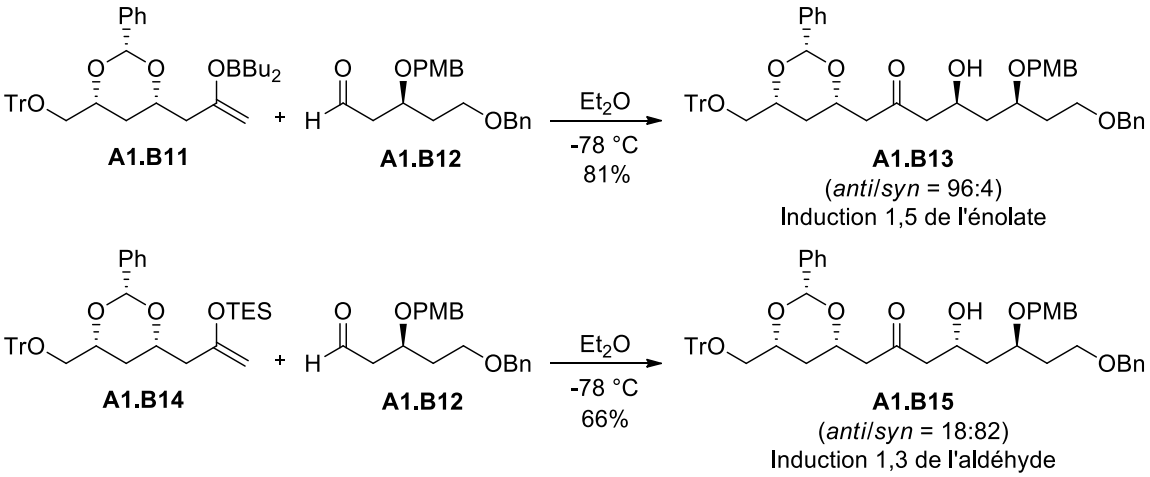


Schéma 232

Il est donc possible de contrôler la stéréochimie du produit d'aldolisation formé selon la nature des groupements protecteurs et selon les conditions réactionnelles utilisées. Il faut néanmoins signaler que lorsque ces réactions sont appliquées à des molécules complexes, la diastéréosélectivité peut être influencée par des centres stéréogènes plus éloignés. Ce phénomène a par exemple été observé par Dias *et al.* lors d'études concernant la stéréoinduction 1,5 dans des réactions d'aldolisation de β,δ-bis(alcoxy)méthylcétones telles que **A1.B16**, le centre stéréogène en δ se révélant avoir une influence, bien que modérée, sur la diastéréosélectivité (*anti*/*syn* = 95:5 *vs* 78:22) (Schéma 233).[239]

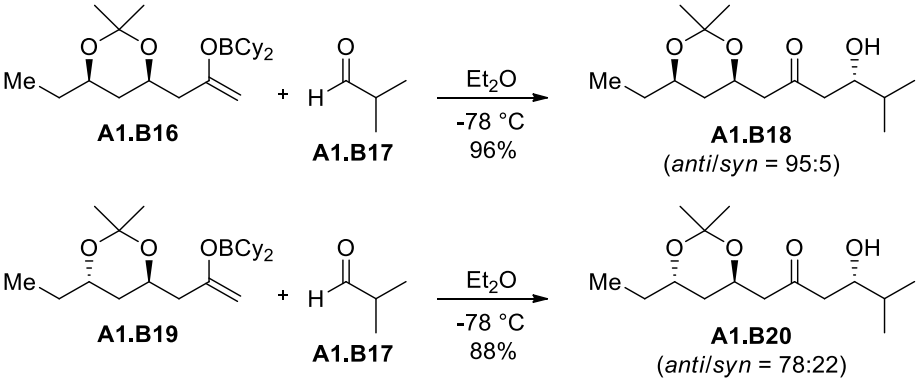


Schéma 233

Les β-hydroxycétones résultant de ces réactions d'aldolisation stéréocontrôlées peuvent être réduites de manière stéréosélectives, ce qui permet un accès stéréocontrôlé à des 1,3-polyols complexes,[237b] et cette séquence a été appliquée lors de la synthèse de nombreux produits naturels.

[239] Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3766–3792.

Annexe 2 :

Détermination de la configuration absolue d'alcools secondaires par formation des mandélates

La détermination de la configuration absolue d'un alcool secondaire peut être réalisée en synthétisant les esters correspondants par réaction avec les acides (*R*) et (*S*)-méthoxyphénylacétiques (MPA).[240] Cette méthode repose sur la formation de deux diastéréoisomères par réaction du substrat **A2.B1**, dont le centre stéréogène est à déterminer, avec les deux énantiomères de l'inducteur chiral MPA. L'étude des spectres RMN ^{1}H des composés **A2.B2** et **A2.B3** obtenus permet de calculer la différence ($\Delta\delta^{RS}$) en ppm, pour un signal correspondant à un groupement donné, entre le déplacement chimique δ^R de l'ester de l'acide (*R*)-méthoxyphénylacétique **A2.B2** et le déplacement chimique δ^S de l'ester de l'acide (*S*)-méthoxyphénylacétique **A2.B3** pour ce même groupement. En règle générale, le signe de $\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$ obtenu pour chaque H considéré permet de positionner les groupements dans l'espace et de déterminer de façon empirique la configuration absolue du centre concerné (Schéma 234).

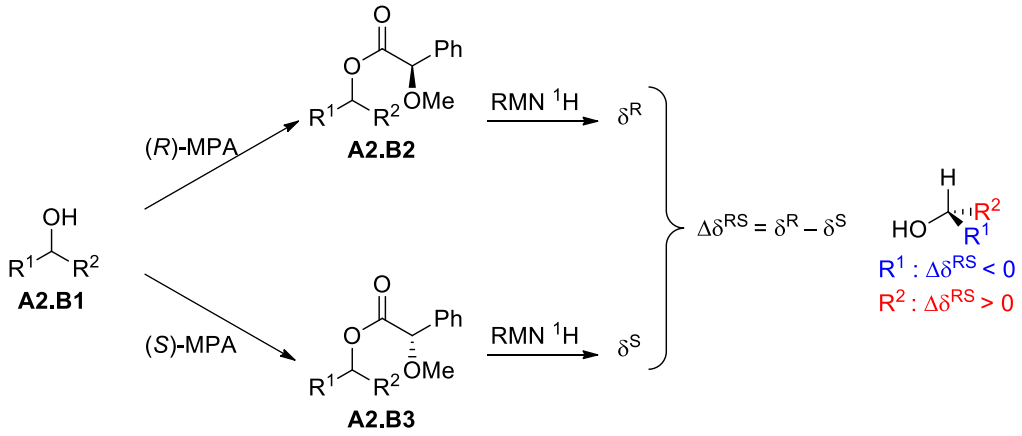


Schéma 234

- **Détermination de la configuration de l'alcool secondaire III.54**

[240] (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732–3738 ; (b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519 ; (c) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370–2374 ; (d) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915–2925.

L'analyse des spectres de RMN ^{1}H des esters **A2.1** et **A2.2** formés par réaction de l'alcool **III.54** avec les acides (*R*) et (*S*)-méthoxyphénylacétiques en présence de DCC et d'une quantité catalytique de DMAP a montré la présence d'un seul diastéréoisomère, indiquant que l'alcool **III.54** avait été formé avec un excès énantiomérique supérieur à 96% (Schéma 235).

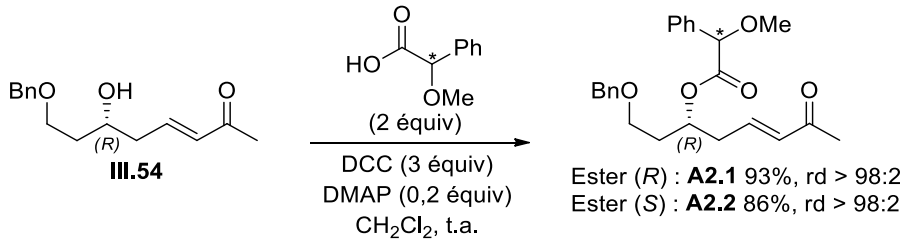
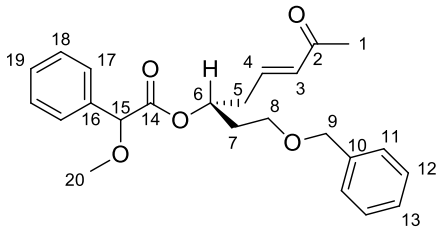


Schéma 235

Les déplacements chimiques des esters **A2.1** et **A2.2** nous ont permis d'attribuer la configuration (*R*) au carbone portant l'hydroxyle secondaire de **III.54** (Tableau 15).



Protons	δ (ppm) ester (*R*) **A2.1**	δ (ppm) ester (*S*) **A2.2**	$\Delta\delta^{RS}$
H_1	2.16	2.01	> 0
H_3	6.02	5.76	> 0
H_4	6.63	6.30	> 0
H_5	2.44-2.59	2.32, 2.43	> 0
H_7	1.74-1.83	1.81-1.95	< 0
H_8	3.04, 3.21	3.39-3.51	< 0
H_9	4.17	4.42	< 0

Tableau 15

- **Détermination de la configuration de l'alcool secondaire III.83**

L'analyse des spectres de RMN ^{1}H des esters **A2.3** et **A2.4** formés par réaction de l'alcool **III.83** avec les acides (*R*) et (*S*)-méthoxyphénylacétiques en présence de DCC et d'une quantité catalytique de DMAP a révélé dans les deux cas la formation de deux

diastéréoisomères dans un rapport 95:5, indiquant que l'alcool **III.83** a été formé avec un excès énantiomérique de 90% (Schéma 236).

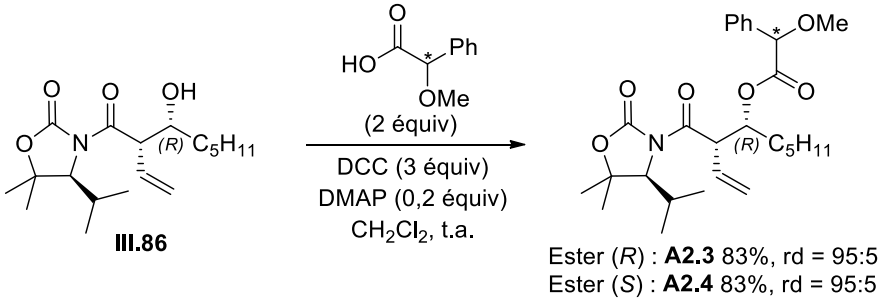
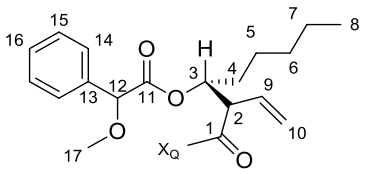


Schéma 236

Les déplacements chimiques des esters **A2.3** et **A2.4** nous ont permis d'attribuer la configuration (*R*) au carbone portant l'hydroxyle secondaire de **III.83** (Tableau 16).



Protons	δ (ppm) ester (*R*) **A2.3**	δ (ppm) ester (*S*) **A2.4**	$\Delta\delta^{RS}$
H_2	4.61	4.71	< 0
H_9	5.67	6.00	< 0
H_{10}	5.09, 4.98	5.31, 5.27	< 0
H_4	1.63-1.46	1.43-1.36	> 0
H_5, H_6 and H_7	1.26-1.16	1.04-0.84	> 0
H_8	0.83	0.71	> 0

Tableau 16

Annexe 3 :

Etude modèle de la réduction diastéréosélective de III.R3

Pour accéder à l'aldéhyde tétraénique de type **III.R2**, nous avons envisagé de réaliser une réduction diastéréosélective de l'énone **III.R3** et nous avons choisi de protéger l'hydroxyle en C27 sous la forme d'un éther de SEM (Schéma 237).

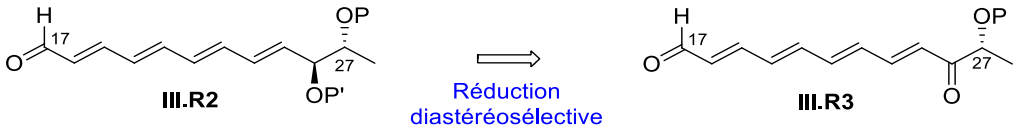


Schéma 237

La diastéréosélectivité de la réaction de réduction de l'énone **III.R3** a été étudiée sur un substrat modèle. L'énone modèle **A3.2** a été synthétisée par réaction de HWE entre le benzaldéhyde **A3.1** et le β-cétophosphonate **III.6** avec un rendement de 82% (Schéma 238). Elle a ensuite été réduite dans les conditions de Luche ($NaBH_4$, $CeCl_3$, MeOH) et l'alcool allylique **A3.3** a été obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 80:20, *a priori* en faveur du produit 1,2-*anti*. La sélectivité en faveur du composé *anti* peut être expliquée par une réduction selon un modèle de type Cram-chélate.

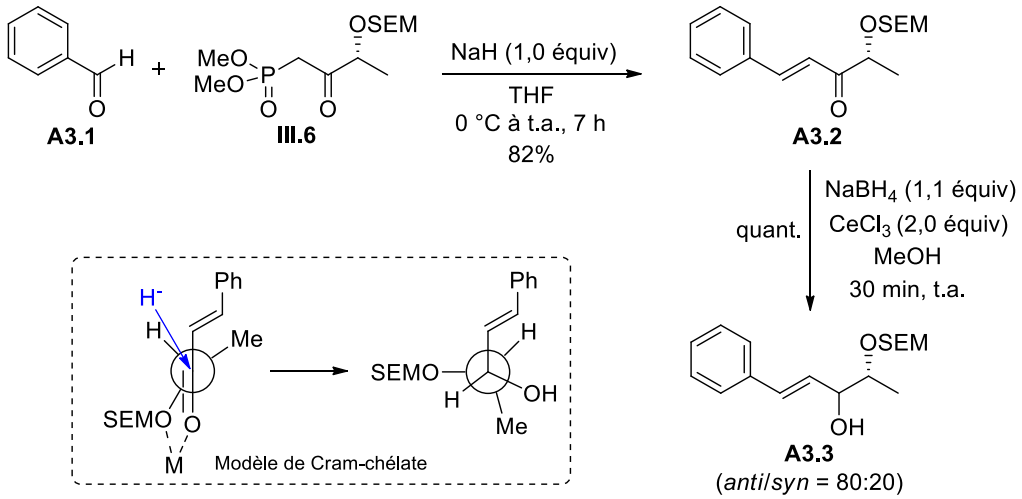


Schéma 238

Ces conditions réactionnelles conduisant à une bonne sélectivité en faveur du composé désiré, elles ont été utilisées afin de réduire l'énone de type **III.R3**.

Annexe 4 :

Mise au point des conditions de déprotection sélective de l'hydroxyle primaire portant un groupement TBDPS

Pour transformer le composé **III.149** en séco-acide précurseur de la filipine III, il faut couper sélectivement le groupement TBDPS porté par l'alcool primaire, puis d'oxyder l'alcool **A4.1** résultant en acide (Schéma 239).

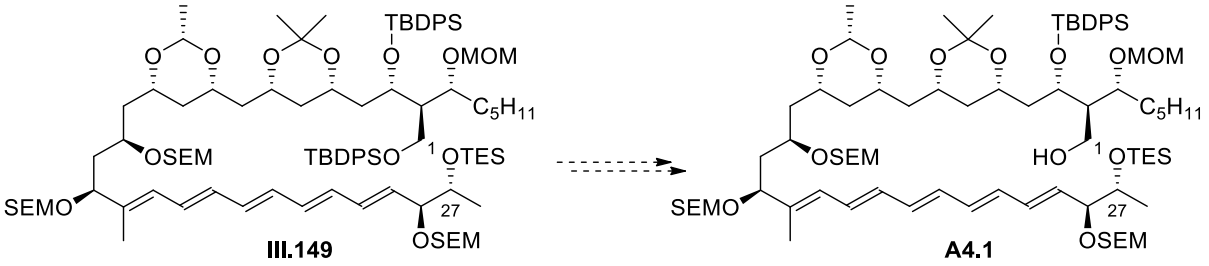


Schéma 239

Nous avons cherché des conditions de déprotection sélectives de l'alcool primaire protégé sous forme d'éther de TBDPS et pour cela, nous avons réalisé une étude modèle sur le composé **III.101** que nous avions synthétisé précédemment. Celui-ci a été traité par divers agents de déprotection[241] et les proportions des différents composés formés ont été mesurées sur le spectre RMN ^{1}H du brut. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 17.

Les conditions classiquement utilisées pour couper un groupement TBDPS sur un alcool primaire sont l'utilisation de NH_4F au reflux du méthanol.[242] Cependant, la conversion de **III.101** est restée très faible et après 8 h de chauffage, nous avons observé la formation de 19% du produit mono-déprotégé **A4.2** et 6% du diol **III.100** (Tableau 17, entrée 1).

Nous avons testé la déprotection sélective en utilisant du TBAF en présence d'acide acétique,[243] mais aucune évolution n'a été observée dans ces conditions (Tableau 17, entrée 2). Par ailleurs, l'utilisation de TBAF trihydraté solide dans le DMF,[243a] plus réactif, a conduit uniquement au diol **III.100**, avec une faible conversion, et aucune trace du produit mono-déprotégé **A4.2** n'a été observée (Tableau 17, entrée 3).

---

[241] Pour une révue sur les réactions de mono-déprotection sélective de composés di-silylés voir : Crouch, D. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833–5871.

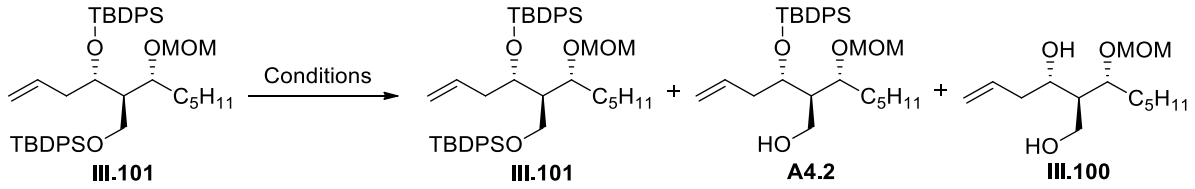
[242] (a) Zhang, W.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177–1180 ; (b) Yadav, J. S.; Haldar, A.; Maity, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2062–2071.

[243] (a) Higashibayashi, S.; Shinko, K.; Ishizu, T.; Hashimoto, K.; Shirahama, H.; Nakata, M. *Synlett* **2000**, 1306–1308 ; (b) Terauchi, T.; Tanaka, T.; Terauchi, T.; Morita, M.; Kimijima, K.; Sato, I.; Shoji, W.; Nakamura, Y.; Tsukada, T.; Tsunoda, T.; Hayashi, G.; Kanoh, N.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7747–7751.

C'est l'utilisation de HF.pyridine dans un mélange THF/pyridine[244] à température ambiante pendant 3 jours qui a conduit à la meilleure conversion : ces conditions nous ont permis d'obtenir 19% d'alcool désiré **A4.2** et 46% de diol **III.100** (Tableau 17, entrée 4).

Dans tous les cas, nous n'avons pas réussi à obtenir une déprotection sélective de l'alcool primaire silylé et nous avons systématiquement obtenu le diol **III.100** en proportions variables. Ces résultats peuvent s'expliquer par une coupure du TBDPS porté par l'alcool primaire rendue difficile par l'encombrement autour de celui-ci. Une fois l'alcool primaire déprotégé, la déprotection de l'alcool secondaire silylé est facilitée, ce qui explique que la formation du diol **III.100** soit plus rapide que celle de **A4.2**.

Nous avons donc décidé de réaliser la double déprotection pour accéder directement au diol **III.100** dont l'alcool primaire pourrait être oxydé sélectivement par la suite. Afin d'éviter la déprotection des autres groupements protecteurs présents sur le composé **III.149**, nous avons choisi d'utiliser du TBAF dans le THF à température ambiante, et après 3 jours de réaction nous avons obtenu uniquement la formation du diol **III.100** désiré, qui a été isolé avec un rendement de 79% (Tableau 17, entrée 5).



Entrée	Conditions	**III.101**[a]	**A4.2**[a]	**III.100**[a]
1	NH_4F (20 équiv) MeOH 65 °C, 8 h	75%	19%	6%
2	TBAF (4 équiv) AcOH (1 équiv) THF, t.a., 24 h	100%	0%	0%
3	TBAF.$3H_2O$ (4équiv) DMF t.a., 3 j	84%	0%	16%
4	HF.Py THF/Py = 5:2 t.a., 3 j	35%	19%	46%
5	TBAF (4 équiv) THF t.a., 3 j	0%	0%	100% (79%)[b]

[a] Proportions déterminées sur le spectre RMN ^{1}H du brut.
[b] Rendement isolé.

Tableau 17

[244] Congreve, M. S.; Holmes, A. B.; Hughes, A. B.; Looney, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5815–5816.

Les conditions décrites dans le Tableau 17, entrée 5 permettent donc une déprotection efficace des deux hydroxyles portant des groupements TBDPS et elles ont donc été utilisées afin de déprotéger le composé **III.149**.

Partie expérimentale

General Experimental Methods[245]

The nomenclature of organic compounds follows the rules recommended by IUPAC. The numbering of the atoms does not correspond to the nomenclature and is only used for the attribution of the signals in the NMR spectra.

Reactions run under anhydrous conditions were realized using flame-dried glassware and under argon atmosphere. CH_2Cl_2, Et_3N and *i*Pr_2NEt were distillated from CaH_2, Et_2O and THF were distillated from Na/benzophenone. Other reagents were obtained from commercial suppliers and used as received.

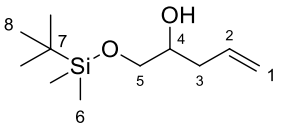
Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60F254 silica gel plates with UV and *p*-anisaldehyde or $KMnO_4$ stain visualization. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh).

Optical rotations were measured with a Perkin Elmer model 343 polarimeter with a 1 dm path length. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSORTM 27 (IRFT) on an ATR plate, wave numbers are indicated in cm^{-1}. NMR was performed on a Bruker Avance-1 400 instrument. ^1H NMR spectra were recorded at 400 MHz in $CDCl_3$, deuterated benzene (C_6D_6), deuterated methanol (CD_3OD) or DMSO-d6 and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane or residual solvent signals ($CHCl_3$: 7.26 ppm, C_6D_5H: 7.16 ppm, MeOD-d3: 3.31 ppm, DMSO-d5: 2.50 ppm) as an internal standard, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances, br = broad), coupling constant in Hz, integration, attribution. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz in $CDCl_3$, deuterated benzene (C_6D_6), deuterated methanol (CD_3OD) or DMSO-d6 and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator ($CDCl_3$: 77.16 ppm, C_6D_6: 128.06 ppm, MeOD-d4: 49.00 ppm, DMSO-d6: 39.52 ppm), multiplicity, with respect to proton (deduced from DEPT experiment, s = quaternary, d = CH, t = CH_2, q = CH_3), attribution. Mass spectra (MS) were obtained with a Shimadzu GCMS-QP2010S gas chromatograph–mass spectrometer. High resolution mass spectra (HRMS) were performed by the Groupe de Spectrométrie de Masse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris-France).

[245] Une partie des résultats ayant fait l'objet de publications, la partie expérimentale est rédigée en anglais.

Diastereoselective synthesis of 1,3,5,7-tetraols using a Prins cyclization/ reductive cleavage sequence - Total Synthesis of (+)-cryptocaryol A

1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pent-4-en-2-ol [(±)-II.2]



$C_{11}H_{24}O_2Si$
M = 216.15 g/mol

To a suspension of CuCN (2.17 g, 24.2 mmol, 2.3 equiv) in dry Et_2O (35 mL) cooled to −78 °C was added dropwise vinylmagnesium bromide (48 mL, 1M in THF, 48 mmol, 4.6 equiv) over a period of 20 min. The mixture was warmed to –20 °C, stirred for 1 h and then cooled to −78 °C. A solution of silylated glycidol (±)-**II.1** (2.2 mL, 10.5 mmol, 1 équiv) in dry Et_2O (35 mL) was cannulated, and the resulting solution was stirred at –60 °C for 1 h 15. The reaction mixture was quenched by addition of a mixture of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (45 mL) and a solution of NH_4OH (5 mL), warmed to rt and stirred for 1.5 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 60 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 99:1 to 98:2) to afford the homoallylic alcohol (±)-**II.2** (2.25 g, 10.4 mmol, 99%) as a yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[246]

IR: *ν* 3440, 3078, 2955, 2929, 2858, 1642, 1472, 1463, 1390, 1362, 1254, 1107, 1005, 912, 834, 776 cm^{-1}.

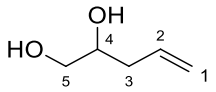
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 5.84 (m, 1H, H_2), 5.14-5.06 (m, 2H, H_1), 3.70 (m, 1H, H_4), 3.62 (dd_{systAB}, *J* = 9.9 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, H_5), 3.45 (dd_{systAB}, *J* = 9.9 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_5), 2.41 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H, OH), 2.23 (tt_{app}, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, 2H, H_3), 0.90 (s, 9H, H_8), 0.07 (s, 6H, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 134.5 (d, C_2), 117.4 (t, C_1), 71.1 (d, C_4), 66.5 (t, C_5), 37.6 (t, C_3), 26.0 (q, $3C_8$), 18.3 (s, C_7), -5.36 (q, C_6), -5.40 (q, C_6).

MS (EI) *m/z*: 199 [$(M\text{-}OH)^+$, 1], 159 ($M\text{-}t\text{-}Bu^+$, 4), 141 (5), 117 (13), 105 (25), 89 (7), 75 (100), 73 (25), 67 (44).

[246] Bonini, C.; Chiummiento, L.; Lopardo, M. T.; Pullez, M.; Colobert, F.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2695–2697.

Pent-4-en-1,2-diol [(±)-II.3]

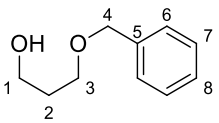


$C_5H_{10}O_2$
M = 102.07 g/mol

To a solution of silylated compound (±)-**II.2** (2.25 g, 10.4 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (100 mL) cooled to 0 °C was added dropwise TBAF (12.5 mL, 1M in THF, 12.5 mmol, 1.2 equiv). The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 1.5 h. The reaction mixture was quenched by addition of H_2O (50 mL), and diluted with EtOAc (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 60:40) to afford the diol (±)-**II.3** (683 mg, 6.7 mmol, 64%) as a light yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[247]

IR: *v* 3332, 3078, 2929, 1642, 1433, 1345, 1205, 1069, 1034, 993, 914, 843 cm^{-1}.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.83 (ddt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_2), 5.15 (br d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_1), 5.14 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_1), 3.78 (m, 1H, H_4), 3.68 (br d_{systAB}, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_5), 3.49 (dd_{systAB}, *J* = 10.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_5), 2.61-2.36 (br s, 2H, OH), 2.31-2.18 (m, 2H, H_3).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 134.1 (d, C_2), 118.0 (t, C_1), 71.4 (d, C_4), 66.2 (t, C_5), 37.8 (t, C_3).
MS (EI) *m/z*: 85 (27), 71 (52), 70 (14), 57 (100), 56 (16), 55 (16).

3-(Benzyloxy)propan-1-ol (II.5)



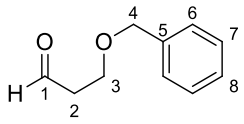
$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166.10 g/mol

[247] (a) Andrey, O.; Landais, Y.; Planchenault, D.; Weber, V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12083–12096 ; (b) Jana, G.; Viso, A.; Díaz, Y.; Castillón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 209–216.

To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 1.6 g, 40 mmol, 1 equiv) in dry THF (80 mL) was added dropwise 1,3-propanediol **II.4** (2.9 mL, 40 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred at rt for 45 min. *n*-Bu_4NI was then added (7.4 g, 20 mmol, 0.5 equiv), and benzyl bromide (4.8 mL, 40 mmol, 1 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 7 h and quenched by the addition of H_2O (80 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with Et_2O (3 × 80 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2) to afford 3-(benzyloxy)propan-1-ol **II.5** (4.67 g, 28.1 mmol, 70%) as a yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[248]

IR: *v* 3375, 3030, 2943, 2863, 1496, 1454, 1365, 1205, 1073, 1026, 972, 910, 734, 697 cm^{-1}.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.38-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 4.53 (s, 2H, H_4), 3.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H_1 or H_3), 3.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H_1 or H_3), 2.27 (br s, 1H, OH), 1.87 ($quint_{app}$, J = 5.7 Hz, 2H, H_2).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.1 (s, C_5), 128.5 (d, $2C_6$ or $2C_7$), 127.73 (d, C_8), 127.69 (d, $2C_6$ or $2C_7$), 73.2 (t, C_4), 69.1 (t, C_1 or C_3), 61.5 (t, C_1 or C_3), 32.2 (t, C_2).
MS (EI) *m/z*: 166 ($M^{+\cdot}$, 2), 147 (3), 130 (1), 120 (3), 107 (BnO^+, 97), 91 (Bn^+, 100), 79 (29), 77 (Ph^+, 13), 65 (19), 51 (7).

3-(Benzyloxy)propan-1-al (II.6)



$C_{10}H_{12}O_2$
M = 164.08 g/mol

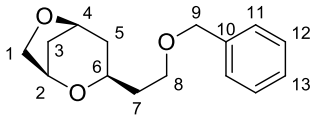
To a solution of 3-(benzyloxy)propan-1-ol **II.5** (990 mg, 5.96 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (45 mL) were added 4 Å molecular sieves (2.2 g), NaOAc (150 mg, 1.83 mmol, 0.3 equiv) and PCC (1.93 g, 8.95 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred for 3 h, and Et_2O (400 mL) was added. After stirring for an additional 2 h, the mixture was filtered over florisil® and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2) to afford

[248] Dickschat, J. S.; Bode, H. B.; Mahmud, T.; Müller, R.; Schulz, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5174–5182.

3-(benzyloxy)propan-1-al **II.6** (733 mg, 4.47 mmol, 75%) as a yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[248]

IR: *v* 3031, 2862, 2732, 1722, 1496, 1454, 1395, 1363, 1205, 1092, 1028, 909, 737, 698 cm^{-1}.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_1), 7.38-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 4.54 (s, 2H, H_4), 3.82 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H_3), 2.70 (td, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H, H_2).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 201.2 (d, C_1), 137.9 (s, C_5), 128.5 (d, $2C_6$ or $2C_7$), 127.8 (d, C_8), 127.7 (d, $2C_6$ or $2C_7$), 73.3 (t, C_4), 63.9 (t, C_3), 43.9 (t, C_2).
MS (EI) *m/z*: 164 ($M^{+\cdot}$, 1), 146 (1), 120 (8), 107 (BnO^+, 100), 91 (Bn^+, 97), 79 (44), 77 (Ph^+, 22), 65 (21), 57 (10), 51 (12).

(±)-(1*R*,3*R*,5*S*)-3-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2,6-dioxabicyclo[3.2.1]octane [(±)-II.8]



$C_{15}H_{20}O_3$
M = 248.32 g/mol

To a solution of homoallylic alcohol (±)-**II.3** (102 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv) and aldehyde **II.6** (82 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added dropwise trifluoroacetic acid (0.97 mL, 13 mmol, 26 equiv). The mixture was stirred for 2 h at rt, and treated with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL). The pH was adjusted to pH > 7 by addition of Et_3N and the resulting mixture was stirred at rt for 1 h and then diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 85:15) afforded the bicyclic ether (±)-**II.8** (48 mg, 0.193 mmol, 39%) as well as the acetal (±)-**II.9** (6:4 mixture of diastereomers, 46 mg, 0.185 mmol, 37%) as yellow oils.

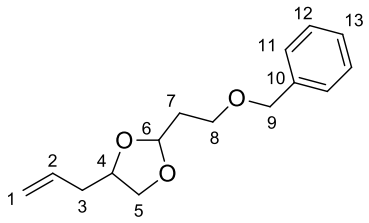
IR: *v* 3030, 2944, 2872, 1496, 1454, 1364, 1301, 1267, 1205, 1092, 1070, 1058, 1028, 992, 967, 939, 914, 896, 63, 838, 734, 697 cm^{-1}.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.37-7.27 (m, 5H, H_{11} and H_{12} and H_{13}), 4.52 (t_{app}, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_4), 4.50 (s, 2H, H_9), 4.46 (m, 1H, H_2), 4.16 (d_{systAB}, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_1), 4.10 (m, 1H, H_6), 3.80 (dd_{systAB}, *J* = 9.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_1), 3.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_8), 1.85-1.70 (m, 5H, H_3 and H_5 and H_7), 1.33 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_3 or H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.5 (s, C_{10}), 128.4 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.6 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.5 (d, C_{13}), 75.2 (d, C_2), 74.2 (d, C_4), 73.0 (t, C_9), 71.3 (t, C_1), 67.6 (d, C_6), 66.8 (t, C_8), 39.2 (t, C_3 or C_5), 38.0 (t, C_3 or C_5), 36.3 (t, C_7).

MS (EI) *m/z*: 248 ($M^{+\cdot}$, 1), 157 [$(M\text{-}Bn)^+$, 7], 146 (19), 140 (7), 113 (8), 107 (10), 105 (7), 92 (12), 91 (Bn^+, 100), 87 (46), 83 (7), 81 (10), 79 (11), 73 (32), 69 (19), 67 (14), 65 (16), 57 (10), 55 (17).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{15}H_{20}O_3Na$ $[M + Na]^+$: 271.1305, found: 271.1307.

4-Allyl-2-[2-(benzyloxy)ethyl]-1,3-dioxolane [(±)-II.9]



$C_{15}H_{20}O_3$
M = 248.32 g/mol

The acetal (±)-**II.9** was isolated from the previously described procedure as a 6:4 mixture of diastereomers.

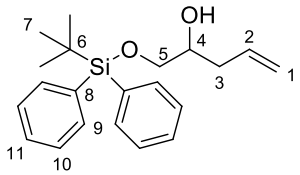
IR (mixture of diastereomers): *v* 3066, 3030, 2930, 2868, 1643, 1496, 1454, 1427, 1364, 1205, 1138, 1093, 1028, 993, 918, 735, 697 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): δ 7.36-7.31 (m, 4H, H_{11} and H_{12}), 7.27 (m, 1H, H_{13}), 5.78 (m, 1H, H_2), 5.16-5.03 (m, 3H, $2H_1$ and H_6), 4.51 (s, 2H, H_9), 4.10 (m, 1H, H_4), 3.89 (dd_{systAB}, J = 8.0 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, H_5), 3.64-3.50 (m, 3H, $1H_5$ and $2H_8$), 2.41 (m, 1H, H_3), 2.28 (m, 1H, H_3), 2.04-1.94 (m, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 138.4 (s, C_{10}), 133.5 (d, C_2), 128.4 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.7 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.6 (d, C_{13}), 117.8 (t, C_1), 102.6 (d, C_6), 75.6 (d, C_4), 73.1 (t, C_9), 69.0 (t, C_5), 66.0 (t, C_8), 38.1 (t, C_3), 34.5 (t, C_7).

MS (EI, major diastereomer) *m/z*: 247 [$(M\text{-}H)^+$, 1], 146 (15), 113 (28), 107 (BnO^+, 9), 101 (13), 100 (9), 92 (10), 91 (Bn^+, 100), 79 (7), 77 (Ph^+, 5), 73 (10), 68 (7), 67 (80), 65 (14), 58 (8), 57 (13), 55 (8).

1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]pent-4-en-2-ol [(±)-II.10]



$C_{21}H_{28}O_2Si$
M = 340.53 g/mol

To a solution of diol (±)-**II.3** (525 mg, 5.14 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) cooled to 0 °C were added imidazole (700 mg, 10.28 mmol, 2.0 equiv) and TBDPSCl (1.35 mL, 5.20 mmol, 1.0 equiv). The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 1 h 45. The reaction mixture was quenched by addition of H_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2) to afford the homoallylic alcohol (±)-**II.10** (1.63 g, 4.79 mmol, 93%) as a viscous yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[249]

IR: *v* 3439, 3072, 2930, 2858, 1642, 1589, 1472, 1428, 1391, 1362, 1110, 997, 912, 822, 800, 739, 700 cm^{-1}.

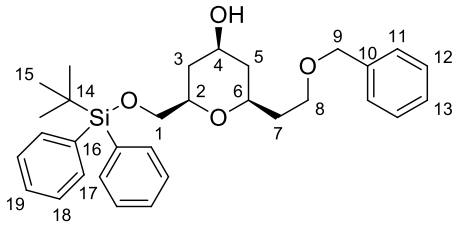
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71-7.68 (m, 4H, H_9), 7.49-7.39 (m, 6H, H_{10} and H_{11}), 5.82 (m, 1H, H_2), 5.10 (br d, J = 17.1 Hz, 1H, H_1), 5.07 (br d, J = 10.1 Hz, 1H, H_1), 3.81 (m, 1H, H_4), 3.70 (dd_{systAB}, J = 10.1 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, H_5), 3.58 (dd_{systAB}, J = 10.1 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, H_5), 2.51 (br s, 1H, OH), 2.27 (t_{app}, J = 6.8 Hz, 2H, H_3), 1.10 (s, 9H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.6 (d, $4C_9$), 134.4 (d, C_2), 133.2 (s, $2C_8$), 129.9 (d, $2C_{11}$), 127.8 (d, $4C_{10}$), 117.5 (t, C_1), 71.3 (d, C_4), 67.4 (t, C_5), 37.6 (t, C_3), 26.9 (q, $3C_7$), 19.3 (s, C_6).

MS (EI) *m/z*: 283 [(M-*t*-Bu)$^+$, 2], 265 (2), 241 (22), 229 (5), 200 (18), 199 (100), 197 (5), 181 (8), 163 (8), 139 (34), 135 (12), 121 (7), 105 (7), 91 (6), 77 (Ph^+, 14), 67 (15).

[249] Díaz, Y.; Bravo, F.; Castillón, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6508–6511.

(±)-(2*R*,4*S*,6*R*)-2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-6-{[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl} tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol [(±)-II.11]



$C_{31}H_{40}O_4Si$
M = 504.73 g/mol

To a solution of homoallylic alcohol (±)-**II.10** (255 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and aldehyde **II.6** (82 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added dropwise trifluoroacetic acid (0.97 mL, 13 mmol, 26 equiv). The mixture was stirred at rt for 3 h, and then treated with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL). The pH was adjusted to pH > 7 by addition of Et_3N and the resulting mixture was stirred at rt for 2 h and then diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 80:20) afforded the tetrahydropyranyl alcohol (±)-**II.11** (60 mg, 0.12 mmol, 24%) as well as the bicyclic ether (±)-**II.8** (70 mg, 0. 28 mmol, 56%) as viscous yellow oils.

IR: *v* 3392, 3050, 2930, 2857, 1589, 1472, 1454, 1362, 1265, 1112, 1030, 1009, 907, 823, 735,700 cm^{-1}.

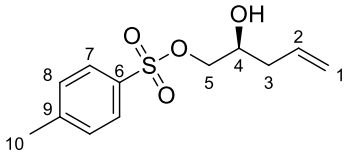
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71-7.66 (m, 4H, H_{17}), 7.43-7.21 (m, 11H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13} and $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 4.47 (s, 2H, H_9), 3.81-3.70 (m, 2H, $1H_1$ and H_4), 3.64-3.53 (m, 3H, $1H_1$ and $2H_8$), 3.52-3.40 (m, 2H, H_2 and H_6), 2.00 (d_{app}, J = 12.1 Hz, 1H, H_3), 1.90 (d_{app}, J = 12.1 Hz, 1H, H_5), 1.86-1.71 (m, 2H, H_7), 1.22-1.09 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.05 (s, 9H, H_{15}), OH not visible.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.5 (s, C_{10}), 135.72 (d, $2C_{17}$), 135.68 (d, $2C_{17}$), 133.72 (s, C_{16}), 133.69 (s, C_{16}), 129.7 (d, $2C_{19}$), 128.4 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.72 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.68 (d, $4C_{18}$), 127.6 (d, C_{13}), 76.1 (d, C_2), 73.1 (t, C_9), 72.5 (d, C_6), 68.2 (d, C_4), 66.9 (t, C_1 or C_8), 66.7 (t, C_1 or C_8), 41.3 (t, C_5), 37.1 (t, C_3), 36.2 (t, C_7), 26.9 (q, $3C_{15}$), 19.3 (s, C_{14}).

MS (EI) *m/z*: 135 (10), 123 (9), 122 (100), 121 (25), 107 (BnO^+, 4), 91 (Bn^+, 10), 77 (Ph^+, 5).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{40}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 527.2588, found: 527.2581.

(*S*)-2-Hydroxypent-4-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate [(+)-II.12]



$C_{12}H_{16}O_4S$
M = 256.08 g/mol

To a solution of Li_2CuCl_4 (9.2 mL, 0.1 M in THF, 0.92 mmol, 0.06 equiv) cooled to −40 °C was added vinylmagnesium bromide (24.5 mL, 1M in THF, 24.5 mmol, 1.6 equiv). After stirring for 1 h at −40 °C, a solution of tosylated glycidol (+)-**II.21** (3.49 g, 15.3 mmol, 1 equiv) in dry THF (40 mL) was added dropwise by dropping funnel over 1 h, and the resulting solution was stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (60 mL), warmed to rt, stirred for 1 h and diluted with EtOAc (40 mL). The layers were then separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 7:3) to afford the homoallylic alcohol (+)-**II.12** (3.75 g, 14.6 mmol, 96%) as a yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[142]

[α] $_D^{20}$ + 10.5 (*c* 1.05, $CHCl_3$).

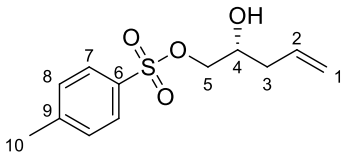
IR: *v* 3531, 3076, 2980, 2924, 1643, 1598, 1444, 1355, 1293, 1189, 1173, 1096, 975, 915, 812, 665 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_7), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_8), 5.74 (m, 1H, H_2), 5.14-5.07 (m, 2H, H_1), 4.04 (m, 1H, H_5), 3.95-3.88 (m, 2H, H_4 and H_5), 2.45 (s, 3H, H_{10}), 2.31-2.19 (m, 2H, H_3), 2.19 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 145.1 (s, C_6 or C_9), 132.9 (d, C_2), 132.6 (s, C_6 or C_9), 130.0 (d, $2C_8$), 128.0 (d, $2C_7$), 118.9 (t, C_1), 73.1 (t, C_5), 68.6 (d, C_4), 37.4 (t, C_3), 21.7 (q, C_{10}).

MS (EI) *m/z*: 238 ($M^{+\bullet}$-H_2O, 1), 226 (2), 215 (M-allyl$^+$, 21), 155 (Ts^+, 57), 91 (100), 71 (12), 65 (27).

(*R*)-2-Hydroxypent-4-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate [(–)-II.12]



$C_{12}H_{16}O_4S$
M = 256.08 g/mol

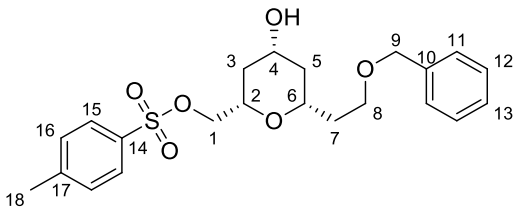
To a solution of Li_2CuCl_4 (9.2 mL, 0.1 M in THF, 0.92 mmol, 0.06 equiv) cooled to −40 °C was added vinylmagnesium bromide (24.5 mL, 1M in THF, 24.5 mmol, 1.6 equiv). After stirring for 1 h at −40 °C, a solution of tosylated glycidol (–)-**II.21** (3.5 g, 15.3 mmol, 1 equiv) in dry THF (40 mL) was added dropwise by dropping funnel over 1 h, and the resulting solution was stirred for 4 h. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (60 mL), warmed to rt and stirred for 1 h. The mixture was diluted with EtOAc (40 mL), the layers were then separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 7:3) to afford the homoallylic alcohol (–)-**II.12** (3.55 g, 13.9 mmol, 91%) as a yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[142]

[α] $_D^{20}$ − 9.6 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.80 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_7), 7.35 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_8), 5.74 (m, 1H, H_2), 5.14-5.08 (m, 2H, H_1), 4.04 (m, 1H, H_5), 3.96-3.89 (m, 2H, H_4 and H_5), 2.45 (s, 3H, H_{10}), 2.31-2.18 (m, 2H, H_3), 2.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 145.1 (s, C_6 or C_9), 132.9 (d, C_2), 132.6 (s, C_6 or C_9), 130.0 (d, $2C_8$), 128.0 (d, $2C_7$), 118.9 (t, C_1), 73.1 (t, C_5), 68.6 (d, C_4), 37.4 (t, C_3), 21.7 (q, C_{10}).

{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.13a)



$C_{22}H_{28}O_6S$
M = 420.16 g/mol

Obtention of II.13a by Prins cyclisation:

To a solution of homoallylic alcohol (+)-**II.12** (807 mg, 3.15 mmol, 1.5 equiv) and aldehyde **II.6** (345 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise trifluoroacetic acid (4.1 mL, 55 mmol, 26 equiv). The mixture was stirred for 3 h at rt, and treated with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (15 mL). The pH was adjusted to pH > 7 by addition of Et_3N and the resulting mixture was stirred at rt for 3 h and then diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The ^1H NMR spectrum of the crude material showed the presence of a mixture of the two diastereomeric alcohols **II.13a** and **II.13b** in a 3:1 ratio. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 66:34 to 5:5) allowed the separation of **II.13a** and **II.13b** and the tetrahydropyranyl alcohol **II.13a** was thus isolated (443 mg, 1.05 mmol, 50%) as a single diastereomer and as a gummy liquid and **II.13b** was isolated (141 mg, 0.34 mmol, 16%) as a single diastereomer and as a gummy liquid. The spectral data of **II.13a** match those reported in the literature.[138]

Obtention of II.13a by reduction of ketone II.22:

To a solution of ketone **II.22** (925 mg, 2.2 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (115 mL), cooled to −40 °C was added $NaBH_4$ (167 mg, 4.4 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at −40 °C for 2 h and then quenched by addition of H_2O (50 mL). The mixture was warmed to rt, MeOH was evaporated under *vacuum* and the residue diluted with EtOAc (50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 6:4 to 5:5) to afford the alcohol **II.13a** (870 mg, 2.07 mmol, 94%) as a single diastereomer and as a colorless gummy liquid.

$[\alpha]_D^{20}$ −20.2 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

IR: *v* 3413, 3031, 2921, 2861, 1598, 1496, 1453, 1357, 1189, 1174, 1095, 1020, 974, 813, 790, 740, 698, 666 cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{15}), 7.37-7.28 (m, 7H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13} and $2H_{16}$), 4.49 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_9), 4.46 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_9), 4.01 (dd_{systAB}, *J* = 10.3 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_1), 3.96 (dd_{systAB}, *J* = 10.3 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, H_1),

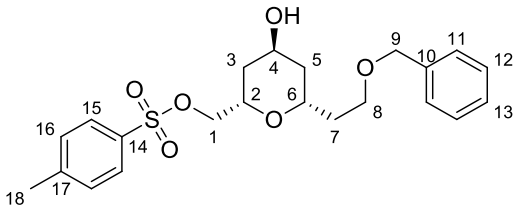
3.78 (m, 1H, H_4), 3.58-3.43 (m, 4H, H_2 and H_6 and $2H_8$), 2.43 (s, 3H, H_{18}), 1.94-1.86 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.80-1.66 (m, 2H, H_7), 1.19-1.08 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), OH not visible.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.8 (s, C_{14}), 138.5 (s, C_{17}), 133.0 (s, C_{10}), 129.8 (d, $2C_{16}$), 128.4 (d, $2C_{15}$), 128.0 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.7 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.6 (d, C_{13}), 76.7 (t, C_9), 73.0 (d, C_2 or C_6), 72.8 (d, C_2 or C_6), 71.9 (t, C_1), 67.6 (d, C_4), 66.3 (t, C_8), 40.8 (t, C_3 or C_5), 36.9 (t, C_3 or C_5), 36.0 (t, C_7), 21.7 (q, C_{18}).

MS (EI) *m/z*: 187 (1), 174 (1), 157 (6), 146 (20), 126 (3), 113 (13), 91 (100), 87 (36), 81 (10), 79 (11), 73 (25), 69 (23), 67 (20), 65 (16).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{28}O_6SNa$ $[M + Na]^+$: 443.1499, found: 443.1498.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.13b)



$C_{22}H_{28}O_6S$
M = 420.16 g/mol

To a solution of ketone **II.22** (454 mg, 1.08 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (15 mL), cooled to −78 °C was added L-Selectride (1 M in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol, 1.4 equiv). The mixture was stirred at −78 °C for 1 h and then quenched by addition of a saturated aqueous Rochelle salts solution (15 mL) and H_2O (15 mL). The mixture was warmed to rt and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O and then brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 6:4) and the alcohol **II.13b** was isolated (332 mg, 0.79 mmol, 73%) as a single diastereomer and as a colorless gummy liquid.

$[\alpha]_D^{20}$ − 22.2 (*c* 0.58, $CHCl_3$).

IR: *v* 3428, 3032, 2920, 2869, 1598, 1496, 1454, 1357, 1267, 1189, 1175, 1096, 1075, 975, 915, 813, 733, 699, 666 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.77 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{15}), 7.36-7.25 (m, 7H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13} and $2H_{16}$), 4.49 (d_{systAB}, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_9), 4.46 (d_{systAB}, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_9), 4.25 (m, 1H, H_4), 4.03-3.86 (m, 4H, $2H_1$ and H_2 and H_6), 3.56-3.46 (m, 2H, H_8), 2.43 (s, 3H,

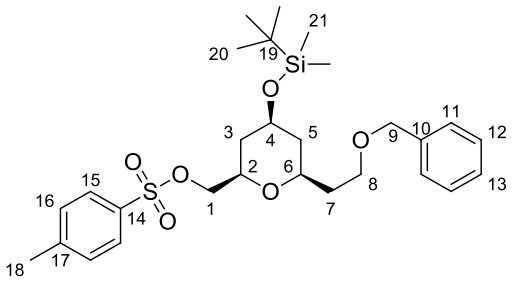
H_{18}), 1.70-1.56 (m, 4H, $1H_3$ and $1H_5$ and $2H_7$), 1.52-1.39 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.41 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.7 (s, C_{14}), 138.6 (s, C_{17}), 133.0 (s, C_{10}), 129.8 (d, $2C_{16}$), 128.4 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{15}$), 128.0 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{15}$), 127.7 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{15}$ or $2C_{16}$), 127.6 (d, C_{13}), 73.0 (t, C_9), 72.5 (t, C_1), 69.1 (d, C_2 or C_6), 68.8 (d, C_2 or C_6), 66.5 (t, C_8), 64.0 (d, C_4), 38.4 (t, C_3 or C_5), 36.1 (t, C_7), 34.2 (t, C_3 or C_5), 21.7 (q, C_{18}).

MS (EI) *m/z*: 283 (1), 267 (3), 241 (3), 223 (2), 197 (5), 195 (2), 146 (8), 125 (9), 107 (BnO^+,19), 91 (100), 79 (13), 73 (16), 67 (13), 65 (13), 55 (10).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{28}O_6SNa$ $[M + Na]^+$: 443.1499, found: 443.1499.

(±)-{(2*R*,4*S*,6*R*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate [(±)-II.14]



$C_{28}H_{42}O_6SSi$
M = 534.78 g/mol

To a solution of alcohol (±)-**II.13a** (40 mg, 95 µmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) were added imidazole (13 mg, 0.19 mmol, 2.0 equiv) and TBSCl (22 mg, 146 µmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 6 h. Imidazole (13 mg, 0.19 mmol, 2.0 equiv) and TBSCl (22 mg, 146 µmol, 1.5 equiv) were added again, the mixture was stirred for 17 h, and water was added (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the silylated compound (±)-**II.14** (40 mg, 75 µmol, 79%) as a colorless viscous oil. The spectral data match those reported in the literature.[138]

IR: *v* 3032, 2952, 2927, 2856, 1599, 1496, 1462, 1361, 1254, 1189, 1177, 1095, 981, 953, 928, 880, 835, 814, 776, 734 cm^{-1}.

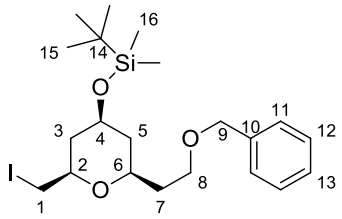
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{15}), 7.36-7.26 (m, 7H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13} and $2H_{16}$), 4.49 (d_{systAB}, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_9), 4.46 (d_{systAB}, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_9), 4.01-

3.92 (m, 2H, H_1), 3.73 (m, 1H, H_4), 3.55-3.41 (m, 4H, H_2 and H_6 and 2H_8), 2.43 (s, 3H, H_{18}), 1.80-1.68 (m, 4H, 1H_3 and 1H_5 and 2H_7), 1.21-1.10 (m, 2H, 1H_3 and 1H_5), 0.86 (s, 9H, H_{20}), 0.04 (s, 6H, H_{21}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.7 (s, C_{14}), 138.5 (s, C_{17}), 133.0 (s, C_{10}), 129.8 (d, 2CH_{Ar}), 128.4 (d, 2CH_{Ar}), 128.0 (d, 2CH_{Ar}), 127.7 (d, 2CH_{Ar}), 127.6 (d, C_{13}), 73.0 (t, C_9), 72.8 (d, C_2 or C_6), 72.7 (d, C_2 or C_6), 72.2 (t, C_1), 68.1 (d, C_4), 66.4 (t, C_8), 41.4 (t, C_3 or C_5), 37.4 (t, C_3 or C_5), 36.0 (t, C_7), 25.8 (q, 3C_{20}), 21.7 (q, C_{18}), 18.0 (s, C_{19}), -4.54 (s, C_{21}), -4.57 (s, C_{21}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{28}H_{42}O_6SSiNa$ $[M + Na]^+$: 557.2364, found: 557.2357.

(±)-(2*R*,4*S*,6*R*)-2-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran [(±)-II.15]



$C_{21}H_{35}IO_3Si$
M = 490.49 g/mol

To a solution of tosylate (±)-**II.14** (35 mg, 75 µmol, 1.0 equiv) in acetone (0.6 mL) was added NaI (49 mg, 327 µmol, 5.0 equiv). The mixture was heated at reflux for 18 h, and then diluted with EtOAc and H_2O. The layers were separated, the organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford the iodinated compound (±)-**II.15** (30.5 mg, 62 µmol, 95%) as a light yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[138]

IR: *v* 3030, 2949, 2927, 2855, 1496, 1471, 1462, 1373, 1360, 1326, 1253, 1184, 1151, 1090, 1072, 1028, 1006, 986, 968, 908, 896, 835, 774, 735, 697 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.36-7.33 (m, 4H, H_{11} and H_{12}), 7.29 (m, 1H, H_{13}), 4.53 (s, 2H, H_9), 3.79 (m, 1H, H_4), 3.70 (m, 1H, H_8), 3.62-3.50 (m, 2H, H_6 and H_8), 3.35 (m, 1H, H_2), 3.20-3.12 (m, 2H, H_1), 2.02 (m, 1H, H_3), 1.84-1.73 (m, 3H, 1H_5 and 2H_7), 1.28-1.14 (m, 2H, H_3 and H_5), 0.88 (s, 9H, H_{15}), 0.06 (s, 6H, H_{16}).

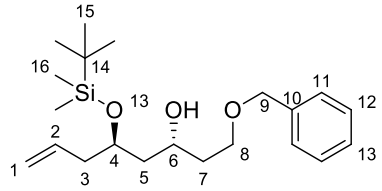
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.6 (s, C_{10}), 128.4 (d, 2C_{11} or 2C_{12}), 127.8 (d, 2C_{11} or 2C_{12}), 127.6 (d, C_{13}), 75.2 (d, C_2), 73.2 (t, C_9), 72.6 (d, C_6), 68.4 (d, C_4), 66.6 (t, C_8), 41.4 (t, C_3 or C_5),

41.3 (t, C_3 or C_5), 36.1 (t, C_7), 25.8 (q, $3C_{15}$), 18.1 (s, C_{14}), 9.1 (t, C_1), -4.52 (s, C_{16}), -4.55 (s, C_{16}).

MS (EI) *m/z*: 384 (1), 131 (5), 101 (7), 92 (8), 91 (Bn^+, 100), 75 (16), 73 (7).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{21}H_{35}IO_3SiNa$ $[M + Na]^+$: 513.1292, found: 513.1286.

(±)-(3*R*,5*R*)-1-(Benzyloxy)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]oct-7-en-3-ol [(±)-II.16]



$C_{21}H_{36}O_3Si$
M = 364.59 g/mol

To a solution of iodinated compound (±)-**II.15** (26 mg, 53 µmol, 1.0 equiv) in EtOH (1 mL) was added Zn (49 mg, 0.79 mmol, 15 equiv). The mixture was heated at reflux for 2.5 h, and then NH_4Cl (70 mg) and Et_2O (1 mL) were added. The mixture was stirred for 5 min, then filtered over Celite® and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) to afford the 1,3-*anti* diol (±)-**II.16** (19.5 mg, 53 µmol, quant.) as a light yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[138]

IR: *v* 3512, 3069, 3031, 2928, 2856, 1641, 1496, 1472, 1462, 1431, 1361, 1309, 1254, 1091, 1028, 1002, 939, 913, 835, 808, 775, 735, 697 cm^{-1}.

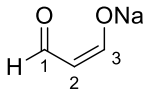
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.35-7.26 (m, 5H, H_{11} and H_{12} and H_{13}), 5.75 (m, 1H, H_2), 5.05 (d, J = 18.8 Hz, 1H, H_1), 5.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_1), 4.54 (d_{systAB}, J = 12.0 Hz, 1H, H_9), 4.50 (d_{systAB}, J = 11.6 Hz, 1H, H_9), 4.12-4.01 (m, 2H, H_4 and H_6), 3.70-3.60 (m, 2H, H_8), 3.47 (br s, 1H, OH), 2.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H_3), 1.81-1.52 (m, 4H, H_5 and H_7), 0.90 (s, 9H, H_{15}), 0.10 (s, 3H, H_{16}), 0.09 (s, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.3 (s, C_{10}), 134.8 (d, C_2), 128.4 (d, $2CH_{Ar}$), 127.6 (d, $3CH_{Ar}$), 117.3 (t, C_1), 73.2 (t, C_9), 70.3 (d, C_4), 68.4 (t, C_8), 66.9 (d, C_6), 42.4 (t, C_5), 41.6 (t, C_3), 37.5 (t, C_7), 25.9 (q, $3C_{15}$), 18.0 (s, C_{14}), -4.5 (s, C_{16}), -4.8 (s, C_{16}).

MS (EI) *m/z*: 322 (1), 145 (14), 131 ($TBSO^+$, 5), 129 (5), 115 (TBS^+, 3), 107 (BnO^+,5), 101 (5), 92 (9), 91 (Bn^+, 100), 77 (Ph^+, 4), 75 (27), 73 (21), 59 (4).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{21}H_{36}O_3SiNa$ $[M + Na]^+$: 387.2326, found: 387.2324.

Sodium (*Z*)-3-oxoprop-1-en-1-olate (II.17)

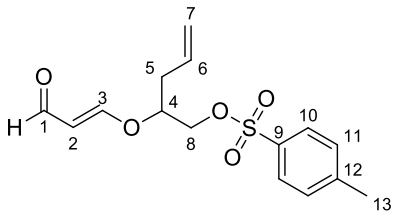


$C_3H_3O_2Na$
M = 94.04 g/mol

To a solution 1,1,3,3-tetramethoxypropane (3.3 mL, 19.9 mmol, 1.0 equiv) in H_2O (10 mL) was added dropwise an aqueous solution of HCl (37% in weight, 0.83 mL, 9.95 mmol, 0.5 equiv). The mixture was heated at rt for 1.5 h. The pH was adjusted to 8 by the addition of an aqueous solution of NaOH (2M) and the mixture was concentrated under vacuum (bath temperature < 40 °C). The resulting solid was dissolved in ethanol (50 mL), activated charcoal was added and the mixture was filtered over Celite® and concentrated under *vacuum*. The resulting solid was washed with acetone and then dried under high *vacuum* overnight to afford the sodium salt **II.17** (1.5 g, 16 mmol, 80%) as an orange solid. The spectral data match those reported in the literature.[141]

IR: *v* 3317, 2821, 2773, 1715, 1549, 1360, 1290, 1268, 1168, 1124, 1045, 1020, 814 cm^{-1}.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.63 (d, J = 10.2 Hz, 2H, H_1 and H_3), 5.29 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H_2). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 192.9 (d, C_1 and C_3), 109.5 (d, C_2).

(*E*)-2-[(3-Oxoprop-1-en-1-yl)oxy]pent-4-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate [(±)-II.19]



$C_{15}H_{18}O_5S$
M = 310.37 g/mol

To a solution of homoallylic alcohol (±)-**II.12** (128 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv) and aldehyde **II.17** (19 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was added dropwise trifluoroacetic acid (0.6 mL, 8 mmol, 40 equiv). The mixture was stirred for 5 h at rt, and treated with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (3 mL). The pH was adjusted to pH > 7 by addition of Et_3N and the resulting mixture was stirred at rt for 1.5 h and then diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated

under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20 to 70:30) afforded the enol ether (±)-**II.19** (17 mg, 0.055 mmol, 28%) as a yellow oil.

IR: *v* 2926, 1672, 1636, 1616, 1450, 1360, 1308, 1293, 1214, 1190, 1174, 1142, 1096, 1046, 984, 925, 815, 790, 731 cm^{-1}.

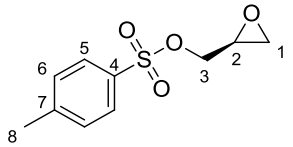
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_1), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{10}), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{11}), 7.15 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H_3), 5.66 (m, 1H, H_6), 5.51 (dd, J = 12.5 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, H_2), 5.16-5.09 (m, 2H, H_7), 4.24 (m, 1H, H_4), 4.18 (dd_{systAB}, J = 11.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, H_8), 4.06 (dd_{systAB}, J = 11.1 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, H_8), 2.44 (s, 3H, H_{13}), 2.39 (m, 2H, H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 191.0 (d, C_1), 169.5 (d, C_3), 145.5 (s, C_9 or C_{12}), 132.4 (s, C_9 or C_{12}), 130.7 (d, C_6), 130.7 (d, $2C_{11}$), 127.9 (d, $2C_{10}$), 120.18 (t, C_7), 111.6 (d, C_2), 80.8 (d, C_4), 69.7 (t, C_8), 35.0 (t, C_5), 21.7 (q, C_{13}).

MS (EI) *m/z*: 155 (Ts^+, 30), 92 (11), 91 (Bn^+, 100), 82 (20), 71 (16), 68 (20), 67 (62), 65 (26), 55 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{15}H_{18}O_5SNa$ $[M + Na]^+$: 333.0767, found: 333.0764.

(*S*)-Oxiran-2-ylmethyl 4-methylbenzenesulfonate [(+)-II.21]



$C_{10}H_{12}O_4S$
M = 228.05 g/mol

To a solution of (*R*)-glycidol (+)-**II.20** (2 mL, 30.1 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) were added Et_3N (8.4 mL, 60.4 mmol, 2 equiv) and DMAP (184 mg, 1.5 mmol, 0.05 equiv). The solution was cooled to 0 °C, and a solution of tosyl chloride (5.75 g, 30.1 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was cannulated. The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 3 h. The reaction was then quenched by addition of an aqueous solution of HCl (10% in weight, 40 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 40 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3) to afford the tosylated glycidol

(+)-**II.21** (6.75 g, 29.6 mmol, 98%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.[250]

[α] $_D^{20}$ + 17.9 (*c* 1.02, $CHCl_3$).

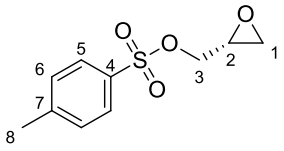
IR: *ν* 2929, 1597, 1450, 1359, 1293, 1256, 1189, 1174, 1096, 1019, 960, 913, 812, 773, 664 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_5), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_6), 4.25 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, H_1), 3.92 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_1), 3.17 (m, 1H, H_2), 2.79 (t_{app}, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_3), 2.57 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_3), 2.44 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 145.2 (s, C_4 ou C_7), 132.7 (s, C_4 ou C_7), 130.0 (d, $2C_6$), 128.0 (d, $2C_5$), 70.5 (t, C_1), 48.9 (d, C_2), 44.6 (t, C_3), 21.7 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 228 ($M^{+\cdot}$, 6), 212 (1), 197 (1), 185 (1), 172 (7), 155 (Ts^+, 39), 91 (100), 65 (24).

(*R*)-Oxiran-2-ylmethyl 4-methylbenzenesulfonate [(–)-II.21]



$C_{10}H_{12}O_4S$
M = 228.05 g/mol

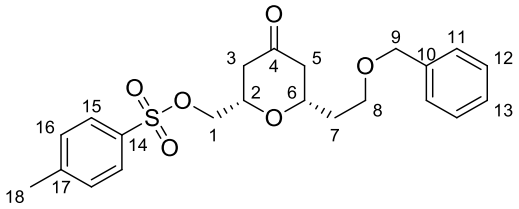
To a solution of (*S*)-glycidol (–)-**II.20** (2 mL, 30.1 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) were added Et_3N (8.4 mL, 60.4 mmol, 2 equiv) and DMAP (184 mg, 1.5 mmol, 0.05 equiv). The solution was cooled to 0 °C, and a solution of tosyl chloride (5.75 g, 30.1 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was canulated. The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 3 h. The reaction was then quenched by addition of an aqueous solution of HCl (10% in weight, 40 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 40 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3) to afford the tosylated glycidol (–)-**II.21** (6.53 g, 28.6 mmol, 95%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.[250]

[α] $_D^{20}$ − 18.1 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

[250] Weinstabl, H.; Gaich, T.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2834–2837.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_5), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_6), 4.25 (dd, J = 11.4 Hz, J = 3.4 Hz, 1H, H_1), 3.94 (dd, J = 11.4 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, H_1), 3.17 (m, 1H, H_2), 2.79 (t_{app}, J = 4.4 Hz, 1H, H_3), 2.57 (dd, J = 4.8 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H_3), 2.44 (s, 3H, H_8).

(2*S*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.22)



$C_{22}H_{26}O_6S$
M = 418.15 g/mol

To a solution of alcohol **II.13** (used as a mixture of diastereomers **II.13a** and **II.13b** in a 3:1 ratio, 512 mg, 1.22 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (12 mL) was added Dess-Martin periodinane (775 mg, 1.83 mg, 1.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 2.5 h. Hexane (24 mL) was then added, the resulting precipitate was filtered through a pad of Celite®. The filtrate was concentrated under *vacuum* and purification of the resulting crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3) afforded the ketone **II.22** (510 mg, 1.22 mmol, quant.) as a colorless gummy liquid.

[α]$_D^{20}$ + 12.2 (*c* 0.55, $CHCl_3$).

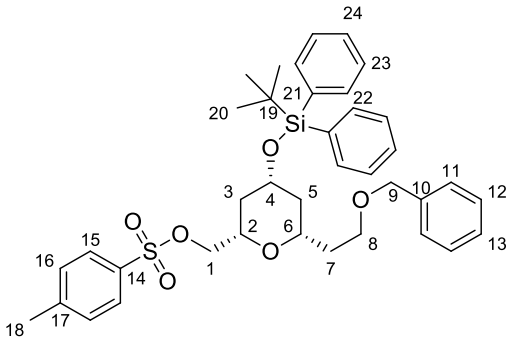
IR: *v* 3060, 2922, 2865, 1721, 1598, 1454, 1360, 1266, 1189, 1176, 1096, 983, 814, 790, 732, 699, 664 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15}), 7.36-7.25 (m, 7H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13} and $2H_{16}$), 4.48 (d_{systAB}, J = 12.0 Hz, 1H, H_9), 4.44 (d_{systAB}, J = 12.0 Hz, 1H, H_9), 4.09-4.01 (m, 2H, H_1), 3.81-3.72 (m, 2H, H_2 and H_6), 3.58-3.47 (m, 2H, H_8), 2.43 (s, 3H, H_{18}), 2.37 (dd_{systAB}, J = 14.7 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, H_3 or H_5), 2.28 (br d, J = 7.8 Hz, 2H, H_3 or H_5), 2.22 (dd_{systAB}, J = 14.6 Hz, J = 11.6 Hz, 1H, H_3 or H_5), 1.88-1.73 (m, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 205.3 (s, C_4), 145.1 (s, C_{14}), 138.3 (s, C_{17}), 132.8 (s, C_{10}), 129.9 (d, $2CH_{Ar}$), 128.4 (d, $2CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $3CH_{Ar}$), 74.1 (d, C_2 or C_6), 73.8 (d, C_2 or C_6), 73.1 (t, C_9), 71.0 (t, C_1), 65.7 (t, C_8), 47.4 (t, C_3 or C_5), 43.2 (t, C_3 or C_5), 36.2 (t, C_7), 21.7 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{26}O_6SNa$ $[M + Na]^+$: 441.1342, found: 441.1346.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.23a)



$C_{38}H_{46}O_6SSi$
M = 658.28 g/mol

To a solution of alcohol **II.13a** (854 mg, 2.03 mmol, 1.0 equiv) and imidazole (277 mg, 4.06 mmol, 2.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (11 mL) was added TBDPSCl (0.8 mL, 3.05 mmol, 1.5 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 14 h, and H_2O was added (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 9:1) to afford the silylated compound **II.23a** (1.29 g, 1.96 mmol, 96%) as a colorless gummy liquid.

$[\alpha]_D^{20}$ − 6.5 (*c* 0.69, $CHCl_3$).

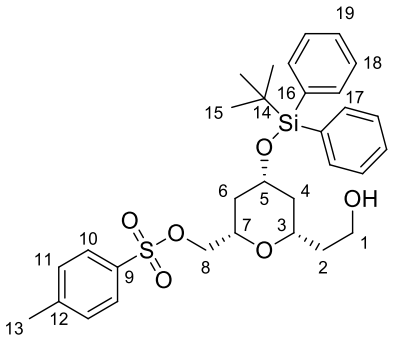
IR: *v* 3069, 2930, 2857, 1598, 1472, 1453, 1428, 1361, 1266, 1189, 1176, 1105, 1076, 1028, 979, 953, 881, 814, 737, 700, 666 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.74 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15}), 7.63 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.24 (m, 13H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13} and $2H_{16}$ and $4H_{23}$ and $2H_{24}$), 4.43 (d_{systAB}, J = 12.0 Hz, 1H, H_9), 4.40 (d_{systAB}, J = 12.0 Hz, 1H, H_9), 3.92 (dd_{systAB}, J = 10.3 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, H_1), 3.87 (dd_{systAB}, J = 10.5 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, H_1), 3.74 (m, 1H, H_4), 3.47-3.37 (m, 2H, H_8), 3.31 (m, 1H, H_2), 3.23 (m, 1H, H_6), 2.42 (s, 3H, H_{18}), 1.73-1.58 (m, 4H, $1H_3$ and $1H_5$ and $2H_7$), 1.29-1.20 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.03 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.7 (s, C_{14}), 138.5 (s, C_{17}), 135.7 (d, $4C_{22}$), 134.1 (s, $2C_{21}$), 133.0 (s, C_{10}), 129.8-127.6 (d, $15CH_{Ar}$), 73.0 (t, C_9), 72.6 (d, C_2 or C_6), 72.5 (d, C_2 or C_6), 72.1 (t, C_1), 68.9 (d, C_4), 66.4 (t, C_8), 41.1 (t, C_3 or C_5), 37.0 (t, C_3 or C_5), 35.9 (t, C_7), 26.9 (q, $3C_{20}$), 21.6 (q, C_{18}), 19.1 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{38}H_{46}O_6SSiNa$ $[M + Na]^+$: 681.2677, found: 681.2677.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-(2-hydroxyethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.24a)



$C_{31}H_{40}O_6SSi$
M = 568.23 g/mol

To a solution of benzyl alcohol **II.23a** (350 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of EtOAc (1.4 mL) and MeOH (3.6 mL) was added palladium on activated charcoal (10% in weight, 28 mg, 0.026 mmol, 0.05 equiv). The medium was placed under a hydrogen atmosphere (1 atm) and stirred for 19 h. The mixture was then replaced under an argon atmosphere, filtered through a pad of Celite® and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3) to afford the alcohol **II.24a** (296 mg, 0.52 mmol, 98%) as a colorless gummy liquid.

[α] $_D^{20}$ + 7.3 (*c* 0.77, $CHCl_3$).

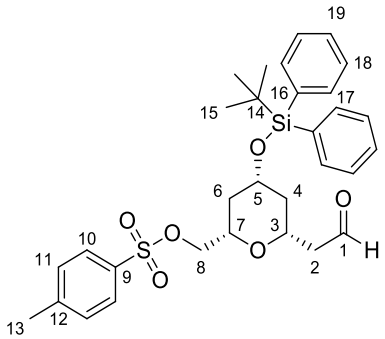
IR: *v* 3548, 3071, 2930, 2857, 1598, 1472, 1428, 1361, 1189, 1176, 1110, 1076, 979, 911, 821, 734, 702, 667 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.76 (br d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{10}), 7.65-7.61 (m, 4H, H_{17}), 7.47-7.41 (m, 2H, H_{19}), 7.40-7.35 (m, 4H, H_{18}), 7.32 (br d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{11}), 3.93 (dd_{systAB}, J = 10.4 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, H_8), 3.89 (dd_{systAB}, J = 10.6 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, H_8), 3.75 (m, 1H, H_5), 3.70- 3.60 (m, 2H, H_1), 3.41 (m, 1H, H_7), 3.32 (m, 1H, H_3), 2.44 (s, 3H, H_{13}), 2.25 (br s, 1H, OH), 1.71-1.60 (m, 3H, H_2 and H_4 and H_6), 1.57 (m, 1H, H_2), 1.40-1.23 (m, 2H, H_4 and H_6), 1.03 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.9 (s, C_9), 135.7 (d, $4C_{17}$), 133.9 (s, $2C_{16}$), 132.8 (s, C_{12}), 129.8 (d, $2C_{11}$ and $2C_{19}$), 127.9 (d, $2C_{10}$ or $4C_{18}$), 127.7 (d, $2C_{10}$ or $4C_{18}$), 75.8 (d, C_3), 73.1 (d, C_7), 71.8 (t, C_8), 68.6 (d, C_5), 60.9 (t, C_1), 41.0 (t, C_4), 37.7 (t, C_2), 36.7 (t, C_6), 26.9 (q, $3C_{15}$), 21.7 (q, C_{13}), 19.1 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{40}O_6SSiNa$ $[M + Na]^+$: 591.2207, found: 591.2201.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-(2-oxoethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.25a)



$C_{31}H_{38}O_6SSi$
M = 566.22 g/mol

To a solution of alcohol **II.24a** (162 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) were added *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (50 mg, 0.43 mmol, 1.5 equiv), 4 Å molecular sieves (150 mg) and tetrapropylammonium tetraoxoruthenate (TPAP) (5 mg, 0.014 mmol, 0.05 equiv). The mixture was stirred at rt for 1.5 h, then filtered through a pad of silica, washed with EtOAc and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2) to afford the aldehyde **II.25a** (111 mg, 0.196 mmol, 69%) as a colorless gummy liquid.

$[\alpha]_D^{20}$ + 4.4 (*c* 0.61, $CHCl_3$).

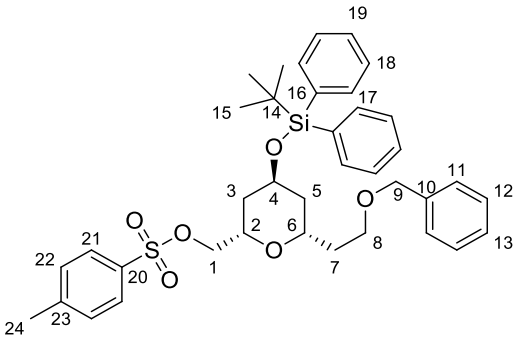
IR: *v* 3071, 3050, 2956, 2931, 2888, 2858, 2734, 1726, 1598, 1472, 1428, 1362, 1190, 1177, 1111, 1075, 982, 913, 816, 791, 739, 704, 667 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.60 (dd, J = 2.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H_1), 7.74 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{10}), 7.65-7.61 (m, 4H, H_{17}), 7.47-7.41 (m, 2H, H_{19}), 7.40-7.35 (m, 4H, H_{18}), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{11}), 3.90 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H_8), 3.76 (m, 1H, H_5), 3.60 (m, 1H, H_3), 3.39 (m, 1H, H_7), 2.46 (ddd_{systAB}, J = 16.5 Hz, J = 7.8 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, H_2), 2.44 (s, 3H, H_{13}), 2.32 (ddd_{systAB}, J = 16.5 Hz, J = 4.5 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, H_2), 1.75-1.65 (m, 2H, H_4 and H_6), 1.35-1.24 (m, 2H, H_4 and H_6), 1.03 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.6 (d, C_1), 144.8 (s, C_{12}), 135.7 (d, $4C_{17}$), 133.8 (s, $2C_{16}$), 132.9 (s, C_9), 129.86 (d, CH_{Ar}), 129.84 (d, CH_{Ar}), 129.79 (d, $2CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.72 (d, $2CH_{Ar}$), 127.70 (d, $2CH_{Ar}$), 73.0 (d, C_7), 71.7 (t, C_8), 70.8 (d, C_3), 68.4 (d, C_5), 49.0 (t, C_2), 40.6 (t, C_4 or C_6), 36.6 (t, C_4 or C_6), 26.8 (q, $3C_{15}$), 21.6 (q, C_{13}), 19.0 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{38}O_6SSiNa$ $[M + Na]^+$: 589.2051, found: 589.2050.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.23b)



$C_{38}H_{46}O_6SSi$
M = 658.28 g/mol

To a solution of alcohol **II.13b** (1.37 g, 3.26 mmol, 1.0 equiv) and imidazole (444 mg, 6.52 mmol, 2.0 equiv), in dry CH_2Cl_2 (18.5 mL), was added TBDPSCl (1.27 mL, 4.89 mmol, 1.5 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 16 h, and H_2O was added (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 9:1) to afford the silylated compound **II.23b** (2.05 g, 3.11 mmol, 95%) as a colorless gummy liquid.

[α] $_D^{20}$ − 6.7 (*c* 0.95, $CHCl_3$).

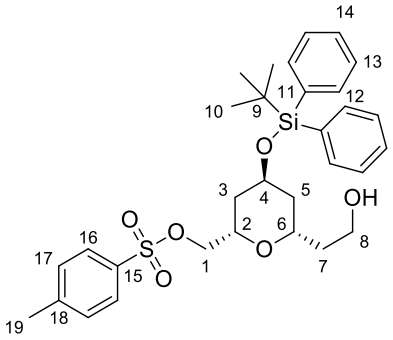
IR: *ν* 3070, 2929, 2857, 1599, 1472, 1454, 1428, 1361, 1189, 1176, 1105, 1078, 1037, 981, 909, 821, 730, 700, 665, 649 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.78 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{21}), 7.63-7.60 (m, 4H, H_{17}), 7.47-7.27 (m, 13H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13} and $4H_{18}$ and $2H_{19}$ and $2H_{22}$), 4.52 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_9), 4.47 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_9), 4.21 (m, 1H, H_4), 4.13 (m, 1H, H_2), 4.06 (m, 1H, H_6), 3.98-3.88 (m, 2H, H_1), 3.54-3.48 (m, 2H, H_8), 2.42 (s, 3H, H_{24}), 1.72-1.62 (m, 2H, H_7), 1.53 (m, 1H, H_3 or H_5), 1.44 (m, 1H, H_3 or H_5), 1.28-1.17 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.07 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 144.6 (s, C_{20}), 138.7 (s, C_{23}), 135.7 (d, $4CH_{Ar}$), 133.9 (s, $2C_{16}$), 133.2 (s, C_{10}), 129.82 (d, CH_{Ar}), 129.79 (d, CH_{Ar}), 129.7 (d, $2CH_{Ar}$), 128.4 (d, $2CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.73 (d, $2CH_{Ar}$), 127.69 (d, $2CH_{Ar}$), 127.6 (d, $2CH_{Ar}$), 127.5 (d, CH_{Ar}), 73.0 (t, C_9), 72.8 (t, C_1), 69.4 (d, C_2 or C_6), 69.2 (d, C_2 or C_6), 66.8 (t, C_8), 65.5 (d, C_4), 38.6 (t, C_3 or C_5), 36.1 (t, C_7), 34.6 (t, C_3 or C_5), 27.0 (q, $3C_{15}$), 21.7 (q, C_{24}), 19.3 (s, C_{14}).

MS (EI) *m/z*: 279 (6), 278 (38), 277 (100), 201 (12), 183 (14), 152 (12), 77 (Ph^+, 26), 51 (15).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{38}H_{46}O_6SSiNa$ $[M + Na]^+$: 681.2677, found: 681.2681.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-(2-hydroxyethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.24b)



$C_{31}H_{40}O_6SSi$
M = 568.23 g/mol

To a solution of benzyl alcohol **II.23b** (508 mg, 0.77 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of EtOAc (1.8 mL) and MeOH (5.5 mL) was added palladium on activated charcoal (10% in weight, 41 mg, 0.039 mmol, 0.05 equiv). The medium was placed under a hydrogen atmosphere (1 atm) and stirred for 16 h. The mixture was then replaced under an argon atmosphere, filtered through a pad of Celite® and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3) to afford the alcohol **II.24b** (416 mg, 0.73 mmol, 95%) as a colorless gummy liquid.

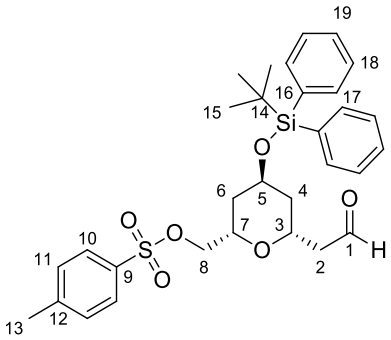
$[\alpha]_D^{20}$ − 3.0 (*c* 1.05, $CHCl_3$).
IR: *v* 3529, 3071, 2930, 2958, 1598, 1472, 1427, 1360, 1189, 1176, 1104, 1068, 1039, 977, 946, 909, 887, 820, 731, 701, 665 cm^{-1}.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.79 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{16}), 7.63-7.60 (m, 4H, H_{12}), 7.46-7.41 (m, 2H, H_{14}), 7.40-7.35 (m, 4H, H_{13}), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 4.26-4.19 (m, 2H, H_2 and H_4), 4.13 (m, 1H, H_6), 3.98 (dd_{systAB}, *J* = 10.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_1), 3.91 (dd_{systAB}, *J* = 10.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_1), 3.80-3.70 (m, 2H, H_8), 2.57 (br s, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, H_{19}), 1.68-1.55 (m, 2H, H_7), 1.50-1.41 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.34-1.23 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.07 (s, 9H, H_{10}).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.9 (s, C_{15}), 135.7 (d, $4C_{12}$), 133.7 (s, $2C_{11}$), 133.0 (s, C_{18}), 129.90 (d, $2CH_{Ar}$), 129.88 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.78 (d, $2CH_{Ar}$), 127.74 (d, $2CH_{Ar}$),

72.8 (d, C_6), 72.4 (t, C_1), 69.7 (d, C_2 or C_4), 65.2 (d, C_2 or C_4), 61.4 (t, C_8), 38.4 (t, C_3 or C_5), 37.7 (t, C_7), 34.3 (t, C_3 or C_5), 27.0 (q, $3C_{10}$), 21.7 (q, C_{19}), 19.3 (s, C_9).

MS (EI) *m/z*: 339 (17), 225 (10), 221 (21), 200 (20), 199 (100), 197 (13), 183 (20), 181 (15), 139 (16), 121 (10), 105 (10), 97 (38), 95 (20), 81 (14), 79 (16), 78 (13), 77 (28), 57 (12), 55 (10).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{40}O_6SSiNa$ $[M + Na]^+$: 591.2207, found: 591.2204.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-(2-oxoethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.25b)



$C_{31}H_{38}O_6SSi$
M = 566.22 g/mol

To a solution of alcohol **II.24b** (1.63 g, 2.87 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (12 mL) were added *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (504 mg, 4.30 mmol, 1.5 equiv), 4 Å molecular sieves (2 g) and tetrapropylammonium perruthenate (50.4 mg, 0.143 mmol, 0.05 equiv). The mixture was stirred at rt for 2 h, then filtered through a pad of silica, washed with EtOAc and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2) to afford the aldehyde **II.25b** (1.30 g, 2.29 mmol, 80%) as a colorless gummy liquid.

$[\alpha]_D^{20}$ + 2.7 (*c* 0.52, $CHCl_3$).

IR: *v* 3071, 2930, 2858, 1725, 1598, 1472, 1427, 1360, 1189, 1176, 1105, 1075, 1037, 981, 909, 820, 730, 702, 665 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.68 (t_{app}, *J* = 2.3 Hz, 1H, H_1), 7.76 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{10}), 7.61 (m, 4H, H_{17}), 7.47-7.35 (m, 6H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 7.32 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{11}), 4.42 (m, 1H, H_3), 4.25-4.17 (m, 2H, H_5 and H_7), 3.98-3.89 (m, 2H, H_8), 2.44 (s, 3H, H_{13}), 2.41 (ddd, *J* = 16.4 Hz, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_2), 2.32 (ddd, *J* = 16.4 Hz, *J* = 4.9 Hz,

J = 2.0 Hz, 1H, H_2), 1.56-1.43 (m, 2H, $1H_4$ and $1H_6$), 1.31-1.21 (m, 2H, $1H_4$ and $1H_6$), 1.07 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 201.2 (d, C_1), 144.8 (s, C_9), 135.7 (d, $4C_{17}$), 133.6 (s, $2C_{16}$), 133.0 (s, C_{12}), 129.9 (d, $2C_{19}$), 129.8 (d, $2C_{11}$), 128.0 (d, $2C_{10}$), 127.8 (d, $4C_{18}$), 72.4 (t, C_8), 69.7 (d, C_5 or C_7), 67.6 (d, C_3), 65.1 (d, C_5 or C_7), 49.3 (t, C_2), 38.1 (t, C_4 or C_6), 34.2 (t, C_4 or C_6), 27.0 (q, $3C_{15}$), 21.7 (q, C_{13}), 19.3 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{38}O_6SSiNa$ $[M + Na]^+$: 589.2051, found: 589.2049.

General procedures for the synthesis of the bis-tetrahydropyrans II.26

Procedure A: Prins cyclisation

To a solution of homoallylic alcohol (+)-**II.12** or (–)-**II.12** (1.5 equiv) and aldehyde **II.25a** or **II.25b** (1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (*c* = 0.11 M) was added dropwise trifluoroacetic acid (26 equiv). The mixture was stirred for 3 h at rt, and treated with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The pH was adjusted to a value > 7 by addition of Et_3N and the resulting mixture was stirred at rt for an additional 2 h and then diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 6:4 to 5:5) to afford the corresponding bis-tetrahydropyrans **II.26** as mixtures of two diastereomers and as gummy liquids, which then could be separated by column chromatography.

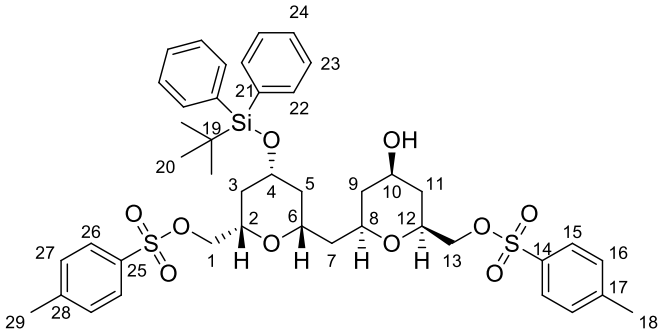
Procedure B1: Reduction of the corresponding ketone with $NaBH_4$

To a solution of ketone **II.27** (1.0 equiv) in anhydrous MeOH (*c* = 0.02 M), cooled to −40 °C was added $NaBH_4$ (2.0 equiv). The mixture was stirred at −40 °C for 1 h and then quenched by addition of H_2O. The mixture was warmed to rt, MeOH was evaporated under *vacuum* and the residue diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 6:4) and the alcohol was isolated as a single diastereomer and a colorless gummy liquid.

Procedure B2: Reduction of the corresponding ketone with L-Selectride

To a solution of ketone **II.27** (1.0 equiv) in dry THF (c = 0.08 M), cooled to −78 °C was added L-Selectride (1 M in THF, 1.4 equiv). The mixture was stirred at −78 °C for 1 h and then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Rochelle salts and H_2O. The mixture was warmed to rt and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O, then brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 6:4) and the desired alcohol was separated from the minor diastereomer and isolated as a single diastereomer and a colorless gummy liquid.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*R*,4*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.26a)



$C_{43}H_{54}O_{10}S_2Si$
M = 822.29 g/mol

Procedure A: The previously described general procedure was applied to aldehyde **II.25a** (260 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv) and homoallylic alcohol (+)-**II.12** (180 mg, 0.70 mmol, 1.5 equiv) to afford a mixture of **II.26a** and **II.26b** in a 70:30 ratio (247 mg, 0.30 mmol, 66%) and after separation by flash column chromatography on silica gel, the major isomer **II.26a** was isolated as a single diastereomer (144 mg, 0.175 mmol, 38%).

Procedure B1: The previously described general procedure was applied to ketone **II.27a** (80 mg, 0.097 mmol, 1.0 equiv) and the major compound **II.26a** was isolated as a single diastereomer (77 mg, 0.094 mmol, 96%).

$[\alpha]_D^{20}$ − 8.8 (c 0.64, $CHCl_3$).

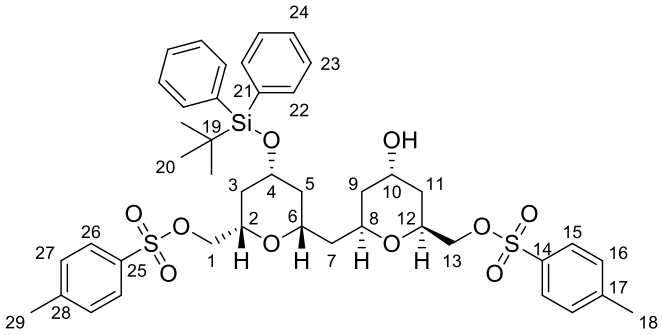
IR: *v* 3546, 3070, 2951, 2858, 1598, 1428, 1359, 1189, 1175, 1111, 1097, 1076, 977, 910, 814, 731, 703, 667 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.66-7.61 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.41 (m, 2H, H_{24}), 7.40-7.35 (m, 4H, H_{23}), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{16} or H_{27}), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{16} or H_{27}), 3.99-3.88 (m, 3H, H_1 and H_{13}), 3.86 (dd_{systAB}, J = 10.2 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, H_1 or H_{13}), 3.80-3.68 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 3.46 (m, 1H, H_2 or H_{12}), 3.40-3.19 (m, 3H, H_6 and H_8 and H_2 or H_{12}), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.39 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.03 (br s, 1H, OH), 1.90-1.80 (m, 2H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.69-1.58 (m, 2H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.49-1.37 (m, 2H, H_7), 1.29-1.18 (m, 2H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.14-1.00 (m, 2H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.03 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.84 (s, C_{qAr}), 144.80 (s, C_{qAr}), 135.7 (d, $4CH_{Ar}$), 134.1 (s, C_{qAr}), 134.0 (s, C_{qAr}), 133.0 (s, C_{qAr}), 132.9 (s, C_{qAr}), 129.9 (d, $2CH_{Ar}$), 129.8 (d, $4CH_{Ar}$), 127.95 (d, $2CH_{Ar}$), 127.92 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $4CH_{Ar}$), 134.0, 132.9 (s, C_{14} and C_{17} and $2C_{21}$ and C_{25} and C_{26}), 135.7, 129.8, 127.9, 127.7 (d, $2C_{15}$ and $2C_{16}$ and $4C_{22}$ and $4C_{23}$ and $2C_{24}$ and $2C_{26}$ and $2C_{27}$), 72.7 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.6 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.4 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.2 (t, C_1 or C_{13}), 71.9 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 71.9 (t, C_1 or C_{13}), 68.9 (d, C_4 or C_{10}), 67.4 (d, C_4 or C_{10}), 42.0 (t, C_7), 41.4 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 41.2 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 36.8 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 36.6 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 26.9 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} or C_{29}), 21.6 (q, C_{18} or C_{29}), 19.1 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{54}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 845.2820, found: 845.2818.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*R*,4*S*,6*S*)-4-hydroxy-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.26b)



$C_{43}H_{54}O_{10}S_2Si$
M = 822.29 g/mol

The previously described general procedure **B2** was applied to ketone **II.27a** (68 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv) and the *trans* alcohol **II.26b** was isolated as a single diastereomer (62 mg, 0.075 mmol, 91%).

[α] $_D^{20}$ − 8.7 (*c* 2.5, $CHCl_3$).

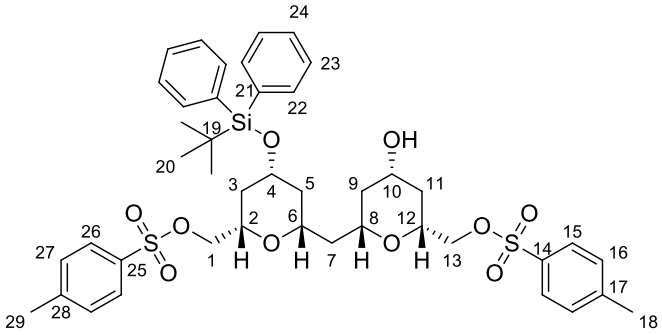
IR: *v* 3552, 3071, 2950, 2858, 1598, 1428, 1358, 1189, 1175, 1111, 1076, 1020, 978, 924, 814, 733, 703, 666 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.66-7.62 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.41 (m, 2H, H_{24}), 7.40-7.35 (m, 4H, H_{23}), 7.32 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{16} or H_{27}), 7.26 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{16} or H_{27}), 4.19 (m, 1H, H_{10}), 3.96-3.90 (m, 4H, H_1 and H_8 or H_{12} and H_{13}), 3.88-3.80 (m, 2H, H_1 or H_{13} and H_8 or H_{12}), 3.76 (m, 1H, H_4), 3.32-3.20 (m, 2H, H_2 and H_6), 2.42 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.39 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 1.85 (br s, 1H , OH), 1.70-1.51 (m, 4H, H_3 or H_5 or H_7 or H_9 or H_{11}), 1.46-1.18 (m, 6H, H_3 or H_5 or H_7 or H_9 or H_{11}), 1.03 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.8 (s, C_{qAr}), 144.7 (s, C_{qAr}), 135.7 (d, $4CH_{Ar}$), 134.1 (s, C_{qAr}), 134.0 (s, C_{qAr}), 133.0 (s, C_{qAr}), 132.9 (s, C_{qAr}), 129.9 (d, $2CH_{Ar}$), 129.8 (d, $4CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $4CH_{Ar}$), 72.6 (t, C_1 or C_{13}), 72.6 (d, C_2 or C_6), 72.3 (d, C_2 or C_6), 72.2 (t, C_1 or C_{13}), 69.2 (d, C_4 or C_8 or C_{12}), 68.89 (d, C_4 or C_8 or C_{12}), 68.86 (d, C_4 or C_8 or C_{12}), 63.9 (d, C_{10}), 42.3 (t, C_7), 41.5 (t, C_3 or C_5), 38.9 (t, C_9 or C_{11}), 36.8 (t, C_3 or C_5), 34.0 (t, C_9 or C_{11}), 26.9 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} or C_{29}), 21.6 (q, C_{18} or C_{29}), 19.1 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{54}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 845.2820, found: 845.2824.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*S*,4*S*,6*R*)-4-hydroxy-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.26c)



$C_{43}H_{54}O_{10}S_2Si$
M = 822.29 g/mol

Procedure A: The previously described general procedure was applied to aldehyde **II.25a** (106 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) and homoallylic alcohol (–)-**II.12** (80 mg, 0.28 mmol, 1.5 equiv) to afford a mixture of **II.26c** and **II.26d** in a 75:25 ratio (80 mg, 0.097 mmol, 51%) and after separation by flash column chromatography on silica gel, the major isomer **II.26c** was isolated as a single diastereomer (51 mg, 0.06 mmol, 33%).

Procedure B1: The previously described general procedure was applied to ketone **II.27b** (111 mg, 0.135 mmol, 1.0 equiv) and the major compound **II.26c** was isolated as a single diastereomer (96 mg, 0.112 mmol, 86%).

[α]$_D^{20}$ + 3.4 (*c* 2.3, $CHCl_3$).

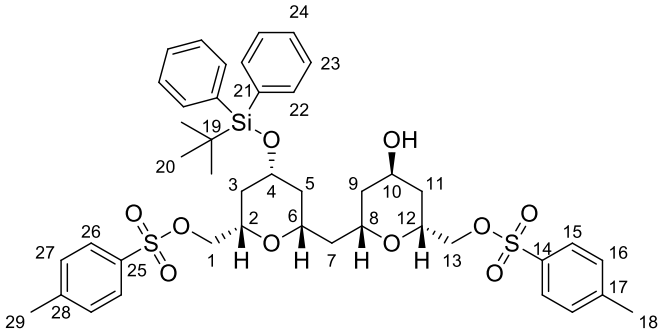
IR: *ν* 3540, 2929, 2858, 1599, 1428, 1359, 1189, 1176, 1112, 1097, 978, 906, 814, 790, 727, 704, 667, 649 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.66-7.61 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.40 (m, 2H, H_{24}), 7.39-7.34 (m, 4H, H_{23}), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{16} or H_{27}), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{16} or H_{27}), 3.99-3.84 (m, 4H, $2H_1$ and $2H_{13}$), 3.78-3.65 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 3.45 (m, 1H, H_2 or H_{12}), 3.36-3.23 (m, 2H, H_2 or H_{12} and H_6 or H_8), 3.16 (m, 1H, H_6 or H_8), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.42 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 1.94 (br s, 1H, OH), 1.90-1.80 (m, 2H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.72-1.60 (m, 3H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11} and $1H_7$), 1.35 (m, 1H, H_7), 1.28-1.03 (m, 4H, $1H_3$ and $1H_5$ and $1H_9$ and $1H_{11}$), 1.03 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 144.9 (s, C_{qAr}), 144.8 (s, C_{qAr}), 135.72 (d, $2CH_{Ar}$), 135.68 (d, $2CH_{Ar}$), 134.1 (s, C_{qAr}), 134.0 (s, C_{qAr}), 132.9 (s, $2C_{qAr}$), 129.9 (d, $2CH_{Ar}$), 129.8 (d, $4CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $4CH_{Ar}$), 72.83 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.80 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.4 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.2 (t, C_1 or C_{13}), 71.93 (t, C_1 or C_{13}), 71.87 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 68.9 (d, C_4 or C_{10}), 67.5 (d, C_4 or C_{10}), 41.0 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 40.8 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 40.2 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 36.8 (t, 2C, C_3 or C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 26.9 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} and C_{29}), 19.1 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{54}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 845.2820, found: 845.2831.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*S*,4*R*,6*R*)-4-hydroxy-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.26d)



$C_{43}H_{54}O_{10}S_2Si$
M = 822.29 g/mol

The previously described general procedure **B2** was applied to ketone **II.27b** (107 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) and the *trans* alcohol **II.26d** was isolated as a single diastereomer (68 mg, 0.083 mmol, 64%).

[α] $_D^{20}$ + 6.9 (*c* 1.7, $CHCl_3$).

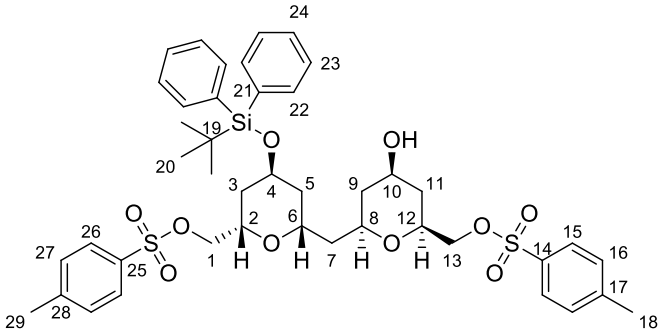
IR: *ν* 3554, 3070, 2953, 2930, 2886, 2858, 1668, 1598, 1472, 1428, 1360, 1257, 1214, 1189, 1176, 1111, 1020, 980, 835, 757, 704, 667, 614 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.78-7.73 (m, 4H, H_{15} and H_{26}), 7.66-7.61 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.40 (m, 2H, H_{24}), 7.39-7.34 (m, 4H, H_{23}), 7.31 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{16} or H_{27}), 7.30 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{16} or H_{27}), 4.21 (m, 1H, H_{10}), 3.98-3.85 (m, 5H, $2H_1$ and H_{12} and $2H_{13}$), 3.83-3.69 (m, 2H, H_4 and H_8), 3.33 (m, 1H, H_2), 3.14 (m, 1H, H_6), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.42 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 1.86 (br s, 1H , OH), 1.70-1.62 (m, 3H, H_3 and H_5 and H_7), 1.60-1.54 (m, 2H, H_9 and H_{11}), 1.46-1.13 (m, 5H, H_3 and H_5 and H_7 and H_9 and H_{11}), 1.03 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 144.9 (s, C_{qAr}), 144.7 (s, C_{qAr}), 135.73 (d, $2CH_{Ar}$), 135.68 (d, $2CH_{Ar}$), 134.1 (s, $2C_{qAr}$), 133.0 (s, C_{qAr}), 132.9 (s, C_{qAr}), 129.9 (d, $4CH_{Ar}$), 129.8 (d, $2CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $4CH_{Ar}$), 73.0 (d, C_6), 72.6 (t, C_1 or C_{13}), 72.3 (t, C_1 or C_{13}), 72.0 (d, C_2), 69.2 (d, C_4), 68.9 (d, C_{12}), 68.3 (d, C_8), 63.7 (d, C_{10}), 41.2 (t, C_3 or C_5 or C_7), 40.8 (t, C_3 or C_5 or C_7), 37.7 (t, C_9 or C_{11}), 36.8 (t, C_3 or C_5), 34.0 (t, C_9 or C_{11}), 26.9 (q, $3C_{20}$), 21.67 (q, C_{18} or C_{29}), 21.65 (q, C_{18} or C_{29}), 19.1 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{54}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 845.2820, found: 845.2825.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*R*,4*R*,6*S*)-4-hydroxy-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.26e)



$C_{43}H_{54}O_{10}S_2Si$
M = 822.29 g/mol

Procedure A: The previously described general procedure was applied to aldehyde **II.25b** (199 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv) and homoallylic alcohol (+)-**II.12** (135 mg, 0.53 mmol, 1.5 equiv) to afford a mixture of **II.26e** and **II.26f** in a 65:35 ratio (230 mg, 0.28 mmol, 80%) and after a second separation by flash column chromatography on silica gel, the major isomer **II.26e** was isolated as a single diastereomer (80 mg, 0.10 mmol, 28%).

Procedure B1: The previously described general procedure was applied to ketone **II.27c** (76 mg, 0.093 mmol, 1.0 equiv) and the major compound **II.26e** was isolated as a single diastereomer (68 mg, 0.083 mmol, 89%).

[α] $_D^{20}$ − 12.3 (*c* 1.06, $CHCl_3$).

IR: *v* 3546, 3060, 2929, 2858, 1598, 1428, 1360, 1189, 1176, 1110, 1037, 979, 913, 816, 776, 733, 704, 666 cm^{-1}.

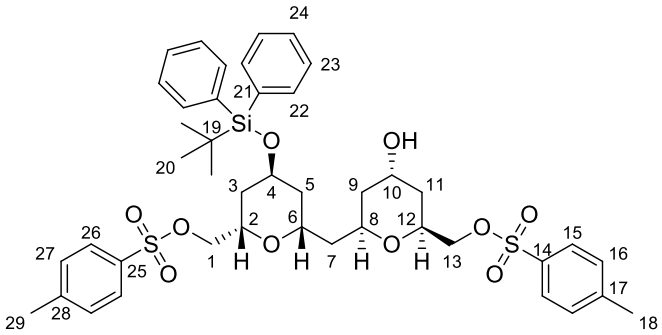
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.62-7.57 (m, 4H, H_{22}), 7.45-7.40 (m, 2H, H_{24}), 7.38-7.29 (m, 8H, H_{16} and H_{23} and H_{27}), 4.20-4.11 (m, 2H, H_2 and H_4), 4.07-4.00 (m, 2H, H_6 and H_{13}), 3.98-3.93 (m, 2H, H_1 and H_{13}), 3.88 (dd_{systAB}, J = 10.4 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, H_1), 3.80 (m, 1H, H_{10}), 3.56 (m, 1H, H_{12}), 3.43 (m, 1H, H_8), 2.44 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.42 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.03 (m, 1H, H_9 or H_{11}), 1.92 (m, 1H, H_9 or H_{11}), 1.47-1.38 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_7), 1.22-1.08 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11}), 1.05 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.8 (s, C_{qAr}), 144.7 (s, C_{qAr}), 135.70 (d, $2CH_{Ar}$), 135.66 (d, $2CH_{Ar}$), 133.9 (s, C_{qAr}), 133.8 (s, C_{qAr}), 133.2 (s, C_{qAr}), 133.0 (s, C_{qAr}), 129.84 (d, $2CH_{Ar}$), 129.81 (d, $2CH_{Ar}$), 128.0 (d, $4CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $4CH_{Ar}$), 73.3 (d, C_8), 72.8 (t,

C_1), 72.7 (d, C_{12}), 71.9 (t, C_{13}), 69.5 (d, C_2), 69.0 (d, C_6), 67.6 (d, C_{10}), 65.5 (d, C_4), 42.2 (t, C_7), 41.5 (t, C_9 or C_{11}), 38.9 (t, C_3 or C_5), 36.8 (t, C_9 or C_{11}), 34.4 (t, C_3 or C_5), 27.0 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} and C_{29}), 19.2 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{54}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 845.2820, found: 845.2828.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*R*,4*S*,6*S*)-4-hydroxy-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.26f)



$C_{43}H_{54}O_{10}S_2Si$
M = 822.29 g/mol

The previously described general procedure **B2** was applied to ketone **II.27c** (101 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) and the *trans* alcohol **II.26f** was isolated as a single diastereomer (90 mg, 0.11 mmol, 89%).

[α] $_D^{20}$ − 11.9 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

IR: *v* 3551, 3080, 2928, 2858, 1599, 1428, 1359, 1189, 1176, 1106, 981, 816, 756, 704, 666 cm^{-1}.

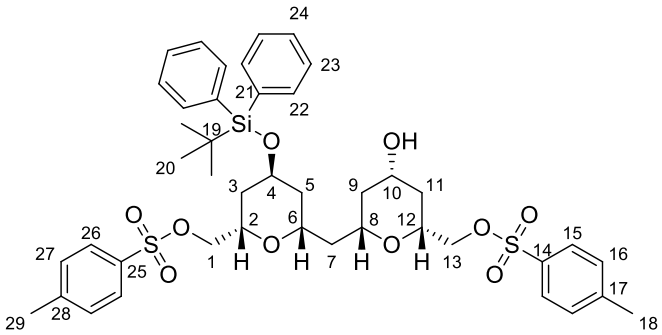
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 (br d, J = 8.3 Hz, 4H, H_{15} and H_{26}), 7.63-7.58 (m, 4H, H_{22}), 7.45-7.40 (m, 2H, H_{24}), 7.39-7.28 (m, 8H, $2H_{16}$ and $4H_{23}$ and $2H_{27}$), 4.23 (m, 1H, H_{10}), 4.20-4.11 (m, 2H, H_2 and H_4), 4.08-3.87 (m, 7H, $2H_1$ and H_6 and H_8 and H_{12} and $2H_{13}$), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.41 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 1.85 (br s, 1H, OH), 1.77 (m, 1H, H_9 or H_{11}), 1.61 (m, 1H, H_9 or H_{11}), 1.52-1.33 (m, 6H, $1H_3$ and $1H_5$ and $2H_7$ and $1H_9$ and $1H_{11}$), 1.28-1.12 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.05 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.8 (s, C_{qAr}), 144.7 (s, C_{qAr}), 135.72 (d, $2CH_{Ar}$), 135.67 (d, $2CH_{Ar}$), 133.9 (s, C_{qAr}), 133.8 (s, C_{qAr}), 133.1 (s, C_{qAr}), 133.0 (s, C_{qAr}), 129.9 (d, $2CH_{Ar}$), 129.8 (d, $4CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $4CH_{Ar}$), 72.9 (t, C_1 or C_{13}), 72.6 (t, C_1 or C_{13}), 69.6 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 69.5 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 69.4 (d, C_2 or C_6 or

C_8 or C_{12}), 69.2 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 65.5 (d, C_4), 64.0 (d, C_{10}), 42.5 (t, C_7), 39.2 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 38.9 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 34.5 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 34.1 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 27.0 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} and C_{29}), 19.2 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{54}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 845.2820, found: 845.2825.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*S*,4*S*,6*R*)-4-hydroxy-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.26g)



$C_{43}H_{54}O_{10}S_2Si$
M = 822.29 g/mol

Procedure A: The previously described general procedure was applied to aldehyde **II.25b** (216 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv) and homoallylic alcohol (–)-**II.12** (146 mg, 0.57 mmol, 1.5 equiv) to afford a mixture of **II.26g** and **II.26h** in a 75:25 ratio (172 mg, 0.21 mmol, 55%).

Procedure B1: The previously described general procedure was applied to ketone **II.27d** (106 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) and the major compound **II.26g** was isolated as a single diastereomer (91 mg, 0.11 mmol, 86%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 1.2 (*c* 2.3, $CHCl_3$).

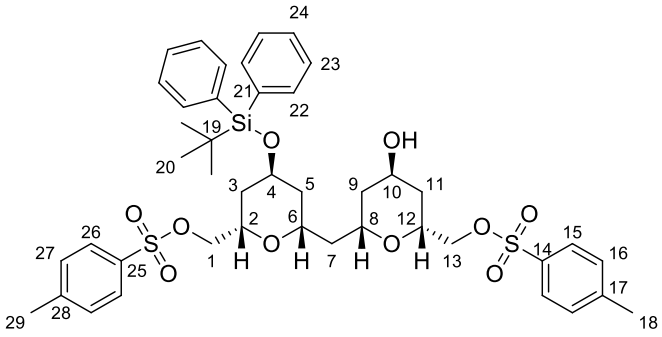
IR: *v* 3537, 3020, 2928, 2857, 1599, 1428, 1360, 1215, 1189, 1176, 1098, 1038, 1020, 981, 815, 753, 704, 666, 612 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.62-7.56 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.39 (m, 2H, H_{24}), 7.39-7.28 (m, 8H, $4H_{23}$ and $2H_{16}$ and $2H_{27}$), 4.19 (m, 1H, H_4), 4.13 (m, 1H, H_2), 4.03-3.89 (m, 5H, $2H_1$ and H_6 and $2H_{13}$), 3.77 (m, 1H, H_{10}), 3.53 (m, 1H, H_{12}), 3.38 (m, 1H, H_8), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.41 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 1.99-1.91 (m, 3H, $1H_9$ and $1H_{11}$ and OH), 1.67 (m, 1H, H_7), 1.48-1.40 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.35 (m, 1H, H_7), 1.28-1.11 (m, 4H, $1H_3$ and $1H_5$ and $1H_9$ and $1H_{11}$), 1.03 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.9 (s, C_{qAr}), 144.8 (s, C_{qAr}), 135.7 (d, $2CH_{Ar}$), 135.6 (d, $2CH_{Ar}$), 133.84 (s, C_{qAr}), 133.78 (s, C_{qAr}), 133.1 (s, C_{qAr}), 132.9 (s, C_{qAr}), 129.87 (d, $2CH_{Ar}$), 129.85 (d, $4CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.8 (d, $4CH_{Ar}$), 72.83 (d, C_{12}), 72.81 (t, C_1 or C_{13}), 72.5 (d, C_8), 71.9 (t, C_1 or C_{13}), 69.7 (d, C_2), 68.4 (d, C_6), 67.5 (d, C_{10}), 65.4 (d, C_4), 41.4 (t, C_7), 40.3 (t, C_9 or C_{11}), 38.3 (t, C_3 or C_5), 37.0 (t, C_9 or C_{11}), 34.5 (t, C_3 or C_5), 27.0 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} and C_{29}), 19.2 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{54}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 845.2820, found: 845.2825.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*S*,4*R*,6*R*)-4-hydroxy-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.26h)



$C_{43}H_{54}O_{10}S_2Si$
M = 822.29 g/mol

The previously described general procedure **B2** was applied to ketone **II.27d** (60 mg, 0.073 mmol, 1.0 equiv) and the *trans* alcohol **II.26h** was isolated as a single diastereomer (40 mg, 0.049 mmol, 67%).

[α]$_D^{20}$ + 2.9 (*c* 1.8, $CHCl_3$).

IR: *v* 3556, 3026, 2928, 2858, 1599, 1428, 1359, 1189, 1176, 1111, 980, 815, 755, 704, 666, 612 cm^{-1}.

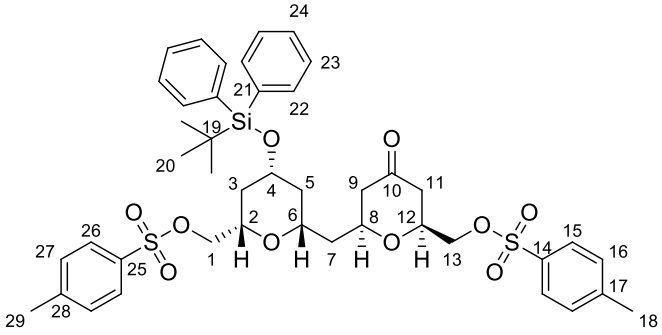
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.80-7.75 (m, 4H, H_{15} and H_{26}), 7.61-7.57 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.40 (m, 2H, H_{24}), 7.39-7.28 (m, 8H, $4H_{23}$ and $2H_{16}$ and $2H_{27}$), 4.29 (m, 1H, H_{10}), 4.19 (m, 1H, H_4), 4.15 (m, 1H, H_2), 4.05-3.86 (m, 7H, $2H_1$ and $1H_6$ and $1H_8$ and $1H_{12}$ and $2H_{13}$), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.41 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 1.88 (br s, 1H , OH), 1.73-1.61 (m, 3H, $1H_7$ and $1H_9$ and $1H_{11}$), 1.53-1.38 (m, 4H, $1H_3$ and $1H_5$ and $1H_9$ and $1H_{11}$), 1.32-1.13 (m, 3H, $1H_3$ and $1H_5$ and $1H_7$), 1.03 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.8 (s, C_{qAr}), 144.7 (s, C_{qAr}), 135.7 (d, $2CH_{Ar}$), 135.6 (d, $2CH_{Ar}$), 133.9 (s, C_{qAr}), 133.7 (s, C_{qAr}), 133.1 (s, C_{qAr}), 133.0 (s, C_{qAr}), 129.9 (d, $4CH_{Ar}$), 129.8 (d, $2CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $4CH_{Ar}$), 72.9 (t, C_1 or C_{13}), 72.5 (t, C_1 or C_{13}), 69.9 (d, C_2), 69.2 (d, C_6 or C_8 or C_{12}), 68.4 (d, C_6 or C_8 or C_{12}), 68.3 (d, C_6 or C_8 or C_{12}), 65.4 (d, C_4), 63.8 (d, C_{10}), 41.5 (t, C_7), 38.3 (t, C_3 or C_5), 37.8 (t, C_9 or C_{11}), 34.5 (t, C_3 or C_5), 34.2 (t, C_9 or C_{11}), 27.0 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} and C_{29}), 19.2 (s, C_{19}).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{54}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 845.2820, found: 845.2824.

General procedure for the oxidation of alcohols II.26 into ketones II.27 (C)

To a solution of alcohol **II.26** (used as a mixture of diastereomers, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (c = 0.11 M) was added Dess-Martin periodinane (2.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 2 h. Hexane was then added, the resulting precipitate was filtered through a pad of Celite®. The filtrate was concentrated under *vacuum* and purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 7:3) afforded the ketone **II.27** as a gummy liquid.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*S*,6*S*)-4-oxo-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.27a)



$C_{43}H_{52}O_{10}S_2Si$
M = 820.28 g/mol

The previously described general procedure **C** was applied the 70:30 mixture of alcohols **II.26a** and **II.26b** (177 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) to afford the corresponding ketone **II.27a** (155 mg, 0.19 mmol, 88%).

[α]$_D^{20}$ − 0.8 (c 0.86, $CHCl_3$).

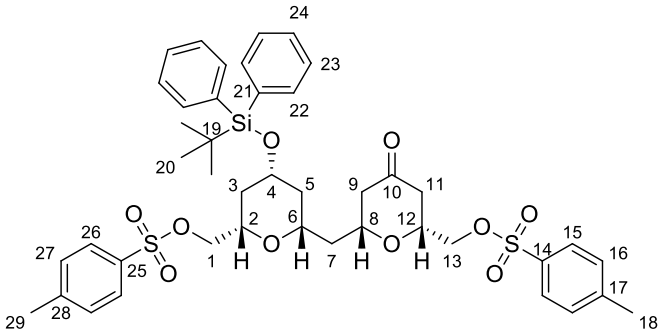
IR: *v* 2954, 2859, 1721, 1599, 1361, 1190, 1177, 1097, 980, 905, 815, 725, 666, 649, 622 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.66-7.63 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.36 (m, 6H, H_{23} and H_{24}), 7.32-7.26 (m, 4H, H_{16} and H_{27}), 4.06-3.98 (m, 2H, H_{13}), 3.93-3.84 (m, 2H, H_1), 3.78 (m, 1H, H_4), 3.73-3.62 (m, 2H, H_8 and H_{12}), 3.34-3.24 (m, 2H, H_2 and H_6), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.39 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.28-2.22 (m, 3H, $1H_9$ and $2H_{11}$), 2.09 (dd_{systAB}, *J* = 14.9 Hz, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_9), 1.70-1.61 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.55-1.43 (m, 2H, H_7), 1.30-1.18 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.04 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.0 (s, C_{10}), 139.8 (s, C_{qAr}), 139.6 (s, C_{qAr}), 130.4 (d, $4CH_{Ar}$), 128.8 (d, $2C_{21}$), 127.7 (s, C_{qAr}), 127.5 (s, C_{qAr}), 124.7 (d, $2CH_{Ar}$), 124.6 (d, $4CH_{Ar}$), 122.7 (d, $4CH_{Ar}$), 127.5 (d, $4CH_{Ar}$), 68.4 (d, C_8 or C_{12}), 68.1 (d, C_8 or C_{12}), 67.5 (d, C_2 or C_6), 66.8 (t, C_1), 66.1 (d, C_2 or C_6), 65.7 (t, C_{13}), 63.5 (d, C_4), 42.4 (t, C_9), 37.8 (t, C_{11}), 37.0 (t, C_7), 36.0 (t, C_3 or C_5), 31.5 (t, C_3 or C_5), 21.7 (q, $3C_{20}$), 16.4 (q, C_{18} and C_{29}), 13.8 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{52}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 843.2663, found: 843.2672.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*R*,6*R*)-4-oxo-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.27b)



$C_{43}H_{52}O_{10}S_2Si$
M = 820.28 g/mol

The previously described general procedure **C** was applied to the 75:25 mixture of alcohols **II.26c** and **II.26d** (263 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv) to afford the corresponding ketone **II.27b** (231 mg, 0.28 mmol, 88%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 2.8 (*c* 1.18, $CHCl_3$).

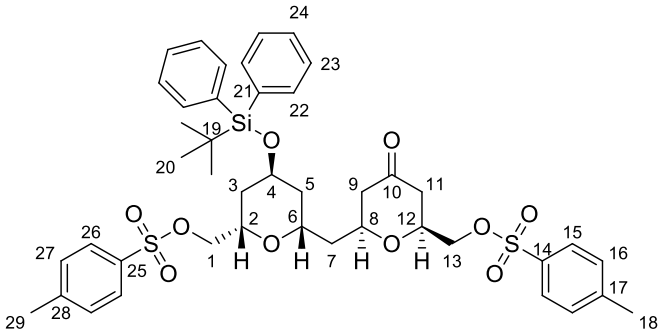
IR: *v* 3029, 2930, 2858, 1721, 1598, 1428, 1361, 1189, 1176, 1111, 1096, 1020, 981, 936, 815, 754, 704, 666, 614 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.77 (br d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.66-7.62 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.34 (m, 6H, H_{23} and H_{24}), 7.34-7.29 (m, 4H, H_{16} and H_{27}), 4.03 (dd_{systAB}, J = 10.5 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, H_{13}), 4.00 (dd_{systAB}, J = 10.8 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, H_{13}), 3.89 (d, J = 5.0 Hz, 2H, H_1), 3.78-3.67 (m, 2H, H_4 and H_{12}), 3.55 (m, 1H, H_8), 3.31 (m, 1H, H_2), 3.17 (m, 1H, H_6), 2.43 (s, 6H, H_{18} and H_{29}), 2.27-2.14 (m, 4H, H_9 and H_{11}), 1.76 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 7.6 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, H_7), 1.68 (m, 1H, H_3), 1.61 (m, 1H, H_5), 1.44 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 5.6 Hz, J = 5.4 Hz, 1H, H_7), 1.32-1.16 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.03 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 205.2 (s, C_{10}), 145.1 (s, C_{qAr}), 144.9 (s, C_{qAr}), 135.71 (d, $2CH_{Ar}$), 135.67 (d, $2CH_{Ar}$), 134.1 (s, C_{qAr}), 133.9 (s, C_{qAr}), 132.9 (s, C_{qAr}), 132.7 (s, C_{qAr}), 130.0 (d, $2CH_{Ar}$), 129.9 (d, $2CH_{Ar}$), 129.8 (d, $2CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $4CH_{Ar}$), 73.8 (d, C_4 or C_{12}), 73.6 (d, C_8), 72.8 (d, C_2), 71.9 (t, C_1), 71.5 (d, C_6), 71.0 (t, C_{13}), 68.7 (d, C_4 or C_{12}), 47.0 (t, C_9 or C_{11}), 43.2 (t, C_9 or C_{11}), 41.3 (t, C_7), 40.7 (t, C_5), 36.8 (t, C_3), 26.9 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} and C_{29}), 19.1 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{52}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 843.2663, found: 843.2671.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*S*,6*S*)-4-oxo-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.27c)



$C_{43}H_{52}O_{10}S_2Si$
M = 820.28 g/mol

The previously described general procedure **C** was applied to the 65:35 mixture of alcohols **II.26e** and **II.26f** (115 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) to afford the corresponding ketone **II.27c** (102 mg, 0.12 mmol, 89%).

$[\alpha]_D^{20}$ − 3.8 (*c* 0.84, $CHCl_3$).

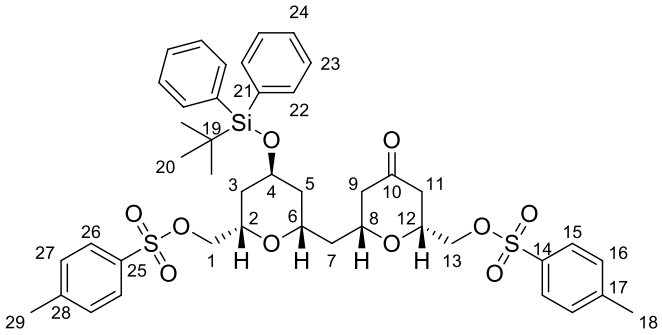
IR: *v* 2929, 2857, 1721, 1598, 1427, 1359, 1189, 1176, 1105, 1080, 1037, 977, 910, 815, 730, 702, 665 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{15} or H_{26}), 7.63-7.59 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.41 (m, 2H, H_{24}), 7.40-7.35 (m, 4H, H_{23}), 7.34-7.30 (m, 4H, H_{16} and H_{27}), 4.21 (m, 1H, H_4), 4.18-4.05 (m, 2H, H_2 and H_6), 4.09-4.08 (m, 2H, H_{13}), 3.92 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H_1), 3.81 (m, 1H, H_{12}), 3.71 (m, 1H, H_8), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.42 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.36-2.29 (m, 3H, $1H_9$ and $2H_{11}$), 2.14 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_9), 1.54 (ddd_{systAB}, *J* = 14.3 Hz, *J* = 8.2 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_7), 1.48-1.40 (m, 3H, H_3 and H_5 and H_7), 1.29-1.11 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.06 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 205.5 (s, C_{10}), 145.1 (s, C_{qAr}), 144.8 (s, C_{qAr}), 135.7 (d, $4CH_{Ar}$), 133.8 (s, $2C_{qAr}$), 133.1 (s, C_{qAr}), 132.8 (s, C_{qAr}), 130.0 (d, $2CH_{Ar}$), 129.9 (d, $4CH_{Ar}$), 128.0 (d, $4CH_{Ar}$), 127.8 (d, $4CH_{Ar}$), 74.0 (d, C_8), 73.7 (d, C_{12}), 72.6 (t, C_1), 71.0 (t, C_{13}), 69.5 (d, C_2), 68.4 (d, C_6), 65.4 (d, C_4), 47.9 (t, C_9), 43.2 (t, C_{11}), 42.5 (t, C_7), 38.7 (t, C_3 or C_5), 34.5 (t, C_3 or C_5), 27.0 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} and C_{29}), 19.2 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{52}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 843.2663, found: 843.2675.

{(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2*R*,6*R*)-4-oxo-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.27d)



$C_{43}H_{52}O_{10}S_2Si$
M = 820.28 g/mol

The previously described general procedure **C** was applied to the 75:25 mixture of alcohols **II.26g** and **II.26h** (412 mg, 0.501 mmol, 1.0 equiv) to afford the corresponding ketone **II.27d** (393 mg, 0.479 mmol, 96%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 3.3 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

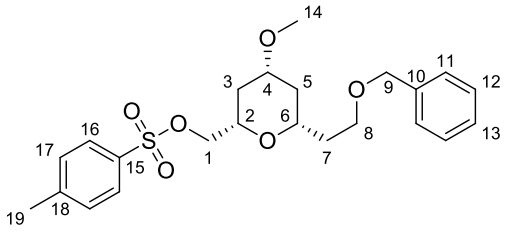
IR: *v* 3028, 2930, 2858, 1722, 1599, 1495, 1454, 1428, 1361, 1347, 1189, 1177, 1160, 1096, 1029, 981, 815, 755, 702, 665 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.80-7.75 (m, 4H, H_{15} and H_{26}), 7.62-7.56 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.30 (m, 10H, $2H_{16}$ and $4H_{23}$ and $2H_{24}$ and $2H_{27}$), 4.21 (m, 1H, H_4), 4.11 (m, 1H, H_2), 4.06 (d, J = 4.6 Hz, 2H, H_{13}), 3.98 (m, 1H, H_6), 3.94 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H_1), 3.78 (m, 1H, H_{12}), 3.66 (m, 1H, H_8), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.42 (s, 3H, H_{18} or H_{29}), 2.40-2.30 (m, 3H, H_9 and H_{11}), 2.22 (dd_{systAB}, J = 14.3 Hz, J = 11.3 Hz, 1H, H_9), 1.77 (m, 1H, H_7), 1.48-1.39 (m, 3H, $1H_3$ and $1H_5$ and $1H_7$), 1.30-1.17 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.04 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 205.4 (s, C_{10}), 145.1 (s, C_{qAr}), 144.8 (s, C_{qAr}), 135.64 (d, $2CH_{Ar}$), 135.61 (d, $2CH_{Ar}$), 133.75 (s, C_{qAr}), 133.72 (s, C_{qAr}), 133.1 (s, C_{qAr}), 132.7 (s, C_{qAr}), 129.96 (d, $2CH_{Ar}$), 129.92 (d, CH_{Ar}), 129.90 (d, CH_{Ar}), 129.86 (d, $2CH_{Ar}$), 127.98 (d, $2CH_{Ar}$), 127.93 (d, $2CH_{Ar}$), 127.8 (d, $4CH_{Ar}$), 73.84 (d, C_8 or C_{12}), 73.75 (d, C_8 or C_{12}), 72.5 (t, C_1), 71.0 (t, C_{13}), 69.6 (d, C_2), 68.0 (d, C_6), 65.3 (d, C_4), 47.0 (t, C_9), 43.3 (t, C_{11}), 41.6 (t, C_7), 34.4 (t, C_3 and C_5), 27.0 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} and C_{29}), 19.2 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{43}H_{52}O_{10}S_2SiNa$ $[M + Na]^+$: 843.2663, found: 843.2672.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.28)



$C_{23}H_{30}O_6S$
M = 434.18 g/mol

To a solution of alcohol **II.13a** (370 mg, 0.88 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (3 mL) cooled to 0 °C were added MeI (60 µL, 0.97 mmol, 1.1 equiv) and NaH (42 mg, 60% in oil, 1.06 mmol, 1.2 equiv). The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 3 h. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL) and H_2O (5 mL), and the mixture was diluted Et_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic layers were then washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 7:3) to afford compound **II.28** (335 mg, 0.77 mmol, 88%) as a yellowish oil.

[α]$_D^{20}$ − 16.6 (*c* 0.53, $CHCl_3$).

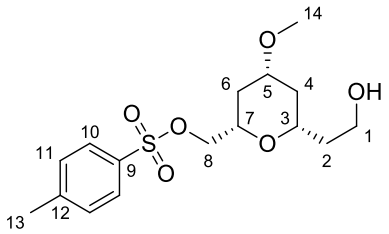
IR: *ν* 2923, 2856, 1598, 1496, 1454, 1362, 1308, 1292, 1214, 1190, 1177, 1149, 1096, 1020, 979, 832, 815, 753, 699, 667, 621 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{16}), 7.36-7.26 (m, 7H, H_{11} and H_{12} and H_{13} and H_{17}), 4.48 (dd_{systAB}, *J* = 13.2 Hz, *J* = 12.0 Hz, 2H, H_9), 4.01 (dd_{systAB}, *J* = 10.3 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_1), 3.95 (dd_{systAB}, *J* = 10.3 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, H_1), 3.56-3.42 (m, 4H, H_2 and H_6 and $2H_8$), 3.32 (m, 1H, H_4), 3.32 (s, 3H, H_{14}), 2.43 (s, 3H, H_{19}), 1.97 (dd_{app}, *J* = 11.9 Hz, *J* = 4.5 Hz, 2H, H_3 and H_5), 1.76-1.70 (m, 2H, H_7), 1.11-1.01 (m, 2H, H_3 and H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 144.8 (s, C_{qAr}), 138.5 (s, C_{qAr}), 133.0 (s, C_{qAr}), 129.8 (d, $2CH_{Ar}$), 128.4 (d, $2CH_{Ar}$), 128.0 (d, $2CH_{Ar}$), 127.7 (d, $2CH_{Ar}$), 127.6 (d, CH_{Ar}), 76.0 (d, C_4), 73.0 (t, C_9), 72.9 (d, C_2 or C_6), 72.8 (d, C_2 or C_6), 72.0 (t, C_1), 66.3 (t, C_8), 55.4 (q, C_{14}), 37.5 (t, C_3 or C_5), 36.1 (t, C_7), 33.6 (t, C_3 or C_5), 21.7 (q, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{23}H_{30}O_6SNa$ $[M + Na]^+$: 457.1655, found: 457.1659.

[(2*S*,4*R*,6*S*)-6-(2-Hydroxyethyl)-4-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.29)



$C_{16}H_{24}O_6S$
M = 344.42 g/mol

To a solution of benzyl alcohol **II.28** (314 mg, 0.72 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of EtOAc (1.7 mL) and MeOH (5.1 mL) was added Pd/C (10% in weight, 39 mg, 0.037 mmol, 0.05 equiv). The medium was placed under hydrogen atmosphere and stirred for 15 h. The mixture was then replaced under argon atmosphere, filtered through a pad of Celite®, washed with EtOAc and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 75:5 to 4:6) to afford the alcohol **II.29** (245 mg, 0.71 mmol, 98%) as a colorless gummy liquid.

[α]$_D^{20}$ 0 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

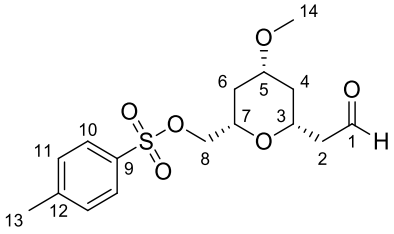
IR: *ν* 3430, 2948, 2858, 1598, 1495, 1451, 1358, 1308, 1292, 1213, 1190, 1176, 1148, 1094, 1049, 977, 869, 831, 815, 754, 705, 667 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{10}), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{11}), 4.02 (dd_{systAB}, J = 10.3 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, H_8), 3.89 (dd_{systAB}, J = 10.3 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, H_8), 3.74-3.71 (m, 2H, H_1), 3.63 (m, 1H, H_7), 3.54 (m, 1H, H_3), 3.35 (m, 1H, H_5), 3.33 (s, 3H, H_{14}), 2.44 (s, 3H, H_{13}), 2.31 (br s, 1H? OH), 1.99-1.94 (m, 2H, H_4 and H_6), 1.78-1.65 (m, 2H, H_2), 1.17 (m, 1H, H_4), 1.08 (dd_{AB}, J = 11.7 Hz, J = 11.6 Hz, 1H, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 145.0 (s, C_9), 132.8 (s, C_{12}), 129.9 (d, $2C_{11}$), 127.9 (d, $2C_{10}$), 75.7 (d, C_3 or C_5), 75.7 (d, C_3 or C_5), 73.3 (d, C_7), 71.8 (t, C_8), 60.8 (t, C_1), 55.5 (q, C_{14}), 37.9 (t, C_2), 37.5 (t, C_4), 33.2 (t, C_6), 21.7 (q, C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{16}H_{24}O_6SNa$ $[M + Na]^+$: 367.1186, found: 367.1183.

[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-Methoxy-6-(2-oxoethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.30)



$C_{16}H_{22}O_6S$
M = 342.41 g/mol

To a solution of alcohol **II.29** (240 mg, 0.70 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2.5 mL) were added *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (122 mg, 1.04 mmol, 1.5 equiv), 4 Å molecular sieves (350 mg) and tetrapropylammonium tetraoxoruthenate (12 mg, 0.034 mmol, 0.05 equiv). The mixture was stirred at rt for 2 h, then filtered through a pad of silica, washed with EtOAc and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 6:4) to afford the aldehyde **II.30** (110 mg, 0.32 mmol, 46%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 3.3 (*c* 1.06, $CHCl_3$).

IR: *v* 2926, 2856, 2735, 1725, 1598, 1495, 1451, 1358, 1308, 1293, 1214, 1190, 1176, 1149, 1120, 1095, 1020, 977, 816, 791, 754, 706, 667, 630 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.69 (dd, J = 2.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, H_1), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{10}), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{11}), 3.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H_8), 3.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H_8), 3.83 (m, 1H, H_3), 3.61 (m, 1H, H_7), 3.36 (m, 1H, H_5), 3.33 (s, 3H, H_{14}), 2.58 (ddd_{systAB}, J = 16.9 Hz, J = 7.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H_2), 2.46 (ddd_{systAB}, J = 16.7 Hz, J = 6.6 Hz,

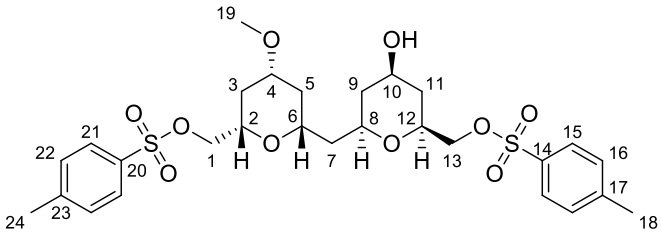
J = 1.6 Hz, 1H, H_2), 2.44 (s, 3H, H_{13}), 2.06-1.97 (m, 2H, H_4 and H_6), 1.17-1.05 (m, 2H, H_4 and H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.4 (d, C_1), 144.9 (s, C_9 or C_{12}), 132.8 (s, C_9 or C_{12}), 129.9 (d, $2C_{11}$), 128.0 (d, $2C_{10}$), 75.5 (d, C_5), 73.2 (d, C_7), 71.8 (t, C_8), 71.0 (d, C_3), 55.6 (q, C_{14}), 49.2 (t, C_2), 37.1 (t, C_4 or C_6), 33.2 (t, C_4 or C_6), 21.7 (q, C_{13}).

MS (EI) *m/z*: 310 [$(M\text{-}MeOH)^{+\cdot}$, 1], 273 (13), 255 (41), 187 ($M\text{-}TsO^+$, 12), 157 (18), 155 (TsO^+, 42), 125 (61), 113 (17), 101 (16), 99 (51), 97 (13), 95 (23), 94 (33), 92 (17), 91 (Tol^+, 100), 87 (39), 85 (30), 83 (14), 82 (10), 81 (98), 79 (14), 71 (28), 69 (38), 67 (23), 65 (34), 59 (65), 58 (42), 55 (20).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{16}H_{22}O_6SNa$ $[M + Na]^+$: 365.1029, found: 365.1033.

{(2*S*,4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-6-[((2*R*,4*R*,6*S*)-4-methoxy-6-((tosyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.31a)



$C_{28}H_{38}O_{10}S_2$
M = 598.73 g/mol

Procedure A: The previously described general procedure **A** was applied to aldehyde **II.30** (90 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv) and homoallylic alcohol (+)-**II.12** (101 mg, 0.29 mmol, 1.5 equiv) to afford a mixture of **II.31a** and **II.31b** in a 67:33 ratio (127 mg, 0.21 mmol, 81%).

Procedure B1: The previously described general procedure **B1** was applied to the ketone **II.32** (30 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) and the major compound **II.31a** was isolated as a single diastereomer (28 mg, 0.047 mmol, 93%).

$[\alpha]_D^{20}$ − 23.1 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

IR: *v* 3421, 3032, 2923, 2855, 1598, 1495, 1451, 1358, 1308, 1292, 1214, 1189, 1176, 1151, 1121, 1096, 1037, 1020, 978, 944, 815, 755, 705, 667, 636 cm^{-1}.

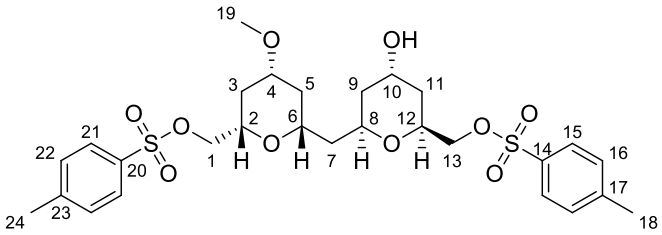
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78-7.75 (m, 4H, H_{15} and H_{21}), 7.35-7.31 (br d, *J* = 8.2 Hz, 4H, H_{16} and H_{22}), 4.04-3.97 (m, 2H, H_1 or H_{13}), 3.96-3.90 (m, 2H, H_1 or H_{13}), 3.77 (m, 1H, H_{10}), 3.56-3.49 (m, 2H, H_2 and H_{12}), 3.48-3.41 (m, 2H, H_6 and H_8), 3.32 (m, 1H, H_4), 3.31 (s,

3H, H_{19}), 2.43 (s, 6H, H_{18} and H_{24}), 1.95-1.82 (m, 5H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11} and OH), 1.52 (t_{app}, J = 6.3 Hz, 2H, H_7), 1.16-0.98 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.9 (s, C_{qAr}), 144.9 (s, C_{qAr}), 132.9 (s, $2C_{qAr}$), 129.9 (d, $2C_{16}$ and $2C_{22}$), 128.0 (d, $2C_{15}$ and $2C_{21}$), 76.0 (d, C_4), 72.8 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.7 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.4 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.4 (d, C_2 or C_6 or C_8 or C_{12}), 72.1 (t, C_1 or C_{13}), 72.0 (t, C_1 or C_{13}), 67.5 (d, C_{10}), 55.5 (q, C_{19}), 42.2 (t, C_7), 41.2 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 37.9 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 36.6 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 33.3 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 21.7 (q, C_{18} and C_{24}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{28}H_{38}O_{10}S_2Na$ $[M + Na]^+$: 621.1799, found: 621.1800.

{(2*S*,4*S*,6*R*)-4-Hydroxy-6-[((2*R*,4*R*,6*S*)-4-methoxy-6-((tosyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.31b)



$C_{28}H_{38}O_{10}S_2$
M = 598.73 g/mol

The previously described general procedure **B2** was applied to the ketone **II.32** (36 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) and the *trans* alcohol **II.31b** was isolated as a single diastereomer (30 mg, 0.05 mmol, 83%).

$[\alpha]_D^{20}$ − 23.3 (*c* 1.5, $CHCl_3$).

IR: *v* 3556, 2923, 1598, 1495, 1451, 1357, 1308, 1292, 1214, 1189, 1175, 1151, 1096, 1020, 978, 815, 755, 705, 667, 624 cm^{-1}.

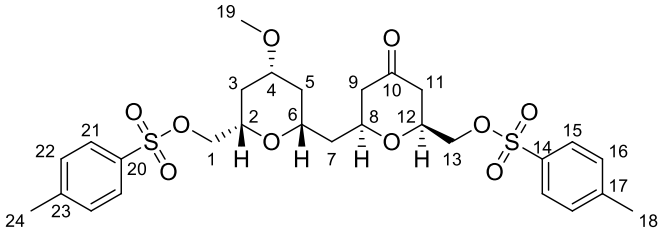
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78-7.76 (br d, J = 8.5 Hz, 4H, H_{15} and H_{21}), 7.35-7.31 (m, 4H, H_{16} and H_{22}), 4.22 (m, 1H, H_{10}), 4.04-3.90 (m, 6H, $2H_1$ and H_8 and H_{12} and $2H_{13}$), 3.53 (m, 1H, H_2), 3.45 (m, 1H, H_6), 3.32 (m, 1H, H_4), 3.32 (s, 3H, H_{19}), 2.43 (s, 6H, H_{18} and H_{24}), 1.97-1.91 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.83 (br s, 1H, OH), 1.67 (m, 1H, H_9 or H_{11}), 1.55 (m, 1H, H_9 or H_{11}), 1.48-1.33 (m, 4H, $2H_7$ and H_9 and H_{11}), 1.07-0.97 (m, 2H, H_3 and H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.9 (s, C_{qAr}), 144.7 (s, C_{qAr}), 133.0 (s, C_{qAr}), 132.9 (s, C_{qAr}), 129.9 (d, $2C_{16}$ or $2C_{22}$), 129.8 (d, $2C_{16}$ or $2C_{22}$), 128.0 (d, $2C_{15}$ or $2C_{21}$), 127.9 (d, $2C_{15}$ or $2C_{21}$), 76.0 (d, C_4), 72.8 (d, C_2 or C_6), 72.7 (d, C_2 or C_6), 72.7 (t, C_1 or C_{13}), 72.1 (t, C_1 or C_{13}), 69.2

(d, C_8 or C_{12}), 68.8 (d, C_8 or C_{12}), 63.9 (d, C_{10}), 55.5 (q, C_{19}), 42.5 (t, C_7), 38.9 (t, C_9 or C_{11}), 37.9 (t, C_3 or C_5), 34.0 (t, C_9 or C_{11}), 33.4 (t, C_3 or C_5), 21.7 (q, C_{18} and C_{24}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{28}H_{38}O_{10}S_2Na$ $[M + Na]^+$: 621.1799, found: 621.1798.

{(2*S*,4*R*,6*R*)-4-Methoxy-6-[((2*S*,6*S*)-4-oxo-6-((tosyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.32)



$C_{28}H_{36}O_{10}S_2$
M = 596.71 g/mol

The previously described general procedure **C** was applied to the 67:33 mixture of alcohols **II.31a** and **II.31b** (127 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) to afford the corresponding ketone **II.32** (82 mg, 0.14 mmol, 65%).

[α] $_D^{20}$ − 12.9 (*c* 3.5, $CHCl_3$).

IR: *ν* 3020, 2924, 1720, 1598, 1451, 1360, 1308, 1290, 1215, 1190, 1176, 1096, 1038, 977, 939, 814, 747, 667, 623 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{15} or H_{21}), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{15} or H_{21}), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{16} or H_{22}), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{16} or H_{22}), 4.06 (dd_{systAB}, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, H_{13}), 4.03 (dd_{systAB}, *J* = 10.9 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{13}), 3.97 (dd_{systAB}, *J* = 10.4 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_1), 3.93 (dd_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_1), 3.80-3.69 (m, 2H, H_8 and H_{12}), 3.55-3.45 (m, 2H, H_2 and H_6), 3.33 (m, 1H, H_4), 3.31 (s, 3H, H_{19}), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{24}), 2.41 (s, 3H , H_{18} or H_{24}), 2.30-2.24 (m, 3H, H_9 and $2H_{11}$), 2.14 (dd_{systAB}, *J* = 14.8 Hz, *J* = 11.8 Hz, 1H, H_9), 1.95-1.90 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.62 (ddd_{systAB}, *J* = 14.4 Hz, *J* = 9.1 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_7), 1.52 (ddd_{systAB}, *J* = 14.6 Hz, *J* = 9.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_7), 1.05 (t_{app}, *J* = 11.6 Hz, 1H, H_3 or H_5), 1.02 (t_{app}, *J* = 11.6 Hz, 1H, H_3 or H_5).

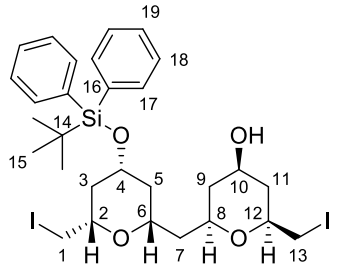
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 205.2 (s, C_{10}), 145.1 (s, C_{qAr}), 144.9 (s, C_{qAr}), 132.9 (s, C_{qAr}), 132.8 (s, C_{qAr}), 130.0 (d, $2C_{16}$ or $2C_{22}$), 129.9 (d, $2C_{16}$ or $2C_{22}$), 128.0 (d, $2C_{15}$ or $2C_{21}$), 127.9 (d, $2C_{15}$ or $2C_{21}$), 75.8 (d, C_4), 73.7 (d, C_8 or C_{12}), 73.4 (d, C_8 or C_{12}), 72.9 (d, C_2 or C_6), 72.0 (t, C_1), 71.7 (d, C_2 or C_6), 71.1 (t, C_{13}), 55.5 (q, C_{19}), 47.6 (t, C_9), 43.0 (t, C_{11}), 42.4 (t, C_7), 37.7 (t, C_3 or C_5), 33.3 (t, C_3 or C_5), 21.7 (q, C_{18} or C_{24}), 21.6 (q, C_{18} or C_{24}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{28}H_{36}O_{10}S_2Na$ $[M + Na]^+$: 619.1642, found: 619.1644.

General procedure for the synthesis of the iodinated bis-tetrahydropyrans (D)

To a solution of tosylated bis-tetrahydropyran **II.26** (1.0 equiv) in pure acetone (*c* = 0.05 M) was added NaI (10 equiv). The mixture was heated at 120 °C under microwave irradiation, in a sealed vial, for 2 h. H_2O (20 mL per mmol) and EtOAc (20 mL per mmol) were then added. The layers were separated, the aqueous layer was extracted once with EtOAc and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 75:25) to afford the bis-iodinated compound **II.33** as a gummy liquid.

(2*R*,4*R*,6*S*)-2-{[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl}-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (II.33a)



$C_{29}H_{40}I_2O_4Si$
M = 734.08 g/mol

The previously described procedure **D** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.26a** (48 mg, 0.058 mmol, 1.0 equiv) to afford the bis-iodinated compound **II.33a** (34 mg, 0.046 mmol, 79%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 13.9 (*c* 1.9, $CHCl_3$).

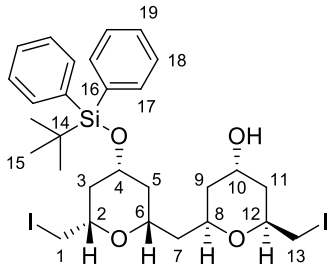
IR: *v* 3373, 3071, 2944, 2857, 1589, 1428, 1372, 1269, 1184, 1149, 1112, 1077, 908, 831, 733, 703, 648 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.67-7.63 (m, 4H, H_{17}), 7.46-7.35 (m, 6H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 3.89-3.80 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 3.68 (m, 1H, H_6 or H_8), 3.50 (m, 1H, H_6 or H_8), 3.39 (m, 1H, H_2 or H_{12}), 3.21 (m, 1H, H_2 or H_{12}), 3.17-3.07 (m, 4H, H_1 and H_{13}), 2.15 (m, 1H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.93-1.87 (m, 2H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.74 (m, 1H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.60-1.51 (m, 2H, H_7), 1.34-1.06 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11}), 1.04 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.7 (d, $4C_{17}$), 134.2 (s, C_{16}), 134.1 (s, C_{16}), 129.7 (d, $2C_{19}$), 127.7 (d, $4C_{18}$), 75.0 (d, C_2 or C_{12}), 74.9 (d, C_2 or C_{12}), 72.0 (d, C_6 or C_8), 71.8 (d, C_6 or C_8), 69.1 (d, C_4 or C_{10}), 67.9 (d, C_4 or C_{10}), 41.9 (t, C_7), 41.3 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9), 41.1 (t, $2CH_2$, C_3 and/or C_5 and/or C_7 and/or C_9), 40.8 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9), 26.9 (q, $3C_{15}$), 19.1 (s, C_{14}), 9.3 (t, C_1 or C_{13}), 8.9 (t, C_1 or C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{40}I_2O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 757.0677, found: 757.0683.

(2*R*,4*S*,6*S*)-2-{[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl}-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (II.33b)



$C_{29}H_{40}I_2O_4Si$
M = 734.08 g/mol

The previously described procedure **D** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.26b** (59 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) to afford the bis-iodinated compound **II.33b** (45 mg, 0.06 mmol, 85%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 10.2 (*c* 1.3, $CHCl_3$).

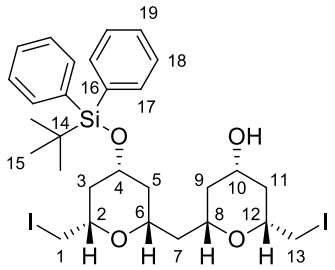
IR: ν 3071, 2930, 2857, 1589, 1427, 1373, 1187, 1110, 1072, 907, 829, 730, 702 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.68-7.63 (m, 4H, H_{17}), 7.46-7.35 (m, 6H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 4.23 (m, 1H, H_{10}), 4.11 (m, 1H, H_8), 3.89-3.77 (m, 2H, H_4 and H_{12}), 3.51 (m, 1H, H_6), 3.21 (m, 1H, H_2), 3.17-3.06 (m, 4H, H_1 and H_{13}), 1.92 (m, 1H, H_3), 1.84 (m, 1H, H_9), 1.75 (m, 1H, H_5), 1.63 (m, 1H, H_{11}), 1.61 (br s, 1H, OH), 1.58-1.35 (m, 4H, $2H_7$ and H_9 and H_{11}), 1.34-1.20 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.04 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.8 (d, $2C_{17}$), 135.7 (d, $2C_{17}$), 134.2 (s, C_{16}), 134.1 (s, C_{16}), 129.7 (d, $2C_{19}$), 127.7 (d, $4C_{18}$), 74.9 (d, C_2), 71.9 (d, C_6), 71.4 (d, C_4 or C_{12}), 69.1 (d, C_4 or C_{12}), 68.7 (d, C_8), 64.7 (d, C_{10}), 42.1 (t, C_7), 41.4 (t, C_5), 41.1 (t, C_3), 38.9 (t, C_{11}), 38.3 (t, C_9), 26.9 (q, $3C_{15}$), 19.1 (s, C_{14}), 10.1 (t, C_1 or C_{13}), 9.4 (t, C_1 or C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{40}I_2O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 757.0677, found: 757.0682.

(2*S*,4*S*,6*R*)-2-{[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl}-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (II.33c)



$C_{29}H_{40}I_2O_4Si$
M = 734.08 g/mol

The previously described general procedure **D** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.26c** (46 mg, 0.056 mmol, 1.0 equiv) to afford the bis-iodinated compound **II.33c** (37 mg, 0.050 mmol, 90%).

[α] $_D^{20}$ + 3.8 (*c* 1.9, $CHCl_3$).

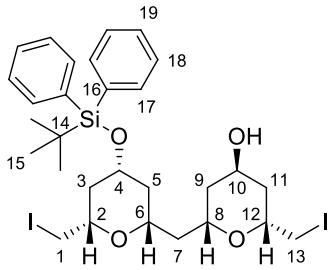
IR: *v* 3386, 3070, 3000, 2944, 2857, 1589, 1427, 1374, 1328, 1268, 1216, 1189, 1112, 1073, 824, 756, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.69-7.64 (m, 4H, H_{17}), 7.46-7.35 (m, 6H, 4H_{18} and 2H_{19}), 3.87-3.76 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 3.47 (m, 1H, H_6 or H_8), 3.39-3.25 (m, 2H, H_6 or H_8 and H_2 or H_{12}), 3.21-3.08 (m, 5H, 2H_1 and 2H_{13} and H_2 or H_{12}), 2.15 (m, 1H, H_3 or H_{11}), 1.98-1.87 (m, 3H, 1H_7 and H_3 and/or H_5 and/or H_9 and/or H_{11}), 1.80 (br s, 1H, OH), 1.74 (m, 1H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.50 (m, 1H, H_7), 1.34-1.23 (m, 2H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.17-1.05 (m, 2H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.06 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.8 (d, 4C_{17}), 134.2 (s, 2C_{16}), 129.8 (d, 2C_{19}), 127.7 (d, 4C_{18}), 75.1 (d, C_2 or C_{12}), 75.0 (d, C_2 or C_{12}), 72.5 (d, C_6 or C_8), 72.3 (d, C_6 or C_8), 69.1 (d, C_4), 67.8 (d, C_{10}), 41.2 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 41.1 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 40.7 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 40.5 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 40.3 (t, C_3 or C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 27.0 (q, 3C_{15}), 19.1 (s, C_{14}), 9.4 (t, C_1 or C_{13}), 8.9 (t, C_1 or C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{40}I_2O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 757.0677, found: 757.0682.

(2*S*,4R,6*R*)-2-{[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl}-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (II.33d)



$C_{29}H_{40}I_2O_4Si$
M = 734.08 g/mol

The previously described general procedure **D** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.26d** (66 mg, 0.080 mmol, 1.0 equiv) to afford the bis-iodinated compound **II.33d** (46 mg, 0.063 mmol, 78%).

[α]$_D^{20}$ + 8.7 (*c* 2.3, $CHCl_3$).

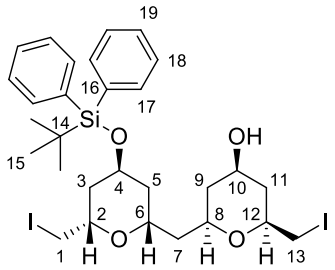
IR: *v* 3449, 3002, 2930, 2858, 1589, 1514, 1472, 1428, 1384, 1215, 1110, 1075, 755, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.69-7.64 (m, 4H, H_{17}), 7.46-7.36 (m, 6H, H_{18} and H_{19}), 4.24 (m, 1H, H_{10}), 3.92 (m, 1H, H_8), 3.83 (m, 1H, H_4), 3.72 (m, 1H, H_{12}), 3.39 (m, 1H, H_6), 3.22-3.05 (m, 5H, $2H_1$ and $2H_{13}$ and H_2), 1.95-1.78 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11}), 1.60 (m, 1H, H_9), 1.54 (br s, 1H, OH), 1.50-1.36 (m, 3H, $2H_7$ and H_{11}), 1.34-1.23 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.05 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 135.8 (d, $2C_{17}$), 135.75 (d, $2C_{17}$), 134.2 (s, C_{16}), 134.1 (s, C_{16}), 129.8 (d, $2C_{19}$), 127.7 (d, $4C_{18}$), 75.1 (d, C_2), 72.4 (d, C_6), 71.3 (d, C_{12}), 69.1 (d, C_4), 68.7 (d, C_8), 64.6 (d, C_{10}), 41.3 (t, C_3 or C_5 or C_7), 41.1 (t, C_3 or C_5 or C_7), 40.4 (t, C_3 or C_5 or C_7), 38.2 (t, C_9 or C_{11}), 38.1 (t, C_9 or C_{11}), 27.0 (q, $3C_{15}$), 19.1 (s, C_{14}), 10.1 (t, C_1 or C_{13}), 9.5 (t, C_1 or C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{40}I_2O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 757.0677, found: 757.0678.

(2*R*,4*R*,6*S*)-2-{[(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl}-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (II.33e)



$C_{29}H_{40}I_2O_4Si$
M = 734.08 g/mol

The previously described general procedure **D** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.26e** (75 mg, 0.091 mmol, 1.0 equiv) to afford the bis-iodinated compound **II.33e** (56 mg, 0.076 mmol, 84%).

[α] $_D^{20}$ − 4.1 (*c* 2.7, $CHCl_3$).

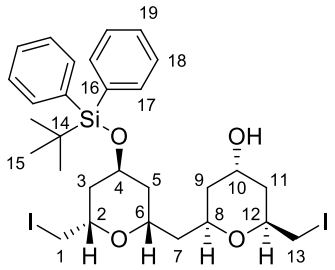
IR: *v* 3365, 3000, 2946, 2857, 1589, 1427, 1216, 1111, 1081, 1037, 1007, 752, 702 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.68-7.64 (m, 4H, H_{17}), 7.46-7.35 (m, 6H, 4H_{18} and 2H_{19}), 4.37 (m, 1H, H_6), 4.21 (m, 1H, H_4), 4.01 (m, 1H, H_2), 3.89 (m, 1H, H_{10}), 3.76 (m, 1H, H_8), 3.48 (m, 1H, H_{12}), 3.27-3.19 (m, 2H, H_{13}), 3.17-3.08 (m, 2H, H_1), 2.18 (m, 1H, H_{11}), 1.93 (m, 1H, H_9), 1.72 (m, 1H, H_3), 1.68 (br s, 1H, OH), 1.58-1.52 (m, 2H, H_7), 1.50 (m, 1H, H_5), 1.29-1.13 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11}), 1.10 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 135.8 (d, 4C_{17}), 134.1 (s, C_{16}), 134.0 (s, C_{16}), 129.7 (d, 2C_{19}), 127.7 (d, 4C_{18}), 74.9 (d, C_{12}), 72.0 (d, C_2 or C_8), 71.7 (d, C_2 or C_8), 68.9 (d, C_6), 68.0 (d, C_{10}), 66.2 (d, C_4), 42.2 (t, C_7), 41.2 (t, C_9), 40.9 (t, C_{11}), 39.0 (t, C_3 or C_5), 38.8 (t, C_3 or C_5), 27.2 (q, 3C_{15}), 19.4 (s, C_{14}), 10.5 (t, C_1), 8.8 (t, C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{40}I_2O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 757.0677, found: 757.0681.

(2*R*,4*S*,6*S*)-2-{[(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl}-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (II.33f)



$C_{29}H_{40}I_2O_4Si$
M = 734.08 g/mol

The previously described general procedure **D** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.26f** (76 mg, 0.092 mmol, 1.0 equiv) to afford the bis-iodinated compound **II.33f** (57 mg, 0.078 mmol, 84%).

[α] $_D^{20}$ − 9.4 (*c* 2.8, $CHCl_3$).

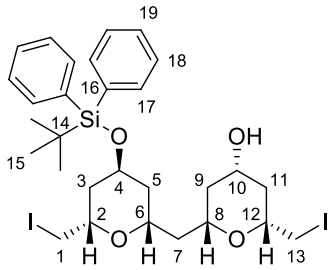
IR: *v* 3425, 2999, 2929, 2857, 1589, 1471, 1427, 1346, 1217, 1190, 1110, 1081, 1039, 755, 702, 670, 612 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.68-7.64 (m, 4H, H_{17}), 7.46-7.35 (m, 6H, 4H_{18} and 2H_{19}), 4.37 (m, 1H, H_6), 4.26 (m, 1H, H_{10}), 4.23-4.14 (m, 2H, H_4 and H_8), 4.01 (m, 1H, H_2), 3.88 (m, 1H, H_{12}), 3.24-3.10 (m, 4H, 2H_1 and 2H_{13}), 1.88 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_{11}), 1.75-1.65 (m, 2H, H_3 and H_9), 1.58-1.41 (m, 5H, 1H_5 and 2H_7 and 1H_9 and 1H_{11}), 1.29-1.15 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.10 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.8 (d, 4C_{17}), 134.1 (s, C_{16}), 134.0 (s, C_{16}), 129.7 (d, 2C_{19}), 127.7 (d, 4C_{18}), 71.7 (d, C_2), 71.3 (d, C_{12}), 69.1 (d, C_6), 68.7 (d, C_8), 66.2 (d, C_4), 64.8 (d, C_{10}), 42.4 (t, C_7), 39.1 (t, 2CH_2, C_3 and/or C_5 and/or C_9 and/or C_{11}), 38.8 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 38.4 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 27.2 (q, 3C_{15}), 19.4 (s, C_{14}), 10.6 (t, C_1), 10.0 (t, C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{40}I_2O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 757.0677, found: 757.0680.

(2*S*,4*S*,6*R*)-2-{[(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl}-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (II.33g)



$C_{29}H_{40}I_2O_4Si$
M = 734.08 g/mol

The previously described general procedure **D** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.26g** (234 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv) to afford the bis-iodinated compound **II.33g** (190 mg, 0.26 mmol, 91%).

[α]$_D^{20}$ − 9.7 (*c* 1.65, $CHCl_3$).

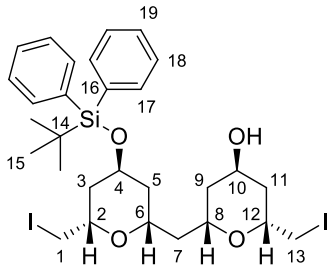
IR: *ν* 3385, 3070, 2927, 2856, 1589, 1471, 1427, 1362, 1185, 1106, 1080, 1036, 938, 756, 701, 677, 611 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.66-7.61 (m, 4H, H_{17}), 7.46-7.35 (m, 6H, 4H_{18} and 2H_{19}), 4.22 (m, 1H, H_4), 4.14 (m, 1H, H_6), 3.96-3.84 (m, 2H, H_2 and H_{10}), 3.62 (m, 1H, H_8), 3.36 (m, 1H, H_{12}), 3.21-3.09 (m, 4H, H_1 and H_{13}), 2.22 (m, 1H, H_{11}), 2.06 (m, 1H, H_9), 1.91 (m, 1H, H_7), 1.76 (m, 1H, H_3), 1.66 (br s, 1H, OH), 1.55-1.47 (m, 2H, H_5 and H_7), 1.34-1.15 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11}), 1.09 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 135.7 (d, 4C_{17}), 133.9 (s, 2C_{16}), 129.8 (d, 2C_{19}), 127.7 (d, 4C_{18}), 75.0 (d, C_{12}), 72.7 (d, C_8), 71.8 (d, C_2), 69.1 (d, C_6), 67.9 (d, C_{10}), 66.0 (d, C_4), 41.5 (t, C_7), 40.8 (t, C_{11}), 40.1 (t, C_9), 38.7 (t, C_3 or C_5), 38.5 (t, C_3 or C_5), 27.1 (q, 3C_{15}), 19.3 (s, C_{14}), 10.4 (t, C_1 or C_{13}), 8.8 (t, C_1 or C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{40}I_2O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 757.0677, found: 757.0679.

(2*S*,4*R*,6*R*)-2-{[(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl}-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (II.33h)



$C_{29}H_{40}I_2O_4Si$
M = 734.08 g/mol

The previously described general procedure **D** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.26h** (218 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv) to afford the bis-iodinated compound **II.33h** (181 mg, 0.25 mmol, 93%).

[α] $_D^{20}$ − 7.8 (*c* 1.3, $CHCl_3$).

IR: *v* 3439, 3070, 2927, 2856, 1589, 1471, 1427, 1389, 1347, 1312, 1254, 1192, 1157, 1106, 1079, 1060, 1038, 915, 822, 756, 701, 676, 611 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.67-7.62 (m, 4H, H_{17}), 7.46-7.36 (m, 6H, H_{18} and H_{19}), 4.31 (m, 1H, H_{10}), 4.22 (m, 1H, H_4), 4.17 (m, 1H, H_6), 4.05 (m, 1H, H_8), 3.95 (m, 1H, H_2), 3.79 (m, 1H, H_{12}), 3.14 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H_1 or H_{13}), 3.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_1 or H_{13}), 1.94-1.84 (m, 2H, H_7 and H_{11}), 1.79-1.70 (m, 2H, H_3 and H_9), 1.64 (br s, 1H, OH), 1.58-1.42 (m, 4H, H_5 and H_7 and H_9 and H_{11}), 1.32-1.20 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.09 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.7 (d, $4C_{17}$), 134.0 (s, C_{16}), 133.9 (s, C_{16}), 129.8 (d, $2C_{19}$), 127.75 (d, $2C_{18}$), 127.73 (d, $2C_{18}$), 71.9 (d, C_2), 71.2 (d, C_{12}), 69.1 (d, C_6), 68.7 (d, C_8), 66.1 (d, C_4), 64.7 (d, C_{10}), 41.7 (t, C_7), 38.7 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 38.5 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 38.2 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 37.9 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 27.1 (q, $3C_{15}$), 19.4 (s, C_{14}), 10.6 (t, C_1 or C_{13}), 10.1 (t, C_1 or C_{13}).

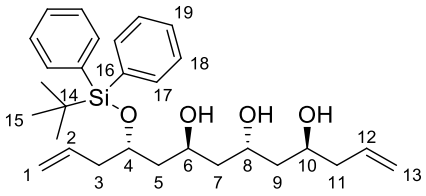
HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{40}I_2O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 757.0677, found: 757.0679.

General procedure for the opening of the bis-tetrahydropyrans (E)

To a solution of iodinated bis-tetrahydropyran (1.0 equiv) in pure ethanol (*c* = 0.05 M) were added activated zinc (30 equiv) and NH_4Cl (10 equiv). The mixture was heated at 90 °C in a sealed vial until no more evolution could be visible by TLC analysis, then diluted with EtOAc, filtered through a pad of Celite® and concentrated under *vacuum*. The crude material was

purified by column chromatography on silica gel to afford the protected tetraol as a colorless oil.

(4*S*,6*R*,8*S*,10*S*)-10-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]trideca-1,12-diene-4,6,8-triol (II.34a)



$C_{29}H_{42}O_4Si$
M = 482.29 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.33a** (29 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) to afford, after purification by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 6:4), the monoprotected tetraol **II.34a** (12 mg, 0.025 mmol, 63%).

[α] $_D^{20}$ + 10.6 (*c* 0.66, $CHCl_3$).

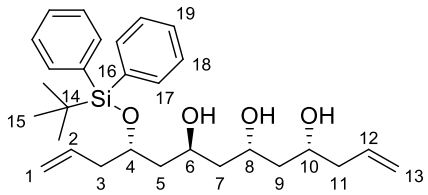
IR: *ν* 3344, 3073, 2932, 2858, 1641, 1472, 1428, 1363, 1109, 1076, 997, 910, 822, 735, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.73-7.67 (m, 4H, H_{17}), 7.49-7.37 (m, 6H, 4H_{18} and 2H_{19}), 5.83 (m, 1H, H_{12}), 5.50 (m, 1H, H_2), 5.13 (br d, *J* = 17.8 Hz, 1H, H_{13}), 5.12 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{13}), 4.92 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.86 (br d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_1), 4.30 (m, 1H, H_6), 4.24 (m, 1H, H_8), 4.06-3.94 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 3.57 (br s, 1H, OH), 3.43 (br s, 1H, OH), 2.77 (br s, 1H, OH), 2.38 (m, 1H, H_3), 2.27 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_{11}), 2.23 (m, 1H, H_3), 1.81 (ddd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, H_7), 1.72-1.60 (m, 2H, H_5 and H_9), 1.58-1.46 (m, 3H, H_5 and H_7 and H_9), 1.07 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 136.0 (d, 2C_{17}), 135.9 (d, 2C_{17}), 135.0 (d, C_{12}), 134.0 (d, C_2), 133.4 (s, C_{16}), 133.1 (s, C_{16}), 130.0 (d, 2C_{19}), 127.8 (d, 2C_{18}), 127.7 (d, 2C_{18}), 117.8 (t, C_{13}), 117.6 (t, C_1), 72.0 (d, C_4), 68.3 (d, C_{10}), 66.5 (d, C_8), 66.2 (d, C_6), 42.7 (t, C_5 or C_9), 42.1 (t, C_5 or C_9 or C_{11}), 42.0 (t, C_5 or C_9 or C_{11}), 40.5 (t, C_3 or C_7), 40.4 (t, C_3 or C_7), 27.0 (q, 3C_{15}), 19.2 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{42}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 505.2745, found: 505.2742.

(4*R*,6*R*,8*S*,10*S*)-10-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]trideca-1,12-diene-4,6,8-triol (II.34b)



$C_{29}H_{42}O_4Si$
M = 482.29 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.33b** (21 mg, 0.029 mmol, 1.0 equiv) to afford, after purification by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 6:4), the monoprotected tetraol **II.34b** (9.5 mg, 0.020 mmol, 69%).

[α] $_D^{20}$ + 3.7 (*c* 0.47, $CHCl_3$).

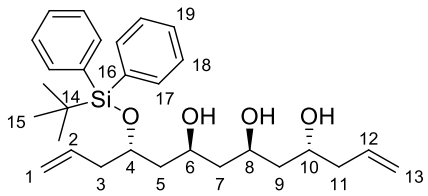
IR: *ν* 3383, 3073, 2932, 2858, 1641, 1590, 1472, 1428, 1109, 1078, 998, 912, 822, 737, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.72-7.67 (m, 4H, H_{17}), 7.49-7.37 (m, 6H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 5.83 (m, 1H, H_{12}), 5.52 (m, 1H, H_2), 5.12 (br d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_{13}), 5.11 (br d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.92 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_1), 4.87 (br d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_1), 4.29 (m, 1H, H_6), 4.12 (m, 1H, H_8), 4.02 (m, 1H, H_4), 3.97-3.88 (m, 2H, H_{10} and OH), 3.60 (br s, 1H, OH), 3.43 (br s, 1H, OH), 2.38 (m, 1H, H_3), 2.27-2.18 (m, 3H, $1H_3$ and $2H_{11}$), 1.77 (ddd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_5), 1.61-1.45 (m, 5H, $1H_5$ and $2H_7$ and $2H_9$), 1.07 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 136.0 (d, $2C_{17}$), 135.9 (d, $2C_{17}$), 134.7 (d, C_{12}), 134.0 (d, C_2), 133.4 (s, C_{16}), 133.2 (s, C_{16}), 130.0 (d, $2C_{19}$), 127.8 (d, $4C_{18}$), 117.8 (t, C_1 or C_{13}), 117.6 (t, C_1 or C_{13}), 71.8 (d, C_4 and C_{10}), 70.5 (d, C_8), 66.0 (d, C_6), 43.1 (t, C_7 or C_9), 42.4 (t, C_{11}), 42.2 (t, C_7 or C_9), 40.7 (t, C_5), 40.6 (t, C_3), 27.0 (q, $3C_{15}$), 19.2 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{42}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 505.2745, found: 505.2743.

(4*R*,6*S*,8*S*,10*S*)-10-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]trideca-1,12-diene-4,6,8-triol (II.34c)



$C_{29}H_{42}O_4Si$
M = 482.29 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.33c** (29 mg, 0.040 mmol, 1.0 equiv) to afford, after purification by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 6:4), the monoprotected tetraol **II.34c** (12 mg, 0.025 mmol, 63%).

[α] $_D^{20}$ + 7.7 (*c* 0.68, $CHCl_3$).

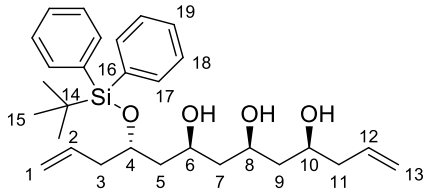
IR: *v* 3383, 3073, 2932, 2858, 1641, 1428, 1363, 1106, 997, 910, 822, 735, 702, 611 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.72-7.67 (m, 4H, H_{17}), 7.49-7.36 (m, 6H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 5.84 (m, 1H, H_{12}), 5.48 (m, 1H, H_2), 5.15-5.08 (m, 2H H_{13}), 4.91 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.85 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_1), 4.25-4.16 (m, 3H, H_6 and H_8 and OH), 4.02-3.95 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 3.69 (br s, 1H, OH), 3.20 (br s, 1H, OH), 2.36 (m, 1H, H_3), 2.30-2.16 (m, 3H, $1H_3$ and $2H_{11}$), 1.75-1.50 (m, 5H, H_5 and H_7 and H_9), 1.36 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_5 or H_7 or H_9), 1.07 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 136.0 (d, $2C_{17}$), 135.9 (d, $2C_{17}$), 135.1 (d, C_{12}), 133.9 (d, C_2), 133.4 (s, C_{16}), 133.0 (s, C_{16}), 130.1 (d, C_{19}), 130.0 (d, C_{19}), 127.9 (d, $2C_{18}$), 127.7 (d, $2C_{18}$), 117.7 (t, C_1 or C_{13}), 117.5 (t, C_1 or C_{13}), 71.9 (d, C_4 or C_{10}), 70.4 (d, C_6 or C_8), 69.8 (d, C_6 or C_8), 68.1 (d, C_4 or C_{10}), 43.1 (t, C_5 or C_7 or C_9), 42.1 (t, C_5 or C_7 or C_9), 42.1 (t, C_{11}), 41.4 (t, C_5 or C_7 or C_9), 40.6 (t, C_3), 27.0 (q, $3C_{15}$), 19.2 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{42}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 505.2745, found: 505.2741.

(4*S*,6*S*,8*S*,10*S*)-10-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]trideca-1,12-diene-4,6,8-triol (II.34d)



$C_{29}H_{42}O_4Si$
M = 482.29 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.33d** (44 mg, 0.060 mmol, 1.0 equiv) to afford, after purification by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 6:4), the monoprotected tetraol **II.34d** (23 mg, 0.048 mmol, 80%).

[α] $_D^{20}$ + 12.8 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

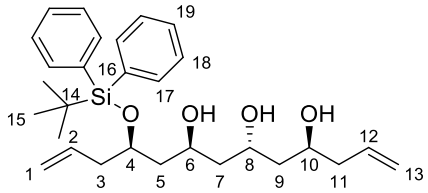
IR: *v* 3420, 3073, 3012, 2933, 2859, 1641, 1428, 1216, 1110, 998, 918, 756, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.73-7.66 (m, 4H, H_{17}), 7.49-7.34 (m, 6H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 5.84 (m, 1H, H_{12}), 5.48 (m, 1H, H_2), 5.15-5.07 (m, 2H, H_{13}), 4.91 (br d, J = 10.1 Hz, 1H, H_1), 4.85 (br d, J = 17.1 Hz, 1H, H_1), 4.42 (br s, 1H, OH), 4.20 (m, 1H, H_6 or H_8), 4.08 (m, 1H, H_6 or H_8), 3.99 (m, 1H, H_{10}), 3.93 (m, 1H, H_4), 3.78 (br s, 1H, OH), 3.70 (br s, 1H, OH), 2.36 (m, 1H, H_{11}), 2.30-2.12 (m, 3H, $2H_3$ and $1H_{11}$), 1.71 (m, 1H, H_9), 1.60-1.45 (m, 4H, $2H_5$ and $1H_7$ and $1H_9$), 1.38 (m, 1H, H_7), 1.07 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136.0 (d, $2C_{17}$), 135.9 (d, $2C_{17}$), 134.9 (d, C_{12}), 133.9 (d, C_2), 133.4 (s, C_{16}), 133.0 (s, C_{16}), 130.1 (d, C_{19}), 130.0 (d, C_{19}), 127.8 (d, $2C_{18}$), 127.7 (d, $2C_{18}$), 117.7 (t, C_1 or C_{13}), 117.5 (t, C_1 or C_{13}), 73.4 (d, C_6 or C_8), 71.9 (d, C_4 or C_{10}), 71.5 (d, C_4 or C_{10}), 69.6 (d, C_6 or C_8), 44.1 (t, C_7), 42.8 (t, C_3 or C_5), 42.3 (t, C_3 or C_5), 41.3 (t, C_9), 40.6 (t, C_{11}), 27.0 (q, $3C_{15}$), 19.2 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{42}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 505.2745, found: 505.2742.

(4*S*,6*R*,8*S*,10*R*)-10-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]trideca-1,12-diene-4,6,8-triol (II.34e)



$C_{29}H_{42}O_4Si$
M = 482.29 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.33e** (48 mg, 0.065 mmol, 1.0 equiv) to afford, after purification by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 6:4) the monoprotected tetraol **II.34e** (21 mg, 0.044 mmol, 67%).

$[\alpha]_D^{20}$ − 23.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 3299, 3072, 2931, 2857, 1641, 1472, 1427, 1362, 1106, 1066, 998, 909, 822, 734, 701, 611 cm^{-1}.

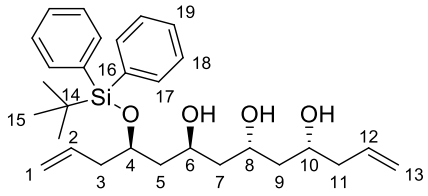
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.75-7.69 (m, 4H, H_{17}), 7.48-7.37 (m, 6H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 5.83 (m, 1H, H_{12}), 5.52 (m, 1H, H_2), 5.13 (br d, J = 17.7 Hz, 1H, H_{13}), 5.12 (br d, J = 9.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.91 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.78 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_1), 4.24 (m, 1H, H_6 or H_8), 4.15 (m, 1H, H_6 or H_8), 4.03-3.95 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 3.68 (br s, 1H, OH), 3.54 (br s, 1H, OH), 2.83 (br s, 1H, OH), 2.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H_{11}), 2.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H_3), 1.81-1.59 (m,

4H, H_5 or H_7 or H_9), 1.53 (ddd_{systAB}, J = 14.3 Hz, J = 8.5 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, H_5 or H_7 or H_9), 1.45 (ddd_{systAB}, J = 14.4 Hz, J = 7.2 Hz, J =2.5 Hz, 1H, H_5 or H_7 or H_9), 1.05 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.9 (d, $4C_{17}$), 134.9 (d, C_{12}), 133.9 (d, C_2), 133.2 (s, $2C_{16}$), 130.0 (d, C_{19}), 129.8 (d, C_{19}), 127.8 (d, $2C_{18}$), 127.6 (d, $2C_{18}$), 117.9 (t, C_1 or C_{13}), 117.7 (t, C_1 or C_{13}), 73.8 (d, C_4), 68.8 (d, C_6 or C_8), 68.2 (d, C_{10}), 66.4 (d, C_6 or C_8), 42.5, 42.4, 42.1 (t, C_5 and C_7 and C_9), 42.1 (t, C_3 or C_{11}), 42.0 (t, C_3 or C_{11}), 27.0 (q, $3C_{15}$), 19.3 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{42}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 505.2745, found: 505.2742.

(4*R*,6*R*,8*S*,10*R*)-10-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]trideca-1,12-diene-4,6,8-triol (II.34f)



$C_{29}H_{42}O_4Si$
M = 482.29 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.33f** (55 mg, 0.075 mmol, 1.0 equiv) to afford, after purification by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 65:35 to 6:4), the monoprotected tetraol **II.34f** (28 mg, 0.058 mmol, 77%).

$[\alpha]_D^{20}$ − 27.4 (*c* 1.3, $CHCl_3$).

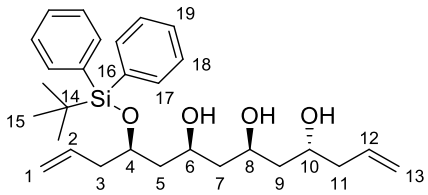
IR: *v* 3364, 3073, 2932, 2858, 1641, 1590, 1472, 1428, 1328, 1217, 1110, 1080, 998, 917, 822, 757, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.74-7.69 (m, 4H, H_{17}), 7.48-7.37 (m, 6H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 5.82 (m, 1H, H_{12}), 5.54 (m, 1H, H_2), 5.15-5.08 (m, 2H H_{13}), 4.91 (br d, J = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.79 (br d, J = 17.1 Hz, 1H, H_1), 4.19-4.10 (m, 2H, H_6 and H_8), 4.07 (br s, 1H, OH), 4.00 (m, 1H, H_4), 3.92 (m, 1H, H_{10}), 3.63-3.58 (br s, 2H, OH), 2.24 (br t, J = 6.4 Hz, 2H, H_{11}), 2.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_3), 1.75 (m, 1H, H_5), 1.64-1.47 (m, 5H, $1H_5$ and $2H_7$ and $2H_9$), 1.06 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.9 (d, $4C_{17}$), 134.6 (d, C_{12}), 133.9 (d, C_2), 133.3 (s, $2C_{16}$), 130.0 (d, C_{19}), 129.8 (d, C_{19}), 127.8 (d, $2C_{18}$), 127.6 (d, $2C_{18}$), 117.9 (t, C_1 or C_{13}), 117.6 (t, C_1 or C_{13}), 73.6 (d, C_4), 71.8 (d, C_{10}), 70.4 (d, C_6 or C_8), 68.4 (d, C_6 or C_8), 43.0, 42.6, 42.4, 42.2, 42.0 (t, C_3 and C_5 and C_7 and C_9 and C_{11}), 27.0 (q, $3C_{15}$), 19.3 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{42}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 505.2745, found: 505.2743.

(4*R*,6*S*,8*S*,10*R*)-10-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]trideca-1,12-diene-4,6,8-triol (II.34g)



$C_{29}H_{42}O_4Si$
M = 482.29 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.33g** (32 mg, 0.044 mmol, 1.0 equiv) to give, after purification by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 65:35), the monoprotected tetraol **II.34g** (16 mg, 0.033 mmol, 76%).

[α] $_D^{20}$ − 25.2 (*c* 0.75, $CHCl_3$).

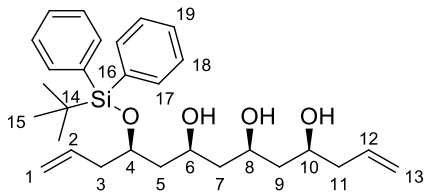
IR: *v* 3358, 3072, 2932, 2857, 1641, 1428, 1362, 1110, 1090, 998, 915, 822, 739, 703, 612 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.73-7.68 (m, 4H, H_{17}), 7.48-7.36 (m, 6H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 5.83 (m, 1H, H_{12}), 5.54 (m, 1H, H_2), 5.16-5.08 (m, 2H, H_{13}), 4.92 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.80 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_1), 4.15 (m, 1H, H_6 or H_8), 4.06 (m, 1H, H_6 or H_8), 4.00-3.93 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 2.32-2.21 (m, 2H, H_{11}), 2.13 (t_{app}, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_3), 1.73-1.53 (m, 5H, $2H_5$ and $1H_7$ and $2H_9$), 1.35 (m, 1H, H_7), 1.05 (s, 9H, H_{15}), 3 OH not visible.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 136.0 (d, $2C_{17}$), 135.9 (d, $2C_{17}$), 134.9 (d, C_{12}), 133.9 (d, C_2), 133.3 (s, $2C_{16}$), 130.0 (d, C_{19}), 129.8 (d, C_{19}), 127.8 (d, $2C_{18}$), 127.6 (d, $2C_{18}$), 117.7 (t, C_1 or C_{13}), 117.7 (t, C_1 or C_{13}), 73.1 (d, C_4 or C_{10}), 71.8 (d, C_6 or C_8), 70.4 (d, C_6 or C_8), 68.1 (d, C_4 or C_{10}), 43.5 (t, C_5 or C_9), 42.9 (t, C_7), 42.1 (t, C_3 and C_{11} and C_5 or C_9), 27.0 (q, $3C_{15}$), 19.3 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{42}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 505.2745, found: 505.2742.

(4*S*,6*S*,8*S*,10*R*)-10-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]trideca-1,12-diene-4,6,8-triol (II.34h)



$C_{29}H_{42}O_4Si$
M = 482.29 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyrane **II.33h** (52 mg, 0.071 mmol, 1.0 equiv) to give, after purification by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 65:35), the monoprotected tetraol **II.34h** (24 mg, 0.050 mmol, 70%).

[α]$_D^{20}$ − 19.8 (*c* 0.55, $CHCl_3$).

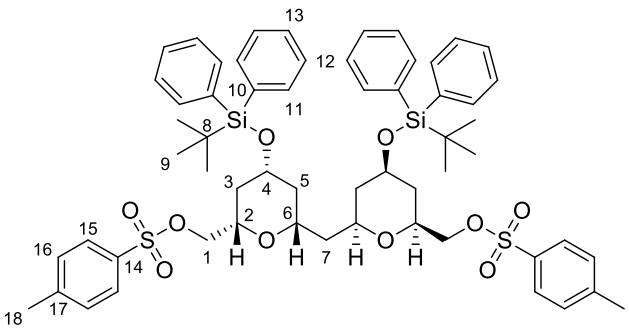
IR: *ν* 3385, 3072, 2932, 2857, 1641, 1592, 1428, 1379, 1325, 1189, 1175, 1109, 1085, 998, 916, 822, 740, 703, 654, 612 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.73-7.66 (m, 4H, H_{17}), 7.47-7.36 (m, 6H, 4H_{18} and 2H_{19}), 5.83 (m, 1H, H_{12}), 5.55 (m, 1H, H_2), 5.12 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_{13}), 5.12 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H_{13}), 4.92 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.81 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_1), 4.38 (br s, 1H, OH), 4.07-3.87 (m, 4H, H_4 and H_6 and H_8 and H_{10}), 3.61 (br s, 1H, OH), 3.55 (br s, 1H, OH), 2.28-2.20 (m, 2H, H_{11}), 2.14 (t_{app}, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_3), 1.72-1.55 (m, 2H, H_5), 1.54-1.43 (m, 3H, 1H_7 and 2H_9), 1.34 (m, 1H, H_7), 1.05 (s, 9H, H_{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 136.0 (d, 2C_{17}), 135.9 (d, 2C_{17}), 134.7 (d, C_{12}), 133.9 (d, C_2), 133.3 (s, 2C_{16}), 130.0 (d, C_{19}), 129.8 (d, C_{19}), 127.8 (d, 2C_{18}), 127.6 (d, 2C_{18}), 117.8 (t, C_1 or C_{13}), 117.7 (t, C_1 or C_{13}), 73.4 (d, C_4 or C_6 or C_8), 73.0 (d, C_4 or C_6 or C_8), 71.6 (d, C_6 or C_8 or C_{10}), 71.5 (d, C_6 or C_8 or C_{10}), 43.7 (t, C_7), 43.5 (t, C_5), 42.8 (t, C_9), 42.3 (t, C_{11}), 42.1 (t, C_3), 27.0 (q, 3C_{15}), 19.3 (s, C_{14}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{42}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 505.2745, found: 505.2742.

bis{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-6-yl} methane (II.35)



$C_{59}H_{72}O_{10}S_2Si_2$
M = 1060.41 g/mol

To a solution of alcohol **II.26a** (142 mg, 0.173 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) were added imidazole (47 mg, 0.69 mmol, 4.0 equiv) and TBDPSCl (0.13 mL, 0.51 mmol, 3.0 equiv)

dropwise. The mixture was stirred at rt for 24 h, and H_2O was then added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1 to 8:2) to afford the silylated compound **II.35** (169 mg, 0.159 mmol, 92%) as a colorless gummy liquid.

[α] $_D^{20}$ + 5.1 (*c* 0.59, $CHCl_3$).

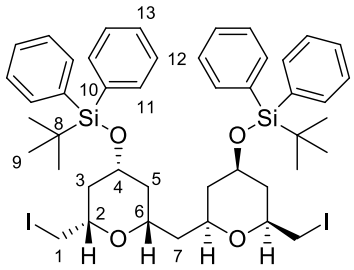
IR: *v* 3071, 2931, 2857, 1598, 1428, 1361, 1189, 1177, 1111, 1076, 979, 909, 823, 788, 732, 703, 667, 649 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.70 (br d, *J* = 8.4 Hz, 4H, H_{15}), 7.64-7.61 (m, 8H, H_{11}), 7.46-7.33 (m, 12H, $8H_{12}$ and $4H_{13}$), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, H_{16}), 3.86 (dd_{systAB}, *J* = 10.2 Hz, *J* = 5.7 Hz, 2H, H_1), 3.82 (dd_{systAB}, *J* = 10.5 Hz, *J* = 4.2 Hz, 2H, H_1), 3.72 (m, 2H, H_4), 3.23-3.13 (m, 4H, H_2 and H_6), 2.38 (s, 6H, H_{18}), 1.64-1.56 (m, 4H, $2H_3$ and $2H_5$), 1.31 (m, 2H, H_7), 1.26-1.11 (m, 4H, $2H_3$ and $2H_5$), 1.02 (s, 18H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 144.7 (s, $2C_{14}$), 135.7 (d, $8C_{11}$), 134.1 (d, $4C_{10}$), 133.0 (s, $2C_{17}$), 129.8 (d, $4C_{13}$ or $4C_{16}$), 129.7 (d, $4C_{13}$ or $4C_{16}$), 127.9 (d, $8C_{12}$ or $4C_{15}$), 127.7 (d, $8C_{12}$ or $4C_{15}$), 72.5 (d, $2C_2$ or $2C_6$), 71.9 (t, $2C_1$), 71.6 (d, $2C_2$ or $2C_6$), 68.8 (d, $2C_4$), 42.1 (t, C_7), 41.4 (t, $2C_3$ or $2C_5$), 37.0 (t, $2C_3$ or $2C_5$), 26.9 (q, $6C_9$), 21.6 (q, $2C_{18}$), 19.1 (s, $2C_8$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{59}H_{72}O_{10}Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1083.3998, found: 1083.3981.

bis[(2*S*,4*R*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methane (II.36)



$C_{45}H_{58}I_2O_4Si_2$
M = 972.20 g/mol

The previously described general procedure **D** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.35** (153 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) to afford, after purification by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 99:1 to 98:2), the bis-iodinated compound **II.36** (127 mg, 0.13 mmol, 91%).

[α] $_D^{20}$ + 13.3 (*c* 0.42, $CHCl_3$).

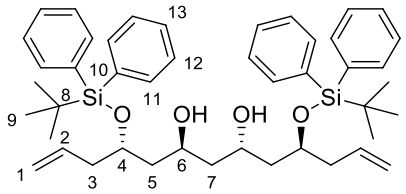
IR: *v* 3071, 2931, 2857, 1589, 1472, 1427, 1373, 1270, 1185, 1110, 1068, 907, 822, 731, 700, 611 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.72-7.67 (m, 8H, H_{11}), 7.48-7.38 (m, 12H, $8H_{12}$ and $4H_{13}$), 3.87 (m, 2H, H_4), 3.51 (m, 2H, H_6), 3.21 (m, 2H, H_2), 3.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, H_1), 3.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_1), 1.94 (m, 2H, H_3), 1.77 (m, 2H, H_5), 1.54 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 5.8 Hz, 2H, H_7), 1.36-1.21 (m, 4H, $2H_3$ and $2H_5$), 1.09 (s, 18H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 135.8 (d, $8C_{11}$), 134.3 (s, $2C_{10}$), 134.1 (s, $2C_{10}$), 129.8 (d, $4C_{13}$), 127.7 (d, $8C_{12}$), 74.9 (d, $2C_2$), 71.8 (d, $2C_6$), 69.2 (d, $2C_4$), 42.0 (t, C_7), 41.4 (t, $2C_3$ or $2C_5$), 41.1 (t, $2C_3$ or $2C_5$), 27.0 (q, $6C_9$), 19.2 (s, $2C_8$), 9.3 (t, $2C_1$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{45}H_{58}I_2O_4Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 995.1855, found: 995.1840.

(5*S*,7*S*,9*S*,11*S*)-5,11-Diallyl-2,2,14,14-tetramethyl-3,3,13,13-tetraphenyl-4,12-dioxa-3,13-disilapentadecane-7,9-diol (II.37)



$C_{45}H_{60}O_4Si_2$
M = 720.40 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.36** (115 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) to give, after purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1) the diprotected tetraol **II.37** (63 mg, 0.087 mmol, 74%) was isolated.

[α] $_D^{20}$ + 13.6 (*c* 0.53, $CHCl_3$).

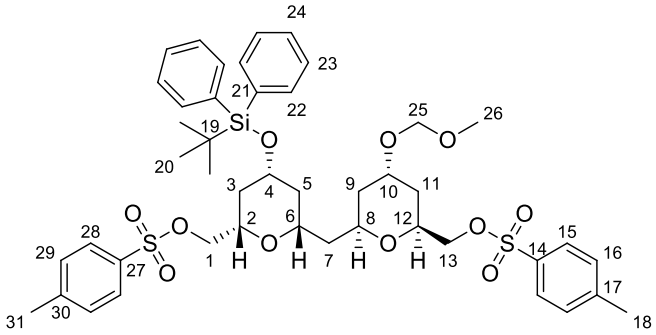
IR: *v* 3074, 3072, 2931, 2857, 1640, 1590, 1472, 1428, 1363, 1189, 1110, 1080, 998, 913, 822, 739, 702, 611 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.76-7.70 (m, 8H, H_{11}), 7.48-7.38 (m, 12H, $8H_{12}$ and $4H_{13}$), 5.58 (m, 2H, H_2), 4.94 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, 2H, H_1), 4.87 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.9 Hz, 2H, H_1), 4.20 (m, 2H, H_6), 4.05 (m, 2H, H_4), 3.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, OH), 2.35 (m, 2H, H_3), 2.20 (m, 2H, H_3), 1.71 (ddd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 4.0 Hz, 2H, H_5), 1.51 (ddd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 5.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, 2H, H_5), 1.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_7), 1.09 (s, 18H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136.01 (d, $4C_{11}$), 135.99 136.01 (d, $4C_{11}$), 134.3 (d, $2C_2$), 133.9 (s, $2C_{10}$), 133.5 (s, $2C_{10}$), 129.9 (d, $2C_{13}$), 129.8 (d, $2C_{13}$), 127.7 (d, $4C_{12}$), 127.6 (d, $4C_{12}$), 117.4 (t, $2C_1$), 71.7 (d, $2C_4$), 65.6 (d, $2C_6$), 44.0 (t, C_7), 41.8 (t, $2C_5$), 41.0 (t, $2C_3$), 27.1 (q, $6C_9$), 19.3 (s, $2C_8$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{45}H_{60}O_4Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 743.3922, found: 743.3923.

{(2*S*,4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-[((2S,4S,6S)-4-(methoxymethoxy)-6-(tosyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (II.38)



$C_{45}H_{58}O_{11}S_2Si$
M = 867.15 g/mol

To a solution of alcohol **II.26b** (48 mg, 0.058 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) were added *i*Pr_2NEt (40 µL, 0.24 mmol, 4.1 equiv) and MOMCl (13 µL, 0.17 mmol, 3.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 3 h and then quenched by addition of H_2O (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 75:25) to afford the protected bis-tetrahydropyran **II.38** (42 mg, 0.048 mmol, 83%) as a colorless oil.

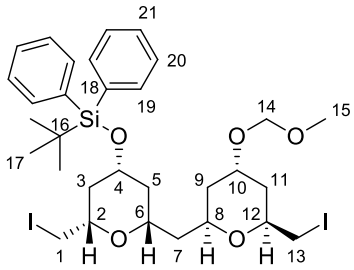
IR: *v* 2930, 2858, 1598, 1449, 1428, 1359, 1307, 1189, 1176, 1153, 1097, 1038, 979, 910, 814, 729, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.75 (br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{15} or H_{28}), 7.74 (br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{15} or H_{28}), 7.64-7.61 (m, 4H, H_{22}), 7.46-7.40 (m, 2H, H_{24}), 7.39-7.34 (m, 4H, H_{23}), 7.32 (br d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{16} or H_{29}), 7.26 (br d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{16} or H_{29}), 4.63 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{25}), 4.61 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{25}), 3.99 (m, 1H, H_{10}), 3.96-3.84 (m, 5H, $2H_1$ and $2H_{13}$ and $1H_4$ or $1H_8$ or $1H_{12}$), 3.83-3.70 (m, 2H, H_4 and/or H_8 and/or H_{12}), 3.32 (s, 3H, H_{26}),

3.32-3.21 (m, 2H, H_2 and H_6), 2.43 (s, 3H, H_{18} or H_{31}), 2.39 (s, 3H, H_{18} or H_{31}), 1.70-1.59 (m, 4H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.42-1.30 (m, 3H, $2H_7$ and $1H_3$ or $1H_5$ or $1H_9$ or $1H_{11}$) 1.27-1.17 (m, 3H, H_3 or H_5 or H_9 or H_{11}), 1.03 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.72 (s, C_{14} or C_{17} or C_{27} or C_{30}), 144.68 (s, C_{14} or C_{17} or C_{27} or C_{30}), 135.7 (d, $4C_{22}$), 134.1 (s, $2C_{21}$), 133.0 (s, C_{14} or C_{17} or C_{27} or C_{30}), 132.9 (s, C_{14} or C_{17} or C_{27} or C_{30}), 129.80 (d, $2C_{16}$ and $2C_{29}$), 129.77 (d, $2C_{24}$), 127.98 (d, $2C_{15}$ or $2C_{28}$), 127.95 (d, $2C_{15}$ or $2C_{28}$), 127.68 (d, $2C_{23}$), 127.67 (d, $2C_{23}$), 94.8 (t, C_{25}), 72.5 (d, C_2), 72.4 (t, C_1 or C_{13}), 72.0 (t, C_1 or C_{13}), 71.9 (d, C_6), 69.6 (d, C_4 or C_8 or C_{10} or C_{12}), 69.04 (d, C_4 or C_8 or C_{10} or C_{12}), 68.99 (d, C_4 or C_8 or C_{10} or C_{12}), 68.9 (d, C_4 or C_8 or C_{10} or C_{12}), 55.5 (q, C_{26}), 42.4 (t, C_7), 41.6 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 37.0 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 36.4 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 32.2 (t, C_3 or C_5 or C_9 or C_{11}), 26.9 (q, $3C_{20}$), 21.7 (q, C_{18} or C_{31}), 21.6 (q, C_{18} or C_{31}), 19.1 (s, C_{19}).

tert-Butyl{(2*S*,4*R*,6*S*)-2-(iodomethyl)-6-[((2*S*,4*S*,6*S*)-6-(iodomethyl)-4-(methoxymethoxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy}diphenylsilane (II.39b)



$C_{31}H_{44}I_2O_5Si$
M = 778.10 g/mol

To a solution of alcohol **II.33b** (33 mg, 0.045 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) were added *i*Pr_2NEt (44 µL, 0.27 mmol, 6 equiv) and MOMCl (13 µL, 0.18 mmol, 4.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 16 h and then quenched by addition of H_2O (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) to afford the protected bis-tetrahydropyran **II.39b** (23 mg, 0.030 mmol, 66%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 14.7 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

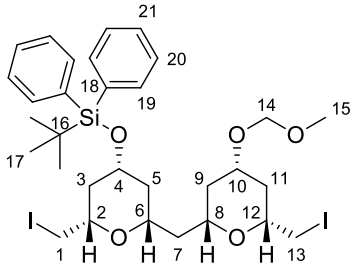
IR: *v* 3071, 3000, 2947, 2886, 2858, 1589, 1472, 1428, 1373, 1216, 1186, 1148, 1111, 1078, 1039, 916, 828, 757, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.67-7.64 (m, 4H, H_{19}), 7.45-7.35 (m, 6H, $4H_{20}$ and $2H_{21}$), 4.67 (d_{systAB}, J = 6.9 Hz, 1H, H_{14}), 4.64 (d_{systAB}, J = 6.9 Hz, 1H, H_{14}), 4.06 (m, 1H, H_8), 4.00 (m, 1H, H_{10}), 3.85 (m, 1H, H_4), 3.76 (m, 1H, H_{12}), 3.51 (m, 1H, H_6), 3.36 (s, 3H, H_{15}), 3.20 (m, 1H, H_2), 3.15-3.05 (m, 4H, $2H_1$ and $2H_{13}$), 1.97-1.88 (m, 2H, $1H_3$ and/or $1H_5$ and/or $1H_9$ and/or $1H_{11}$), 1.78-1.69 (m, 2H, $1H_3$ and/or $1H_5$ and/or $1H_9$ and/or $1H_{11}$), 1.53 (dd, J = 9.5 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, H_7), 1.49 (dd, J = 9.5 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, H_7), 1.36-1.19 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11}), 1.04 (s, 9H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.7 (d, $4C_{19}$), 134.2 (s, C_{18}), 134.1 (s, C_{18}), 129.7 (d, $2C_{21}$), 127.6 (d, $4C_{20}$), 94.9 (t, C_{14}), 74.8 (d, C_2), 71.9 (d, C_6 or C_{12}), 71.8 (d, C_6 or C_{12}), 69.8 (d, C_{10}), 69.2 (d, C_4 or C_8), 69.1 (d, C_4 or C_8), 55.5 (q, C_{15}), 42.2 (t, C_7), 41.5, 41.1, 36.5, 36.3 (t, C_3 and C_5 and C_9 and C_{11}), 26.9 (q, $3C_{17}$), 19.1 (s, C_{16}), 10.1 (t, C_1 or C_{13}), 9.3 (t, C_1 or C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{44}I_2O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 801.0940, found: 801.0943.

tert-Butyl{(2*S*,4*R*,6*S*)-2-(iodomethyl)-6-[((2*R*,4*S*,6*R*)-6-(iodomethyl)-4-(methoxymethoxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy}diphenylsilane (II.39c)



$C_{31}H_{44}I_2O_5Si$

M = 778.10 g/mol

To a solution of alcohol **II.33c** (72 mg, 0.098 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2.2 mL) were added *i*Pr_2NEt (0.1 mL, 0.605 mmol, 6.2 equiv) and MOMCl (30 µL, 0.395 mmol, 4.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 18 h and then quenched by addition of H_2O (4 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column

chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the protected bis-tetrahydropyran **II.39c** (55 mg, 0.071 mmol, 72%).

[α] $_D^{20}$ + 5.9 (*c* 2.2, $CHCl_3$).

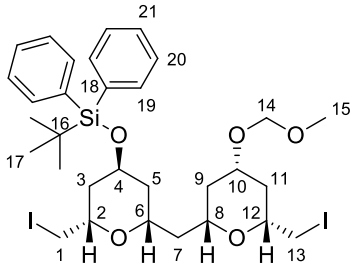
IR: *ν* 3071, 3011, 2949, 2885, 2857, 1589, 1472, 1428, 1375, 1216, 1187, 1142, 1112, 1039, 824, 756, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.69-7.64 (m, 4H, H_{19}), 7.47-7.35 (m, 6H, $4H_{20}$ and $2H_{21}$), 4.67 (s, 2H, H_{14}), 3.83-3.70 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 3.47 (m, 1H, H_8), 3.35 (s, 3H, H_{15}), 3.41-3.25 (m, 2H, H_6 and H_{12}), 3.21-3.09 (m, 5H, $2H_1$ and H_2 and $2H_{13}$), 2.19 (m, 1H, H_9 or H_{11}), 1.99-1.89 (m, 3H, $1H_3$ or $1H_5$ and $1H_7$ and $1H_9$ or $1H_{11}$), 1.74 (m, 1H, H_3 or H_5), 1.50 (m, 1H, H_7), 1.34-1.23 (m, 2H, H_3 and H_5), 1.20 (dd_{systAB}, J = 11.5 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, H_9 or H_{11}), 1.14 (dd_{systAB}, J = 11.1 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, H_9 or H_{11}), 1.05 (s, 9H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 135.8 (d, $4C_{19}$), 134.2 (s, $2C_{18}$), 129.8 (d, $2C_{21}$), 127.7 (d, $4C_{20}$), 94.4 (t, C_{14}), 75.1 (d, C_2 and C_{12}), 72.6 (d, C_6 or C_8 or C_{12}), 72.5 (d, C_6 or C_8 or C_{12}), 72.3 (d, C_6 or C_8 or C_{12}), 69.1 (d, C_4), 55.4 (q, C_{15}), 41.2 (t, C_7), 41.1 (t, C_3 or C_5), 40.5 (t, C_3 or C_5), 38.2 (t, C_9 or C_{11}), 37.6 (t, C_9 or C_{11}), 27.0 (q, $3C_{17}$), 19.1 (s, C_{16}), 9.2 (t, C_1 or C_{13}), 8.9 (t, C_1 or C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{44}I_2O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 801.0940, found: 801.0942.

tert-Butyl{(2*S*,4*S*,6*S*)-2-(iodomethyl)-6-[((2*R*,4*S*,6*R*)-6-(iodomethyl)-4-(methoxymethoxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy}diphenylsilane (II.39g)



$C_{31}H_{44}I_2O_5Si$
M = 778.10 g/mol

To a solution of alcohol **II.33g** (57 mg, 0.078 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1.7 mL) were added dropwise *i*Pr_2NEt (77 µL, 0.466 mmol, 6.0 equiv) and MOMCl (24 µL, 0.316 mmol, 4.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 16 h and then quenched by addition of H_2O (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under

vacuum. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the protected bis-tetrahydropyran **II.39g** (58 mg, 0.075 mmol, 96%).

[α] $_D^{20}$ − 10.0 (*c* 2.8, $CHCl_3$).

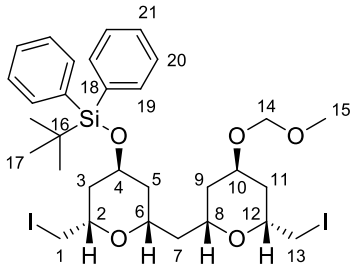
IR: *ν* 3070, 2948, 2886, 2856, 1589, 1471, 1427, 1388, 1362, 1310, 1254, 1187, 1151, 1106, 1081, 1039, 969, 918, 822, 742, 702, 677, 611 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.66-7.63 (m, 4H, H_{19}), 7.46-7.36 (m, 6H, $4H_{20}$ and $2H_{21}$), 4.73 (s, 2H, H_{14}), 4.22 (m, 1H, H_4), 4.15 (m, 1H, H_6), 3.93 (m, 1H, H_2), 3.80 (m, 1H, H_{10}), 3.60 (m, 1H, H_8), 3.39 (s, 3H, H_{15}), 3.36 (m, 1H, H_{12}), 3.21-3.10 (m, 4H, $2H_1$ and $2H_{13}$), 2.25 (m, 1H, H_{11}), 2.07 (m, 1H, H_9), 1.91 (m, 1H, H_7), 1.77 (m, 1H, H_3), 1.54-1.48 (m, 2H, $1H_5$ and $1H_7$), 1.34-1.19 (m, 4H, $1H_3$ and $1H_5$ and $1H_9$ and $1H_{11}$), 1.09 (s, 9H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 135.7 (d, $4C_{19}$), 133.9 (s, $2C_{18}$), 129.8 (d, $2C_{21}$), 127.8 (d, $2C_{20}$), 127.7 (d, $2C_{20}$), 94.5 (t, C_{14}), 75.1 (d, C_{12}), 72.7 (d, C_8 or C_{10}), 72.6 (d, C_8 or C_{10}), 71.8 (d, C_2), 69.1 (d, C_6), 66.5 (d, C_4), 55.4 (q, C_{15}), 41.6 (t, C_7), 38.7 (t, C_5), 38.5 (t, C_3), 38.2 (t, C_{11}), 37.6 (t, C_9), 27.1 (q, $3C_{17}$), 19.3 (s, C_{16}), 10.4 (t, C_1), 8.8 (t, C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{44}I_2O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 801.0940, found: 801.0941.

tert-Butyl{(2*S*,4*R*,6*S*)-2-(iodomethyl)-6-[((2*R*,4*S*,6*R*)-6-(iodomethyl)-4-(methoxymethoxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy}diphenylsilane (II.39h)



$C_{31}H_{44}I_2O_5Si$
M = 778.10 g/mol

To a solution of alcohol **II.33h** (122 mg, 0.166 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (3.7 mL) were added dropwise *i*Pr_2NEt (0.17 mL, 1.03 mmol, 6.2 equiv) and MOMCl (50 µL, 0.658 mmol, 4.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 20 h and then quenched by addition of H_2O (6 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under

vacuum. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the protected bis-tetrahydropyran **II.39h** (120 mg, 0.154 mmol, 93%).

[α] $_D^{20}$ − 6.8 (*c* 2.9, $CHCl_3$).

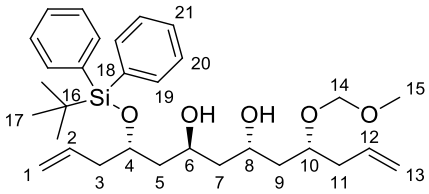
IR: *v* 3070, 2928, 2884, 2857, 1589, 1471, 1427, 1388, 1349, 1311, 1255, 1193, 1148, 1104, 1080, 1037, 915, 856, 822, 757, 742, 701, 677, 611 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.68-7.65 (m, 4H, H_{19}), 7.46-7.37 (m, 6H, $4H_{20}$ and $2H_{21}$), 4.72 (d_{AB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{14}), 4.69 (d_{AB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{14}), 4.26-4.19 (m, 2H, H_4 and H_6), 4.07 (m, 1H, H_{10}), 3.99-3.92 (m, 2H, H_2 and H_8), 3.74 (m, 1H, H_{12}), 3.40 (s, 3H, H_{15}), 3.18-3.10 (m, 4H, H_1 and H_{13}), 2.04 (m, 1H, H_{11}), 1.87 (m, 1H, H_7), 1.82-1.76 (m, 2H, $1H_5$ and $1H_9$), 1.59 (m, 1H, H_3), 1.50-1.36 (m, 3H, $1H_7$ and $1H_9$ and $1H_{11}$), 1.33-1.21 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.11 (s, 9H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 135.8 (d, $4C_{19}$), 134.2 (s, $2C_{18}$), 129.8 (d, $2C_{21}$), 127.8 (d, $4C_{20}$), 95.1 (t, C_{14}), 71.7 (d, C_2 or C_8 and C_{12}), 69.9 (d, C_{10}), 69.4 (d, C_2 or C_8), 69.2 (d, C_4 or C_6), 66.1 (d, C_4 or C_6), 55.5 (q, C_{15}), 42.1 (t, C_7), 38.7 (t, C_5), 38.4 (t, C_3), 36.3 (t, C_{11}), 35.9 (t, C_9), 27.1 (q, $3C_{17}$), 19.4 (s, C_{16}), 10.4 (t, C_1 or C_{13}), 10.0 (t, C_1 or C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{44}I_2O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 801.0940, found: 801.0938.

(5*R*,7*S*,9*S*,11*S*)-5,11-Diallyl-14,14-dimethyl-13,13-diphenyl-2,4,12-trioxa-13-silapentadecane-7,9-diol (II.40b)



$C_{31}H_{46}O_5Si$
M = 526.31 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.39b** (10 mg, 0.013 mmol, 1.0 equiv) to afford, after purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1 to 8:2), the protected tetraol **II.40b** (5.5 mg, 0.010 mmol, 81%).

[α] $_D^{20}$ − 12.9 (*c* 0.34, $CHCl_3$).

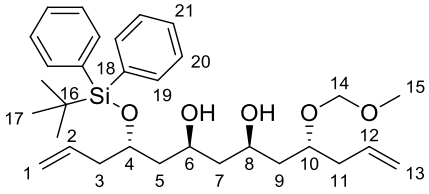
IR: *v* 3485, 3074, 2933, 2859, 1641, 1472, 1428, 1364, 1106, 1038, 910, 733, 704 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.73-7.67 (m, 4H, H_{19}), 7.47-7.36 (m, 6H, $4H_{20}$ and $2H_{21}$), 5.78 (m, 1H, H_{12}), 5.52 (m, 1H, H_2), 5.09 (br d, J = 16.3 Hz, 1H, H_{13}), 5.08 (br d, J = 10.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.90 (br d, J = 10.3 Hz, 1H, H_1), 4.84 (br d, J = 17.4 Hz, 1H, H_1), 4.74 (d_{systAB}, J = 6.9 Hz, 1H, H_{14}), 4.66 (d_{systAB}, J = 6.9 Hz, 1H, H_{14}), 4.25 (m, 1H, H_6 or H_8), 4.08-4.00 (m, 2H, H_4 and H_6 or H_8), 3.85 (m, 1H, H_{10}), 3.52 (br s, 1H, OH), 3.47 (br s, 1H, OH), 3.39 (s, 3H, H_{15}), 2.40-2.32 (m, 3H, $1H_3$ and $2H_{11}$), 2.18 (m, 1H, H_3), 1.78-1.67 (m, 2H, H_5 and H_9), 1.60-1.43 (m, 4H, $1H_5$ and $2H_7$ and $1H_9$), 1.07 (s, 9H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136.0 (d, $4C_{19}$), 134.2 (d, C_2 or C_{12}), 134.0 (d, C_2 or C_{12}), 133.7 (s, C_{18}), 133.4 (s, C_{18}), 129.9 (d, $2C_{21}$), 127.7 (d, $2C_{20}$), 127.6 (d, $2C_{20}$), 117.7 (t, C_{13}), 117.4 (t, C_1), 95.3 (t, C_{14}), 76.7 (d, C_{10}), 71.9 (d, C_4 or C_6 or C_8), 68.0 (d, C_4 or C_6 or C_8), 65.4 (d, C_6 or C_8), 55.9 (q, C_{15}), 43.8 (t, C_7), 41.4 (t, C_5 or C_9), 41.3 (t, C_5 or C_9), 40.7 (t, C_3), 38.9 (t, C_{11}), 27.0 (q, $3C_{17}$), 19.2 (s, C_{16}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{46}O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 549.3007, found: 549.3000.

(5*R*,7*R*,9*S*,11*S*)-5,11-Diallyl-14,14-dimethyl-13,13-diphenyl-2,4,12-trioxa-13-silapentadecane-7,9-diol (II.40c)



$C_{31}H_{46}O_5Si$
M = 526.31 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.39c** (42 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv) to give, after purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1 to 8:2), the protected tetraol **II.40c** (24 mg, 0.046 mmol, 84%).

[α]$_D^{20}$ − 8.2 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

IR: *v* 3473, 3073, 3012, 2933, 2858, 1641, 1472, 1428, 1364, 1216, 1147, 1106, 1039, 917, 756, 704 cm^{-1}.

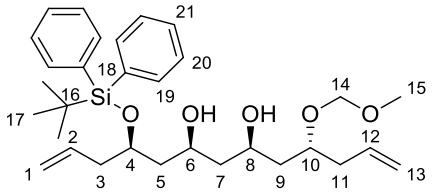
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.73-7.67 (m, 4H, H_{19}), 7.47-7.36 (m, 6H, $4H_{20}$ and $2H_{21}$), 5.80 (m, 1H, H_{12}), 5.54 (m, 1H, H_2), 5.13-5.05 (m, 2H, H_{13}), 4.92 (br d, J = 10.1 Hz, 1H, H_1), 4.86 (br d, J = 17.1 Hz, 1H, H_1), 4.72 (d_{systAB}, J = 6.7 Hz, 1H, H_{14}), 4.69 (d_{systAB}, J = 6.7 Hz, 1H, H_{14}), 4.13 (m, 1H, H_6 or H_8), 4.05-3.97 (m, 2H, H_4 and H_6 or H_8), 3.93-3.85 (m, 2H, OH and

H_{10}), 3.70 (br s, 1H, OH), 3.41 (s, 3H, H_{15}), 2.37-2.26 (m, 3H, $1H_3$ and $2H_{11}$), 2.19 (m, 1H, H_3), 1.72-1.63 (m, 2H, $1H_5$ and $1H_7$), 1.59-1.47 (m, 3H, $1H_5$ or $1H_7$ and $2H_9$), 1.35 (m, 1H, H_5 or H_7), 1.06 (s, 9H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136.0 (d, $2C_{19}$), 135.9 (d, $2C_{19}$), 134.4 (d, C_2 or C_{12}), 134.2 (d, C_2 or C_{12}), 133.8 (s, C_{18}), 133.4 (s, C_{18}), 129.9 (d, $2C_{21}$), 127.7 (d, $2C_{20}$), 127.6 (d, $2C_{20}$), 117.5 (t, C_1 or C_{13}), 117.4 (t, C_1 or C_{13}), 96.5 (t, C_{14}), 74.6 (d, C_{10}), 71.5 (d, C_4 or C_6 or C_8), 69.1 (d, C_6 or C_8), 68.4 (d, C_4 or C_6 or C_8), 55.8 (q, C_{15}), 44.0 (t, C_5 or C_7), 42.3 (t, C_9), 42.1 (t, C_5 or C_7), 41.0 (t, C_3), 39.7 (t, C_{11}), 27.0 (q, $3C_{17}$), 19.3 (s, C_{16}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{46}O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 549.3007, found: 549.3001.

(5*R*,7*R*,9*S*,11*R*)-5,11-Diallyl-14,14-dimethyl-13,13-diphenyl-2,4,12-trioxa-13-silapentadecane-7,9-diol (II.40g)



$C_{31}H_{46}O_5Si$
M = 526.31 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.39g** (270 mg, 0.347 mmol, 1.0 equiv) to give, after purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 75:25), the protected tetraol **II.40g** (160 mg, 0.304 mmol, 88%).

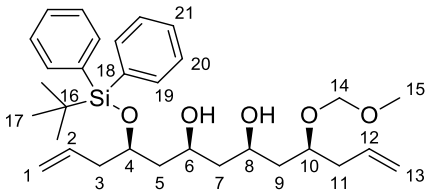
$[\alpha]_D^{20}$ − 38.2 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

IR: *v* 3427, 3072, 2933, 2858, 1641, 1472, 1428, 1363, 1146, 1106, 1039, 998, 916, 822, 740, 703, 612 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.67-7.61 (m, 4H, H_{19}), 7.45-7.36 (m, 6H, $4H_{20}$ and $2H_{21}$), 5.79 (ddt, *J* = 16.9 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{12}), 5.64 (ddt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_2), 5.09 (br d, *J* = 18.2 Hz, 1H, H_{13}), 5.08 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{13}), 4.94 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H_1), 4.85 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H_1), 4.70 (d_{systAB}, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_{14}), 4.67 (d_{systAB}, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_{14}), 4.05-3.92 (m, 3H, H_4 and H_6 and H_8), 3.89-3.83 (m, 2H, H_{10} and OH), 3.77 (br s, 1H, OH), 3.40 (s, 3H, H_{15}), 2.37-2.25 (m, 2H, H_{11}), 2.25-2.13 (m, 2H, H_3), 1.69 (m, 1H, H_5), 1.61-1.41 (m, 4H, $1H_5$ and $1H_7$ and $2H_9$), 1.32 (m, 1H, H_7), 1.05 (s, 9H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.9 (d, 4C_{19}), 134.3 (d, C_2 and C_{12}), 134.2 (s, C_{18}), 133.7 (s, C_{18}), 129.8 (d, C_{21}), 129.7 (d, C_{21}), 127.7 (d, 2C_{20}), 127.6 (d, 2C_{20}), 117.7 (t, C_{13}), 117.4 (t, C_1), 96.6 (t, C_{14}), 74.8 (d, C_{10}), 72.0 (d, C_4), 70.5 (d, C_6 or C_8), 68.7 (d, C_6 or C_8), 55.9 (q, C_{15}), 43.6 (t, C_5), 43.3 (t, C_7), 42.0 (t, C_9), 41.7 (t, C_3), 39.7 (t, C_{11}), 27.0 (q, 3C_{17}), 19.3 (s, C_{16}).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{46}O_5SiNa$ [M + Na]$^+$: 549.3007, found: 549.3000.

(5*S*,7*R*,9*S*,11*R*)-5,11-Diallyl-14,14-dimethyl-13,13-diphenyl-2,4,12-trioxa-13-silapentadecane-7,9-diol (II.40h)

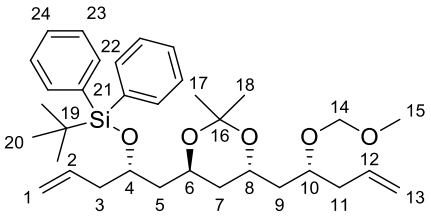


$C_{31}H_{46}O_5Si$
M = 526.31 g/mol

The previously described general procedure **E** was applied to the bis-tetrahydropyran **II.39h** (116 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) to give, after purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2), the protected tetraol **II.40h** (57 mg, 0.11 mmol, 73%).

[α]$_D^{20}$ + 1.2 (*c* 1.05, $CHCl_3$).
IR: *v* 3443, 3072, 2932, 2857, 1640, 1472, 1428, 1362, 1362, 1306, 1215, 1104, 1037, 999, 915, 822, 740, 702, 611 cm^{-1}.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.72-7.68 (m, 4H, H_{19}), 7.46-7.35 (m, 6H, 4H_{20} and 2H_{21}), 5.79 (m, 1H, H_{12}), 5.64 (ddt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_2), 5.13-5.10 (m, 2H, H_{13}), 4.94 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_1), 4.86 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_1), 4.74 (d_{AB}, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{14}), 4.65 (d_{AB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{14}), 4.03-3.82 (m, 4H, H_4 and H_6 and H_8 and H_{10}), 3.39 (s, 3H, H_{15}), 2.36-2.32 (m, 2H, H_{11}), 2.25-2.14 (m, 2H, H_3), 1.73-1.56 (m, 3H, 2H_5 and 1H_9), 1.50 (ddd_{systAB}, *J* = 14.3 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_9), 1.41 (m, 1H, H_7), 1.33 (dt_{systAB}, *J* = 14.3 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_7), 1.06 (s, 9H, H_{17}).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.9 (d, 4C_{19}), 134.3 (d, C_2), 134.2 (s, C_{18}), 134.0 (d, C_{12}), 133.7 (s, C_{18}), 129.8 (d, C_{21}), 129.7 (d, C_{21}), 127.7 (d, 2C_{20}), 127.6 (d, 2C_{20}), 117.8 (t, C_{13}), 117.4 (t, C_1), 95.2 (t, C_{14}), 76.4 (d, C_{10}), 72.0 (d, C_4 or C_6 or C_8), 71.3 (d, C_4 or C_6 or C_8), 70.3 (d, C_4 or C_6 or C_8), 55.9 (q, C_{15}), 43.6 (t, C_5 or C_7), 43.6 (t, C_5 or C_7), 41.7 (t, C_3 or C_9), 41.6 (t, C_3 or C_9), 38.9 (t, C_{11}), 27.0 (q, 3C_{17}), 19.3 (s, C_{16}).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{46}O_5SiNa$ [M + Na]$^+$: 549.3007, found: 549.2998.

tert-Butyl{(*S*)-1-[(4*S*,6*R*)-6-((*R*)-2-(methoxymethoxy)pent-4-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]pent-4-en-2-yloxy}diphenylsilane (II.41)



$C_{34}H_{50}O_5Si$
M = 566.34 g/mol

To a solution of diol **II.40b** (9 mg, 0.017 mmol, 1.0 equiv) in a solution of acetone (0.25 mL) and 2,2-dimethoxypropane (0.13 mL) was added PPTS (1 mg, 0.004 mmol, 0.24 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 4 h, and then quenched by addition of one drop of Et_3N. Evaporation of the solvents and purification of the crude material by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) gave the acetonide **II.41** (8 mg, 0.014 mmol, 83%) as a colorless oil.

[α] $_D^{20}$ − 9.7 (*c* 0.35, $CHCl_3$).

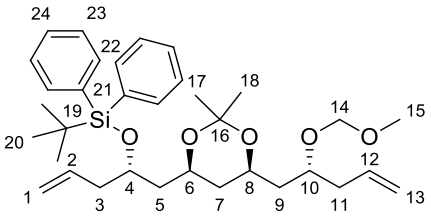
IR: *ν* 3073, 2931, 2857, 1640, 1428, 1378, 1224, 1105, 1041, 998, 915, 822, 739, 703, 611 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.71-7.66 (m, 4H, H_{22}), 7.44-7.34 (m, 6H, $4H_{23}$ and $2H_{24}$), 5.87-5.70 (m, 2H, H_2 and H_{12}), 5.08 (br d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_{13}), 5.07 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{13}), 4.98 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.93 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_1), 4.64 (d_{systAB}, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{14}), 4.61 (d_{systAB}, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{14}), 3.89 (m, 1H, H_4), 3.85-3.75 (m, 2H, H_6 and H_8), 3.67 (m, 1H, H_{10}), 3.36 (s, 3H, H_{15}), 2.38-2.12 (m, 4H, $2H_3$ and $2H_{11}$), 1.79-1.67 (m, 2H, $1H_5$ and $1H_9$), 1.55-1.47 (m, 2H, $1H_5$ and $1H_9$), 1.43-1.32 (m, 2H, H_7), 1.24 (s, 3H, H_{17} or H_{18}), 1.13 (s, 3H, H_{17} or H_{18}), 1.04 (s, 9H, H_{20}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 136.0 (d, $2C_{22}$), 135.9 (d, $2C_{22}$), 134.7 (d, C_2 or C_{12}), 134.5 (d, C_2 or C_{12}), 134.4 (s, C_{21}), 134.3 (s, C_{21}), 129.6 (d, $2C_{24}$), 127.52 (d, $2C_{23}$), 127.47 (d, $2C_{23}$), 117.5 (t, C_1 or C_{13}), 117.1 (t, C_1 or C_{13}), 100.0 (s, C_{16}), 95.5 (t, C_{14}), 73.8 (d, C_{10}), 70.4 (d, C_4), 63.7 (d, C_6 or C_8), 63.4 (d, C_6 or C_8), 55.6 (q, C_{15}), 43.3 (t, C_5 or C_9), 42.0 (t, C_3), 40.3 (t, C_5 or C_9), 38.9 (t, C_7 or C_{11}), 38.8 (t, C_7 or C_{11}), 27.0 (q, $3C_{20}$), 25.0 (q, C_{17} or C_{18}), 24.9 (q, C_{17} or C_{18}), 19.4 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{34}H_{50}O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 589.3320, found: 589.3316.

tert-Butyl{(*S*)-1-[(4*S*,6*S*)-6-((*R*)-2-(methoxymethoxy)pent-4-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]pent-4-en-2-yloxy}diphenylsilane (II.42)



$C_{34}H_{50}O_5Si$
M = 566.34 g/mol

To a solution of diol **II.40c** (18 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv) in a solution of acetone (0.5 mL) and 2,2-dimethoxypropane (0.25 mL) was added PPTS (1 mg, 0.004 mmol, 0.12 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 15 h, and then quenched by addition of one drop of Et_3N. Evaporation of the solvents and purification of the crude material by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) gave the acetonide **II.42** (17 mg, 0.030 mmol, 88%) as a colorless oil.

[α] $_D^{20}$ + 5.1 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

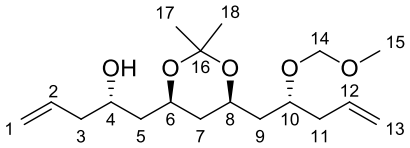
IR: *ν* 3073, 2994, 2933, 2858, 1641, 1590, 1473, 1428, 1379, 1198, 1151, 1106, 1042, 916, 756, 704 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.71-7.66 (m, 4H, H_{22}), 7.44-7.33 (m, 6H, $4H_{23}$ and $2H_{24}$), 5.87-5.66 (m, 2H, H_2 and H_{12}), 5.08 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{13}), 5.07 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_{13}), 4.96 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.90 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_1), 4.67 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{14}), 4.64 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{14}), 4.03 (m, 1H, H_4), 3.95-3.79 (m, 3H, H_6 and H_8 and H_{10}), 3.38 (s, 3H, H_{15}), 2.36-2.23 (m, 2H, H_{11}), 2.22-2.10 (m, 2H, H_3), 1.60 (m, 1H, H_5), 1.53-1.46 (m, 3H, $1H_5$ and $2H_9$), 1.27 (s, 3H, H_{17} or H_{18}), 1.25 (m, 1H, H_7), 1.17 (s, 3H, H_{17} or H_{18}), 1.05 (s, 9H, H_{20}), 1.02 (m, 1H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 136.0 (d, $2C_{22}$), 135.9 (d, $2C_{22}$), 134.6 (d, C_2 or C_{12}), 134.5 (s, C_{21}), 134.44 (d, C_2 or C_{12}), 134.41 (s, C_{21}), 129.6 (d, C_{24}), 129.5 (d, C_{24}), 127.5 (d, $4C_{23}$), 117.3 (t, C_1 or C_{13}), 117.1 (t, C_1 or C_{13}), 98.4 (s, C_{16}), 96.3 (t, C_{14}), 73.6 (d, C_{10}), 69.6 (d, C_4), 65.7 (d, C_6 or C_8), 65.1 (d, C_6 or C_8), 55.6 (q, C_{15}), 43.8 (t, C_5), 42.2 (t, C_3), 41.9 (t, C_9), 39.9 (t, C_{11}), 38.0 (t, C_7), 30.3 (q, C_{17} or C_{18}), 27.1 (q, $3C_{20}$), 19.8 (q, C_{17} or C_{18}), 19.4 (s, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{34}H_{50}O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 589.3320, found: 589.3317.

(*S*)-1-{(4*R*,6*S*)-6-[(*R*)-2-(methoxymethoxy)pent-4-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl}pent-4-en-2-ol (II.43)



$C_{18}H_{32}O_5$
M = 328.23 g/mol

To a solution of TBDPS ether **II.42** (16 mg, 0.028 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) was added TBAF (0.28 mL, 1 M in THF, 0.280 mmol, 10 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 24 h, and then quenched by addition H_2O (1 mL) and diluted with EtOAc (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) afforded the alcohol **II.43** (8 mg, 0.024 mmol, 86%) as a colorless oil.

[α] $_D^{20}$ − 9.3 (*c* 0.53, $CHCl_3$).

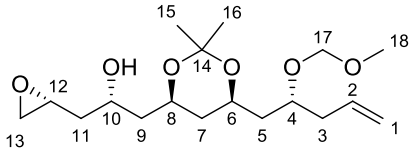
IR: *v* 3473, 3076, 2992, 2941, 1641, 1435, 1380, 1247, 1198, 1150, 1099, 1039, 995, 943, 916, 804, 768 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 5.88-5.76 (m, 2H, H_2 and H_{12}), 5.13-5.05 (m, 4H, $2H_1$ and $2H_{13}$), 4.68 (d_{systAB}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{14}), 4.64 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{14}), 4.20 (m, 1H, H_6), 4.05 (m, 1H, H_8), 3.94 (m, 1H, H_4), 3.86 (m, 1H, H_{10}), 3.38 (s, 3H, H_{15}), 2.77 (br s, 1H, OH), 2.37-2.26 (m, 2H, H_{11}), 2.23 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_3), 1.61 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2H, H_5), 1.57-1.53 (m, 2H, H_9), 1.44 (s, 3H, H_{17} or H_{18}), 1.37 (s, 3H, H_{17} or H_{18}), 1.40-1.34 (m, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 135.0 (d, C_2 or C_{12}), 134.3 (d, C_2 or C_{12}), 117.6 (t, C_1 or C_{13}), 117.4 (t, C_1 or C_{13}), 98.7 (s, C_{16}), 96.3 (t, C_{14}), 73.6 (d, C_{10}), 67.5 (d, C_4), 67.1 (d, C_6), 65.4 (d, C_8), 55.7 (q, C_{15}), 42.0 (t, C_3 or C_5 or C_9), 41.8 (t, C_3 or C_5 or C_9), 41.6 (t, C_3 or C_5 or C_9), 39.9 (t, C_{11}), 36.9 (t, C_7), 30.3 (q, C_{17} or C_{18}), 19.7 (q, C_{17} or C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{18}H_{32}O_5Na$ $[M + Na]^+$: 351.2142, found: 351.2145.

(*S*)-1-{(4*R*,6*S*)-6-[(*R*)-2-(methoxymethoxy)pent-4-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl}-3-[(*R*)-oxiran-2-yl]propan-2-ol (II.44)



$C_{18}H_{32}O_6$
M = 344.22 g/mol

To a solution of homoallylic alcohol **II.43** (8 mg, 0.024 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) cooled to 0 °C was added $VO(acac)_2$ (1 mg, 0.0037 mmol, 0.15 equiv). The blue solution was stirred at 0 °C for 5 min and *t*-BuOOH was then added dropwise (0.03 mL, 0.165 mmol, 6.9 equiv). The red solution was stirred at 0 °C for 5 minutes, then warmed to rt and stirred for 15 h. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 60:40 to 50:50) afforded the hydroxy epoxide **II.44** as a mixture of diastereomers [dr (*syn*/*anti*) = 75:25, 6 mg, 0.017 mmol, 70% estimated yield] accompanied with an unseparable isomer of the desired compound **II.45**.

IR (mixture of compounds): *v* 3427, 2992, 2921, 1641, 1602, 1435, 1380, 1264, 1198, 1150, 1099, 1039, 995, 941, 918, 874, 825, 765 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *syn* major diasteromer): δ 5.82 (m, 1H, H_2), 5.09 (br d, J = 17.0 Hz, 1H, H_1), 5.08 (br d, J = 10.4 Hz, 1H, H_1), 4.69 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{17}), 4.60 (d_{systAB}, J = 6.7 Hz, 1H, H_{17}), 4.22 (m, 1H, H_8), 4.15 (m, 1H, H_{10}), 4.06 (m, 1H, H_6), 3.86 (m, 1H, H_4), 3.39 (s, 3H, H_{18}), 3.15-3.07 (m, 2H, H_{12} and OH), 2.79 (br t, J = 4.5 Hz, 1H, H_{13}), 2.52 (dd, J = 4.6 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H_{13}), 2.38-2.25 (m, 2H, H_3), 1.78-1.60 (m, 4H, H_9 and H_{11}), 1.59-1.53 (m, 2H, H_5), 1.45 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.38 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.42-1.33 (m, 2H, H_7).

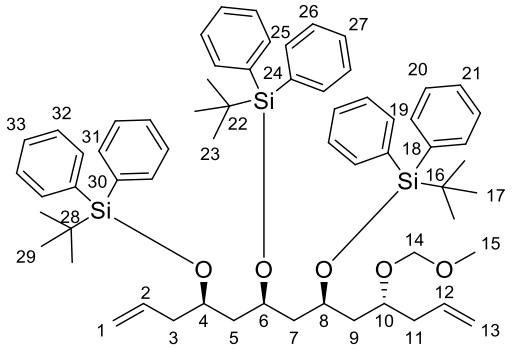
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *syn* major diasteromer): δ 134.3 (d, C_2), 117.4 (t, C_1), 98.8 (s, C_{14}), 96.3 (t, C_{17}), 73.5 (d, C_4), 67.0 (d, C_8), 66.7 (d, C_{10}), 65.4 (d, C_6), 55.7 (q, C_{18}), 50.2 (d, C_{12}), 46.7 (t, C_{13}), 42.1 (t, C_5 or C_9 or C_{11}), 41.8 (t, C_5 or C_9 or C_{11}), 39.91 (t, C_3 or C_9 or C_{11}), 39.88 (t, C_3 or C_9 or C_{11}), 36.8 (t, C_7), 30.3 (q, C_{15} or C_{16}), 19.7 (q, C_{15} or C_{16}).

MS (EI) *m/z*: 329 [$(M\text{-}Me)^+$, 6], 313 [$(M\text{-}OMe)^+$, 1], 237 (11), 183 (12), 165 (17), 139 (31), 137 (10), 131 (12), 127 (10), 125 (28), 123 (18), 121 (18), 119 (15), 113 (37), 111 (15), 109 (13), 107 (16), 105 (16), 103 (14), 101 (11), 99 (26), 97 (41), 95 (39), 93 (37), 91 (25), 87 (57),

85 (30), 83 (55), 82 (16), 81 (79), 80 (11), 79 (64), 73 (12), 71 (48), 70 (12), 69 (86), 68 (22), 67 (72), 59 (100), 58 (13), 57 (32), 55 (66), 54 (10), 53 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{18}H_{32}O_6Na$ $[M + Na]^+$: 367.2091, found: 367.2094.

(5*R*,7*S*,9*R*,11*R*)-5,11-Diallyl-7,9-bis[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-14,14-dimethyl-13,13-diphenyl-2,4,12-trioxa-13-silapentadecane (II.46)



$C_{63}H_{82}O_5Si_3$
M = 1003.58 g/mol

To a solution of diol **II.40g** (85 mg, 0.161 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (4.2 mL) cooled to 0 °C were added 2,6-lutidine (0.12 mL, 1.0 mmol, 6.2 equiv) and TBDPSOTf (250 mg, 0.64 mmol, 4.0 equiv) dropwise. The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 4 h. 2,6-Lutidine (0.02 mL, 0.17 mmol, 1.1 equiv) and TBDPSOTf (50 mg, 0.13 mmol, 0.8 equiv) were then added again and the mixture was stirred for one more hour. The reaction was quenched by addition of H_2O (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 99:1) to afford the silylated compound (114 mg, 0.114 mmol, 70%) as a colorless gummy liquid.

$[\alpha]_D^{20}$ − 13.8 (*c* 0.52, $CHCl_3$).

IR: *v* 3071, 2931, 2892 2857, 1640, 1589, 1472, 1428, 1389, 1362, 1110, 1042, 999, 917, 822, 738, 702, 612 cm^{-1}.

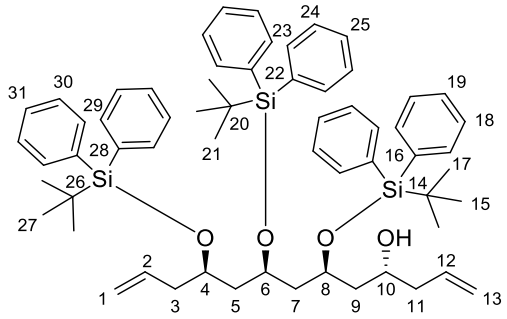
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.66-7.51 (m, 12H, $4H_{19}$ and $4H_{25}$ and $4H_{31}$), 7.44-7.25 (m, 18H, $4H_{20}$ and $2H_{21}$ and $4H_{26}$ and $2H_{27}$ and $4H_{32}$ and $2H_{33}$), 5.62 (ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.37 (ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_2), 5.01-4.94 (m, 2H, H_{13}), 4.77 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_1), 4.59 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_1), 4.26 (s, 2H, H_{14}), 4.10 (m, 1H, H_8), 3.95 (m, 1H, H_6), 3.67 (m, 1H, H_4), 3.53 (m, 1H, H_{10}), 3.21

(s, 3H, H_{15}), 2.17 (m, 1H, H_{11}), 2.06 (m, 1H, H_{11}), 1.80 (m, 1H, H_3), 1.71 (m, 1H, H_3), 1.64-1.54 (m, 3H, H_5 and H_7 and H_9), 1.48-1.38 (m, 3H, H_5 and H_7 and H_9), 0.99 (s, 9H, H_{17} or H_{23} or H_{29}), 0.92 (s, 9H, H_{17} or H_{23} or H_{29}), 0.88 (s, 9H, H_{17} or H_{23} or H_{29}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136.1 (d, $4C_{19}$ or $4C_{25}$ or $4C_{31}$), 136.0 (d, 8C, $4C_{19}$ and/or $4C_{25}$ and/or $4C_{31}$), 134.7 (d, C_{12}), 134.2-134.9 (s, $2C_{18}$ and $2C_{24}$ and $2C_{30}$), 134.5 (d, C_2), 129.6-129.3 (d, $2C_{21}$ and $2C_{27}$ and $2C_{33}$), 127.6-127.4 (d, $4C_{20}$ and $4C_{26}$ and $4C_{32}$), 116.9 (t, C_1 or C_{13}), 116.8 (t, C_1 or C_{13}), 96.4 (t, C_{14}), 75.5 (d, C_{10}), 70.3 (d, C_4), 68.5 (d, C_6 or C_8), 68.5 (d, C_6 or C_8), 55.3 (q, C_{15}), 45.4 (t, C_5 or C_7), 44.5 (t, C_5 or C_7), 42.2 (t, C_9), 40.9 (t, C_3), 40.0 (t, C_{11}), 27.1 (q, $3C_{17}$ and $3C_{23}$ and $3C_{29}$), 19.3 (s, C_{16} or C_{22} or C_{28}), 19.3 (s, C_{16} or C_{22} or C_{28}), 19.2 (s, C_{16} or C_{22} or C_{28}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{63}H_{82}O_5Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 1025.5362, found: 1025.5359.

(4*R*,6*S*,8*R*,10*R*)-6,8,10-tris[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]trideca-1,12-dien-4-ol (II.47)



$C_{61}H_{78}O_4Si_3$
M = 959.53 g/mol

To a solution of methoxymethyl ether **II.46** (98 mg, 0.098 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (4 mL) cooled to –30 °C was added TMSBr (50 µL, 0.38 mmol, 3.9 equiv). The mixture was progressively warmed to –20 °C and stirred for 40 min. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (4 mL) and the mixture was warmed to rt. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 99:1 to 98:2) to afford the alcohol **II.47** (80 mg, 0.083 mmol, 85%) as a colorless gummy liquid.

[α]$_D^{20}$ − 24.2 (*c* 1.52, $CHCl_3$).

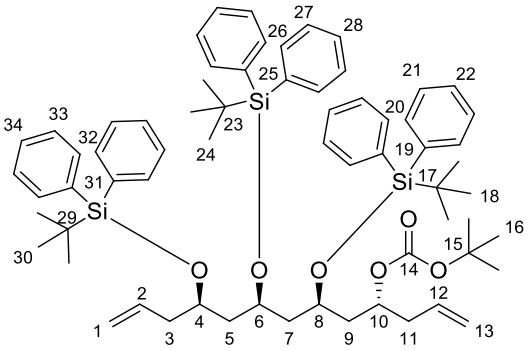
IR: *v* 3504, 3072, 3049, 2931, 2894, 2857, 1640, 1589, 1472, 1428, 1389, 1362, 1188, 1110, 1068, 998, 915, 822, 738, 702, 612 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.66-4.47 (m, 12H, $4H_{17}$ and $4H_{23}$ and $4H_{29}$), 7.44-7.25 (m, 18H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$ and $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{30}$ and $2H_{31}$), 5.66 (ddt, J = 16.8 Hz, J = 10.6 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, H_{12}), 5.24 (m, 1H, H_2), 5.02 (br d, J = 10.3 Hz, 1H, H_{13}), 5.01(br d, J = 10.3 Hz, 1H, H_{13}), 4.73 (dd, J = 10.1 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, H_1), 4.56 (dd, J = 16.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, H_1), 4.26 (m, 1H, H_8), 3.83-3.75 (m, 2H, H_6 and H_{10}), 3.65 (m, 1H, H_4), 2.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H, OH), 2.05 (m, 1H, H_{11}), 1.95 (m, 1H, H_{11}), 1.85-1.74 (m, 3H, $2H_3$ and $1H_7$), 1.65-1.55 (m, 2H, H_5 and H_7), 1.51-1.37 (m, 2H, H_5 and H_9), 1.31 (m, 1H, H_9), 1.04 (s, 9H, H_{15} or H_{21} or H_{27}), 0.95 (s, 9H, H_{15} or H_{21} or H_{27}), 0.81 (s, 9H, H_{15} or H_{21} or H_{27}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136.1 (d, $4C_{17}$ or $4C_{23}$ or $4C_{29}$), 136.0 (d, 8C, $4C_{17}$ and/or $4C_{23}$ and/or $4C_{29}$), 135.9 (d, C_{12}), 135.0 (d, C_2), 133.4-134.3 (s, $2C_{16}$ and $2C_{22}$ and $2C_{28}$), 129.8-129.4 (d, $2C_{19}$ and $2C_{25}$ and $2C_{31}$), 127.7-127.4 (d, $4C_{18}$ and $4C_{24}$ and $4C_{30}$), 117.1 (t, C_{13}), 116.9 (t, C_1), 70.3 (d, C_4), 69.9 (d, C_8), 68.3 (d, C_6), 67.5 (d, C_{10}), 44.5 (t, C_5), 43.6 (t, C_7), 42.1 (t, C_{11}), 40.8 (t, C_3), 40.3 (t, C_9), 27.1 (q, $3C_{15}$ or $3C_{21}$ or $3C_{27}$), 27.1 (q, $3C_{15}$ or $3C_{21}$ or $3C_{27}$), 27.0 (q, $3C_{15}$ or $3C_{21}$ or $3C_{27}$), 19.2 (s, C_{14} and C_{20} and C_{26}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{61}H_{78}O_4Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 981.5100, found: 981.5099.

tert-Butyl [(4*R*,6*S*,8*R*,10*R*)-6,8,10-tris([*tert*-butyldiphenylsilyl]oxy)trideca-1,12-dien-4-yl] carbonate (II.48)



$C_{66}H_{86}O_6Si_3$

M = 1059.64 g/mol

To a solution of alcohol **II.47** (32 mg, 0.033 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1.0 mL) cooled to 0 °C were added Et_3N (25 µL, 0.18 mmol, 5.5 equiv), DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 1.2 equiv) and Boc_2O (40 µL, 0.18 mmol, 5.5 equiv) dropwise. The mixture was warmed to rt and stirred for 2 days. The reaction was quenched by addition of a solution of HCl (10 % in weight, 1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The

crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 99:1) to afford the protected tetraol **II.48** (27.5 mg, 0.026 mmol, 78%) as a colorless oil.

[α]$_D^{20}$ − 25.9 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

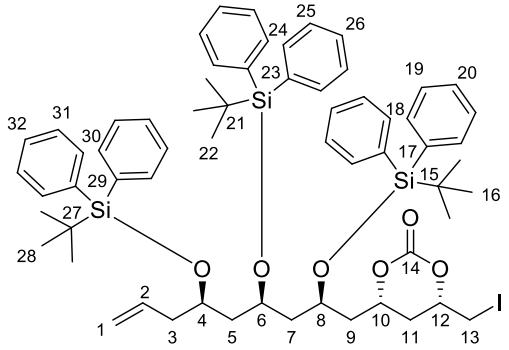
IR: *v* 3072, 3049, 2931, 2894, 2857, 1738, 1641, 1590, 1473, 1428, 1390, 1368, 1276, 1255, 1218, 1164, 1110, 1062, 998, 917, 822, 758, 740, 702, 687, 612 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.65-7.62 (m, 4H, H_{20} or H_{26} or H_{32}), 7.56-7.49 (m, 8H, H_{20} and/or H_{26} and/or H_{32}), 7.43-7.24 (m, 18H, $4H_{21}$ and $2H_{22}$ and $4H_{27}$ and $2H_{28}$ and $4H_{33}$ and $2H_{34}$), 5.67 (ddt, *J* = 16.9 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{12}), 5.25 (ddt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_2), 5.04 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_{13}), 5.03 (br d, *J* = 17.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.87 (m, 1H, H_{10}), 4.73 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_1), 4.55 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_1), 4.15 (m, 1H, H_8), 3.88 (m, 1H, H_6), 3.47 (m, 1H, H_4), 2.29-2.14 (m, 2H, H_{11}), 1.78-1.61 (m, 3H, $3H_3$ and $1H_9$), 1.59-1.51 (m, 2H, H_5 and H_7), 1.47 (s, 9H, H_{16}), 1.42 (m, 1H, H_9), 1.38-1.24 (m, 2H, H_5 and H_7), 1.00 (s, 9H, H_{18} or H_{24} or H_{30}), 0.89 (s, 9H, H_{18} or H_{24} or H_{30}), 0.86 (s, 9H, H_{18} or H_{24} or H_{30}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 153.2 (s, C_{14}), 136.0 (d, 8C, $4C_{20}$ and/or $4C_{26}$ and/or $4C_{32}$), 135.9 (d, $4C_{20}$ or $4C_{26}$ or $4C_{32}$), 135.1-133.8 (s, $2C_{19}$ and $2C_{25}$ and $2C_{31}$), 134.3 (d, C_2), 133.6 (d, C_{12}), 129.6-129.2 (d, $2C_{22}$ and $2C_{28}$ and $2C_{34}$), 127.6-127.3 (d, $4C_{21}$ and $4C_{27}$ and $4C_{33}$), 117.7 (t, C_{13}), 116.9 (t, C_1), 81.1 (s, C_{15}), 73.2 (d, C_{10}), 70.2 (d, C_4), 68.3 (d, C_6), 68.0 (d, C_8), 44.9 (t, C_7), 44.4 (t, C_5), 41.2 (t, C_3), 40.6 (t, C_9), 39.2 (t, C_{11}), 27.9 (q, $3C_{16}$), 27.1 (q, 6C, $3C_{18}$ and/or $3C_{24}$ and/or $3C_{30}$), 27.0 (q, $3C_{18}$ or $3C_{24}$ or $3C_{30}$), 19.4 (s, C_{17} or C_{23} or C_{29}), 19.2 (s, C_{17} or C_{23} or C_{29}), 19.2 (s, C_{17} or C_{23} or C_{29}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{66}H_{86}O_6Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 1081.5624, found: 1081.5625.

(4*S*,6*R*)-4-(Iodomethyl)-6-[(2*S*,4*R*,6*R*)-2,4,6-tris(tert-butyldiphenylsilyloxy)non-8-en-1-yl]-1,3-dioxan-2-one (II.49)



$C_{62}H_{77}IO_6Si_3$
M = 1129.43 g/mol

To a solution of diene **II.48** (27 mg, 0.025 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_3CN (1.8 mL) cooled to −40 °C was added NIS (40 mg, 0.178 mmol, 7 equiv). The mixture was warmed to 0 °C and then progressively warmed to rt. After 3.5 h, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded the iodocarbonate **II.49** as a mixture of diastereomers [dr (*cis*/*trans*) = 9:1, 26 mg, 0.023 mmol, 90%] and as a yellow oil.

IR (mixture of diastereomers): *v* 3071, 3048, 2930, 2857, 1760, 1589, 1472, 1428, 1390, 1362, 1235, 1183, 1111, 999, 917, 822, 758, 739, 703, 612 cm^{-1}.

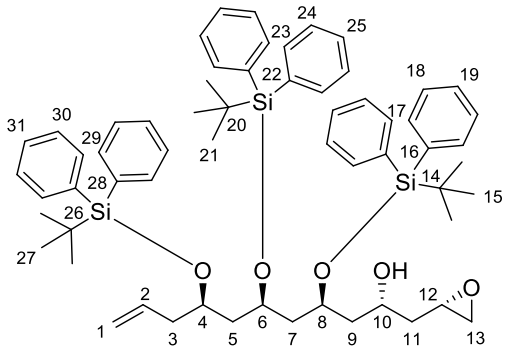
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *cis* major diastereomer): δ 7.63-7.52 (m, 12H, $4H_{18}$ and $4H_{24}$ and $4H_{30}$), 7.45-7.27 (m, 18H, $4H_{19}$ and $2H_{20}$ and $4H_{25}$ and $2H_{26}$ and $4H_{31}$ and $2H_{32}$), 5.52 (m, 1H, H_2), 4.86 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_1), 4.69 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_1), 4.14 (m, 1H, H_8), 3.92-3.84 (m, 3H, H_6 and H_{10} and H_{12}), 3.78 (m, 1H, H_4), 3.25 (dd_{systAB}, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, H_{13}), 3.13 (dd_{systAB}, *J* = 10.7 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{13}), 1.96 (m, 1H, H_3), 1.87 (ddd_{systAB}, *J* = 13.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_3), 1.77-1.70 (m, 2H, H_5 and H_7 or H_9), 1.64 (m, 1H, H_5), 1.56-1.50 (m, 2H, H_7 and H_9), 1.33 (m, 1H, H_{11}), 1.17-1.05 (m, 2H, H_7 or H_9 and H_{11}), 1.02 (s, 9H, H_{16} or H_{22} or H_{28}), 0.96 (s, 9H, H_{16} or H_{22} or H_{28}), 0.88 (s, 9H, H_{16} or H_{22} or H_{28}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *cis* major diastereomer): δ 147.6 (s, C_{14}), 136.1 (d, $4C_{18}$ or $4C_{24}$ or $4C_{30}$), 136.0 (d, $4C_{18}$ or $4C_{24}$ or $4C_{30}$),135.9 (d, $4C_{18}$ or $4C_{24}$ or $4C_{30}$), 134.4 (d, C_2), 134.1 (s,

$2C_{17}$ or $2C_{23}$ or $2C_{29}$), 133.9 (s, $2C_{17}$ or $2C_{23}$ or $2C_{29}$), 133.7 (s, $2C_{17}$ or $2C_{23}$ or $2C_{29}$), 129.9-129.5 (d, $2C_{20}$ and $2C_{26}$ and $2C_{32}$), 127.8-127.5 (d, $4C_{19}$ and $4C_{25}$ and $4C_{31}$), 117.7 (t, C_1), 76.7 (d, C_{10} or C_{12}), 74.6 (d, C_{10} or C_{12}), 70.0 (d, C_4), 68.0 (d, C_6), 66.6 (d, C_8), 44.8 (t, C_7 or C_9), 44.4 (t, C_5), 41.6 (t, C_{11}), 41.1 (t, C_3), 33.4 (t, C_7 or C_9), 27.14 (q, $3C_{16}$ or $3C_{22}$ or $3C_{28}$), 27.08 (q, $3C_{16}$ or $3C_{22}$ or $3C_{28}$), 27.0 (q, $3C_{16}$ or $3C_{22}$ or $3C_{28}$), 19.4 (s, C_{15} or C_{21} or C_{27}), 19.3 (s, C_{15} or C_{21} or C_{27}), 19.2 (s, C_{15} or C_{21} or C_{27}), 5.7 (t, C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{62}H_{77}IO_6Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 1151.3965, found: 1151.3963.

(2*R*,4*S*,6*R*,8*R*)-4,6,8-tris(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-((*S*)-oxiran-2-yl)undec-10-en-2-ol (II.50)



$C_{61}H_{78}O_5Si_3$
M = 975.53 g/mol

To a solution of iodocarbonate **II.49** (25 mg, 0.022 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_3OH (1.8 mL) was added K_2CO_3 (11 mg, 0.080 mmol, 3.6 equiv). The mixture was stirred at rt for 3 days. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (2 mL) was then added and the mixture was diluted with Et_2O (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded the epoxide **II.50** as a mixture of diastereomers [dr (*syn*/*anti*) = 94:6, 14 mg, 0.014 mmol, 65%].

IR (mixture of diastereomers): *ν* 3501, 3072, 3049, 3013, 2931, 2857, 1589, 1472, 1428, 1389, 1362, 1260, 1217, 1189, 1111, 1067, 998, 916, 822, 757, 740, 702, 688, 668, 612 cm^{-1}.

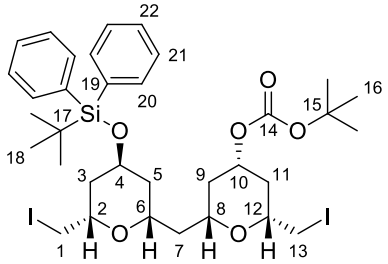
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *syn* major diastereomer): δ 7.66-7.60 (m, 4H, H_{17} or H_{23} or H_{29}), 7.57-7.47 (m, 8H, H_{17} and/or H_{23} and/or H_{29}), 7.43-7.24 (m, 18H, $4H_{18}$ and $2H_{19}$ and $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{30}$ and $2H_{31}$), 5.28 (m, 1H, H_2), 4.75 (dd, J = 10.0 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H_1), 4.57 (dd, J = 17.4 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H_1), 4.23 (m, 1H, H_8), 3.89-3.77 (m, 2H, H_6 and H_{10}), 3.67 (m, 1H,

H_4), 2.90 (m, 1H, H_{12}), 2.70 (br s, 1H, OH), 2.67 (t_{app}, J = 4.5 Hz, 1H, H_{13}), 2.33 (dd, J = 5.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H_{13}), 1.86-1.75 (m, 3H, $2H_3$ and $1H_7$), 1.68-1.56 (m, 2H, H_5 and H_7), 1.54-1.44 (m, 3H, H_5 and H_9 and H_{11}), 1.32-1.23 (m, 2H, H_9 and H_{11}), 1.04 (s, 9H, H_{15} or H_{21} or H_{27}), 0.95 (s, 9H, H_{15} or H_{21} or H_{27}), 0.82 (s, 9H, H_{15} or H_{21} or H_{27}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *syn* major diastereomer): δ 136.02 (d, $4C_{17}$ or $4C_{23}$ or $4C_{29}$), 135.96 (d, $4C_{17}$ or $4C_{23}$ or $4C_{29}$), 135.9 (d, $4C_{17}$ or $4C_{23}$ or $4C_{29}$), 134.3 (d, C_2), 134.2 (s, $2C_{16}$ or $2C_{22}$ or $2C_{28}$), 133.7 (s, $2C_{16}$ or $2C_{22}$ or $2C_{28}$), 133.4 (s, $2C_{16}$ or $2C_{22}$ or $2C_{28}$), 129.9-129.4 (d, $2C_{19}$ and $2C_{25}$ and $2C_{31}$), 127.8-127.4 (d, $4C_{18}$ and $4C_{24}$ and $4C_{30}$), 117.0 (t, C_1), 70.3 (d, C_4), 69.6 (d, C_8), 68.3 (d, C_6), 66.3 (d, C_{10}), 49.7 (d, C_{12}), 46.6 (t, C_{13}), 44.4 (t, C_5), 43.5 (t, C_7), 41.0 (t, C_3 or C_9), 40.9 (t, C_3 or C_9), 40.1 (t, C_{11}), 27.1 (q, 6C, $3C_{15}$ and/or $3C_{21}$ and/or $3C_{27}$), 27.0 (q, $3C_{15}$ or $3C_{21}$ or $3C_{27}$), 19.2 (s, C_{14} and C_{20} and C_{26}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{61}H_{78}O_5Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 997.5049, found: 997.5045.

tert-Butyl {(2*R*,4*S*,6*R*)-2-[(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl]methyl-6-(iodomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl} carbonate (II.51)



$C_{34}H_{48}I_2O_6Si$
M = 834.64 g/mol

To a solution of alcohol **II.33g** (65 mg, 0.088 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2.0 mL) cooled to 0 °C were added Et_3N (61 µL, 0.44 mmol, 5.0 equiv), DMAP (13 mg, 0.11 mmol, 1.2 equiv) and Boc_2O (0.1 mL, 0.47 mmol, 5.3 equiv) dropwise. The mixture was warmed to rt and stirred for 14 h. The reaction was quenched by addition of an aqueous solution of HCl (10 % in weight, 2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the protected bis-tetrahydropyran **II.51** (59 mg, 0.071 mmol, 80%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ − 5.9 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

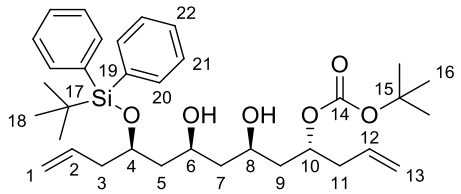
IR: *v* 3071, 2930, 2857, 1739, 1589, 1473, 1428, 1369, 1281, 1255, 1159, 1108, 1083, 1039, 756, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.66-7.61 (m, 4H, H_{20}), 7.46-7.35 (m, 6H, $4H_{21}$ and $2H_{22}$), 4.76 (m, 1H, H_{10}), 4.21 (m, 1H, H_4), 4.13 (m, 1H, H_6), 3.92 (m, 1H, H_2), 3.62 (m, 1H, H_8), 3.37 (m, 1H, H_{12}), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 2H, H_{13}), 3.14 (d, J = 12.1 Hz, 2H, H_1), 2.31 (m, 1H, H_{11}), 2.09 (m, 1H, H_9), 1.90 ($quint_{app}$, J = 7.2 Hz, 1H, H_7), 1.78 (br d, J = 13.0 Hz, 1H, H_3), 1.50 (s, 9H, H_{16}), 1.55-1.40 (m, 2H, H_5 and H_7), 1.42-1.20 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11}), 1.08 (s, 9H, H_{18}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 152.8 (s, C_{14}), 135.8 (d, $2C_{20}$), 135.7 (d, $2C_{20}$), 133.9 (s, $2C_{19}$), 129.8 (d, $2C_{22}$), 127.8 (d, $2C_{21}$), 127.7 (d, $2C_{21}$), 82.4 (s, C_{15}), 74.7 (d, C_{12}), 72.7 (d, C_{10}), 72.5 (d, C_8), 71.7 (d, C_2), 69.0 (d, C_6), 66.0 (d, C_4), 41.6 (t, C_7), 38.7 (t, C_5), 38.4 (t, C_3), 37.1 (t, C_{11}), 36.5 (t, C_9), 27.8 (q, $3C_{16}$), 27.1 (q, $3C_{18}$), 19.3 (s, C_{17}), 10.3 (t, C_1), 8.4 (t, C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{34}H_{48}I_2O_6SiNa$ $[M + Na]^+$: 857.1202, found: 857.1206.

tert-Butyl [(4*R*,6*R*,8*S*,10*R*)-10-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-6,8-dihydroxytrideca-1,12-dien-4-yl] carbonate (II.52)



$C_{34}H_{50}O_6Si$
M = 582.84 g/mol

To a solution of iodinated bis-tetrahydropyran **II.51** (58 mg, 0.069 mmol, 1.0 equiv) in THF (2 mL) and H_2O (0.4 mL) was added activated zinc (136 mg, 2.08 mmol, 30 equiv). The mixture was heated at 70 °C in a sealed vial for 1 h, and was then filtered through a pad of Celite®. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford the diprotected tetraol **II.52** (35 mg, 0.060 mmol, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ − 18.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

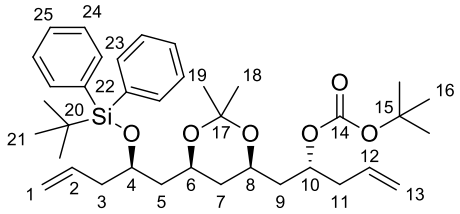
IR: *v* 3470, 3073, 2933, 2858, 1739, 1715, 1642, 1590, 1473, 1428, 1393, 1368, 1282, 1255, 1163, 1110, 998, 917, 823, 742, 704 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71-7.65 (m, 4H, H_{20}), 7.46-7.34 (m, 6H, $4H_{21}$ and $2H_{22}$), 5.78 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.2 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, H_{12}), 5.63 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.0 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, H_2), 5.14-5.06 (m, 2H, H_{13}), 4.96-4.81 (m, 3H, $2H_1$ and H_{10}), 4.01-3.88 (m, 2H, H_4 and H_6), 3.89 (br s, 1H, OH), 3.78 (br s, 1H, OH), 3.73 (m, 1H, H_8), 2.44-2.29 (m, 2H, H_{11}), 2.24-2.12 (m, 2H, H_3), 1.69 (m, 1H, H_5), 1.60-1.43 (m, 3H, $1H_5$ and $2H_9$), 1.50 (s, 9H, H_{16}), 1.39 (m, 1H, H_7), 1.27 (br d, J = 15.3 Hz, 1H, H_7), 1.05 (s, 9H, H_{18}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 154.4 (s, C_{14}), 135.9 (d, $4C_{20}$), 134.3 (d, C_2), 134.2 (s, C_{19}), 133.6 (s, C_{19}), 133.3 (d, C_{12}), 129.8 (d, C_{22}), 129.7 (d, C_{22}), 127.7 (d, $2C_{21}$), 127.6 (d, $2C_{21}$), 118.1 (t, C_{13}), 117.4 (t, C_1), 82.5 (s, C_{15}), 73.3 (d, C_{10}), 71.9 (d, C_4), 70.4 (d, C_6), 68.3 (d, C_8), 43.5 (t, C_5), 42.9 (t, C_7), 42.6 (t, C_9), 41.8 (t, C_3), 39.3 (t, C_{11}), 27.8 (q, $3C_{16}$), 27.0 (q, $3C_{18}$), 19.3 (s, C_{17}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{34}H_{50}O_6SiNa$ $[M + Na]^+$: 605.3269, found: 605.3268.

tert-Butyl {(*R*)-1-[(4*R*,6*S*)-6-((*R*)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)pent-4-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]pent-4-en-2-yl} carbonate (II.53)



$C_{37}H_{54}O_6Si$
M = 622.91 g/mol

To a solution of diol **II.52** (34 mg, 0.058 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of acetone (1 mL) and 2,2-dimethoxypropane (0.5 mL) was added PPTS (1.5 mg, 0.006 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 3 h, and then quenched by addition of a drop of Et_3N. Evaporation of the solvents and purification of the crude material by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 96:4) gave the acetonide **II.53** (32 mg, 0.051 mmol, 88%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ − 27.3 (c 0.8, $CHCl_3$).

IR: ν 3073, 2979, 2933, 2858, 1741, 1642, 1590, 1473, 1429, 1368, 1277, 1254, 1167, 1106, 998, 980, 916, 822, 741, 704 cm^{-1}.

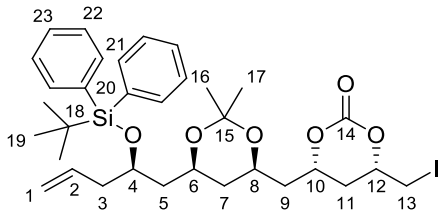
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71-7.64 (m, 4H, H_{23}), 7.46-7.36 (m, 6H, $4H_{24}$ and $2H_{25}$), 5.82-5.70 (m, 2H, H_2 and H_{12}), 5.12-4.90 (m, 5H, $2H_1$ and H_{10} and $2H_{13}$), 3.89-3.80 (m, 2H, H_4 and H_6), 3.57 (m, 1H, H_8), 2.37-2.27 (m, 3H, $1H_3$ and $2H_{11}$), 2.23 (m, 1H, H_3), 1.73 (ddd, J = 13.6

Hz, J = 7.4 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, H_5), 1.49 (s, 9H, H_{16}), 1.50-1.40 (m, 3H, $1H_5$ and $2H_9$), 1.28 (s, 3H, H_{18} or H_{19}), 1.20 (s, 3H, H_{18} or H_{19}), 1.06 (s, 9H, H_{21}), 0.82-0.74 (m, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 153.2 (s, C_{14}), 136.0 (d, $2C_{23}$), 135.9 (d, $2C_{23}$), 134.6 (d, C_2 or C_{12}), 134.1 (s, $2C_{22}$), 133.5 (d, C_2 or C_{12}), 129.7 (d, $2C_{25}$), 127.7 (d, $2C_{24}$), 127.6 (d, $2C_{24}$), 117.8 (t, C_1 or C_{13}), 117.3 (t, C_1 or C_{13}), 98.4 (s, C_{17}), 81.5 (s, C_{15}), 72.5 (d, C_{10}), 69.2 (d, C_4 or C_6), 65.9 (d, C_4 or C_6), 64.9 (d, C_8), 42.9 (t, C_5), 41.9 (t, C_3), 40.5 (t, C_9), 39.5 (t, C_{11}), 36.7 (t, C_7), 30.1 (q, C_{18} or C_{19}), 27.8 (q, $3C_{16}$), 27.0 (q, $3C_{21}$), 19.4 (q, C_{18} or C_{19}), 19.4 (s, C_{20}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{37}H_{54}O_6SiNa$ $[M + Na]^+$: 645.3582, found: 645.3587.

(4*S*,6*S*)-4-{[(4*R*,6*S*)-6-((*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pent-4-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-6-(iodomethyl)-1,3-dioxan-2-one (II.54)



$C_{33}H_{45}IO_6Si$
M = 692.70 g/mol

To a solution of diene **II.53** (15 mg, 0.024 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_3CN (1.7 mL) cooled to −40 °C was added NIS (54 mg, 0.24 mmol, 10 equiv). The mixture was warmed to 0 °C and then progressively warmed to rt. After 4.5 h, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded the iodocarbonate **II.54** as a mixture of diastereomers [dr (*cis*/*trans*) = 9:1, 12 mg, 0.017 mmol, 72%] and as a yellow oil.

IR (mixture of diastereomers): ν 3071, 2993, 2932, 2858, 1747, 1640, 1589, 1428, 1379, 1246, 1170, 1110, 756, 704 cm^{-1}.

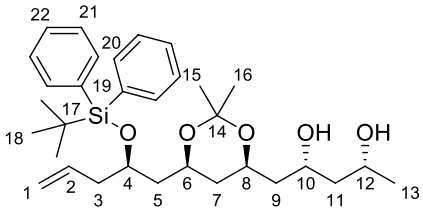
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *cis* major diastereomer): δ 7.72-7.64 (m, 4H, H_{21}), 7.47-7.36 (m, 6H, $4H_{22}$ and $2H_{23}$), 5.78 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.3 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, H_2), 5.04-4.94 (m, 2H, H_1), 4.63 (m, 1H, H_{10}), 4.44 (m, 1H, H_{12}), 3.92-3.78 (m, 3H, H_4 and H_6 and H_8), 3.40 (dd_{systAB}, J = 10.5 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, H_{13}), 3.26 (dd_{systAB}, J = 10.6 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, H_{13}), 2.40-2.32

(m, 2H, H_3 and H_{11}), 2.25 (m, 1H, H_3), 1.75 (m, 1H, H_5), 1.63 (m, 1H, H_{11}), 1.54-1.48 (m, 2H, H_9), 1.44 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 7.6 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, H_5), 1.28 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 1.25 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 1.06 (s, 9H, H_{19}), 0.78-0.72 (m, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *cis* major diastereomer): δ 148.4 (s, C_{14}), 136.0 (d, $2C_{21}$), 135.9 (d, $2C_{21}$), 134.5 (d, C_2), 134.1 (s, C_{20}), 134.0 (s, C_{20}), 129.8 (d, C_{23}), 129.7 (d, C_{23}), 127.8 (d, $2C_{22}$), 127.6 (d, $2C_{22}$), 117.4 (t, C_1), 98.6 (s, C_{15}), 77.2 (d, C_{12}), 74.6 (d, C_{10}), 69.1 (d, C_6), 65.7 (d, C_4), 64.0 (d, C_8), 42.9 (t, C_5), 42.1 (t, C_9), 42.0 (t, C_3), 36.6 (t, C_7), 33.9 (t, C_{11}), 30.1 (q, C_{16} or C_{17}), 27.0 (q, $3C_{19}$), 19.9 (q, C_{16} or C_{17}), 19.4 (s, C_{18}), 5.3 (t, C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{33}H_{45}IO_6SiNa$ $[M + Na]^+$: 715.1922, found: 715.1927.

(2*R*,4*R*)-1-[(4*S*,6*S*)-6-[(*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pent-4-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]pentane-2,4-diol (II.55)



$C_{32}H_{48}O_5Si$
M = 540.81 g/mol

To a solution of iodocarbonate **II.54** [dr(*cis*/*trans*) = 9:1, 22 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv] in dry THF (1 mL) cooled to 0 °C was added $LiAlH_4$ (3 mg, 0.079 mmol, 2.5 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then warmed to rt. After 3 h, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL) and the mixture was diluted with Et_2O. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 60:40) afforded the diol **II.55** as a mixture of diastereomers [dr (*syn*/*anti*) = 8:2, 13.5 mg, 0.025 mmol, 79%] and as a colorless oil.

IR (mixture of diastereomers): ν 3397, 3072, 2994, 2933, 2857, 1640, 1590, 1472, 1462, 1428, 1379, 1310, 1267, 1200, 1165, 1111, 998, 943, 915, 822, 740, 703, 611 cm^{-1}.

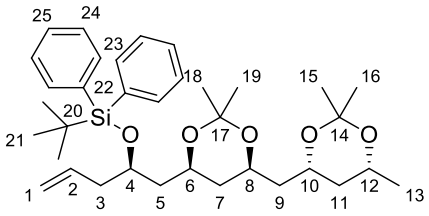
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *syn* major diastereomer): δ 7.71-7.65 (m, 4H, H_{20}), 7.45-7.35 (m, 6H, $4H_{21}$ and $2H_{22}$), 5.77 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.1 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, H_2), 5.02-4.94 (m, 2H, H_1), 4.09-4.01 (m, 2H, H_{10} and H_{12}), 3.94-3.82 (m, 3H, H_4 and H_6 and H_8), 3.73 (br s, 1H, OH), 3.65 (br s, 1H, OH), 2.34 (m, 1H, H_3), 2.24 (m, 1H, H_3), 1.76 (ddd, J = 13.5 Hz,

J = 7.5 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_5), 1.55 (m, 1H, H_{11}), 1.50-1.39 (m, 4H, $1H_5$ and $2H_9$ and $2H_{11}$), 1.30 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.28 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{13}), 1.06 (s, 9H, H_{18}), 1.00 (m, 1H, H_7), 0.77 (dt, *J* = 12.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *syn* major diastereomer): *δ* 136.0 (d, $2C_{20}$), 135.9 (d, $2C_{20}$), 134.5 (d, C_2), 134.1 (s, $2C_{19}$), 129.7 (d, C_{22}), 129.7 (d, C_{22}), 127.6 (d, $2C_{21}$), 127.6 (d, $2C_{21}$), 117.5 (t, C_1), 98.6 (s, C_{14}), 70.1 (d, C_{10} or C_{12}), 69.2 (d, C_4 or C_6 or C_8), 68.7 (d, C_{10} or C_{12}), 67.2 (d, C_4 or C_6 or C_8), 65.9 (d, C_4 or C_6 or C_8), 44.7 (t, C_{11}), 42.8 (t, C_5), 42.0 (t, C_3 or C_9), 41.9 (t, C_3 or C_9), 35.9 (t, C_7), 30.1 (q, C_{15} or C_{16}), 27.0 (q, $3C_{18}$), 23.8 (q, C_{13}), 19.6 (q, C_{15} or C_{16}), 19.4 (s, C_{17}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{32}H_{48}O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 563.3163, found: 563.3163.

4-{[(2*R*)-2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]pent-4-en-1-yl}-2,2-dimethyl-6-([(4*R*,6*R*)-2,2,6-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl)-1,3-dioxane (II.56)



$C_{35}H_{52}O_5Si$
M = 580.87 g/mol

To a solution of diol **II.55** [dr (*syn*/*anti*) = 8:2, 13 mg, 0.024 mmol, 1.0 equiv] in a mixture of acetone (0.5 mL) and 2,2-dimethoxypropane (0.25 mL) was added PPTS (1 mg, 0.0025 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 4 h, and then quenched by addition of a drop of Et_3N. Evaporation of the solvents and purification of the crude material by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 9:1) gave the acetonide **II.56** as a mixture of diastereomers [dr (*cis*/*trans*) = 8:2, 12 mg, 0.021 mmol, 86%] and as a colorless oil.

IR (mixture of diastereomers): *ν* 3072, 2991, 2934, 2858, 1640, 1589, 1473, 1460, 1428, 1379, 1261, 1199, 1173, 1110, 1067, 995, 939, 914, 864, 821, 755, 740, 703, 611 cm^{-1}.

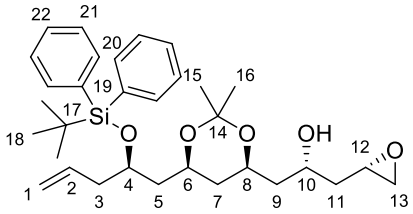
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *cis* major diastereomer): *δ* 7.70-7.65 (m, 4H, H_{23}), 7.46-7.35 (m, 6H, $4H_{24}$ and $2H_{25}$), 5.76 (ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_2), 4.98 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_1), 4.94 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_1), 4.03-3.95 (m, 2H, H_{10} and H_{12}), 3.92-3.77 (m, 3H, H_4 and H_6 and H_8), 2.32 (m, 1H, H_3), 2.21 (m, 1H, H_3), 1.73 (ddd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_5), 1.49-1.39 (m, 2H, H_5 and H_{11}), 1.44 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.42

(s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.29 (s, 3H, H_{18} or H_{19}), 1.26 (s, 3H, H_{18} or H_{19}), 1.33-1.26 (m, 2H, H_9), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H_{13}), 1.09 (m, 1H, H_{11}), 1.06 (s, 9H, H_{21}), 0.84-0.78 (m, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *cis* major diastereomer): δ 136.0 (d, $2C_{23}$), 135.9 (d, $2C_{23}$), 134.6 (d, C_2), 134.1 (s, $2C_{22}$), 129.7 (d, $2C_{25}$), 127.7 (d, $2C_{24}$), 127.6 (d, $2C_{24}$), 117.3 (t, C_1), 98.4 (s, C_{14} or C_{17}), 98.3 (s, C_{14} or C_{17}), 69.3 (d, C_4), 66.1 (d, C_6), 65.3 (d, C_{12}), 64.6 (d, C_8 and C_{10}), 43.0 (t, C_5 and C_9), 41.8 (t, C_3), 39.2 (t, C_{11}), 37.0 (t, C_7), 30.4 (q, C_{15} or C_{16} or C_{18} or C_{19}), 30.3 (q, C_{15} or C_{16} or C_{18} or C_{19}), 27.0 (q, $3C_{21}$), 22.3 (q, C_{13}), 19.9 (q, C_{15} or C_{16} or C_{18} or C_{19}), 19.8 (q, C_{15} or C_{16} or C_{18} or C_{19}), 19.4 (s, C_{20}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{35}H_{52}O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 603.3476, found: 603.3478.

(*R*)-1-{(4*S*,6*S*)-6-[(*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxypent-4-en-1-yl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl}-3-[(*S*)-oxiran-2-yl]propan-2-ol (II.57)



$C_{32}H_{46}O_5Si$
M = 538.79 g/mol

To a solution of iodocarbonate **II.54** (11 mg, 0.016 mmol, 1.0 equiv) in dry MeOH (1.3 mL) was added K_2CO_3 (8 mg, 0.058 mmol, 3.6 equiv). The mixture was stirred at rt for 4 h and then heated at 40 °C for 4 h. The reaction mixture was then cooled to rt, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (1.5 mL) was added and the mixture was diluted with Et_2O (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) afforded the epoxide **II.57** as a mixture of diastereomers [dr (*syn*/*anti*) = 87:13, 6.5 mg, 0.012 mmol, 76%].

IR (mixture of diastereomers): ν 3485, 3072, 2993, 2931, 2857, 1640, 1473, 1428, 1380, 1266, 1199, 1165, 1110, 999, 943, 917, 822, 741, 704 cm^{-1}.

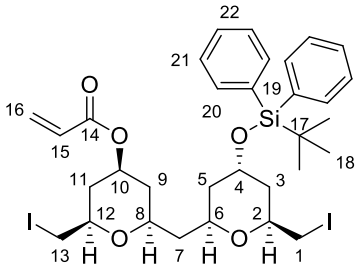
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *syn* major diastereomer): δ 7.71-7.64 (m, 4H, H_{20}), 7.45-7.34 (m, 6H, $4H_{21}$ and $2H_{22}$), 5.77 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.0 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, H_2), 5.00 (br d, J = 10.5 Hz, 1H, H_1), 4.96 (br dd, J = 17.3 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H_1), 4.04 (m, 1H, H_{10}),

3.95-3.81 (m, 3H, H_4 and H_6 and H_8), 3.13-3.05 (m, 2H, H_{12} and OH), 2.78 (dd, J = 5.0 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, H_{13}), 2.52 (dd, J = 5.0 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H_{13}), 2.34 (m, 1H, H_3), 2.24 (m, 1H, H_3), 1.76 (ddd, J = 13.7 Hz, J = 7.4 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, H_5), 1.69-1.62 (m, 2H, H_{11}), 1.56-1.41 (m, 3H, $1H_5$ and $2H_9$), 1.31 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.28 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 1.06 (s, 9H, H_{18}), 1.01 (m, 1H, H_7), 0.80 (m, 1H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *syn* major diastereomer): δ 136.0 (d, $2C_{20}$), 135.9 (d, $2C_{20}$), 134.5 (d, C_2), 134.2 (s, C_{19}), 134.1 (s, C_{19}), 129.7 (d, $2C_{22}$), 127.7 (d, $2C_{21}$), 127.6 (d, $2C_{21}$), 117.4 (t, C_1), 98.5 (s, C_{14}), 69.2 (d, C_4), 66.9 (d, C_6 or C_8), 66.6 (d, C_{10}), 65.9 (d, C_6 or C_8), 50.2 (d, C_{12}), 46.7 (t, C_{13}), 42.8 (t, C_5), 41.9 (t, C_3), 41.8 (t, C_9), 39.9 (t, C_{11}), 35.8 (t, C_7), 30.2 (q, C_{15} or C_{16}), 27.0 (q, $3C_{18}$), 19.6 (q, C_{15} or C_{16}), 19.4 (s, C_{17}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{32}H_{46}O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 561.3007, found: 561.3007.

(2*R*,4*S*,6*R*)-2-{[(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6-(iodomethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl]methyl}-6-(iodomethyl)tetrahydro-*2H*-pyran-4-yl acrylate (II.59)



$C_{32}H_{42}I_2O_5Si$
M = 788.57 g/mol

To a solution of alcohol **II.33g** (285 mg, 0.388 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (5.4 mL) cooled to 0 °C were added *i*Pr_2NEt (0.38 mL, 2.30 mmol, 5.9 equiv) and acryloyl chloride (0.090 mL, 1.11 mmol, 2.9 equiv) dropwise. The mixture was warmed to rt and stirred for 3.5 h. The reaction was quenched by addition of H_2O (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the protected bis-tetrahydropyran **II.59** (295 mg, 0.374 mmol, 96%) as a colorless very viscous liquid.

[α]$_D^{20}$ − 5.6 (*c* 0.33, $CHCl_3$).

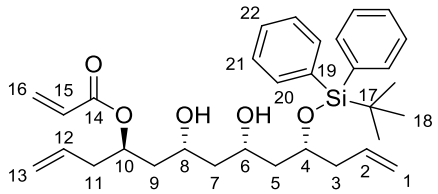
IR: *v* 2954, 2928, 2856, 1725, 1619, 1471, 1428, 1406, 1361, 1297, 1255, 1189, 1158, 1107, 1083, 1050, 1003, 836, 775, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.68-7.62 (m, 4H, H_{20}), 7.47-7.36 (m, 6H, $4H_{21}$ and $2H_{22}$), 6.43 (dd, J = 17.3 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, H_{16}), 6.12 (dd, J = 17.3 Hz, J = 10.4 Hz, 1H, H_{15}), 5.85 (dd, J = 10.4 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, H_{16}), 5.05 (m, 1H, H_{10}), 4.23 (m, 1H, H_4), 4.16 (m, 1H, H_6), 3.94 (m, 1H, H_2), 3.66 (m, 1H, H_8), 3.41 (dtd, J = 11.1 Hz, J = 5.7 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H_{12}), 3.18-3.10 (m, 4H, $2H_1$ and $2H_{13}$), 2.29 (m, 1H, H_{11}), 2.05 (m, 1H, H_9), 1.91 ($quint_{app}$, J = 7.2 Hz, 1H, H_7), 1.78 (m, 1H, H_3), 1.58-1.48 (m, 2H, H_5 and H_7), 1.46-1.21 (m, 4H, H_3 and H_5 and H_9 and H_{11}), 1.09 (s, 9H, H_{18}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 165.5 (s, C_{14}), 135.76 (d, $2C_{20}$), 135.72 (d, $2C_{20}$), 133.94 (s, C_{19}), 133.93 (s, C_{19}), 131.0 (t, C_{16}), 129.8 (d, $2C_{22}$), 128.6 (d, C_{15}), 127.75 (d, $2C_{21}$), 127.74 (d, $2C_{21}$), 74.6 (d, C_{12}), 72.5 (d, C_8), 71.7 (d, C_2), 70.1 (d, C_{10}), 69.0 (d, C_6), 66.0 (d, C_4), 41.6 (t, C_7), 38.7 (t, C_3), 38.4 (t, C_5), 37.1 (t, C_{11}), 36.5 (t, C_9), 27.1 (q, $3C_{18}$), 19.4 (s, C_{17}), 10.3 (t, C_1), 8.5 (t, C_{13}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{32}H_{42}I_2O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 811.0783, found: 811.0782.

(4*R*,6*R*,8*S*,10*R*)-10-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy-6,8-dihydroxytrideca-1,12-dien-4-yl acrylate (II.60)



$C_{32}H_{44}O_5Si$
M = 536.77 g/mol

To a solution of iodinated bis-tetrahydropyran **II.59** (57 mg, 0.072 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of THF (2 mL) and H_2O (0.4 mL) was added activated zinc (142 mg, 2.17 mmol, 30 equiv). The mixture was heated at 70 °C in a sealed vial for 1 h, and was then filtered through a pad of Celite®. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford the diprotected tetraol **II.60** (34 mg, 0.063 mmol, 88%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ − 27.6 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

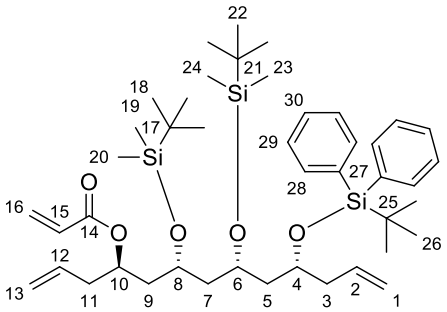
IR: *v* 3429, 3073, 2932, 2857, 1721, 1639, 1472, 1428, 1407, 1362, 1296, 1199, 1110, 1079, 997, 917, 822, 740, 704 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.70-7.64 (m, 4H, H_{20}), 7.45-7.33 (m, 6H, $4H_{21}$ and $2H_{22}$), 6.47 (br d, J = 17.3 Hz, 1H, H_{16}), 6.16 (dd, J = 17.3 Hz, J = 10.4 Hz, 1H, H_{15}), 5.90 (br d, J = 10.4 Hz, 1H, H_{16}), 5.76 (m, 1H, H_{12}), 5.64 (m, 1H, H_2), 5.17 (m, 1H, H_{10}), 5.10 (br d, J = 18.0 Hz, 1H, H_{13}), 5.09 (br d, J = 9.7 Hz, 1H, H_{13}),4.93 (br d, J = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.85 (br d, J = 17.2 Hz, 1H, H_1), 3.98-3.89 (m, 3H, H_4 and H_6 and OH), 3.76 (br s, 1H, OH), 3.62 (m, 1H, H_8), 2.40-2.34 (m, 2H, H_{11}), 2.25-2.12 (m, 2H, H_3), 1.67 (m, 1H, H_5), 1.60-1.49 (m, 3H, $1H_5$ and $2H_9$), 1.39 (m, 1H, H_7), 1.28 (m, 1H, H_7), 1.04 (s, 9H, H_{18}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 167.1 (s, C_{14}), 135.92 (d, $2C_{20}$), 135.90 (d, $2C_{20}$), 134.3 (d, C_2), 134.2 (s, C_{19}), 133.8 (s, C_{19}), 133.3 (d, C_{12}), 131.7 (t, C_{16}), 129.8 (d, C_{22}), 129.7 (d, C_{22}), 128.2 (d, C_{15}), 127.7 (d, $2C_{21}$), 127.5 (d, $2C_{21}$), 118.1 (t, C_{13}), 117.4 (t, C_1), 71.8 (d, C_4 or C_6), 70.7 (d, C_{10}), 70.2 (d, C_4 or C_6), 68.2 (d, C_8), 43.6 (t, C_5), 42.9 (t, C_7), 42.6 (t, C_9), 41.7 (t, C_3), 39.2 (t, C_{11}), 27.0 (q, $3C_{18}$), 19.3 (s, C_{17}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{32}H_{44}O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 559.2850, found: 559.2847.

(4*R*,6*S*,8*S*,10*R*)-6,8-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-10-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxytrideca-1,12-dien-4-yl acrylate (II.61)



$C_{44}H_{72}O_5Si_3$
M = 765.30 g/mol

To a solution of diol **II.60** (98 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (4.4 mL) cooled to –78 °C were added 2,6-lutidine (0.13 mL, 1.1 mmol, 6.1 equiv) and then TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol, 4.0 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 1 h. The reaction was then quenched by the addition of H_2O (4 mL) and the mixture was warmed to rt. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2) to afford the protected tetraol **II.61** (130 mg, 0.170 mmol, 93%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ − 35.2 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

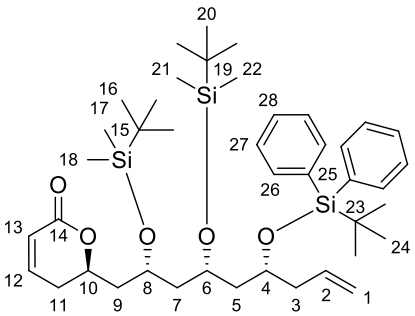
IR: *ν* 3073, 2954, 2929, 2894, 2857, 1724, 1639, 1472, 1463, 1428, 1406, 1383, 1361, 1296, 1256, 1193, 1111, 1064, 1004, 984, 917, 836, 823, 808, 773, 757, 703 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.72-7.66 (m, 4H, H_{28}), 7.46-7.34 (m, 6H, $4H_{29}$ and $2H_{30}$), 6.39 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{16}), 6.09 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H, H_{15}), 5.78 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{16}), 5.75 (m, 1H, H_{12}), 5.62 (m, 1H, H_2), 5.11-5.03 (m, 3H, $1H_{10}$ and $2H_{13}$), 4.93 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_1), 4.84 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_1), 3.93-3.75 (m, 3H, H_4 and H_6 and H_8), 2.42-2.28 (m, 2H, H_{11}), 2.20-2.08 (m, 2H, H_3), 1.83 (ddd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, H_9), 1.74 (ddd_{systAB}, *J* = 13.3 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_5), 1.66-1.52 (m, 2H, H_5 and H_7), 1.47-1.37 (m, 2H, H_7 and H_9), 1.07 (s, 9H, H_{26}), 0.87 (s, 9H, H_{18} or H_{22}), 0.86 (s, 9H, H_{18} or H_{22}), 0.08 (s, 3H, H_{19} or H_{20} or H_{23} or H_{24}), 0.06 (s, 3H, H_{19} or H_{20} or H_{23} or H_{24}), -0.01 (s, 3H, H_{19} or H_{20} or H_{23} or H_{24}), -0.04 (s, 3H, H_{19} or H_{20} or H_{23} or H_{24}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 165.8 (s, C_{14}), 135.91 (d, $2C_{28}$), 135.85 (d, $2C_{28}$), 134.4 (d, C_2), 134.0 (s, $2C_{27}$), 133.5 (d, C_{12}), 130.3 (t, C_{16}), 129.7 (d, C_{30}), 129.6 (d, C_{30}), 128.9 (d, C_{15}), 127.7 (d, $2C_{29}$), 127.5 (d, $2C_{29}$), 117.8 (t, C_{13}), 117.2 (t, C_1), 70.9 (d, C_{10}), 70.6 (d, C_4), 66.8 (d, C_6 or C_8), 65.8 (d, C_6 or C_8), 46.2 (t, C_7), 45.1 (t, C_5), 41.8 (t, C_3), 40.8 (t, C_9), 39.1 (t, C_{11}), 27.1 (q, $3C_{26}$), 25.9 (q, $3C_{18}$ and $3C_{22}$), 19.4 (s, C_{25}), 17.93 (s, C_{17} or C_{21}), 17.90 (s, C_{17} or C_{21}), -3.96 (q, C_{19} or C_{20} or C_{23} or C_{24}), -4.01 (q, C_{19} or C_{20} or C_{23} or C_{24}), -4.2 (q, C_{19} or C_{20} or C_{23} or C_{24}), -4.9 (q, C_{19} or C_{20} or C_{23} or C_{24}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{44}H_{72}O_5Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 787.4580, found: 787.4586.

(*R*)-6-[(2*S*,4*S*,6*R*)-2,4-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)non-8-en-1-yl)-5,6-dihydro-*2H*-pyran-2-one (II.62)



$C_{42}H_{68}O_5Si_3$
M = 737.24 g/mol

To a solution of diene **II.61** (127 mg, 0.166 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (17 mL) was added the 1st generation Grubbs catalyst (14 mg, 0.017 mmol, 0.1 equiv). The mixture was heated at reflux

for 2.5 h. The reaction mixture was then cooled to rt and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 93:7) to afford the unsaturated lactone **II.62** (117 mg, 0.159 mmol, 96%) as a brown oil.

[α] $_D^{20}$ − 19.8 (*c* 1.3, $CHCl_3$).

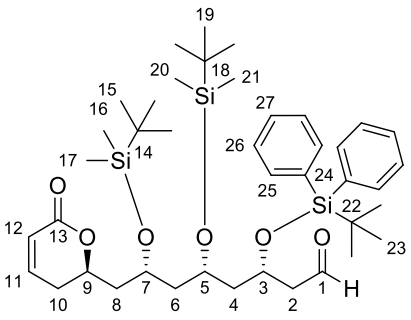
IR: *ν* 3073, 3017, 2953, 2930, 2893, 2857, 1722, 1472, 1463, 1428, 1387, 1252, 1217, 1110, 1059, 1004, 917, 836, 823, 756 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.70-7.65 (m, 4H, H_{26}), 7.45-7.32 (m, 6H, $4H_{27}$ and $2H_{28}$), 6.85 (ddd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_{12}), 6.01 (br dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 5.65 (ddt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_2), 4.96 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_1), 4.85 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_1), 4.53 (m, 1H, H_{10}), 4.10 (m, 1H, H_8), 3.88 (m, 1H, H_6), 3.82 (m, 1H, H_4), 2.27-2.04 (m, 4H, $2H_3$ and $2H_{11}$), 1.91 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 9.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, H_9), 1.80-1.53 (m, 3H, $2H_5$ and $1H_7$), 1.45 (ddd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 9.1 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_7), 1.37 (ddd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, H_9), 1.05 (s, 9H, H_{24}), 0.85 (s, 18H, H_{16} and H_{20}), 0.08 (s, 3H, H_{17} or H_{18} or H_{21} or H_{22}), 0.04 (s, 6H, H_{17} or H_{18} or H_{21} or H_{22}), 0.03 (s, 3H, H_{17} or H_{18} or H_{21} or H_{22}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 164.0 (s, C_{14}), 144.9 (d, C_{12}), 135.91 (d, $2C_{26}$), 135.88 (d, $2C_{26}$), 134.4 (d, C_2), 134.34 (s, C_{25}), 134.25 (s, C_{25}), 129.6 (d, $2C_{28}$), 127.6 (d, $2C_{27}$), 127.5 (d, $2C_{27}$), 121.7 (d, C_{13}), 117.3 (t, C_1), 74.2 (d, C_{10}), 70.6 (d, C_4), 66.6 (d, C_6), 65.0 (d, C_8), 46.0 (t, C_7), 44.8 (t, C_5), 42.4 (t, C_9), 41.7 (t, C_3), 30.1 (t, C_{11}), 27.1 (q, $3C_{24}$), 25.9 (q, $3C_{16}$ and $3C_{20}$), 19.4 (s, C_{23}), 18.0 (s, C_{15} or C_{19}), 17.9 (s, C_{15} or C_{19}), -4.2 (q, 2Si-$\underline{C}H_3$), -4.7 (q, 2Si-$\underline{C}H_3$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{42}H_{68}O_5Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 759.4267, found: 759.4272.

(3*S*,5*S*,7*S*)-5,7-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-8-((2*R*)-6-oxo-3,6-dihydro-*2H*-pyran-2-yl)octanal (II.63)



$C_{41}H_{66}O_6Si_3$

M = 739.22 g/mol

A solution of alkene **II.62** (92.0 mg, 0.125 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (6.1 mL) was cooled to –78 °C. Ozone was bubbled through the solution and the reaction was monitored by TLC to prevent the ozonolysis of the α,β-unsaturated ester double bond. After completion of the reaction, oxygen and then argon were bubbled through the solution. PPh_3 (50 mg, 0.19 mmol, 1.5 equiv) was then added and the solution was progressively warmed to rt overnight. The reaction mixture was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 93:7 to 9:1) to afford the aldehyde **II.63** (74 mg, 0.10 mmol, 80%) as a colorless viscous liquid.

[α] $_D^{20}$ − 3.6 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

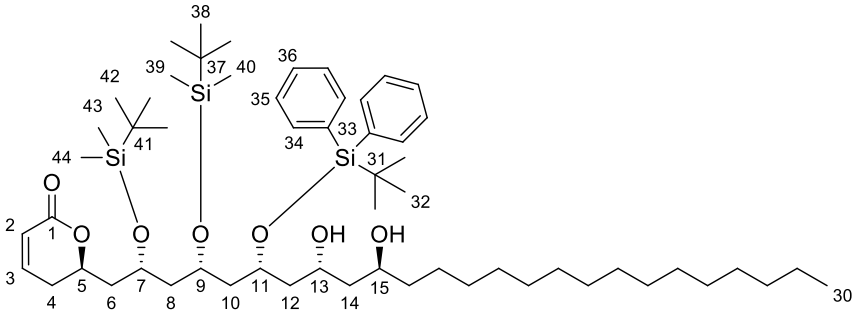
IR: *ν* 3072, 2954, 2930, 2894, 2857, 2712, 1726, 1590, 1472, 1463, 1428, 1388, 1362, 1253, 1110, 1063, 1024, 1005, 836, 824, 775, 704 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 9.67 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_1), 7.69-7.64 (m, 4H, H_{25}), 7.46-7.34 (m, 6H, $4H_{26}$ and $2H_{27}$), 6.86 (m, 1H, H_{11}), 6.01 (m, 1H, H_{12}), 4.50 (m, 1H, H_9), 4.37 ($quint_{app}$, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_3), 4.03 (m, 1H, H_7), 3.80 ($quint_{app}$, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_5), 2.55 (ddd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_2), 2.43 (ddd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_2), 2.28-2.20 (m, 2H, H_{10}), 1.87-1.74 (m, 3H, $2H_4$ and $1H_8$), 1.60 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_6), 1.48-1.34 (m, 2H, H_6 and H_8), 1.04 (s, 9H, H_{23}), 0.85 (s, 9H, H_{15} or H_{19}), 0.81 (s, 9H, H_{15} or H_{19}), 0.04 (s, 3H, H_{16} or H_{17} or H_{20} or H_{21}), 0.03 (s, 6H, H_{16} or H_{17} or H_{20} or H_{21}), -0.03 (s, 3H, H_{16} or H_{17} or H_{20} or H_{21}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 202.0 (d, C_1), 164.0 (s, C_{13}), 145.0 (d, C_{11}), 135.9 (d, $4C_{25}$), 133.7 (s, C_{24}), 133.5 (s, C_{24}), 130.0 (d, C_{27}), 129.9 (d, C_{27}), 127.8 (d, $2C_{26}$), 127.7 (d, $2C_{26}$), 121.6 (d, C_{12}), 74.3 (d, C_9), 66.9 (d, C_3), 66.3 (d, C_5), 64.9 (d, C_7), 50.3 (t, C_2), 45.8 (t, C_6), 45.3 (t, C_4), 42.4 (t, C_8), 30.1 (t, C_{10}), 27.0 (q, $3C_{23}$), 25.89 (q, $3C_{15}$ or $3C_{19}$), 25.85 (q, $3C_{15}$ or $3C_{19}$), 19.3 (s, C_{22}), 18.0 (s, C_{14} or C_{18}), 17.9 (s, C_{14} or C_{18}), -4.16 (q, 2Si-$\underline{C}H_3$), -4.24 (q, Si-$\underline{C}H_3$), -4.7 (q, Si-$\underline{C}H_3$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{41}H_{66}O_6Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 761.4059, found: 761.4065.

(*R*)-6-{(2*S*,4*S*,6*R*,8*R*,10*S*)-2,4-*bis*[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-6-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-8,10-dihydroxypentacosyl}-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (II.66)



$C_{58}H_{102}O_7Si_3$
M = 995.68 g/mol

To a solution of heptadecanone **II.58** (18.8 mg, 0.0739 mmol, 1.3 equiv) in freshly distilled pentane (0.5 mL), cooled to 0 °C, were added Et_3N (24 µL, 0.17 mmol, 3.0 equiv) and chlorodicyclohexylborane (0.15 mL, 1M in hexanes, 0.15 mmol, 2.6 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then cooled to –78 °C. A solution of aldehyde **II.63** (41 mg, 0.055 mmol, 1.0 equiv) in pentane (1 mL) was then added and the mixture was stirred at –78 °C and progressively warmed to –40 °C. After 4 h at –40 °C, the reaction was quenched by the addition of a mixture of MeOH/pH = 7 buffer/35% aqueous H_2O_2 = 1:1:1 (1.5 mL) and the solution was progressively warmed to rt overnight. A saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ was then added dropwise and the mixture was stirred for 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 9:1) to afford a fraction containing a mixture of the diastereomeric hydroxyketones **II.64** and **II.65**, accompanied with the inseparable residual aldehyde **II.63** and as a colorless liquid. This mixture was then dissolved in CH_3CN (1.6 mL) and glacial acetic acid (1.6 mL) was added. The solution was cooled to –20 °C and $Me_4NBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.305 mmol, 10 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at –20 °C for 7 h and then quenched by the dropwise addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL). After stirring for 1 h, the mixture was diluted with EtOAc, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (2 × 10 mL), then with brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1 to 8:2) to afford a mixture of the diastereomeric diols **II.66** and **II.67** (20

mg, 0.020 mmol, 37%) in a 75:25 ratio in favor of the desired *syn,anti* isomer **II.66** and as a colorless oil.

IR (mixture of diastereomers): *v* 3446, 2926, 2855, 1715, 1471, 1428, 1388, 1361, 1254, 1108, 1059, 1004, 908, 836, 824, 775, 734, 703 cm^{-1}.

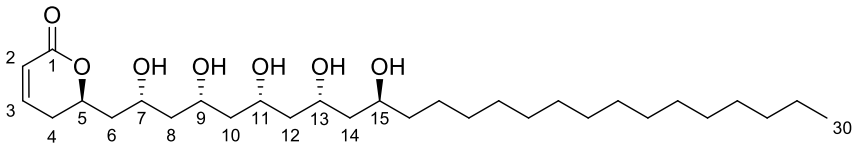
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *syn* major diastereomer): δ 7.73-7.66 (m, 4H, H_{34} or H_{35}), 7.44-7.34 (m, 6H, $4H_{34}$ or $4H_{35}$ and $2H_{36}$), 6.87 (ddd, J = 9.4 Hz, J = 5.4 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, H_3), 6.00 (br d, J = 9.9 Hz, 1H, H_2), 4.50 (m, 1H, H_5), 4.25 (m, 1H, H_{11}), 4.08-3.93 (m, 3H, H_7 and H_9 and H_{13}), 3.80 (m, 1H, H_{15}), 3.18 (br s, 1H, OH), 3.05 (br s, 1H, OH), 2.27-2.18 (m, 2H, H_4), 2.13 (m, 1H, H_6), 1.82-1.54 (m, 4H, H_8 and H_{10}), 1.53-1.20 (m, 33H, $1H_6$ and $2H_{12}$ and $2H_{14}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$ and $2H_{18}$ and $2H_{19}$ and $2H_{20}$ and $2H_{21}$ and $2H_{22}$ and $2H_{23}$ and $2H_{24}$ and $2H_{25}$ and $2H_{26}$ and $2H_{27}$ and $2H_{28}$ and $2H_{29}$), 1.03 (s, 9H, H_{32}), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H, H_{30}), 0.84 (s, 18H, H_{38} and H_{42}), 0.02 (s, 3H, H_{39} or H_{40} or H_{43} or H_{44}), 0.00 (s, 3H, H_{39} or H_{40} or H_{43} or H_{44}), -0.02 (s, 6H, H_{39} and/or H_{40} and/or H_{43} and/or H_{44}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *syn* major diastereomer): δ 164.8 (s, C_1), 145.7 (d, C_3), 135.8 (d, $4C_{34}$ or $4C_{35}$), 134.4 (s, C_{33}), 134.3 (s, C_{33}), 129.7 (d, $2C_{36}$), 127.7 (d, $4C_{34}$ or $4C_{35}$), 121.3 (d, C_2), 74.7 (d, C_5), 70.8 (d, C_{11}), 68.2 (d, C_{15}), 67.0 (d, C_7), 66.7 (d, C_{13}), 64.8 (d, C_9), 44.0 (t, 2C, C_8 and/or C_{10} and/or C_{12} and/or C_{14}), 43.9 (t, C_8 or C_{10} or C_{12} or C_{14}), 43.8 (t, C_8 or C_{10} or C_{12} or C_{14}), 42.7 (t, C_6), 37.6 (t, C_{16}), 31.9-22.7 (t, C_4 and C_{17} and C_{18} and C_{19} and C_{20} and C_{21} and C_{22} and C_{23} and C_{24} and C_{25} and C_{26} and C_{27} and C_{28} and C_{29}), 27.0 (q, $3C_{32}$), 25.9 (q, $3C_{38}$ or $3C_{42}$), 25.8 (q, $3C_{38}$ or $3C_{42}$), 19.4 (s, C_{31}), 17.91 (s, C_{37} or C_{41}), 17.87 (s, C_{37} or C_{41}), 14.2 (q, C_{30}), -4.2 to -4.8 (q, 4 Si-$\underline{C}H_3$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{58}H_{102}O_7Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 1017.6826, found: 1017.6811.

(+)-Cryptocaryol A

(*R*)-6-[(2*R*,4*R*,6*R*,8*R*,10*S*)-2,4,6,8,10-pentahydroxypentacosyl]-5,6-dihydro-*2H*-pyran-2-one



$C_{30}H_{56}O_7$
M = 528.76 g/mol

To a solution of diols **II.66** and **II.67** [dr (**II.66**/**II.67**) = 75:25, 19 mg, 0.019 mmol, 1 equiv] in dry MeCN (0.8 mL) stirred at rt was added HF (48% aqueous solution, 0.080 mL, 0.19 mmol,

100 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 2.5 h, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (1 mL) was added dropwise and the solution was stirred for 30 min. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by preparative TLC (CH_2Cl_2/MeOH = 9:1) to afford the pure (+)-cryptocaryol A (5 mg, 9.5 µmol, 50%) as a white amorphous solid. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[146,154,156]

[α]$_D^{20}$ + 15 (*c* 0.2, MeOH); **[α]$_D^{20}$$_{lit}$** + 14 (*c* 0.2, MeOH).[154]

IR: *v* 3401, 2917, 2850, 1721, 1596, 1456, 1410, 1265, 1136, 1097, 1018, 843, 809, 728 cm^{-1}.

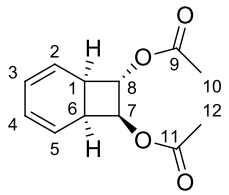
^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.05 (ddd, J = 9.8 Hz, J = 6.0 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H_3), 5.98 (br d, J = 9.8 Hz, 1H, H_2), 4.72 (m, 1H, H_5), 4.09 (m, 1H, H_7), 4.05-3.95 (m, 3H, H_9 and H_{11} and H_{13}), 3.81 (m, 1H, H_{15}), 2.50-2.32 (m, 2H, H_4), 1.95 (ddd, 1H, J = 14.4 Hz, J = 9.9 Hz, J = 2.4 Hz, H_6), 1.73-1.54 (m, 7H, 1H_6 and 2H_8 and 2H_{10} and 2H_{12}), 1.52 (t_{app}, 2H, J = 6.0 Hz, H_{14}), 1.47-1.41 (m, 2H, H_{16}), 1.35-1.28 (m, 26H, 2H_{17} and 2H_{18} and 2H_{19} and 2H_{20} and 2H_{21} and 2H_{22} and 2H_{23} and 2H_{24} and 2H_{25} and 2H_{26} and 2H_{27} and 2H_{28} and 2H_{29}), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_{30}), OH not visible.

^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 166.9 (s, C_1), 148.5 (d, C_3), 121.4 (d, C_2), 76.6 (d, C_5), 70.1 (d, C_9 or C_{11} or C_{13}), 69.9 (d, C_9 or C_{11} or C_{13}), 69.1 (d, C_{15}), 68.2 (d, C_9 or C_{11} or C_{13}), 66.5 (d, C_7), 46.0 (t, C_8 or C_{10} or C_{12} or C_{14}), 45.9 (t, C_8 or C_{10} or C_{12} or C_{14}), 45.7 (t, C_8 or C_{10} or C_{12} or C_{14}), 45.2 (t, C_8 or C_{10} or C_{12} or C_{14}), 43.8 (t, C_6), 39.2 (t, C_{16}), 33.1-23.5 (t, C_4 and C_{17} and C_{18} and C_{19} and C_{20} and C_{21} and C_{22} and C_{23} and C_{24} and C_{25} and C_{26} and C_{27} and C_{28} and C_{29}), 14.4 (q, C_{30}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{30}H_{56}O_7Na$ $[M + Na]^+$: 551.3918, found: 551.3913.

Synthetic Approach Toward Filipin III

(1*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-8-Acetoxybicyclo[4.2.0]octa-2,4-dien-7-yl acetate (III.2)



$C_{12}H_{14}O_4$
M = 222.24 g/mol

To a vigorously stirred suspension of $Hg(OAc)_2$ (15.3 g, 48.0 mmol, 1.0 equiv) in glacial acetic acid (40 mL) was added cyclooctatetraene **III.1** (5.0 g, 48.0 mmol, 1.0 equiv). The mixture was heated at 80 °C for 2 h, then cooled to rt and then filtered to remove the mercury formed. Cold H_2O (400 mL) was added to the filtrate and the mixture was stirred for 10 min until a solid appeared. The solid was filtered and then dried under *vaccum t*o give diacetate **III.2** (8.85 g, 40.0 mmol, 83%) as an orange solid. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[179]

Mp: 59 °C (lit.[179]: 60-61 °C).

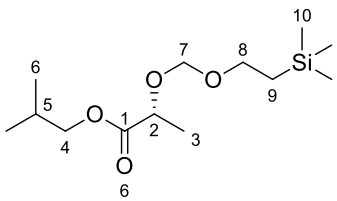
IR: *ν* 3038, 1954, 2927, 2911, 1732, 1428, 1368, 1244, 1216, 1117, 1103, 1050, 1014, 92, 902, 845, 810, 744 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) : *δ* 5.94 (m, 1H, H_4 or H_3), 5.88-5.76 (m, 2H, H_3 or H_4 and H_2 or H_5), 5.47 (br dd, 1H, *J* = 9.8 Hz, *J* = 3.6 Hz, H_2 or H_5), 5.34-5.26 (m, 2H, H_7 and H_8), 3.52 (m, 1H, H_1 or H_6), 2.67 (m, 1H, H_6 or H_1), 2.11 (s, 3H, H_{10} or H_{12}), 2.06 (s, 3H, H_{10} or H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 170.5 (s, C_9 or C_{11}), 170.0 (s, C_9 or C_{11}), 125.0 (d, C_3 or C_4), 124.1 (d, C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 123.1 (d, C_2 or C_3 or C_4 or C_5), 122.6 (d, C_2 or C_5), 78.7 (d, C_7 or C_8), 78.6 (d, C_7 or C_8), 34.3 (d, C_1 or C_6), 33.9 (d, C_1 or C_6), 20.9 (q, C_{10} or C_{12}), 20.7 (q, C_{10} or C_{12}).

MS (EI) *m/z*: 222 ($M^{+\bullet}$, 1), 144 (27), 138 (9), 120 (10), 103 (8), 102 [$(M\text{-}2AcOH)^{+\cdot}$, 100], 91 (29), 79 (5), 78 (8), 77 (7), 65 (5), 60 (28).

(*R*)-Isobutyl 2-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}propanoate (III.5)



$C_{13}H_{28}O_4Si$
M = 276.44 g/mol

To a solution of (*R*)-isobutyl lactate **III.4** (0.75 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) were added *i*Pr_2NEt (2.2 mL, 12.6 mmol, 2.5 equiv), *n*-Bu_4NI (990 mg, 2.5 mmol, 0.5 equiv) and SEMCl (1.3 mL, 7.3 mmol, 1.5 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 21 h and then quenched by addition of H_2O (25 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 95:5) to afford the ether **III.5** (1.42 g, 5.0 mmol, quant.).

$[\alpha]_D^{20}$ + 68.7 (*c* 0.55, $CHCl_3$).

IR: *v* 2956, 2894, 1752, 1470, 1379, 1249, 1191, 1162, 1120, 1081, 1057, 1019, 991, 935, 920, 858, 833, 757, 693 cm^{-1}.

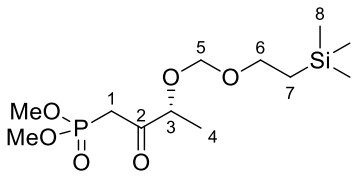
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.74 (br s, 2H, H_7), 4.27 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_2), 3.94 (dd_{systAB}, *J* = 10.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_4), 3.90 (dd_{systAB}, *J* = 10.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_4), 3.70-3.59 (m, 2H, H_8), 1.95 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_5), 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_3), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H_6), 0.94-0.89 (m, 2H, H_9), 0.01 (s, 9H, H_{10}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.3 (s, C_1), 94.2 (t, C_7), 71.3 (d, C_2), 71.1 (t, C_4), 65.8 (t, C_8), 27.9 (d, C_5), 19.2 (q, $2C_6$), 18.8 (q, C_3), 18.2 (t, C_9), -1.3 (q, $3C_{10}$).

MS (EI) *m/z*: 147 ($SEMO^+$, 32), 133 (6), 131 (SEM^+, 5), 119 (14), 118 (6), 117 (54), 115 (7), 103 (35), 101 (13), 89 (5), 75 (26), 74 (19), 73 (*i*-PrO^+,100), 58 (12), 57 (56), 56 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{13}H_{28}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 299.1649, found: 299.1649.

(*R*)-Dimethyl {2-oxo-3-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]butyl}phosphonate (III.6)



$C_{12}H_{27}O_6PSi$
M = 326.40 g/mol

To a solution of *n*-BuLi (5.1 mL, 2.4 M in hexanes, 12.3 mmol, 2.5 equiv) in dry THF (8 mL), cooled to –78 °C, was added dropwise (over a period of 20 min) a solution of dimethyl methylphosphonate (1.35 mL, 12.5 mmol, 2.6 equiv) in dry THF (4 mL). The solution was stirred at –78 °C for 30 min. A solution of protected isobutyl lactate **III.5** (1.36 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (9 mL) was added dropwise over a period of 20 min. The mixture was

stirred at –78 °C for 3 h, then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (25 mL) and warmed to rt. Et_2O was added (30 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 30 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 2:8) to afford the phosphonate **III.6** (1.53 g, 4.69 mmol, 96%).

[α]D ^{20} + 30.4 (*c* 0.56, $CHCl_3$).

IR: *v* 2954, 2895, 1722, 1449, 1377, 1249, 1188, 1105, 1022, 936, 920, 859, 833 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.75 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_5), 4.71 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_5), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_3), 3.79 (d, $J_{H,P}$ = 11.2 Hz, 3H, MeO), 3.78 (d, $J_{H,P}$ = 11.2 Hz, 3H, MeO), 3.68-3.55 (m, 2H, H_6), 3.30 (dd_{systAB}, $J_{H,P}$ = 21.2 Hz, J = 14.8 Hz, 1H, H_1), 3.25 (dd_{systAB}, $J_{H,P}$ = 20.8 Hz, J = 14.4 Hz, 1H, H_1), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_4), 0.91 (t, J = 8.4 Hz, 2H, H_7), 0.01 (s, 9H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 203.5 (s, $^2J_{C,P}$ = 6 Hz, C_2), 94.5 (t, C_5), 78.5 (d, C_3), 65.9 (t, C_6), 53.2 (q, $^2J_{C,P}$ = 10.3 Hz, MeO), 53.1 (q, $^2J_{C,P}$ = 10.2 Hz, MeO), 36.4 (t, $^1J_{C,P}$ = 132 Hz, C_1), 18.1 (t, C_7), 17.1 (q, C_4), -1.3 (q, $3C_8$)

MS (EI) *m/z*: 311 [$(M\text{-}Me)^+$, 1], 253 [$(M\text{-}TMS)^+$, 8], 209 (10), 197 (15), 196 (38), 180 (19), 179 (14), 166 (22), 151 (45), 147 ($SEMO^+$, 9), 143 (22), 127 (6), 124 (14), 119 (5), 117 (15), 109 (15), 103 (10), 101 (7), 99 (5), 94 (7), 89 (6), 79 (8), 75 (29), 74 (9), 73 (TMS^+, 100), 59 (12), 58 (9), 53 (6).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{12}H_{27}O_6PSiNa$ $[M + Na]^+$: 349.1207, found: 349.1205.

Synthesis of compounds III.8, III.9 and III.10

All the reactions involving polyenes were performed under the dark.

To a solution of diacetate **III.2** (445 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (18 mL) cooled to 0 °C was added $LiAlH_4$ (91 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 5 min, then at rt for 45 min, in the absence of light, and quenched by the addition of a solution of H_3PO_4 (1% in weight, 30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of NaOH (2 % in weight, 2 × 30 mL), then with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, and filtered. The filtrate was placed in an erlenmeyer and stirred overnight under air atmosphere, in the

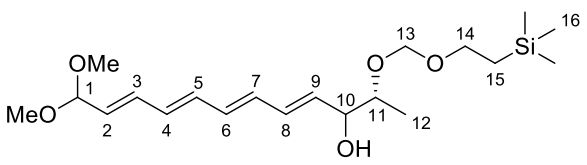
absence of light. The filtrate was finally concentrated to give dialdehyde **III.3** (129 mg, 0.95 mmol, 48%) which was not purified but directly engaged in the next step.

To a solution of NaH (45 mg, 60 % in oil, 1.13 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (4.5 mL) cooled to 0 °C was added a solution of phosphonate **III.6** (342 mg, 1.05 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (2.5 mL) dropwise over a period of 10 min. The mixture was stirred at 0 °C for 5 min, then warmed to rt and stirred for 1.5 h.

To a solution of the previously prepared dialdehyde **III.3** in dry THF (6 mL) cooled to 0 °C was added dropwise, and in the absence of light, the solution of phosphorus ylide over a period of 15 min. The mixture was stirred at 0 °C for 3 h, then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 mL) and warmed to rt. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vaccum* to give the polyunsaturated enone **III.7**, which was not purified but directly engaged in the next step.

To a solution of the unpurified enone **III.7** in dry MeOH (10 mL) was added $CeCl_3.7H_2O$ (1.4 g, 3.8 mmol, 4.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 30 min, and then $NaBH_4$ (40 mg, 1.05 mmol, 1.1 equiv) was added. After stirring at rt for 45 min, the reaction mixture was quenched by the addition of H_2O (10 mL) and the cerium salts were removed by filtration over Celite®. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vaccum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1 to 7:3) afforded the dimethylacetal **III.8** (16 mg, 42 µmol, 2.1% yield over the 3 steps), the aldehyde **III.9** (42 mg, 124 µmol, 6.2% estimated yield over the 3 steps) as a mixture with dimethylacetal and reduction products derived from **III.3,** and the alcohol **III.10** (32 mg, 94 µmol, 4.8% yield over the 3 steps), all accompanied with traces of unidentified compounds and as mixtures of diastereomers in a 8:2 ratio in favor of the *anti* diastereomer.

(8*R*,10*E*,12*E*,14*E*,16*E*)-18-Methoxy-2,2,8-trimethyl-5,7,19-trioxa-2-sila-eicosa-10,12,14,16-tetraen-9-ol (III.8)



$C_{20}H_{36}O_5Si$

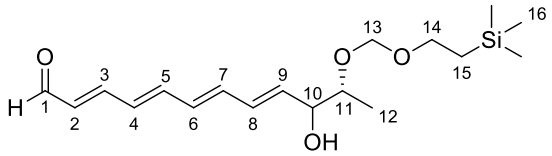
M = 384.58 g/mol

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *anti* major diastereomer): δ 6.42-6.38 (m, 2H, H_3 and H_8), 6.30-6.19 (m, 4H, H_4 and H_5 and H_6 and H_7), 5.67 (dd, J = 14.8 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, H_9), 6.52 (dd, J = 15.2 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, H_2), 4.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_1), 4.74 (br s, 2H, H_{13}), 3.97 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H_{10}), 3.72-3.52 (m, 3H, $1H_{11}$ and $2H_{14}$), 3.30 (s, 6H, OMe), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_{12}), 0.93 (t_{app}, J = 8.2 Hz, 2H, H_{15}), -0.00 (s, 9H, H_{16}), OH not visble.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *anti* major diastereomer): δ 134.4, 133.8, 133.2, 133.0, 132.7, 132.5, 131.9 (d, C_3 and C_4 and C_5 and C_6 and C_7 and C_8 and C_9), 129.3 (d, C_2), 102.4 (d, C_1), 94.5 (t, C_{13}), 78.9 (d, C_{11}), 76.1 (d, C_{10}), 65.8 (t, C_{14}), 52.7 (q, 2MeO), 18.2 (t, C_{15}), 17.4 (q, C_{12}), -1.4 (q, $3C_{16}$).

MS (EI, *anti* major diastereomer) *m/z*: 352 [(M-MeOH)$^+$, 1], 178 (6), 131 (SEM$^+$, 5), 129 (7), 117 (26), 115 (6), 110 (6), 105 (6), 103 (11), 101 (8), 97 (6), 91 (11), 79 (5), 77 (7), 75 (43), 74 (9), 73 (TMS$^+$, 100), 71 (10), 59 (6), 55 (5).

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,11*R*)-10-Hydroxy-11-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}dodeca-2,4,6,8-tetraenal (III.9)

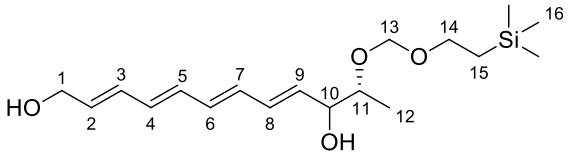


$C_{18}H_{30}O_4Si$
M = 338.51 g/mol

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *anti* major diastereomer): δ 9.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_1), 7.12 (dd, J = 15.2 Hz, J = 11.2 Hz, 1H, H_3), 6.67 (dd, J = 14.9 Hz, J = 11.0 Hz, 1H, H_5), 6.47-6.21 (m, 4H, H_4 and H_6 and H_7 and H_8), 6.14 (dd, J = 15.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, H_2), 5.95 (m, 1H, H_9), 4.74 (br s, 2H, H_{13}), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H_{10}), 3.72-3.52 (m, 3H, $1H_{11}$ and $2H_{14}$), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_{12}), 0.96-0.91 (m, 2H, H_{15}), -0.00 (s, 9H, H_{16}), OH not visible.

MS (EI, mixture of diastereomers) *m/z*: 236 [(M-CH_2CH_2TMS)$^+$, 3], 207 [(M-SEM)$^+$, 1], 174 (10), 147 (SEMO$^+$, 4), 131 (SEM$^+$, 6), 130 (6), 129 (5), 128 (5), 118 (5), 117 (25), 115 (10), 105 (11), 103 (14), 101 (8), 95 (5), 94 (5), 92 (6), 91 (23), 82 (6), 81 (9), 80 (5), 79 (10), 78 (6), 77 (15), 76 (7), 75 (100), 74 (7), 73 (TMS$^+$, 85), 67 (8), 66 (6), 65 (5), 63 (5), 61 (5), 59 (8), 58 (5), 55 (8), 53 (8).

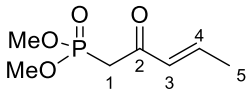
(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,11*R*)-11-{[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}dodeca-2,4,6,8-tetraene-1,10-diol (III.10)



$C_{18}H_{32}O_4Si$
M = 340.53 g/mol

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *anti* major diastereomer): δ 6.48-6.15 (m, 6H, H_3 and H_4 and H_5 and H_6 and H_7 and H_8), 5.84 (dt, J = 14.4 Hz, J = 5.8 Hz, 1H, H_2), 5.65 (dd, J = 15.0 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, H_9), 4.74 (br s, 2H, H_{13}), 4.19 (br d, J = 5.5 Hz, 2H, H_1), 3.97 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H_{10}), 3.72-3.52 (m, 3H, $1H_{11}$ and $2H_{14}$), 3.33 (br d, J = 2.5 Hz, 1H, OH), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H_{12}), 0.94 (dd, J = 9.1 Hz, J = 8.1 Hz, 2H, H_{15}), 0.00 (s, 9H, H_{16}), one OH not visible. **MS** (EI, mixture of diastereomers) *m/z*: 131 (SEM^+, 32), 117 (31), 103 (24), 101 (9), 87 (8), 75 (21), 74 (9), 73 (TMS^+, 100), 59 (15), 58 (12), 57 (12).

(*E*)-Dimethyl (2-oxopent-3-en-1-yl)phosphonate (III.11)



$C_7H_{13}O_4P$
M = 192.06 g/mol

To a solution of *n*-BuLi (17.7 mL, 2.5 M in hexanes, 44 mmol, 2.2 equiv) in dry THF (80 mL), cooled to –78 °C, was added dropwise over a period of 45 min dimethyl methylphosphonate **III.14** (4.4 mL, 40 mmol, 2.0 equiv). Freshly distilled methylcrotonate **III.15** (2.1 mL, 20 mmol, 1.0 equiv) was then added dropwise. The mixture was warmed to rt, stirred for 16 h, then quenched by the addition of an aqueous solution of HCl (10% in weight, 30 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 60 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 50:1) to afford the phosphonate **III.11** (73% purity, ≈ 2.4 g, 12.5 mmol, 62%) as a yellow oil. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[185]

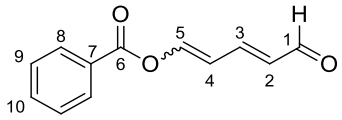
IR: *v* 2956, 1735, 1692, 1665, 1627, 1443, 1252, 1184, 1020, 970, 801 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.97 (dq, J = 15.7 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, H_4), 6.26 (dq, J = 15.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H_3), 3.78 (d, $J_{H,P}$ = 11.3 Hz, 6H, MeO), 3.21 (d, $J_{H,P}$ = 22.7 Hz, 2H, H_1), 1.95 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.6 Hz, 3H, H_5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 190.9 (s, $^{2}J_{C,P}$ = 6.1 Hz, C_2), 146.0 (d, C_4), 131.5 (d, $^{3}J_{C,P}$ = 1.4 Hz, C_3), 53.1 (q, $^{2}J_{C,P}$ = 6.8 Hz, 2 MeO), 38.9 (t, $^{1}J_{C,P}$ = 129.4 Hz, C_1), 18.5 (q, C_5).

MS (EI) *m/z*: 192 ($M^{+\cdot}$, 19), 177 [$(M\text{-}Me)^{+}$, 1], 164 (3), 151 (15), 124 (46), 109 (22), 94 (50), 79 (24), 69 (100).

(1*E*,3*E*)-5-oxopenta-1,3-dien-1-yl benzoate (III.12)



$C_{12}H_{10}O_3$
M = 202.21 g/mol

To a solution of potassium salt of glutaconaldehyde **III.21** (860 mg, 6.3 mmol, 1.0 equiv) in pyridine (5 mL) was added benzoyl chloride (1.1 mL, 9.5 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 1 h 20 and then put in cold H_2O (100 mL). The resulting precipitate was filtered and then dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford the aldehyde **III.12** (720 mg, 3.6 mmol, 57%) as a mixture of diastereomers (*E*,*E*/*E*,*Z* = 9:1) and as a brown solid. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[190]

Mp: 104 °C (lit.[190]: 118 °C).

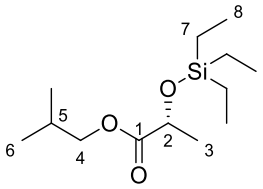
IR: ν 3076, 2812, 2741, 1785, 1733, 1684, 1642, 1599, 1453, 1244, 1212, 1173, 1126, 1039, 1011, 995, 980, 700 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_1), 8.19-8.11 (m, 2H, H_8 or H_9), 8.07 (d, J = 12.3 Hz, 1H, H_5), 7.67 (m, 1H, H_{10}), 7.56-7.49 (m, 2H, H_8 or H_9), 7.20 (dd, J = 15.3 Hz, J = 11.6 Hz, 1H, H_3), 6.47 (dd, J = 12.3 Hz, J = 11.6 Hz, 1H, H_4), 6.26 (br dd, J = 15.3 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, H_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 193.1 (d, C_1), 162.7 (s, C_6), 148.1 (d, C_3), 145.7 (d, C_5), 134.6 (d, C_2), 130.3 (d, $2C_8$ or $2C_9$), 129.3 (d, $3CH_{Ar}$, $2C_8$ or $2C_9$ and C_{10}), 127.8 (s, C_7), 113.8 (d, C_4).

MS (EI) *m/z*: 202 ($M^{+\cdot}$, 1), 157 (1), 128 (1), 122 (1), 105 (100), 77 (50), 68 (1), 51 (16).

(*R*)-Isobutyl 2-(triethylsilyloxy)propanoate (III.16)



$C_{13}H_{28}O_3Si$
M = 260.18 g/mol

To a solution of (*R*)-isobutyl lactate **III.4** (7.1 g, 48.6 mmol, 1.0 equiv) in DMF (50 mL) were added imidazole (3.9 g, 57.3 mmol, 1.2 equiv) and TESCl (8.5 mL, 50 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 4.5 h and then quenched by addition of H_2O (20 mL). Et_2O (50 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (4 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 × 10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 95:5) to afford the silyl ether **III.16** (12.62 g, 48.5 mmol, quant.) as a colorless oil. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[186]

$[\alpha]_D^{20}$ + 25.3 (*c* 0.04, $CHCl_3$).

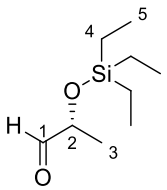
IR: *v* 2956, 2877, 1756, 1459, 1141, 1002, 728 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.32 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_2), 3.92 (dd_{systAB}, *J* = 10.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_4), 3.87 (dd_{systAB}, *J* = 10.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_4), 1.95 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_5), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_3), 0.98-0.90 (m, 15H, H_6 and H_8), 0.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ 174.2 (s, C_1), 70.8 (t, C_4), 68.1 (d, C_2), 27.8 (d, C_5), 21.6 (q, C_3), 19.0 (q, $2C_6$), 6.7 (q, $3C_8$), 4.6 (t, $3C_7$).

MS (EI) *m/z*: 231 [(M-Et)$^+$, 3], 203 [(M-*i*Bu)$^+$, 11], 176 (14), 175 (100), 159 (40), 147 (22), 131 (TESO$^+$, 21), 119 (28), 115 (TES$^+$, 25), 103 (62), 87 (25), 75 (27), 59 (22), 58 (11), 57 (*i*Bu$^+$, 27).

(*R*)-2-(Triethylsilyloxy)propanal (III.17)

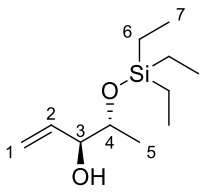


$C_9H_{20}O_2Si$
M = 188.34 g/mol

To a solution of ester **III.16** (2.6 g, 10 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (40 mL), cooled to –78 °C, was added dropwise a solution of DIBAL-H (15 mL, 1M in hexanes, 15 mmol, 1.5 equiv) over a period of 20 min. The mixture was stirred for 3 h at –78 °C, then quenched by the addition of H_2O (20 mL), and warmed to rt. The gel formed was dissolved by the addition of an aqueous solution of HCl (10% in weight). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 95:5) to afford the aldehyde **III.17** (1.74 g, 9.2 mmol, 92%) as a colorless oil. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[186,251]

$[\alpha]_D^{20}$ + 10 (*c* 1.56, $CHCl_3$); for *ent*-**III.20** **$[\alpha]_D^{20}{}_{lit}$** − 11.5 (*c* 1.55 , $CHCl_3$).[251]
IR: *v* 2956, 2878, 1739, 1459, 1375, 1239, 1135, 1096, 1006, 727 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_1), 4.08 (qd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_2), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_3), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H_5), 0.64 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H_4).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 204.3 (d, C_1), 73.5 (d, C_2), 18.6 (q, C_3), 6.7 (q, $3C_5$), 4.7 (t, $3C_4$).
MS (EI) *m/z*: 159 [$(M\text{-}CHO)^+$, 98], 131 (100), 115 (49), 103 (29), 87 (75), 75 (25), 59 (41).

(3*S*,4*R*)-4-(Triethylsilyloxy)pent-1-en-3-ol (III.18a)



$C_{11}H_{24}O_2Si$
M = 216.39 g/mol

To a solution of vinylmagnesium bromide (10.8 mL, 1M in THF, 10.8 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (15 mL), cooled to –60 °C, was cannulated a solution of aldehyde **III.17** (1.7 g, 9.0 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (10 mL). The mixture was stirred at –60 °C for 30 min, and then warmed to rt and stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL) and H_2O (20 mL). Et_2O (30 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 50 mL). The combined

[251] Cainelli, G.; Panunzio, M.; Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1685–1698.

organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2) to afford the alcohols **III.18a** and **III.18b** as a mixture of diastereomers in a 80:20 ratio (1.84 g, 8.5 mmol, 94%) and as a colorless oil. Separation of the two diastereomers by flash column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) finally afforded pure **III.18a**.

[α]D 20 – 21.7 (*c* 1.02, $CHCl_3$).

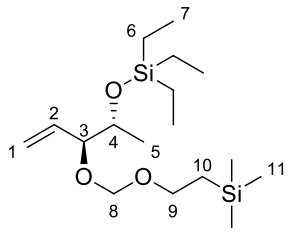
IR: *v* 3462, 3080, 2956, 2912, 2878, 1459, 1416, 1379, 1239, 1130, 1093, 1005, 972, 924, 782, 744, 728 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.82 (ddd, J = 17.3 Hz, J = 10.5 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, H_2), 5.30 (dt_{app}, J = 17.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H_1), 5.19 (dt_{app}, J = 10.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H_1), 4.05 (br s, 1H, H_3), 3.86 (m, 1H, H_4), 2.35 (br s, 1H, OH), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H_5), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9H, H_7), 0.62 (q, J = 7.9 Hz, 6H, H_6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136.5 (d, C_2), 116.5 (t, C_1), 77.0 (d, C_3), 71.1 (d, C_4), 17.5 (q, C_5), 6.8 (q, $3C_7$), 4.9 (t, $3C_6$).

MS (EI) *m/z*: 198 [$(M-H_2O)^{+\cdot}$, 1], 187 [$(M-Et)^+$, 32], 159 (30), 131 (26), 115 (51), 103 (100), 87 (54), 75 (77), 59 (24).

(3*S*,4*R*)-4-(Triethylsilyloxy)-3-[(triméthylsilylethoxy)methyloxy]pent-1-ene (III.19a)



$C_{17}H_{38}O_3Si_2$
M = 346.65 g/mol

To a solution of alcohol **III.18a** (418 mg, 1.93 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (8 mL) were added *i*Pr_2NEt (0.80 mL, 4.84 mmol, 2.5 equiv), *n*-Bu_4NI (357 mg, 0.97 mmol, 0.5 equiv) and SEMCl (0.51 mL, 2.88 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 16 h and then quenched by the addition of H_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash

column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 99:1) to afford the ether **III.19a** (669 mg, 1.93 mmol, quant.) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 51.4 (*c* 1.04, $CHCl_3$).

IR: *v* 3079, 2955, 2878, 1684, 1459, 1416, 1377, 1249, 1175, 1139, 1107, 1031, 1010, 925, 860, 836, 758 cm^{-1}.

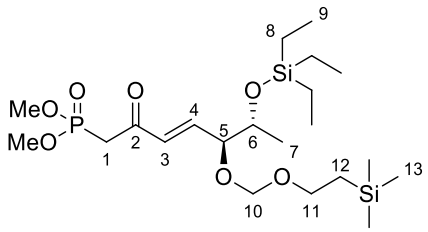
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.73 (ddd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 11.1 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_2), 5.26-5.19 (m, 2H, H_1), 4.69 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_8), 4.64 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_8), 3.89-3.75 (m, 2H, H_3 and H_4), 3.72-3.48 (m, 2H, H_9), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_5), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H_7), 0.98-0.88 (m, 2H, H_{10}), 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H_6), 0.01 (s, 9H, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.8 (d, C_2), 118.7 (t, C_1), 92.4 (t, C_8), 81.7 (d, C_3), 70.7 (d, C_4), 65.2 (t, C_9), 20.0 (q, C_5), 18.2 (t, C_{10}), 7.0 (q, $3C_7$), 5.1 (t, $3C_6$), -1.3 (q, $3C_{11}$).

MS (EI) *m/z*: 309 (1), 287 (1), 273 [$(M\text{-}TMS)^+$, 1], 259 (10), 215 (8), 199 (20), 175 (10), 159 (67), 147 (10), 131 (40), 115 (63), 103 (32), 87 (35), 73 (100), 59 (17).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{17}H_{38}O_3Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 369.2252, found: 369.2251.

Dimethyl {(5*S*,6*R*,*E*)-2-oxo-6-(triethylsilyloxy)-5-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]hept-3-en-1-yl}phosphonate (III.20)



$C_{21}H_{45}O_7PSi_2$
M = 496.72 g/mol

To a solution of alkene **III.19** (96:4 mixture of diastereomers in favor of the *anti* isomer, 396 mg, 1.14 mmol, 1.2 equiv) in dry CH_2Cl_2 (8 mL) were added the phosphonate **III.11** (73% purity, 250 mg, 0.95 mmol, 1.0 equiv) and 2nd generation Hoveyda-Grubbs catalyst **HG-II** (120 mg, 0.19 mmol, 0.2 equiv). The mixture was heated at reflux for 24 h and then cooled to rt and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 40:60) to afford the phosphonate **III.20** (273 mg, 0.55 mmol, 58%) as a mixture of diastereomers in a 96:4 ratio in favor of the *anti* diastereomer and as a brown oil.

IR: *v* 2955, 2878, 1697, 1672, 1632, 1460, 1414, 1377, 1249, 1104, 1029, 859, 835, 732 cm^{-1}.

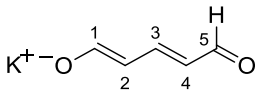
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, *anti* major diastereomer): δ 6.82 (dd, J = 16.0 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, H_4), 6.35 (dd, J = 16.0 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H_3), 4.69 (d_{systAB}, J = 6.9 Hz, 1H, H_{10}), 4.63 (d_{systAB}, J = 6.9 Hz, 1H, H_{10}), 4.09 (ddd, J = 6.1 Hz, J = 4.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H_5), 3.87 (qd, J = 6.3 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, H_6), 3.77 (d, $J_{H,P}$ = 11.3 Hz, 3H, MeO), 3.77 (d, $J_{H,P}$ = 11.3 Hz, 3H, MeO), 3.68 (m, 1H, H_{11}), 3.55 (m, 1H, H_{11}), 3.23 (d, $J_{H,P}$ = 22.6 Hz, 2H, H_1), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H_7), 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 9H, H_9), 0.97-0.87 (m, 2H, H_{12}), 0.57 (q, J = 7.8 Hz, 6H, H_8), -0.01 (s, 9H, H_{13}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, *anti* major diastereomer): δ 190.8 (s, $^{2}J_{C,P}$ = 7 Hz, C_2), 146.6 (d, C_4), 131.0 (d, C_3), 93.3 (t, C_{10}), 79.8 (d, C_5), 70.7 (d, C_6), 65.6 (t, C_{11}), 53.2 (q, $^{2}J_{C,P}$ = 6 Hz, 2 MeO), 39.1 (t, $^{1}J_{C,P}$ = 129 Hz, C_1), 20.1 (q, C_7), 18.1 (t, C_{12}), 6.9 (q, $3C_9$), 5.0 (t, $3C_8$), -1.3 (q, $3C_{13}$).

MS (EI) *m/z*: 495 [$(M-H)^+$, 1], 481 [$(M-Me)^+$, 1], 467 [$(M-Et)^+$, 7], 409 (20), 365 (10), 321 (34), 280 (19), 251 (15), 217 (27), 196 (15), 190 (73), 171 (9), 159 (13), 151 (8), 131 (32), 115 (57), 108 (25), 103 (18), 87 (51), 73 (100), 59 (26).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{21}H_{45}O_7PSi_2Na$ $[M + Na]^+$: 519.2334, found: 519.2321.

Potassium (1*E*,3*E*)-5-oxopenta-1,3-dien-1-olate (III.21)



$C_5H_5KO_2$

M = 136.19 g/mol

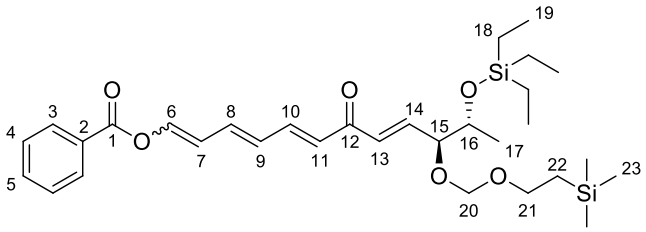
To a solution of KOH (7.2 g, 128.6 mmol, 4.1 equiv) in de-ionized H_2O (17 mL) mechanically stirred and cooled to –20 °C was added pyridinium sulfonate **III.13** (5.0 g, 31.4 mmol, 1.0 equiv). The mixture was stirred at –20 °C for 1 h and then progressively warmed to rt over 4 h. The mixture was heated at 40 °C for 30 min and then cooled to 5 °C. The precipitate was filtered using a Büchner, washed with acetone and then dried under *vacuum* at 60 °C overnight. The resulting solid was suspended in anhydrous MeOH (40 mL) and heated at reflux for 30 min. Activated charcoal was added (120 mg) and after stirring for 10 min, the mixture was filtered while hot. The filtrate was concentrated under *vacuum*, the resulting solid was washed with acetone and dried under *vacuum* at 60 °C overnight to afford the potassium salt of glutaconaldehyde **III.21** (880 mg, 6.5 mmol, 21%) as a yellow/orange solid. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[189]

IR: ν 2789, 1596, 1516, 1371, 1263, 1185, 1172, 1021, 959, 859, 848 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (DMSO-D_6, 400 MHz): δ 8.66 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H_1 and H_5), 7.04 (t, J = 13.0 Hz, 1H, H_3), 5.11 (dd, J = 13.0, 9.2 Hz, 2H, H_2 and H_4).

RMN ^{13}C (DMSO-D_6, 100 MHz): δ 184.5 (d, C_1 and C_5), 159.9 (d, C_3), 106.3 (d, C_2 and C_4).

(3*E*,5*E*,8*E*,10*S*,11*R*)-7-Oxo-11-(triethylsilyloxy)-10-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]dodeca-1,3,5,8-tetraen-1-yl benzoate (III.22)



$C_{31}H_{48}O_6Si_2$
M = 572.88 g/mol

To a solution of NaH (60% in oil, 4.4 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (0.5 mL) cooled to 0 °C was added a solution of phosphonate **III.20** (96:4 mixture of diastereomers in favor of the *anti* isomer, 60 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (0.5 mL) dropwise over a period of 10 min. The mixture was stirred at 0 °C for 45 min.

To a solution of aldehyde **III.12** (*E*/*Z* = 90:10, 20.2 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) cooled to 0 °C was added dropwise, and in the absence of light, the solution of phosphorus ylide over a period of 20 min. The mixture was progressively warmed to rt, stirred for 20 h in the absence of light and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (3 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by preparative TLC (petroleum ether/EtOAc = 85:15) to afford the polyenone **III.22** as a mixture of diastereomers (*E*/*Z* = 70:30, *anti*/*syn* = 96:4, 19 mg, 0.033 mmol, 33%) and as a yellow oil.

IR: ν 2954, 2877, 1737, 1662, 1627, 1574, 1453, 1414, 1377, 1245, 1177, 1106, 1068, 1019, 1001, 937, 858, 834, 774, 742, 707 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): δ 8.13-8.09 (m, 2H, H_3), 7.84 (d, J = 12.2 Hz, 1H, H_6), 7.64 (m, 1H, H_5), 7.56-7.46 (m, 2H, H_4), 7.34 (dd, J = 15.2 Hz, J = 11.1 Hz, 1H, H_{10}), 6.82 (dd, J = 15.8 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, H_{14}), 6.67 (dd, J = 14.9 Hz, J = 11.5 Hz, 1H, H_8), 6.54 (dd, J = 15.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H_{13}), 6.48-6.31 (m, 3H, H_7 and H_9 and H_{11}), 4.72 (d_{systAB}, J = 6.9 Hz, 1H, H_{20}), 4.69 (d_{systAB}, J = 6.9 Hz, 1H, H_{20}), 4.10 (m, 1H, H_{15}), 3.87

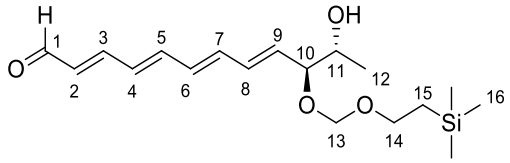
(m, 1H, H_{16}), 3.70 (m, 1H, H_{21}), 3.58 (m, 1H, H_{21}), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H_{17}), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 9H, H_{19}), 0.98-0.89 (m, 2H, H_{22}), 0.58 (q, J = 7.7 Hz, 6H, H_{18}), 0.01 (s, 9H, H_{23}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 188.8 (s, C_{12}), 163.1 (s, C_1), 144.0 (d, C_{14}), 143.2 (d, C_{10}), 142.2 (d, C_6), 137.0 (d, C_8), 134.1 (d, C_5), 130.8 (d, C_9 or C_{11}), 130.4 (d, C_{13}), 130.2 (d, $2C_3$), 128.8 (d, $2C_4$), 128.5 (s, C_2), 127.9 (d, C_9 or C_{11}), 115.7 (d, C_7), 93.4 (t, C_{20}), 80.3 (d, C_{15}), 70.8 (d, C_{16}), 65.5 (t, C_{21}), 20.1 (q, C_{17}), 18.1 (t, C_{22}), 6.9 (q, $3C_{19}$), 5.0 (t, $3C_{18}$), -1.3 (q, $3C_{23}$).

MS (EI) *m/z*: 349 (5), 348 (15), 245 (5), 235 (6), 234 (30), 206 (6), 205 (34), 175 (7), 159 (20), 147 ($SEMO^+$, 9), 131 (SEM^+, 37), 129 (8), 119 (6), 117 (5), 116 (9), 115 (TES^+, 59), 105 (14), 103 (21), 101 (11), 87 (39), 77 (6), 75 (19), 74 (9), 73 (TMS^+, 100), 59 (19), 58 (5).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{31}H_{48}O_6Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 595.2882, found: 595.2875.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*S*,11*R*)-11-Hydroxy-10-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}dodeca-2,4,6,8-tetraenal (III.25)



$C_{18}H_{30}O_4Si$
M = 338.51 g/mol

To a solution of polyenone **III.22**, used as a mixture of diastereomers (28 mg, 49 µmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (2.5 mL), cooled to 0 °C, was added $NaBH_4$ (2 mg, 53 µmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred in the absence of light at 0 °C for 1 h and then quenched by the addition of H_2O (2 mL). Et_2O was added (5 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford the alcohol **III.23** which was not purified but directly engaged in the next step.

To a solution of unpurified alcohol **III.23** in dry CH_2Cl_2 (2.5 mL) cooled to 0 °C were added Et_3N (0.07 mL, 0.5 mmol, 10 equiv) and MsCl (15 µL, 0.19 mmol, 4 equiv) dropwise. The mixture was stirred in the absence of light at 0 °C for 30 min and then MeOH (2.5 mL) and MeONa (26.3 mg, 0.49 mmol, 10 equiv) were added. The mixture was progressively warmed to rt, stirred for 3 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL). Et_2O was added (5 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$,

filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 8:2 to 7:3) afforded the aldehyde **III.25** (8 mg, 24 µmol, 49%) as a single diastereomer and as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 67.1 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

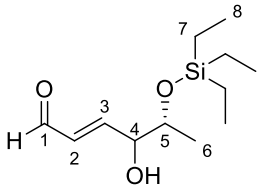
IR: *v* 3457, 3029, 2952, 2926, 2853, 1736, 1675, 1592, 1462, 1365, 1341, 1289, 1249, 1162, 1137, 1109, 1056, 1019, 958, 937, 920, 860, 836, 760 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_1), 7.14 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_3), 6.70 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_5), 6.52-6.43 (m, 2H, H_4 and H_7), 6.41-6.31 (m, 2H, H_6 and H_8), 6.17 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_2), 5.81 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_9), 4.70 (s, 2H, H_{13}), 4.10 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, H_{10}), 3.90 (m, 1H, H_{11}), 3.75 (m, 1H, H_{14}), 3.54 (m, 1H, H_{14}), 2.46 (br d, *J* = 4.1 Hz, 1H, OH), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{12}), 0.97-0.91 (m, 2H, H_{15}), 0.02 (s, 9H, H_{16}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 193.6 (d, C_1), 151,7 (d, C_3), 142.3 (d, C_5), 137.4 (d, C_4 or C_7), 134.2 (d, C_6 or C_8), 132.9 (d, C_9), 132.3 (d, C_6 or C_8), 131.5 (d, C_2), 130.6 (d, C_4 or C_7), 93.0 (t, C_{13}), 81.4 (d, C_{10}), 69.7 (d, C_{11}), 65.7 (t, C_{14}), 18.2 (q, C_{12}), 18.1 (t, C_{15}), -1.3 (q, $3C_{16}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{18}H_{30}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 361.1806, found: 361.1805.

(5*R*,*E*)-4-Hydroxy-5-(triethylsilyloxy)hex-2-enal (III.26)



(*anti*/*syn* = 80:20)

$C_{12}H_{24}O_3Si$

M = 244.40 g/mol

To a solution of allylic alcohol **III.18** used as a mixture of diastereomers (*anti*/*syn* = 80:20, 866 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (40 mL) were added acrolein (1.34 mL, 20.0 mmol, 5 equiv) and 2nd generation Hoveyda-Grubbs catalyst **HG-II** (125 mg, 0.20 mmol, 0.05 equiv). The mixture was heated at reflux for 4 h and then cooled to rt and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the aldehyde **III.26** (855 mg, 3.50 mmol, 87%) as a mixture of diastereomers in a 80:20 ratio in favor of the *anti* diastereomer and as a yellow oil.

IR (mixture of diastereomers): *v* 3442, 2956, 2912, 2877, 2733, 1687, 1459, 1414, 1378, 1286, 1239, 1089, 1004, 979, 947, 889, 812, 777, 725 cm^{-1}.

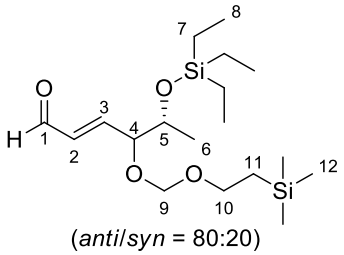
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, *anti* major diastereomer): δ 9.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_1), 6.78 (dd, J = 15.7 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, H_3), 6.35 (ddd, J = 15.7 Hz, J = 7.9 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, H_2), 4.32 (m, 1H, H_4), 3.96 (qd, J = 6.3 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, H_5), 2.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H, OH), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H_6), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 9H, H_8), 0.61 (q, J = 8.0 Hz, 6H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, *anti* major diastereomer): δ 193.5 (d, C_1), 154.8 (d, C_3), 132.33 (d, C_2), 75.1 (d, C_4), 70.6 (d, C_5), 18.2 (q, C_6), 6.9 (q, $3C_8$), 4.9 (t, $3C_7$).

MS (EI) *m/z*: 227 [$(M\text{-}HO)^+$, 1], 215 [$(M\text{-}Et)^+$, 6], 200 (6), 197 (8), 173 (9), 171 (5), 160 (5), 159 (36), 157 (16), 145 (10), 143 (13), 131 ($TESO^+$, 36), 117 (6), 116 (10), 115 (TES^+, 84), 113 (6), 105 (5), 104 (9), 103 (97), 101 (5), 95 (17), 91 (5), 88 (8), 87 (79), 76 (7), 75 (100), 73 (8), 63 (6), 61 (5), 59 (38), 58 (13), 57 (12), 55 (6).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{12}H_{24}O_3SiNa$ $[M + Na]^+$: 267.1387, found: 267.1390.

(5*R*,*E*)-5-(Triethylsilyloxy)-4-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}hex-2-enal (III.27)



(*anti*/*syn* = 80:20)

$C_{18}H_{38}O_4Si_2$

M = 374.66 g/mol

To a solution of allylic alcohol **III.26** used as a mixture of diastereomers (*anti*/*syn* = 80:20, 845 mg, 3.46 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (14 mL) were added *i*Pr_2NEt (1.43 mL, 8.65 mmol, 2.5 equiv), *n*-Bu_4NI (640 mg, 1.73 mmol, 0.5 equiv) and SEMCl (0.92 mL, 5.19 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 48 h and then quenched by the addition of H_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 90:10) to afford the ether **III.27** (1.06 g, 2.83 mmol, 82%) as a mixture of diastereomers in a 80:20 ratio in favor of the *anti* diastereomer and as a colorless oil.

IR (mixture of diastereomers): *v* 2954, 2878, 1697, 1459, 1414, 1377, 1248, 1192, 1109, 1084, 1028, 981, 936, 859, 834, 771, 741, 726 cm^{-1}.

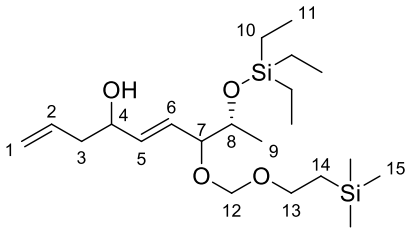
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, *anti* major diastereomer): δ 9.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_1), 6.82 (dd, J = 15.9 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, H_3), 6.27 (dd, J = 15.9 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, H_2), 4.71 (d_{systAB}, J = 7.0 Hz, 1H, H_9), 4.65 (d_{systAB}, J = 7.0 Hz, 1H, H_9), 4.15 (t_{app}, J = 5.6 Hz, 1H, H_4), 3.89 ($quint_{app}$, J = 5.8 Hz, 1H, H_5), 3.67 (m, 1H, H_{10}), 3.57 (m, 1H, H_{10}), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H_6), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 9H, H_8), 0.98-0.87 (m, 2H, H_{11}), 0.58 (q, J = 8.0 Hz, 6H, H_7), 0.01 (s, 9H, H_{12}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, *anti* major diastereomer): δ 193.5 (d, C_1), 155.0 (d, C_3), 133.6 (d, C_2), 93.6 (t, C_9), 80.0 (d, C_4), 70.8 (d, C_5), 65.7 (t, C_{10}), 20.5 (q, C_6), 18.1 (t, C_{11}), 6.9 (q, $3C_8$), 5.0 (t, $3C_7$), -1.3 (q, $3C_{12}$).

MS (EI) *m/z*: 301 [$(M\text{-}TMS)^+$, 1], 273 (5), 272 (20), 227 [$(M\text{-}OSEM)^+$, 7], 159 (23), 158 (8), 131 (SEM^+, 28), 130 (6), 129 (46), 116 (6), 115 (TES^+, 50), 103 (22), 101 (12), 87 (30), 75 (22),74 (9), 73 (TMS^+, 100), 59 (16), 58 (6).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{18}H_{38}O_4Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 397.2201, found: 397.2206.

(8*R*,*E*)-8-(Triethylsilyloxy)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}nona-1,5-dien-4-ol (III.28)



$C_{21}H_{44}O_4Si_2$
M = 416.74 g/mol

To a solution of aldehyde **III.27** used as a mixture of diastereomers (*anti*/*syn* = 80:20, 450 mg, 1.20 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (6 mL) cooled to –20 °C was added allylmagnesium chloride (1.8 mL, 2M in THF, 3.60 mmol, 3.0 equiv). The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 3.5 h, and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (12 mL). EtOAc was added (20 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the homoallylic

alcohol **III.28** (455 mg, 1.09 mmol, 91%) as a mixture of diastereomers (dr = 40:40:10:10) and as a colorless oil.

IR (mixture of diastereomers): *ν* 3422, 2954, 2877, 1642, 1459, 1414, 1378, 1249, 1193, 1103, 1023, 975, 936, 915, 859, 834, 769, 740, 725 cm^{-1}.

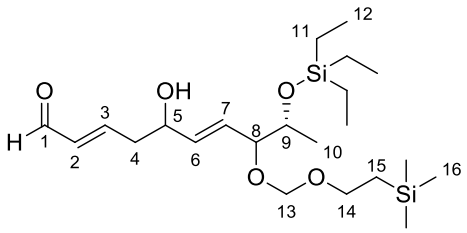
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): *δ* 5.80 (m, 1H, H_2), 5.71 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_5), 5.61 (ddd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, H_6), 5.14 (br d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_1), 5.13 (br d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_1), 4.70 (d_{systAB}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{12}), 4.66 (d_{systAB}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{12}), 4.21 (q_{app}, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_4), 3.89 (m, 1H, H_7), 3.82 (m, 1H, H_8), 3.70 (m, 1H, H_{13}), 3.53 (m, 1H, H_{13}), 2.39-2.25 (m, 2H, H_3), 1.61 (br s, 1H, OH), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_9), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H_{11}), 0.98-0.90 (m, 2H, H_{14}), 0.59 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, H_{10}), 0.01 (s, 9H, H_{15}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): *δ* 136.6 (d, C_5), 134.2 (d, C_2), 128.1 (d, C_6), 118.5 (t, C_1), 92.3 (t, C_{12}), 80.4 (d, C_7), 71.2 (d, C_4), 70.8 (d, C_8), 65.3 (t, C_{13}), 42.0 (t, C_3), 20.0 (q, C_9), 18.2 (t, C_{14}), 7.0 (q, $3C_{11}$), 5.0 (t, $3C_{10}$), -1.3 (q, $3C_{15}$).

MS (EI) *m/z*: 383 [$(M-H_2O-Me)^+$, 1], 269 [$(M-OSEM)^+$, 5], 239 (12), 182 (9), 160 (11), 159 (82), 147 ($SEMO^+$, 13), 132 (8), 131 (SEM^+, 93), 129 (7), 119 (12), 117 (10), 116 (17), 115 (TES^+, 81), 105 (6), 103 (46), 101 (16), 95 (9), 93 (5), 92 (9), 91 (10), 89 (5), 88 (5), 87 (51), 79 (12), 77 (8), 76 (5), 75 (71), 74 (10), 73 (TMS^+, 100), 69 (9), 67 (5), 59 (27), 58 (8), 57 (5), 55 (5).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{21}H_{44}O_4Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 439.2670, found: 439.2677.

(2*E*,6*E*,9*R*)-5-Hydroxy-9-(triethylsilyloxy)-8-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}deca-2,6-dienal (III.29)



$C_{22}H_{44}O_5Si_2$
M = 444.75 g/mol

To a solution of allylic alcohol **III.28** used as a mixture of diastereomers (370 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (8 mL) were added acrolein (0.30 mL, 4.48 mmol, 5 equiv) and 2nd generation Hoveyda-Grubbs catalyst **HG-II** (28 mg, 0.045 mmol, 0.05 equiv). The mixture was

stirred at rt for 1 h and then concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford the aldehyde **III.29** (317 mg, 0.71 mmol, 80%) as a mixture of diastereomers and as a brown oil.

IR (mixture of diastereomers): *ν* 3445, 2953, 2877, 1693, 1459, 1414, 1378, 1248, 1103, 1022, 974, 937, 859, 834, 770, 726 cm^{-1}.

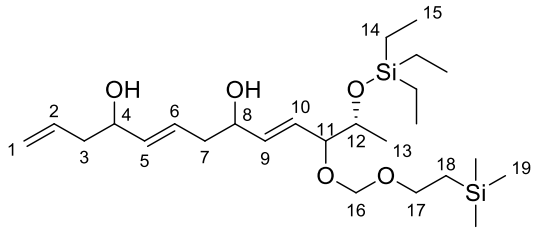
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): *δ* 9.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_1), 6.86 (dtd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 7.1 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_3), 6.15 (ddt, *J* = 15.7 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_2), 5.61-5.73 (m, 2H, H_6 and H_7), 4.65 (d_{systAB}, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.60 (d_{systAB}, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{13}), 4.33 (q_{app}, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_5), 3.87-3.77 (m, 2H, H_8 and H_9), 3.67 (m, 1H, H_{14}), 3.51 (m, 1H, H_{14}), 2.59-2.52 (m, 2H, H_4), 2.41 (br s, 1H, OH), 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{10}), 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H_{12}), 0.95-0.86 (m, 2H, H_{15}), 0.56 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, H_{11}), -0.01 (s, 9H, H_{16}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): *δ* 193.9 (d, C_1), 154.2 (d, C_3), 135.8 (d, C_6 or C_7), 135.0 (d, C_2), 129.0 (d, C_6 or C_7), 92.2 (t, C_{13}), 80.1 (d, C_8 or C_9), 70.8 (d, C_5 or C_8 or C_9), 70.7 (d, C_5 or C_8 or C_9), 65.3 (t, C_{14}), 40.3 (t, C_4), 20.0 (q, C_{10}), 18.1 (t, C_{15}), 6.9 (q, $3C_{12}$), 5.0 (t, $3C_{11}$), -1.4 (q, $3C_{16}$).

MS (EI) *m/z*: 272 (14), 227 (5), 197 (5), 159 (18), 158 (6), 131 (SEM^+, 23), 130 (5), 129 (36), 116 (5), 115 (TES^+, 42), 103 (27), 101 (12), 87 (28), 75 (35), 74 (9), 73 (TMS^+, 100), 59 (18), 58 (6).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{44}O_5Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 467.2620, found: 467.2624.

(5*E*,9*E*,12*R*)-12-(Triethylsilyloxy)-11-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]trideca-1,5,9-triene-4,8-diol (III.30)



$C_{25}H_{50}O_5Si_2$
M = 486.83 g/mol

To a solution of aldehyde **III.29** used as a mixture of diastereomers (423 mg, 0.95 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (6.5 mL) cooled to –20 °C was added allylmagnesium chloride (1.43 mL, 2M in THF, 2.86 mmol, 3.0 equiv). The mixture was progressively warmed to 0 °C and stirred for 2.5 h, and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (12 mL).

EtOAc was added (20 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) to afford the homoallylic alcohol **III.30** (441 mg, 0.91 mmol, 95%) as a mixture of diastereomers and as a yellow oil.

IR (mixture of diastereomers): *v* 3382, 2954, 2877, 1641, 1414, 1378, 1249, 1102, 1022, 972, 916, 859, 834, 769, 735 cm^{-1}.

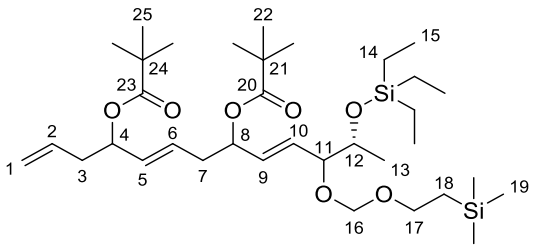
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): δ 5.83-5.51 (m, 5H, H_2 and H_5 and H_6 and H_9 and H_{10}), 5.09 (br d, J = 9.5 Hz, 1H, H_1), 5.08 (br d, J = 17.9 Hz, 1H, H_1), 4.69-4.59 (m, 2H, H_{16}), 4.17 (m, 1H, H_4 or H_8), 4.09 (m, 1H, H_4 or H_8), 3.87-3.78 (m, 2H, H_{11} and H_{12}), 3.67 (m, 1H, H_{17}), 3.52 (m, 1H, H_{17}), 2.65 (br s, 2H, OH), 2.32-2.17 (m, 4H, $2H_3$ and $2H_7$), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_{13}), 0.93 (t, J = 8.0 Hz, 9H, H_{15}), 0.96-0.88 (m, 2H, H_{18}), 0.57 (q, J = 8.0 Hz, 6H, H_{14}), -0.01 (s, 9H, H_{19}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 137.0 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 136.1 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 134.6 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 127.3 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 127.0 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 117.8 (t, C_1), 92.0 (t, C_{16}), 80.4 (d, C_{11} or C_{12}), 71.8 (d, C_4 or C_8 or C_{11} or C_{12}), 71.2 (d, C_4 or C_8 or C_{11} or C_{12}), 70.7 (d, C_4 or C_8 or C_{11} or C_{12}), 65.2 (t, C_{17}), 41.3 (t, C_3 or C_7), 40.1 (t, C_3 or C_7), 19.9 (q, C_{13}), 18.1 (t, C_{18}), 6.9 (q, $3C_{15}$), 5.0 (t, $3C_{14}$), -1.4 (q, $3C_{19}$).

MS (EI) *m/z*: 272 (11), 159 (13), 158 (5), 131 (SEM^+, 24), 129 (34), 116 (5), 115 (TES^+, 39), 103 (18), 101 (10), 87 (26), 75 (21), 74 (8), 73 (TMS^+, 100), 59 (16), 58 (6).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{25}H_{50}O_5Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 509.3089, found: 509.3085.

(5*E*,9*E*,12*R*)-12-(Triethylsilyloxy)-11-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}trideca-1,5,9-triene-4,8-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (III.31)



$C_{35}H_{66}O_7Si_2$
M = 655.07 g/mol

To a solution of diol **III.30** used as a mixture of diastereomers (60 mg, 0.123 mmol, 1.0 equiv) in pyridine (2 mL) was added pivaloyl chloride (0.06 mL, 0.49 mmol, 4.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 16 h and then quenched by the addition of H_2O (2 mL). Et_2O was added (5 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford the protected compound **III.31** (73 mg, 0.111 mmol, 90%) as a mixture of diastereomers and as a colorless oil.

IR (mixture of diastereomers): *ν* 2957, 2910, 2877, 1811, 1729, 1644, 1480, 1460, 1397, 1368, 1281, 1248, 1153, 1107, 1041, 1003, 971, 940, 918, 859, 835, 769, 741, 726 cm^{-1}.

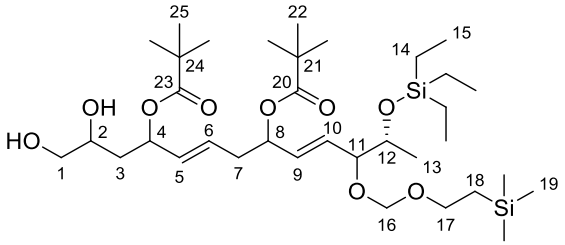
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): δ 5.76-5.46 (m, 5H, H_2 and H_5 and H_6 and H_9 and H_{10}), 5.34-5.21 (m, 2H, H_4 and H_8), 5.06 (br d, J = 17.5 Hz, 1H, H_1), 5.05 (br d, J = 9.2 Hz, 1H, H_1), 4.66-4.60 (m, 2H, H_{16}), 3.87-3.77 (m, 2H, H_{11} and H_{12}), 3.71 (m, 1H, H_{17}), 3.51 (m, 1H, H_{17}), 2.40-2.31 (m, 4H, H_3 and H_7), 1.26 (s, 9H, H_{22} or H_{25}), 1.17 (s, 9H, H_{22} or H_{25}), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H_{13}), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 9H, H_{15}), 0.97-0.88 (m, 2H, H_{18}), 0.57 (q, J = 8.0 Hz, 6H, H_{14}), 0.01 (s, 9H, H_{19}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 177.5 (s, C_{20} or C_{23}), 174.2 (s, C_{20} or C_{23}), 133.5 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 132.4 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 131.5 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 130.0 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 127.6 (d, C_2 or C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 118.0 (t, C_1), 92.2 (t, C_{16}), 80.2 (d, C_{11} or C_{12}), 72.7 (d, C_4 or C_8), 72.0 (d, C_4 or C_8), 70.7 (d, C_{11} or C_{12}), 65.2 (t, C_{17}), 40.3 (s, C_{21} or C_{24}), 39.2 (t, C_3 or C_7), 38.9 (s, C_{21} or C_{24}), 37.7 (t, C_3 or C_7), 27.3 (q, $3C_{22}$ or $3C_{25}$), 26.7 (q, $3C_{22}$ or $3C_{25}$), 20.0 (q, C_{13}), 18.2 (t, C_{18}), 7.0 (q, $3C_{15}$), 5.1 (t, $3C_{14}$), -1.3 (q, $3C_{19}$).

MS (EI) *m/z*: 291 (5), 242 (5), 234 (8), 187 (22), 162 (8), 161 (6), 160 (13), 159 (90), 145 (10), 133 (8), 132 (8), 131 (SEM^+, 61), 129 (8), 119 (6), 117 (8), 116 (7), 115 (TES^+, 51), 105 (5), 103 (18), 101 ($PivO^+$, 8), 94 (5), 93 (5), 91 (10), 87 (27), 85 (Piv^+, 18), 79 (8), 75 (16), 74 (6), 73 (TMS^+, 68), 67 (5), 59 (10), 58 (7), 57 (t-Bu^+, 100).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{35}H_{66}O_7Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 677.4239, found: 677.4237.

(5*E*,9*E*,12*R*)-12-(Triethylsilyloxy)-1,2-dihydroxy-11-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy} trideca-5,9-diene-4,8-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (III.33)



$C_{35}H_{68}O_9Si_2$
M = 689.08 g/mol

To a solution of alkene **III.31** used as a mixture of diastereomers (65.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of *t*-BuOH (0.5 mL) and H_2O (0.5 mL) were added OsO_4 (2.5 % weight in *t*-BuOH, 0.06 mL, 5 µmol, 0.05 equiv) and NMO (12 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 66 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (2 mL). The mixture was stirred at rt for 2 h and then diluted with EtOAc (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 × 10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 60:40) to afford the diol **III.33** (31 mg, 45 µmol, 45%) as a mixture of diastereomers and as a colorless oil, as well as residual **III.31** (20 mg, 0.03 mmol, 30%).

IR (mixture of diastereomers): *ν* 3437, 2956, 2917, 2877, 1729, 1480, 1460, 1397, 1369, 1283, 1249, 1157, 1105, 1031, 972, 938, 919, 860, 836, 770, 734 cm^{-1}.

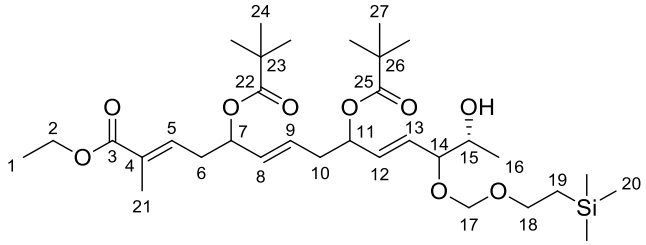
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): *δ* 5.72-5.47 (m, 4H, H_5 and H_6 and H_9 and H_{10}), 5.45-5.28 (m, 2H, H_4 and H_8), 4.65-4.59 (m, 2H, H_{16}), 3.86-3.76 (m, 2H, H_2 and/or H_{11} and/or H_{12}), 3.75-3.66 (m, 2H, $1H_1$ and $1H_{17}$), 3.62-3.39 (m, 3H, $1H_1$ and $1H_{17}$ and H_2 or H_{11} or H_{12}), 3.31 (br s, 1H, OH), 2.45-2.28 (m, 3H, $2H_7$ and OH), 1.80 (m, 1H, H_3), 1.64 (m, 1H, H_3), 1.20 (s, 9H, H_{22} or H_{25}), 1.17 (s, 9H, H_{22} or H_{25}), 1.12-1.08 (m, 3H, H_{13}), 0.96-0.88 (m, 11H, $9H_{15}$ and $2H_{18}$), 0.62-0.53 (m, 6H, H_{14}), -0.00 (s, 9H, H_{19}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): *δ* 177.8 (s, C_{20} and C_{23}), 132.2 (d, C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 131.7 (d, C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 129.8 (d, C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 127.7 (d, C_5 or C_6 or C_9 or C_{10}), 92.1 (t, C_{16}), 80.2 (d, C_2 or C_{11} or C_{12}), 72.3 (d, C_4 or C_8), 70.9 (d, C_4 or C_8), 70.6 (d, C_2 or C_{11} or C_{12}), 68.2 (d, C_2 or C_{11} or C_{12}), 66.6 (t, C_1), 65.3 (t, C_{17}), 39.8 (s, C_{21} or

C_{24}), 39.0 (t, C_3 or C_7), 38.4 (s, C_{21} or C_{24}), 37.7 (t, C_3 or C_7), 27.31 (q, $3C_{22}$ or $3C_{25}$), 27.26 (q, $3C_{22}$ or $3C_{25}$), 20.0 (q, C_{13}), 18.1 (t, C_{18}), 7.0 (q, $3C_{15}$), 5.0 (t, $3C_{14}$), -1.3 (q, $3C_{19}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{35}H_{68}O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 711.4294, found: 711.4296.

(9*E*,13*E*,17*E*)-8-[(*R*)-1-Hydroxyethyl]-2,2,18-trimethyl-19-oxo-5,7,20-trioxa-2-siladocosa-9,13,17-triene-11,15-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (III.37)



$C_{33}H_{58}O_9Si$
M = 626.89 g/mol

To a solution of diol **III.33** used as a mixture of diastereomers (68 mg, 0.099 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of MeOH (0.6 mL) and H_2O (0.3 mL) was added $NaIO_4$ (85 mg, 0.40 mmol, 4.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 3 h and then H_2O (5 mL) and EtOAc (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*, to afford the aldehyde **III.35** which was directly engaged in the next step.

To a solution of phosphonate **III.36** (25 µL, 0.12 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (1 mL) cooled to 0 °C was added NaH (60% in oil, 5 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 10 min and then a solution of the unpurified aldehyde **III.35** in dry THF (1 mL) was added dropwise. The mixture was warmed to rt and stirred for 14 h, and then quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2 mL). EtOAc (10 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford the ester **III.37** (47 mg, 0.075 mmol, 76%) as a mixture of diastereomers and as a yellow oil.

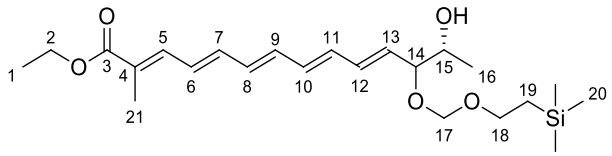
IR (mixture of diastereomers): *ν* 3519, 2958, 1726, 1652, 1614, 1480, 1460, 1397, 1367, 1280, 1249, 1152, 1099, 1026, 970, 916, 859, 835, 769, 731 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): δ 6.65 (td, J = 7.2 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H_5), 5.78-5.55 (m, 3H, H_8 and/or H_9 and/or H_{12} and/or H_{13}), 5.51 (m, 1H, H_8 or H_9 or H_{12} or H_{13}), 5.32-5.18 (m, 2H, H_7 and H_{11}), 4.66-4.60 (m, 2H, H_{17}), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_2), 3.92 (m, 1H, H_{14}), 3.83-3.69 (m, 2H, H_{15} and 1H_{18}), 3.49 (m, 1H, H_{18}), 2.50-2.40 (m, 2H, H_6), 2.40-2.33 (m, 2H, H_{10}), 1.81 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_{21}), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.16 (s, 9H, H_{24} or H_{27}), 1.15 (s, 9H, H_{24} or H_{27}), 1.11-1.06 (m, 3H, H_{16}), 0.93-0.88 (m, 2H, H_{19}), -0.01 (s, 9H, H_{20}), OH not visible.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 177.6 (s, C_{22} and C_{25}), 167.8 (s, C_3), 136.1 (d, C_5), 133.3 (d, C_8 or C_9 or C_{12} or C_{13}), 131.3 (d, C_8 or C_9 or C_{12} or C_{13}), 130.3 (s, C_4), 129.0 (d, C_8 or C_9 or C_{12} or C_{13}), 128.1 (d, C_8 or C_9 or C_{12} or C_{13}), 92.7 (t, C_{17}), 80.9 (d, C_{14}), 72.4 (d, C_7 or C_{11}), 72.3 (d, C_7 or C_{11}), 69.3 (d, C_{15}), 65.6 (t, C_{18}), 60.6 (t, C_2), 38.9 (s, C_{23} and C_{26}), 37.4 (t, C_{10}), 33.9 (t, C_6), 27.2 (q, 3C_{24} and 3C_{27}), 18.2 (t, C_{19}), 18.1 (q, C_{16}), 14.3 (q, C_1), 12.7 (q, C_{21}), -1.3 (q, 3C_{20}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{33}H_{58}O_9SiNa$ $[M + Na]^+$: 649.3742, found: 649.3738.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,13*R*)-Ethyl 13-hydroxy-2-methyl-12-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}tetradeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (III.38)



$C_{23}H_{38}O_5Si$
M = 422.63 g/mol

To a solution of ester **III.37** used as a mixture of diastereomers (45 mg, 72 µmol, 1.0 equiv) in dry THF (0.5 mL) cooled to 0 °C was added DBU (48 µL, 0.32 mmol, 4.5 equiv) dropwise. The mixture was progressively warmed to rt, stirred for 18 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). Et_2O (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford the pentaene **III.38** (26 mg, 62 µmol, 86%) as a mixture of diastereomers in a 80:20 ratio in favor of the *anti* diastereomer, accompanied with residual traces of **III.37**, and as a yellow oil.

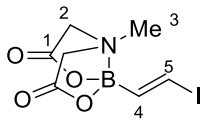
IR (mixture of diastereomers): *v* 3486, 2954, 2893, 1700, 1618, 1577, 1450, 1394, 1367, 1330, 1244, 1219, 1159, 1101, 1054, 1024, 1004, 937, 920, 859, 836, 813, 751 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (C_6D_6, 400 MHz, *anti* major diastereomer): δ 7.50 (dq, *J* = 11.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H_5), 6.39-5.95 (m, 7H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9 and H_{10} and H_{11} and H_{12}), 5.70 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.72 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{17}), 4.61 (d_{systAB}, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{17}), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_2), 4.01 (m, 1H, H_{14}), 3.90 (m, 1H, H_{15}), 3.79 (m, 1H, H_{18}), 3.49 (m, 1H, H_{18}), 2.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, OH), 1.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H_{21}), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H_{16}), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_1), 0.96 (t_{app}, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{19}), 0.00 (s, 9H, H_{20}).

RMN ^{13}C (C_6D_6, 100 MHz, *anti* major diastereomer): δ 167.9 (s, C_3), 139.4, 138.3, 136.1, 134.8, 134.1, 133.6, 133.5, 131.5, 128.6 (d, C_5 and C_6 and C_7 and C_8 and C_9 and C_{10} and C_{11} and C_{12} and C_{13}), 93.0 (t, C_{17}), 81.8 (d, C_{14}), 69.9 (d, C_{15}), 65.6 (t, C_{18}), 60.6 (t, C_2), 18.4 (q, C_{16}), 18.3 (t, C_{19}), 14.4 (q, C_1), 13.1 (q, C_{21}), -1.3 (q, $3C_{20}$), C_4 not visible.

HRMS (ESI): Calculated for $C_{23}H_{38}O_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 445.2381, found: 445.2381.

(*E*)-(2-Iodovinyl)boronic acid MIDA ester (III.39)



$C_7H_9BINO_4$
M = 308.87 g/mol

To a suspension of alkyne **III.42** (2.5 g, 13.8 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (60 mL) were added AIBN (227 mg, 1.38 mmol, 0.1 equiv) and Bu_3SnH (5.6 mL, 20.8 mmol, 1.5 equiv). The mixture was heated at reflux for 16 h and then AIBN (227 mg, 1.38 mmol, 0.1 equiv) and Bu_3SnH (5.6 mL, 20.8 mmol, 1.5 equiv) were added again. After 8 h of reflux, the solution was cooled to –78 °C and a solution of I_2 (7.0 g, 27.6 mmol, 2.0 equiv) in dry THF (40 mL) was added dropwise over 1 h. The mixture was stirred at –78 °C, progressively warmed to rt overnight, and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (40 mL). EtOAc (50 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The resulting solid was suspended in Et_2O, filtered, washed with additional Et_2O to give the vinyl iodide **III.39** (3.07 g, 9.9 mmol, 72%) as a white solid. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[206]

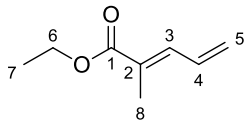
Mp: 164 °C (lit.[206]: 145 °C).

IR: *v* 3005, 2961, 1745, 1708, 1569, 1451, 1336, 1283, 1184, 1154, 1104, 1077, 1022, 1005, 965, 952, 893, 869, 759, 730 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (Acetone-D6, 400 MHz): δ 6.91 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H_4 or H_5), 6.91 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H_4 or H_5), 4.27 (d_{systAB}, J = 16.9 Hz, 2H, H_2), 4.11 (d_{systAB}, J = 16.9 Hz, 2H, H_2), 3.08 (s, 3H, H_3).

RMN ^{13}C (Acetone-D6, 100 MHz): δ 168.6 (s, $2C_1$), 90.2 (d, C_5), 62.6 (t, $2C_2$), 47.6 (q, C_3), C_4 not visible.[252]

(*E*)-Ethyl 2-methylpenta-2,4-dienoate (III.40)



$C_8H_{12}O_2$
M = 140.18 g/mol

To a solution of (carboethoxyethylidene)triphenylphosphorane **III.48** (2 g, 5.5 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (16 mL) was added acrolein (0.37 mL, 5.5 mmol, 1.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 1 h and then heated at 38 °C for 3.5 h. The solution was cooled to rt, concentrated under *vacuum* and then pentane was added (20 mL). The suspension was filtered over Celite® and the filtrate was concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et_2O = 98:2) afforded the diene **III.40** (517 mg, 3.69 mmol, 67%) as a colorless oil. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[253]

IR: *v* 3091, 2982, 2933, 1705, 1633, 1596, 1446, 1421, 1392, 1367, 1341, 1244, 1195, 1176, 1100, 1034, 1008, 990, 928, 871, 759 cm^{-1}.

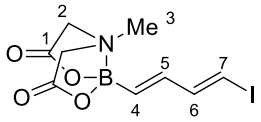
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.17 (br d, J = 11.4 Hz, 1H, H_3), 6.66 (ddd, J = 16.8 Hz, J = 11.3 Hz, J = 10.1 Hz, 1H, H_4), 5.57 (br d, J = 16.8 Hz, 1H, H_5), 5.45 (br d, J = 10.0 Hz, 1H, H_5), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_6), 1.96 (br d, J = 1.3 Hz, 3H, H_8), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 168.5 (s, C_1), 138.4 (d, C_3 or C_4), 132.4 (d, C_3 or C_4), 128.3 (s, C_2), 124.2 (t, C_5), 60.8 (t, C_6), 14.4 (q, C_7 or C_8), 12.8 (q, C_7 or C_8).

[252] Due to the quadripolar relaxation mechanism of boron, the carbon attached to the boron atom could not be observed by ^{13}C NMR.
[253] Piers, E.; Jung, G. L.; Ruediger, E. H. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 670–682.

MS (EI) *m/z*: 140 ($M^{+\cdot}$, 25), 112 (36), 111 [$(M\text{-}Et)^+$, 23], 97 (16), 96 (11), 95 [$(M\text{-}EtO)^+$, 57], 69 (15), 67 (100), 66 (31), 65 (36), 56 (12), 55 (13).

[(1*E*,3*E*)-4-Iodobuta-1,3-dien-1-yl]boronic acid MIDA ester (III.41)



$C_9H_{11}BINO_4$
M = 334.90 g/mol

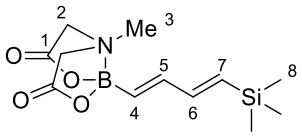
To a solution of vinyl trimethylsilane **III.43** used as a 80:20 mixture with **III.44** (250 g, 0.89 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeCN (8.9 mL) cooled to 0 °C was added NIS (400 mg, 1.78 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C in the absence of light for 6 h, and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL). EtOAc (10 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (Et_2O/Acetone = 8:2 to 7:3) to afford the pure iododiene **III.41** (238 mg, 0.71 mmol, 80%) as a yellow viscous foam. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[206]

IR: *ν* 3007, 2958, 1753, 1698, 1616, 1458, 1336, 1285, 1247, 1154, 1119, 1083, 1023, 997, 954, 890, 872, 835, 721, 700 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (Acetone-D6, 400 MHz): *δ* 7.15 (ddd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H_6), 6.67 (br d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_7), 6.53 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H, H_5), 5.77 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_4), 4.23 (d_{systAB}, *J* = 16.8 Hz, 2H, H_2), 4.05 (d_{systAB}, *J* = 16.8 Hz, 2H, H_2), 3.02 (s, 3H, H_3).

RMN ^{13}C (Acetone-D6, 100 MHz): *δ* 169.0 (s, $2C_1$), 148.3 (d, C_6), 142.5 (d, C_5), 82.1 (d, C_7), 62.2 (t, $2C_2$), 47.4 (q, C_3), C_4 not visible.[252]

[(1*E*,3*E*)-4-(trimethylsilyl)buta-1,3-dien-1-yl]boronic acid MIDA ester (III.43)



$C_{12}H_{20}BNO_4Si$
M = 281.19 g/mol

To a solution of vinyl iodide **III.39** (1.0 g, 3.24 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeCN (22 mL), placed in a vial, were added AgOAc (810 mg, 4.85 mmol, 1.5 equiv), $Pd(OAc)_2$ (36 mg, 0.16 mmol, 0.05 equiv) and vinytrimethylsilane (0.71 mL, 4.82 mmol, 1.5 equiv). The vial was sealed and the mixture was heated at 80 °C for 14 h. The mixture was then cooled to rt, transferred into a flask containing Celite® using acetone and concentrated under *vacuum* to give a grey powder. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (solid loading, Et_2O/Acetone = 10:0 to 8:2) afforded the desired diene **III.43** as an unseparable mixture with the branched isomer **III.44** in a 8:2 ratio (660 mg, 2.35 mmol, 72%) and as a beige solid. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[206]

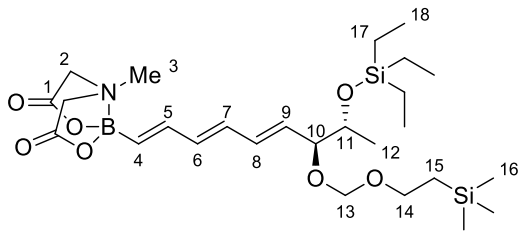
Mp: 206 °C (lit.[206]: 210 °C).

IR: *ν* 3016, 2956, 2899, 1753, 1624, 1572, 1462, 1422, 1333, 1294, 1246, 1175, 1155, 1118, 1083, 1000, 966, 952, 851, 833, 771, 731 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (Acetone-D6, 400 MHz): *δ* 6.66-6.52 (m, 2H, H_5 and H_6), 5.92 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, H_7), 5.74 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_4), 4.22 (d_{systAB}, *J* = 16.8 Hz, 2H, H_2), 4.04 (d_{systAB}, *J* = 16.8 Hz, 2H, H_2), 3.01 (s, 3H, H_3), 0.08 (s, 9H, H_8).

RMN ^{13}C (Acetone-D6, 100 MHz): *δ* 169.0 (s, $2C_1$), 147.3 (d, C_5 or C_6), 145.9 (d, C_5 or C_6), 135.1 (d, C_7), 62.3 (t, $2C_2$), 47.4 (q, C_3), -1.3 (q, $3C_8$), C_4 not visible.[252]

{(1*E*,3*E*,5*E*,*7S*,*8R*)-8-(triethylsilyloxy)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}nona-1,3,5-trien-1-yl}boronic acid MIDA ester (III.45a)



$C_{26}H_{48}BNO_7Si_2$
M = 553.64 g/mol

To a solution of vinyl iodide **III.41** (165 mg, 0.49 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeCN (5.6 mL), placed in a vial, were added the protected allylic alcohol **III.19a** (850 mg, 2.45 mmol, 5.0 equiv), AgOAc (123 mg, 0.74 mmol, 1.5 equiv), and $Pd(OAc)_2$ (5.5 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv). The vial was sealed and the mixture was heated at 50 °C for 14 h. The mixture was then cooled to rt, transferred into a flask containing Celite® using acetone and concentrated under *vacuum* to give a grey powder. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (solid loading, Et_2O/Acetone = 10:0 to 8:2) afforded the desired triene **III.45a** contamined with traces of another unidentified isomer (95% purity, 119 mg, 215 µmol, 44%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 78.9 (*c* 1.0, Acetone).

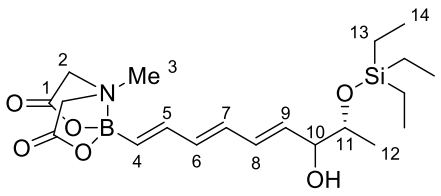
IR: *ν* 2956, 2879, 1769, 1623, 1586, 1461, 1379, 1340, 1299, 1250, 1196, 1110, 1028, 959, 893, 863, 838, 772, 728 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (Acetone-D6, 400 MHz): δ 6.62 (br dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_5), 6.39-6.26 (m, 3H, H_6 and H_7 and H_8), 5.74 (m, 1H, H_9), 5.73 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_4), 4.64 (br s, 2H, H_{13}), 4.21 (d_{systAB}, *J* = 16.9 Hz, 2H, H_2), 4.03 (dd_{systAB}, *J* = 16.9 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, H_2), 3.94-3.87 (m, 2H, H_{10} and H_{11}), 3.73 (td, *J* = 9.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{14}), 3.57 (td, *J* = 9.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{14}), 2.99 (s, 3H, H_3), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{12}), 0.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H_{18}), 0.98-0.89 (m, 2H, H_{15}), 0.61 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, H_{17}), 0.03 (s, 9H, H_{16}).

RMN ^{13}C (Acetone-D6, 100 MHz): δ 169.0 (s, $2C_1$), 143.2 (d, C_5), 135.8 (d, C_6 or C_7 or C_8), 134.6 (d, C_6 or C_7 or C_8), 133.7 (d, C_6 or C_7 or C_8), 132.8 (d, C_9), 92.8 (t, C_{13}), 81.4 (d, C_{10} or C_{11}), 71.6 (d, C_{10} or C_{11}), 65.4 (t, C_{14}), 62.3 (t, $2C_2$), 47.3 (q, C_3), 20.5 (q, C_{12}), 18.5 (t, C_{15}), 7.2 (q, $3C_{18}$), 5.5 (t, $3C_{17}$), -1.3 (q, $3C_{16}$), C_4 not visible.[252]

HRMS (ESI): Calculated for $C_{26}H_{48}BNO_7Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 576.2955, found: 576.2952.

[(1*E*,3*E*,5*E*,8*R*)-7-Hydroxy-8-(triethylsilyloxy)nona-1,3,5-trien-1-yl]boronic acid MIDA ester (III.46)



$C_{20}H_{34}BNO_6Si$
M = 423.38 g/mol

To a solution of vinyl iodide **III.41** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeCN (1.5 mL), placed in a vial, were added the allylic alcohol **III.18** used as a mixture of diastereomers (*anti*/*syn* = 80:20, 48 mg, 0.22 mmol, 1.5 equiv), AgOAc (37 mg, 0.22 mmol, 1.5 equiv), and $Pd(OAc)_2$ (1.7 mg, 7.5 µmol, 0.05 equiv). The vial was sealed and the mixture was heated at 50 °C for 14 h. The mixture was then cooled to rt, transferred into a flask containing Celite® using acetone and concentrated under *vacuum* to give a grey powder. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (solid loading, Et_2O/Acetone = 10:0 to 75:25) afforded the desired triene **III.46** as a mixture of diastereomers in a 77:23 ratio in favor of the *anti* diastereomer, contamined with traces of another unidentified isomer (95% purity, 29 mg, 69 µmol, 46%) as a yellow oil.

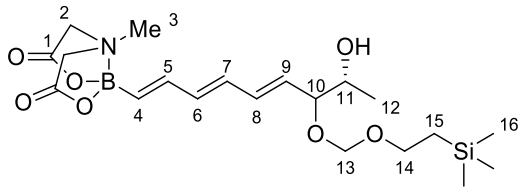
IR: *v* 3468, 2955, 2876, 1760, 1621, 1585, 1458, 1414, 1337, 1288, 1243, 1193, 1153, 1114, 1084, 1005, 955, 890, 868, 769, 725 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (Acetone-D6, 400 MHz): δ 6.61 (dd, J = 17.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1H, H_5), 6.41-6.24 (m, 3H, H_6 and H_7 and H_8), 5.87 (m, 1H, H_9), 5.69 (d, J = 17.4 Hz, 1H, H_4), 4.21 (d_{systAB}, J = 16.8 Hz, 2H, H_2), 4.03 (d_{systAB}, J = 16.8 Hz, 2H, H_2), 3.98 (m, 1H, H_{10}), 3.78 (m, 1H, H_{11}), 2.99 (s, 3H, H_3), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H_{12}), 0.96 (t, J = 8.0 Hz, 9H, H_{14}), 0.62 (q, J = 8.0 Hz, 6H, H_{13}), OH not visible.

RMN ^{13}C (Acetone-D6, 100 MHz): δ 169.1 (s, $2C_1$), 143.4 (d, C_5), 136.2 (d, C_9), 135.0 (d, C_6 or C_7 or C_8), 134.3 (d, C_6 or C_7 or C_8), 131.3 (d, C_6 or C_7 or C_8), 77.0 (d, C_{10}), 72.7 (d, C_{11}), 62.3 (t, $2C_2$), 47.3 (q, C_3), 19.7 (q, C_{12}), 7.2 (q, $3C_{14}$), 5.5 (t, $3C_{13}$), C_4 not visible.[252]

HRMS (ESI): Calculated for $C_{20}H_{34}BNO_6SiNa$ $[M + Na]^+$: 446.2141, found: 446.2144.

[(1*E*,3*E*,5*E*,8*R*)-8-Hydroxy-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}nona-1,3,5-trien-1-yl]boronic acid MIDA ester (III.47)



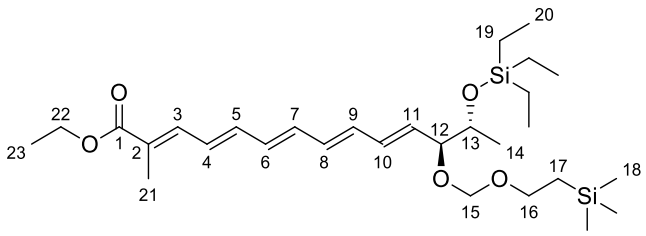
$C_{20}H_{34}BNO_7Si$
M = 439.38 g/mol

To a solution of allylic alcohol **III.46** used as a mixture of diastereomers (*anti*/*syn* = 77:23, 27 mg, 64 µmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) were added *i*Pr_2NEt (26 µL, 0.157 mmol, 2.5 equiv), *n*-Bu_4NI (12 mg, 32 µmol, 0.5 equiv) and SEMCl (17 µL, 96 µmol, 1.5 equiv). The

mixture was stirred at rt for 7 h and then quenched by the addition of H_2O (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (Et_2O/Acetone = 8:2) to afford the alcohol **III.47** (11 mg, 25 µmol, 39%) as a mixture of diastereomers in a 77:23 ratio in favor of the *anti* diastereomer and as a colorless oil.

RMN ^{1}H (Acetone-D6, 400 MHz): δ 6.62 (br dd, J = 17.2 Hz, J = 8.5 Hz, 1H, H_5), 6.40-6.28 (m, 3H, H_6 and H_7 and H_8), 5.74 (m, 1H, H_9), 5.73 (br d, J = 17.3 Hz, 1H, H_4), 4.73-4.61 (m, 2H, H_{13}), 4.22 (d_{systAB}, J = 16.9 Hz, 2H, H_2), 4.03 (d_{systAB}, J = 16.9 Hz, 2H, H_2), 3.81-3.52 (m, 4H, H_{10} and H_{11} and $2H_{14}$), 3.00 (s, 3H, H_3), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_{12}), 0.94-0.85 (m, 2H, H_{15}), 0.02 (s, 9H, H_{16}), OH not visible.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,12*S*,13*R*)-Ethyl 2-methyl-13-(triethylsilyloxy)-12-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}tetradeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (III.50)



$C_{29}H_{52}O_5Si_2$
M = 536.29 g/mol

To a solution of triene **III.45a** (160 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of THF (2.1 mL) and MeOH (0.7 mL) was added MeONa (78 mg, 1.44 mmol, 5.0 equiv). The mixture was stirred at rt in the dark for 1 h and then a solution of I_2 (220 mg, 0.87 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (2.1 mL) was added. The mixture was stirred at rt in the dark for 2.5 h and then pH = 7 buffer (5 mL) was added. The mixture was diluted with Et_2O (5 mL), the layers were separated and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (5 mL). The aqueous layer was then extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford the iodotriene **III.49**, which was not purified but directly engaged in the next step.

To the unpurified iodotriene **III.49** were added K_2CO_3 (80 mg, 0.58 mmol, 2.0 equiv), $Pd(OAc)_2$ (3.3 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv) and *n*-Bu_4Br (93 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv). The flask was degazed under *vacuum* and refiled with argon three times. The ester **III.40** (61 mg,

0.435 mmol, 1.5 equiv) and DMF (3 mL) were then added and the mixture was stirred in the dark and heated at 50 °C for 16 h. The mixture was then cooled to rt, and Et_2O (5 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was then extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et_2O = 95:5) afforded the pentaenic ester **III.50** (89 mg, 0.166 mmol, 57%) as a bright yellow oil.

[α]$_D^{20}$ + 112.6 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

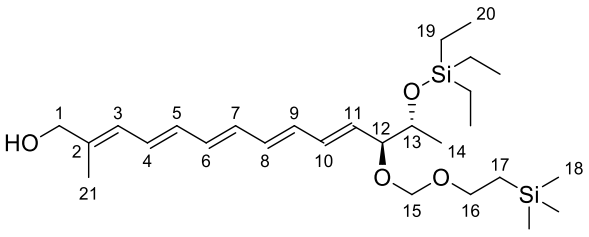
IR: *v* 3022, 2954, 2877, 1702, 1620, 1577, 1458, 1415, 1367, 1241, 1219, 1162, 1140, 1101, 1028, 1003, 937, 860, 836, 770, 747, 700 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (C_6D_6, 400 MHz): δ 7.51 (br dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_3), 6.38 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_{10}), 6.33 (dd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_4), 6.28-6.08 (m, 5H, H_5 and H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.85 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{11}), 4.85 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{15}), 4.72 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{15}), 4.41 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_{12}), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{22}), 4.01 (qd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_{13}), 3.86 (m, 1H, H_{16}), 3.61 (m, 1H, H_{16}), 1.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H_{21}), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{14}), 1.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H_{20}), 1.08-0.98 (m, 2H, H_{17}), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{23}), 0.68 (q, *J* = 8.2 Hz, 6H, H_{19}), 0.03 (s, 9H, H_{18}).

RMN ^{13}C (C_6D_6, 100 MHz): δ 167.9 (s, C_1), 139.5 (d, C_5), 138.3 (d, C_3), 136.3 (d, C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 134.6 (d, C_6 or C_7 or C_8 or C_9 or C_{10}), 134.4 (d, C_6 or C_7 or C_8 or C_9 or C_{10}), 133.3 (d, C_6 or C_7 or C_8 or C_9 or C_{11}), 132.9 (d, C_6 or C_7 or C_8 or C_9 or C_{11}), 128.5 (d, C_4 and C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 127.7 (s, C_2), 92.6 (t, C_{15}), 81.2 (d, C_{12}), 71.4 (d, C_{13}), 65.3 (t, C_{16}), 60.5 (t, C_{22}), 20.7 (q, C_{14}), 18.3 (t, C_{17}), 14.4 (q, C_{23}), 13.1 (q, C_{21}), 7.2 (q, $3C_{20}$), 5.5 (t, $3C_{19}$), -1.3 (q, $3C_{18}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{29}H_{52}O_5Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 559.3246, found: 559.3238.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,12*S*,13*R*)-2-Methyl-13-(triethylsilyloxy)-12-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}tetradeca-2,4,6,8,10-pentaen-1-ol (III.51)



$C_{27}H_{50}O_4Si_2$
M = 494.85 g/mol

To a solution of ester **III.50** (29 mg, 54 µmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) cooled to –78 °C was added DIBAL-H (0.16 mL, 1 M in toluene, 0.16 mmol, 3.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at –78 °C in the dark for 1 h, then poured into a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (10 mL) and stirred at rt in the dark for 2 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15) afforded the alcohol **III.51** (20 mg, 40.4 µmol, 75%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 70.8 (*c* 1.0, CH_3CN).

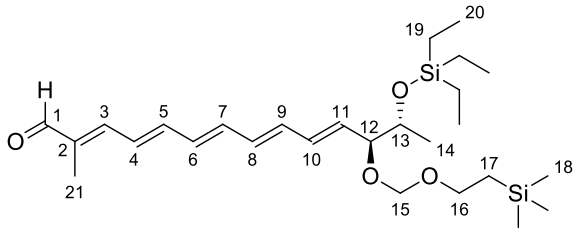
IR: *v* 3404, 3020, 2953, 1876, 1644, 1585, 1457, 1414, 1377, 1248, 1145, 1095, 1020, 1000, 941, 859, 835, 769, 741, 726 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (C_6D_6, 400 MHz): δ 6.48-6.38 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 6.31-6.17 (m, 5H, H_5 and H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 6.12 (dd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H_3), 5.82 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{11}), 4.88 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{15}), 4.72 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{15}), 4.16 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_{12}), 4.01 (qd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_{13}), 3.87 (m, 1H, H_{16}), 3.76 (br s, 2H, H_1), 3.62 (m, 1H, H_{16}), 1.59 (br s, 3H, H_{21}), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{14}), 1.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H, H_{20}), 1.08-0.99 (m, 2H, H_{17}), 0.68 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, H_{19}), 0.03 (s, 9H, H_{18}), OH not visible.

RMN ^{13}C (C_6D_6, 100 MHz): δ 138.8 (s, C_2), 135.0 (d, C_4 or C_{10}), 134.3 (d, C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 133.9 (d, C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 133.0 (d, C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 132.9 (d, C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 132.5 (d, C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 131.5 (d, C_{11}), 129.6 (d, C_4 or C_{10}), 125.1 (d, C_3), 92.6 (t, C_{15}), 81.3 (d, C_{12}), 71.5 (d, C_{13}), 68.1 (t, C_1), 65.3 (t, C_{16}), 20.7 (q, C_{14}), 18.3 (t, C_{17}), 14.2 (q, C_{21}), 7.3 (q, $3C_{20}$), 5.5 (t, $3C_{19}$), -1.3 (q, $3C_{18}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{27}H_{50}O_4Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 517.3140, found: 517.3136.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,12*S*,13*R*)-2-Methyl-13-(triethylsilyloxy)-12-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}tetradeca-2,4,6,8,10-pentaenal (III.52)



$C_{27}H_{48}O_4Si_2$
M = 492.84 g/mol

To a solution of allylic alcohol **III.51** (20 mg, 40 µmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added freshly prepared MnO_2 (35 mg, 0.40 mmol, 10 equiv). The mixture was stirred at rt in the dark for 14 h, then MnO_2 (17 mg, 0.20 mmol, 5 equiv) was added again. The mixture was stirred at rt in the dark for 2 h and then filtered through a pad of Celite®. The filtrate was concentrated under *vacuum* and then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded the pentaenic aldehyde **III.52** (10 mg, 20 µmol, 50%) as a bright yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 129.6 (*c* 1.0, CH_3CN).

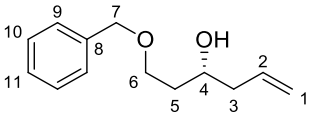
IR: *v* 2953, 2877, 1678, 1667, 1618, 1573, 1459, 1408, 1378, 1361, 1248, 1198, 1177, 1097, 1003, 937, 859, 835, 771, 742, 727 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (C_6D_6, 400 MHz): δ 9.39 (s, 1H, H_1), 6.39 (dd, J = 14.6 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, H_{10}), 6.37 (br d, J = 14.4 Hz, 1H, H_3), 6.32-6.12 (m, 5H, H_4 and H_5 or H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 6.05 (dd, J = 14.2 Hz, J = 10.1 Hz, 1H, H_5 or H_6), 5.88 (dd, J = 15.1 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, H_{11}), 4.84 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{15}), 4.71 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{15}), 4.13 (dd, J = 7.7 Hz, J = 4.6 Hz, 1H, H_{12}), 3.99 (qd, J = 6.2 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, H_{13}), 3.84 (m, 1H, H_{16}), 3.61 (m, 1H, H_{16}), 1.77 (br s, 3H, H_{21}), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H_{14}), 1.06 (t, J = 8.0 Hz, 9H, H_{20}), 1.03-0.96 (m, 2H, H_{17}), 0.67 (q, J = 8.0 Hz, 6H, H_{19}), 0.02 (s, 9H, H_{18}).

RMN ^{13}C (C_6D_6, 100 MHz): δ 193.3 (d, C_1), 147.2 (d, C_{10}), 140.7 (d, C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 137.9 (s, C_2), 137.5 (d, C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 135.2 (d, C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 134.4 (d, C_3), 133.7 (d, C_{11}), 133.0 (d, C_5 or C_6), 132.9 (d, C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 127.9 (d, C_4 or C_5 or C_6 or C_7 or C_8 or C_9), 92.7 (t, C_{15}), 81.1 (d, C_{12}), 71.4 (d, C_{13}), 65.4 (t, C_{16}), 20.7 (q, C_{14}), 18.3 (t, C_{17}), 9.7 (q, C_{21}), 7.2 (q, $3C_{20}$), 5.5 (t, $3C_{19}$), -1.3 (q, $3C_{18}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{27}H_{48}O_4Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 515.2983, found: 515.2981.

(*R*)-1-(Benzyloxy)hex-5-en-3-ol (III.53)



$C_{13}H_{18}O_2$
M = 206.28 g/mol

<u>From 3-(benzyloxy)propan-1-al **II.6**:</u>

To a solution of Duthaler (*S*,*S*) (5.23 g, 8.53 mmol, 1.4 equiv) in dry Et_2O (85 mL) cooled to 0 °C was added allylmagnesium chloride (2M solution in THF, 3.65 mL, 7.30 mmol, 1.2 equiv).

The orange solution was stirred at 0 °C for 2 hours, and then cooled to –78 °C. A solution of aldehyde **II.6** (1.0 g, 6.09 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (15 mL) was then cannulated and the resulting yellow solution was stirred at –78 °C until complete conversion was reached, as shown by TLC analysis. After 3 h, H_2O (40 mL) was added and the mixture was progressively warmed to rt and vigorously stirred overnight. Titanium salts were removed by filtration over a pad of Celite® and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 50 mL), the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The residue was dissolved in pentane (20 mL) and vigorously stirred at rt for 2 hours. Taddol (*S*,*S*) was filtered and the filtrate was concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 1:0 to 85:15) to afford the alcohol **III.53** (1.19 g, 5.77 mmol, 95%, *ee* = 96.5%) as a mixture with residual Taddol (*S*,*S*) and as a yellow oil.

From 3-(benzyloxy)propan-1-ol **II.5**:

To a solution of alcohol **II.5** (66 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in dry THF (2 mL) in a vial were added $[Ir(COD)Cl]_2$ (6.8 mg, 0.01 mmol 2.5 mol%), (*R*)-BIPHEP (13 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), Cs_2CO_3 (26 mg, 0.08 mmol, 0.2 equiv), 3,4-dinitrobenzoic acid (6.6 mg, 0.03 mmol, 7.5 mol%) and allyl acetate (0.43 mL, 3.95 mmol, 10 equiv). The vial was sealed and heated at 120 °C. After 15 h, the mixture was cooled to rt, transferred into a flask containing Celite® and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1 to 85:15) to afford the alcohol **III.53** (59 mg, 0.29 mmol, 72%, ee = 94%) as a yellow oil.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[55b]

$[\alpha]_D^{20}$ + 4.5 (*c* 1.01, $CHCl_3$).

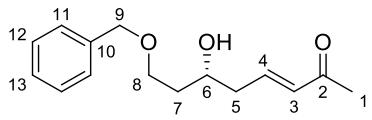
IR: *v* 3421, 3067, 3031, 2918, 2861, 1641, 1496, 1454, 1419, 1364, 1309, 1205, 1077, 1027, 996, 913, 863, 735, 697 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.37-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.83 (ddt, *J* = 16.9 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_2), 5.14-5.07 (m, 2H, H_1), 4.53 (s, 2H, H_7), 3.88 (m, 1H, H_4), 3.72 (dt_{systAB}, *J* = 9.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_6), 3.65 (m, 1H, H_6), 2.88 (br s, 1H, OH), 2.27-2.23 (m, 2H, H_3), 1.79-1.74 (m, 2H, H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.0 (s, C_8), 134.9 (d, C_2), 128.5 (d, $2C_9$ or $2C_{10}$), 127.8 (d, C_{11}), 127.7 (d, $2C_9$ or $2C_{10}$), 117.6 (t, C_1), 73.3 (t, C_7), 70.4 (d, C_4), 69.0 (t, C_6), 41.9 (t, C_3), 35.9 (t, C_5).

MS (EI) *m/z*: 129 [$(M\text{-}Ph)^+$, 1], 107 (BnO^+, 26), 92 (11), 91 (Bn^+, 100), 79 (19), 77 (Ph^+, 15), 65 (16), 51 (11).

(*R*,*E*)-8-(Benzyloxy)-6-hydroxyoct-3-en-2-one (III.54)



$C_{15}H_{20}O_3$
M = 248.32 g/mol

To a solution of alcohol **III.53** (230 mg, 1.11 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (8.8 mL) were added methylvinylketone (0.45 mL, 5.55 mmol, 5 equiv) and Hoveyda-Grubbs second generation catalyst (14 mg, 0.022 mmol, 0.02 equiv). The mixture was heated at reflux for 2 h, then cooled to rt and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 6:4) to afford the methyl ketone **III.54** (265 mg, 1.07 mmol, 96%, ee > 96%) as a brown oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 17.1 (*c* 1.02, $CHCl_3$).

IR: *v* 3439, 3031, 2921, 2863, 1672, 1627, 1496, 1454, 1423, 1362, 1331, 1256, 1204, 1173, 1097, 1027, 980, 744, 699 cm^{-1}.

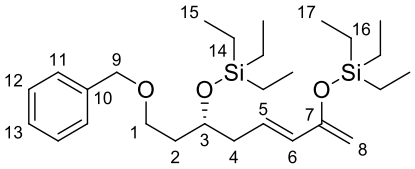
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.37-7.26 (m, 5H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13}), 6.86 (dt, *J* = 16.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_4), 6.11 (dt, *J* = 16.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H_3), 4.52 (s, 2H, H_9), 3.99 (m, 1H, H_6), 3.72 (m, 1H, H_8), 3.65 (m, 1H, H_8), 3.40 (br s, 1H, OH), 2.39 (ddd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 2H, H_5), 2.24 (s, 3H, H_1), 1.84-1.71 (m, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 198.8 (s, C_2), 144.8 (d, C_4), 137.7 (s, C_{10}), 133.3 (d, C_3), 128.5 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.9 (d, C_{13}), 127.2 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 73.4 (t, C_9), 70.1 (d, C_6), 68.8 (t, C_8), 40.4 (t, C_5), 36.2 (t, C_7), 26.8 (q, C_1).

MS (EI) *m/z*: 171 [$(M\text{-}Ph)^+$, 1], 124 (8), 107 (BnO^+, 6), 92 (9), 91 (Bn^+, 100), 84 (14), 77 (Ph^+, 4), 69 (9), 65 (9).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{15}H_{20}O_3Na$ $[M + Na]^+$: 271.1305, found: 271.1307.

(*R*,*E*)-9-[2-(Benzyloxy)ethyl]-3,3,11,11-tetraethyl-5-methylene-4,10-dioxa-3,11-disilatridec-6-ene (III.55)



$C_{27}H_{48}O_3Si_2$
M = 476.84 g/mol

To a solution of alcool **III.54** (100 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (4 mL) cooled to –78 °C were added 2,6-lutidine (0.1 mL, 0.86 mmol, 2.1 equiv) and TESOTf (0.14 mL, 0.61 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 30 min, then quenched by the addition of H_2O (5 mL) and warmed to rt. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 95:5) to afford the silyl enol ether **III.55** (186 mg, 0.39 mmol, 98%) as a colorless oil and as a mixture with residual traces of TESOH.

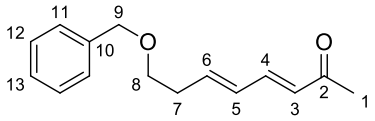
IR: *ν* 2954, 2912, 2876, 1590, 1457, 1414, 1365, 1322, 1288, 1238, 1075, 1005, 965, 727 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.36-7.30 (m, 4H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$), 7.27 (m, 1H, H_{13}), 6.01 (dt, *J* = 15.2 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_5), 5.87 (dt, *J* = 15.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H_6), 4.51 (d_{systAB}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_9), 4.46 (d_{systAB}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_9), 4.22 (s, 1H, H_8), 4.17 (s, 1H, H_8), 3.92 (m, 1H, H_3), 3.58-3.49 (m, 2H, H_1), 2.32-2.20 (m, 2H, H_4), 1.83-1.66 (m, 2H, H_2), 0.99 (t, *J* = 8.2 Hz, 9H, H_{15} or H_{17}), 0.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H, H_{15} or H_{17}), 0.71 (br q, *J* = 8.0 Hz, 6H, H_{14} or H_{16}), 0.59 (br q, *J* = 8.2 Hz, 6H, H_{14} or H_{16}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 155.1 (s, C_7), 138.7 (s, C_{10}), 130.3 (d, C_3), 128.5 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.8 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.61 (d, C_5 or C_{13}), 127.58 (d, C_5 or C_{13}), 93.7 (t, C_8), 73.1 (t, C_9), 69.3 (d, C_3), 67.2 (t, C_1), 40.8 (t, C_4), 37.2 (t, C_2), 7.1 (q, $3C_{15}$ or $3C_{17}$), 6.9 (q, $3C_{15}$ or $3C_{17}$), 5.2 (t, $3C_{14}$ or $3C_{16}$), 5.1 (t, $3C_{14}$ or $3C_{16}$).

MS (EI) *m/z*: 476 ($M^{+\cdot}$, 1), 447 [$(M\text{-}Et)^+$, 1], 279 (9), 221 (5), 174 (9), 173 (62), 159 (6), 131 ($TESO^+$, 16), 129 (6), 117 (21), 115 (TES^+, 21), 103 (14), 101 (5), 92 (8), 91 (Bn^+, 100), 87 (25), 75 (16), 59 (14).

(3*E*,5*E*)-8-(Benzyloxy)octa-3,5-dien-2-one (III.56)

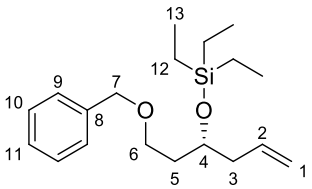


$C_{15}H_{18}O_2$
M = 230.30 g/mol

To a solution of alcool **III.54** (100 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in dry DMF (2 mL) were added imidazole (33 mg, 0.48 mmol, 1.2 equiv) and TESCl (0.08 mL, 0.47 mmol, 1.2 equiv). The mixture was stirred at rt for 4 h and then quenched by the addition of H_2O (5 mL). Et_2O (10 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1) to afford the dienone **III.56** (76 mg, 0.33 mmol, 83%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.38-7.27 (m, 5H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13}), 7.10 (dd, J = 15.6 Hz, J = 9.6 Hz, 1H, H_4), 6.29-6.17 (m, 2H, H_5 and H_6), 6.07 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H_3), 4.52 (s, 2H, H_9), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_8), 2.50 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_7), 2.27 (s, 3H, H_1).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 198.9 (s, C_2), 143.7 (d, C_4), 141.7 (d, C_5 or C_6), 138.3 (s, C_{10}), 130.6 (d, C_5 or C_6), 129.5 (d, C_3), 128.6 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.82 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.76 (d, C_{13}), 73.2 (t, C_9), 69.0 (t, C_8), 33.7 (t, C_7), 27.3 (q, C_1).

(*R*)-{[1-(Benzyloxy)hex-5-en-3-yl]oxy}triethylsilane (III.57)



$C_{19}H_{32}O_2Si$
M = 320.54 g/mol

To a solution of alcohol **III.53** (320 mg, 1.55 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (15.5 mL) cooled to –78 °C were added 2,6-lutidine (1.08 mL, 9.27 mmol, 6 equiv) and TESOTf (1.4 mL, 6.14 mmol, 4 equiv). The reaction mixture was stirred at –78 °C for 1.5 h, H_2O (15 mL) was added and the mixture was warmed to rt. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$,

filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 99:1) to afford the silylated alcohol **III.57** (496 mg, 1.55 mmol, quant.) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.[254]

[α]$_D^{20}$ − 16.2 (*c* 1.5, $CHCl_3$).

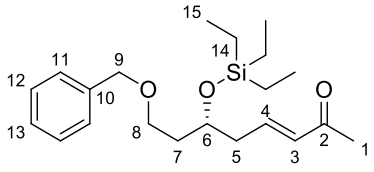
IR: *v* 3068, 3031, 2953, 2912, 2876, 1641, 1496, 1455, 1365, 1238, 1094, 1047, 1004, 911, 731, 697 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.37-7.33 (m, 4H, $2H_9$ and $2H_{10}$), 7.29 (m, 1H, H_{11}), 5.83 (m, 1H, H_2), 5.08-5.03 (m, 2H, H_1), 4.52 (d_{systAB}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_7), 4.47 (d_{systAB}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_7), 3.93 (m, 1H, H_4), 3.60-3.51 (m, 2H, H_6), 2.30-2.19 (m, 2H, H_3), 1.82 (m, 1H, H_5), 1.71 (m, 1H, H_5), 0.96 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H, H_{13}), 0.60 (q, J = 8.1 Hz, 6H, H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 138.6 (s, C_8), 134.9 (d, C_2), 128.4 (d, $2C_9$ or $2C_{10}$), 12.7 (d, $2C_9$ or $2C_{10}$), 127.5 (d, C_{11}), 117.1 (t, C_1), 73.0 (t, C_7), 69.0 (d, C_4), 67.1 (t, C_6), 42.4 (t, C_3), 36.8 (t, C_5), 7.0 (q, $3C_{13}$), 5.0 (t, $3C_{12}$).

MS (EI) *m/z*: 291 [$(M\text{-}Et)^+$, 1], 173 (10), 131 ($TESO^+$,3), 129 (3), 117 (TES^+, 6), 107 (BnO^+, 2), 91 (Bn^+, 100), 87 (7), 77 (Ph^+, 1), 59 (6).

(*R*,*E*)-8-(Benzyloxy)-6-(triethylsilyloxy)oct-3-en-2-one (III.58)



$C_{21}H_{34}O_3Si$
M = 362.58 g/mol

To a solution of alkene **III.57** (1.005 g, 3.13 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (26 mL) were added methyl vinylketone (1.3 mL, 16.0 mmol, 5.1 equiv) and Hoveyda-Grubbs second generation catalyst (39 mg, 0.062 mmol, 0.02 equiv). The mixture was heated at reflux for 2 h, then cooled to rt and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 92:8) to afford the methyl ketone **III.58** (1.11 g, 3.06 mmol, 98%) as a colorless oil.

[α]$_D^{20}$ − 11.5 (*c* 1.02, $CHCl_3$).

[254] Paterson, I.; Coster, M. J.; Chen, D. Y.-K.; Oballa, R. M.; Wallace, D. J.; Norcross, R. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2399–2409.

IR: *v* 2953, 2912, 2876, 1699, 1676, 1629, 1496, 1455, 1416, 1360, 1252, 1203, 1173, 1095, 1045, 1005, 982, 731, 697 cm^{-1}.

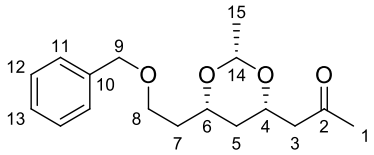
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.37-7.26 (m, 5H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and H_{13}), 6.81 (dt, J = 16.0 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, H_4), 6.07 (dt, J = 16.0 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H_3), 4.51 (d_{systAB}, J = 11.8 Hz, 1H, H_9), 4.46 (d_{systAB}, J = 11.8 Hz, 1H, H_9), 4.03 (m, 1H, H_6), 3.58-3.49 (m, 2H, H_8), 2.47-2.32 (m, 2H, H_5), 2.24 (s, 3H, H_1), 1.78-1.73 (m, 2H, H_7), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H, H_{15}), 0.60 (q, J = 8.0 Hz, 6H, H_{14}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 198.5 (s, C_2), 144.7 (d, C_4), 138.3 (s, C_{10}), 133.5 (d, C_3), 128.4 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.7 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.6 (d, C_{13}), 73.1 (t, C_9), 68.4 (d, C_6), 66.7 (t, C_8), 40.8 (t, C_5), 37.4 (t, C_7), 26.7 (q, C_1), 6.9 (q, $3C_{15}$), 5.0 (t, $3C_{14}$).

MS (EI) *m/z*: 173 (7), 115 (TES^+, 5), 107 (BnO^+, 3), 103 (18), 91 (Bn^+, 100), 87 (6), 77 (Ph^+, 5), 75 (24), 65 (5), 59 (5).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{21}H_{34}O_3SiNa$ $[M + Na]^+$: 385.2169, found: 385.2175.

1-{(2*S*,4*S*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}propan-2-one (III.59)



$C_{17}H_{24}O_4$

M = 292.37 g/mol

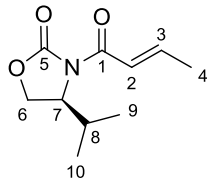
To a solution of ketone **III.58** (200 mg, 0.55 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (6.5 mL) were added acetaldehyde (0.62 mL, 11.0 mmol, 20 equiv) and $Bi(NO_3)_3.5H_2O$ (27 mg, 0.055 mmol, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 22 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (6 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2) to afford the methyl ketone **III.59** (152 mg, 0.52 mmol, 95%) as a 97:3 mixture of diastereomers in favor of the *cis* diastereomer and as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ − 17.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 3031, 2993, 2919, 2865, 1716, 1496, 1454, 1412, 1362, 1343, 1307, 1239, 1203, 1158, 1132, 1094, 1028, 981, 909, 730, 698 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.36-7.25 (m, 5H, $2H_{11}$ and $2H_{12}$ and $1H_{13}$), 4.70 (q, J = 5.1 Hz, 1H, H_{14}), 4.52 (d_{systAB}, J = 12.1 Hz, 1H, H_9), 4.48 (d_{systAB}, J = 12.1 Hz, 1H, H_9), 4.09 (m, 1H, H_4), 3.82 (m, 1H, H_6), 3.63-3.51 (m, 2H, H_8), 2.74 (dd_{systAB}, J = 16.3 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, H_3), 2.45 (dd_{systAB}, J = 16.3 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, H_3), 2.17 (s, 3H, H_1), 1.87-1.71 (m, 2H, H_7), 1.57 (dt_{app}, J = 12.9 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H_5), 1.28 (d, J = 5.1 Hz, 3H, H_{15}), 1.25 (m, 1H, H_5).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 206.6 (s, C_2), 138.5 (s, C_{10}), 128.4 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 127.7 (d, C_{13}), 127.6 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$), 98.6 (d, C_{14}), 73.1 (d, C_6), 73.0 (t, C_9), 72.3 (d, C_4), 66.0 (t, C_8), 49.5 (t, C_3), 36.6 (t, C_5), 36.0 (t, C_7), 31.2 (q, C_1), 21.1 (q, C_{15}).
MS (EI) *m/z*: 292 ($M^{+\cdot}$, 1), 291 [$(M-H)^+$, 1], 277 [$(M-Me)^+$, 1], 215 [$(M-Ph)^+$, 1], 201 [$(M-Bn)^+$, 1], 190 (7), 185 [$(M-BnO)^+$, 1], 160 (23), 107 (BnO^+, 23), 92 (13), 91 (Bn^+, 100), 81 (10), 77 (Ph^+, 4), 65 (9).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{17}H_{24}O_4Na$ $[M + Na]^+$: 315.1567, found: 315.1565.

(*S*,*E*)-3-(But-2-enoyl)-4-isopropyloxazolidin-2-one (III.63)



$C_{10}H_{15}NO_3$
M = 197.23 g/mol

To a solution of 4-isopropyloxazolidin-2-one **III.61** (600 mg, 4.65 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (15 mL) cooled to –78 °C was added *n*-BuLi (1.86 mL, 2.5 M in hexanes, 4.65 mmol, 1.0 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 15 min and then crotonoyl chloride **III.62** (0.5 mL, 5.21 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at –78 °C for 1 h, then at 0 °C for 2 h, and quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (15 mL). Et_2O (20 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 90:10) to afford the acyloxazolidonone **III.63** (796 mg, 4.04 mmol, 87%) as a white solid. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[255]

Mp: 53.5 °C (lit.[255]: 56-56.5 °C).

[255] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238–1256.

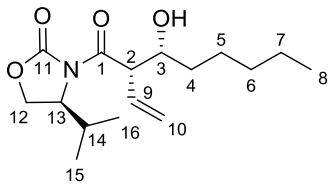
[α]$_D^{20}$ + 101.5 (*c* 2.01, $CHCl_3$); **[α]$_{D\ lit}^{20}$** + 105 (*c* 1.97 , $CHCl_3$).[255]

IR: *v* 3024, 2966, 2877, 1773, 1686, 1638, 1486, 1466, 1444, 1387, 1365, 1339, 1298, 1233, 1204, 1144, 1119, 1090, 1062, 1036, 973, 927, 754, 715 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.28 (dq, *J* = 15.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_2), 7.15 (dq, *J* = 15.3 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_3), 4.49 (dt_{app}, *J* = 8.2 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_7), 4.29 (dd_{systAB}, *J* = 9.1 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_6), 4.22 (dd_{systAB}, *J* = 9.2 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_6), 2.41 (m, 1H, H_8), 1.96 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.4 Hz, 3H, H_4), 0.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_9 or H_{10}), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_9 or H_{10}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 165.0 (s, C_1), 154.1 (s, C_5), 146.7 (d, C_3), 121.9 (d, C_2), 63.4 (t, C_6), 58.5 (d, C_7), 28.5 (d, C_8), 18.5 (q, C_4), 18.0 (q, C_9 or C_{10}), 14.7 (q, C_9 or C_{10}).

(*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-vinyloctanoyl]-4-isopropyloxazolidin-2-one (III.64)



$C_{16}H_{27}NO_4$
M = 297.39 g/mol

To a solution of acyloxazolidinone **III.63** (800 mg, 4.06 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (16 mL) cooled to –78 °C was added Bu_2BOTf (4.5 mL, 1 M in CH_2Cl_2, 4.50 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 5 min and then Et_3N (0.8 mL, 5.75 mmol, 1.4 equiv) was added. The mixture was stirred at –78 °C for 1 h, then at 0 °C for 15 min and finally cooled to –78 °C. Hexanal **III.60** (0.75 mL, 6.10 mmol, 1.5 equiv) was added, the mixture was stirred at –78 °C for 1.5 h, then at 0 °C for 2 h and quenched by the addition of an aqueous solution of $NaHSO_4$ (1M, 100 mL). A 1:1 mixture of petroleum ether and EtOAc (100 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine and then concentrated under *vacuum*. The residue was dissolved in Et_2O (32 mL) and cooled to 0 °C. pH = 7 buffer (8 mL) and H_2O_2 (30% in weight, 8 mL) were added. The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 1.5 h, and then H_2O (80 mL) was added. A 1:1 mixture of petroleum ether and EtOAc (80 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography

on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford the aldol **III.64** (1.09 g, 3.64 mmol, 90%) as a single diastereomer and as a colorless oil.

[α]$_D^{20}$ + 1.6 (*c* 0.85, $CHCl_3$).

IR: *ν* 3523, 2960, 2932, 2873, 1780, 1695, 1634, 1487, 1466, 1386, 1373, 1301, 1203, 1121, 1098, 1058, 1022, 997, 928, 756, 717 cm^{-1}.

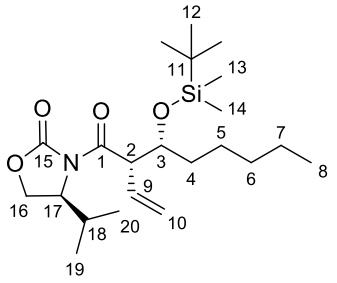
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 5.96 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_9), 5.38 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{10}), 5.34 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_{10}), 4.56 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_2), 4.48 (dt_{app}, *J* = 8.5 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_{13}), 4.28 (dd_{systAB}, *J* = 9.1 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{12}), 4.20 (dd_{systAB}, *J* = 9.2 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_{12}), 3.96 (m, 1H, H_3), 3.15 (br s, 1H, OH), 2.33 (m, 1H, H_{14}), 1.54-1.23 (m, 8H, $2H_4$ and $2H_5$ and $2H_6$ and $2H_7$), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{15} or H_{16}), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_8), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{15} or H_{16}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 174.8 (s, C_1), 153.6 (s, C_{11}), 131.3 (d, C_9), 121.5 (t, C_{10}), 71.5 (d, C_3), 63.2 (t, C_{12}), 58.3 (d, C_{13}), 51.9 (d, C_2), 34.1 (t, C_4), 31.8 (t, C_5 or C_6 or C_7), 28.3 (d, C_{14}), 25.4 (t, C_5 or C_6 or C_7), 22.7 (t, C_5 or C_6 or C_7), 18.0 (q, C_{15} or C_{16}), 14.7 (q, C_{15} or C_{16}), 14.2 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 197 (3), 182 (4), 130 (28), 111 (10), 86 (16), 85 (6), 71 ($C_5H_{11}^+$, 5), 70 (13), 69 (99), 68 (100), 55 (5).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{16}H_{27}NO_4Na$ $[M + Na]^+$: 320.1832, found: 320.1833.

(*S*)-3-{(2*S*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-vinyloctanoyl}-4-isopropyloxazolidin-2-one (III.65)



$C_{22}H_{41}NO_4Si$
M = 411.65 g/mol

To a solution of alcohol **III.64** (1.007 g, 3.39 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (34 mL) cooled to 0 °C were added 2,6-lutidine (0.6 mL, 5.15 mmol, 1.5 equiv) and TBSOTf (0.93 mL, 4.05 mmol, 1.2 equiv) dropwise. The mixture was progressively warmed to rt, stirred for 2 h 15 and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (30 mL). The layers

were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford the silyl ether **III.65** (1.38 g, 3.35 mmol, 99%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 45.7 (*c* 1.01, $CHCl_3$).

IR: *v* 2957, 2930, 2858, 1782, 1700, 1637, 1464, 1385, 1365, 1300, 1254, 1201, 1120, 1089, 1023, 996, 837, 811, 719 cm^{-1}.

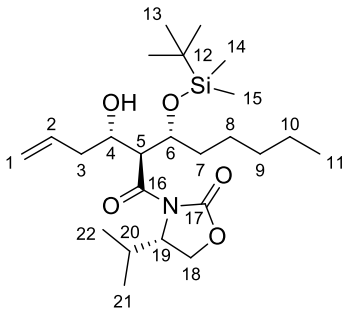
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.00 (ddd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_9), 5.24-5.18 (m, 2H, H_{10}), 4.54 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_2), 4.39 (dt, *J* = 7.2 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, H_{17}), 4.23 (dd_{systAB}, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{16}), 4.20 (dd_{systAB}, *J* = 9.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_{16}), 4.05 (q, J = 5.6 Hz, 1H, H_3), 2.38 (m, 1H, H_{18}), 1.56-1.42 (m, 2H, H_4), 1.35-1.20 (m, 6H, $2H_5$ and $2H_6$ and $2H_7$), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{19} or H_{20}), 0.87 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H, H_8), 0.86 (s, 9H, H_{12}), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{19} or H_{20}), 0.02 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), -0.01 (s, 3H, H_{13} or H_{14}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.6 (s, C_1), 153.8 (s, C_{15}), 134.0 (d, C_9), 119.3 (t, C_{10}), 73.0 (d, C_3), 63.2 (t, C_{16}), 58.9 (d, C_{17}), 53.4 (d, C_2), 35.8 (t, C_4), 32.1 (t, C_5 or C_6 or C_7), 28.3 (d, C_{18}), 26.0 (q, $3C_{12}$), 24.5 (t, C_5 or C_6 or C_7), 22.7 (t, C_5 or C_6 or C_7), 18.18 (s, C_{11}), 18.16 (q, C_{19} or C_{20}), 14.7 (q, C_{19} or C_{20}), 14.2 (q, C_8), -4.1 (q, C_{13} or C_{14}), -4.5 (q, C_{13} or C_{14}).

MS (EI) *m/z*: 354 [(M-*t*-Bu)$^+$, 14], 256 (5), 255 (16), 254 (86), 225 (12), 216 (6), 215 (34), 186 (20), 159 (13), 151 (11), 142 (7), 130 (5), 115 (TBS^+, 15), 101 (5), 100 (10), 99 (6), 81 (8), 75 (41), 74 (10), 73 (100), 69 (12), 67 (11), 59 (17), 57 (*t*-Bu$^+$, 6), 55 (8).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{41}NO_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 434.2697, found: 434.2699.

(*S*)-3-{(2*S*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]octanoyl}-4-isopropyloxazolidin-2-one (III.67)



$C_{24}H_{45}NO_5Si$

M = 455.70 g/mol

To a solution of alkene **III.65** (908 mg, 2.21 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of dry CH_2Cl_2 (11.2 mL) and anhydrous MeOH (11.2 mL) were added 2,6-lutidine (0.13 mL, 1.11 mmol, 0.5 equiv) and a trace of Sudan III dye. The pink solution was cooled to –78 °C and treated with ozone until the color of the dye faded. The reaction mixture was replaced under oxygen and then under argon atmosphere, Me_2S (1.6 mL, 21.6 mmol, 10 equiv) was added and the mixture was warmed to rt and stirred for 1 h 15. Hexane (25 mL) and H_2O (25 mL) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $CuSO_4$, with H_2O and with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford the aldehyde **III.66** which was not purified but directly engaged in the next step.

To a suspension of $ZnCl_2$ (451 mg, 3.31 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (8.5 mL) cooled to 0 °C was added allylmagnesium chloride (2.54 mL, 2M in THF, 5.08 mmol, 2.3 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 5 min and then at rt for 30 min. The solution was cooled to –78 °C and a solution of crude aldehyde **III.66** in dry THF (14 mL) was cannulated. The mixture was stirred at –78 °C, progressively warmed to –50 °C over 1 h and stirred at this temperature for 2 h. The reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (24 mL), warmed to rt and diluted with EtOAc (30 mL) and H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford the homoallylic alcohol **III.67** (815 mg, 1.79 mmol, 81%) as a 97:3 mixture of diastereomers in favor of the *syn* 1,3-diol and as an orange oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 35.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *ν* 3470, 2957, 2930, 2858, 1778, 1691, 1464, 1384, 1300, 1253, 1200, 1120, 1059, 1004, 917, 872, 837, 810, 753 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 5.85 (m, 1H, H_2), 5.10 (br d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H_1), 5.09 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_1), 4.42 (m, 1H, H_{19}), 4.37 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_5), 4.21-4.16 (m, 3H, H_6 and $2H_{18}$), 4.12 (m, 1H, H_4), 2.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H, OH), 2.38 (m, 1H, H_{20}), 2.32-2.19 (m, 2H, H_3), 1.61 (m, 1H, H_7), 1.47 (m, 1H, H_7), 1.35-1.18 (m, 6H, $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{21} or H_{22}), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{21} or H_{22}), 0.87 (s, 9H, H_{13}), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{11}), 0.09 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.07 (s, 3H, H_{14} or H_{15}).

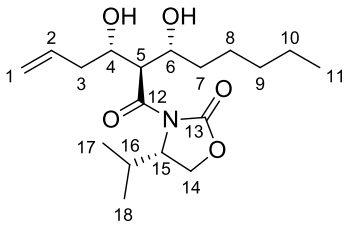
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 172.8 (s, C_{16}), 154.1 (s, C_{17}), 135.0 (d, C_2), 117.8 (t, C_1), 73.2 (d, C_6), 71.3 (d, C_4), 63.1 (t, C_{18}), 59.2 (d, C_{19}), 52.5 (d, C_5), 38.6 (t, C_3), 35.6 (t, C_7), 32.1 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 28.6 (d, C_{20}), 25.9 (q, $3C_{13}$), 24.2 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.6 (t, C_8 or C_9 or C_{10}),

18.2 (q, C_{21} or C_{22}), 18.1 (s, C_{12}), 14.7 (q, C_{21} or C_{22}), 14.1 (q, C_{11}), -4.1 (q, C_{14} or C_{15}), -4.6 (q, C_{14} or C_{15}).

MS (EI) *m/z*: 328 (6), 269 (12), 228 (11), 215 (24), 204 (21), 177 (13), 130 (36), 125 (22), 115 (TBS^+, 9), 81 (11), 75 (100), 73 (59), 69 (14), 59 (12), 55 (40).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{24}H_{45}NO_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 478.2959, found: 478.2960.

(*S*)-3-{(2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]octanoyl}-4-isopropyloxazolidin-2-one (III.68)



$C_{18}H_{31}NO_5$
M = 341.44 g/mol

To a solution of silyl ether **III.67** (*syn*/*anti* = 97:3, 52 mg, 0.114 mmol, 1 equiv) in dry MeCN (4.5 mL) stirred at rt was added HF (48% aqueous solution, 0.50 mL, 12 mmol, 105 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 1.5 h, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL) was added dropwise and the solution was stirred at rt for 2 h. The mixture was diluted with EtOAc (10 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 75:25) afforded the diol **III.68** (36 mg, 0.105 mmol, 92%) as a 96:4 mixture of diastereomers in favor of the *syn* 1,3-diol and as an orange oil.

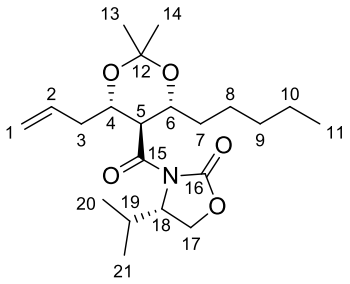
IR: *ν* 3429, 2959, 2931, 2873, 1774, 1687, 1642, 1487, 1465, 1373, 1300, 1200, 1140, 1121, 1099, 1058, 1022, 976, 910, 857, 774, 730, 713 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.84 (m, 1H, H_2), 5.14 (br d, J = 11.1 Hz, 1H, H_1), 5.13 (br d, J = 16.0 Hz, 1H, H_1), 4.45 (dt, J = 8.0 Hz, J = 3.3 Hz, 1H, H_{15}), 4.27-4.16 (m, 4H, H_4 and H_5 and $2H_{14}$), 4.10 (m, 1H, H_6), 3.33 (br s, 1H, OH), 3.06 (br s, 1H, OH), 2.39-2.22 (m, 3H, $2H_3$ and H_{16}), 1.54-1.41 (m, 3H, $2H_7$ and H_8 or H_9), 1.35-1.18 (m, 5H, 1 or $2H_8$ and 1 or $2H_9$ and $2H_{10}$), 0.91 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{17} or H_{18}), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{17} or H_{18}), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.0 (s, C_{12}), 154.3 (s, C_{13}), 134.2 (d, C_2), 118.9 (t, C_1), 73.4 (d, C_6), 72.6 (d, C_4), 63.2 (t, C_{14}), 58.9 (d, C_{15}), 53.3 (d, C_5), 39.8 (t, C_3), 34.8 (t, C_7 or C_8 or C_9), 31.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 28.5 (d, C_{16}), 25.5 (t, C_7 or C_8 or C_9), 22.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 18.1 (q, C_{17} or C_{18}), 14.7 (q, C_{17} or C_{18}), 14.1 (q, C_{11}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{18}H_{31}NO_5Na$ $[M + Na]^+$: 364.2094, found: 364.2095.

(*S*)-3-[(4*S*,5*R*,6*R*)-4-allyl-2,2-dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxane-5-carbonyl]-4-isopropyloxazolidin-2-one (III.69)



$C_{21}H_{35}NO_5$
M = 381.51 g/mol

To a solution of diol **III.68** (*syn*/*anti* = 96:4, 32 mg, 0.094 mmol, 1 equiv) in a mixture of acetone (1.5 mL) and 2,2-dimethoxypropane (0.75 mL) was added PPTS (2.5 mg, 9.9 µmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 4.5 h, and then quenched by addition of one drop of Et_3N. Evaporation of the solvents and purification of the crude material by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded the acetonide **III.69** (34 mg, 0.089 mmol, 95%) as a 96:4 mixture of diastereomers in favor of the *cis* acetonide and as a colorless oil.

IR: ν 2959, 2932, 2874, 1779, 1686, 1643, 1488, 1466, 1430, 1378, 1335, 1299, 1267, 1222, 1197, 1172, 1141, 1108, 1060, 1022, 997, 975, 946, 910, 862, 782, 754, 732, 716 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.83 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.3 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, H_2), 5.02 (br d, J = 17.6 Hz, 1H, H_1), 5.01 (br d, J = 9.7 Hz, 1H, H_1), 4.43 (dt, J = 6.4 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, H_{18}), 4.24-4.19 (m, 2H, H_{17}), 4.14 (m, 1H, H_4), 4.02-3.95 (m, 2H, H_5 and H_6), 2.37-2.29 (m, 2H, H_3 and H_{19}), 2.14 (m, 1H, H_3), 1.48 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.44 (m, 1H, H_7), 1.39 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 1.29-1.18 (m, 7H, 1H_7 and 2H_8 and 2H_9 and 2H_{10}), 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H_{20} or H_{21}), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{20} or H_{21}), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}).

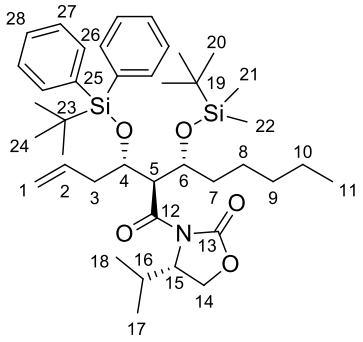
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.8 (s, C_{15}), 153.5 (s, C_{16}), 134.3 (d, C_2), 117.1 (t, C_1), 98.8 (s, C_{12}), 72.0 (d, C_4 or C_6), 71.9 (d, C_4 or C_6), 63.1 (t, C_{17}), 58.9 (d, C_{18}), 49.1 (d, C_5), 38.7 (t,

C_3), 34.2 (t, C_7), 31.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 29.9 (q, C_{13} or C_{14}), 28.7 (d, C_{19}), 24.9 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 19.7 (q, C_{13} or C_{14}), 18.3 (q, C_{20} or C_{21}), 14.9 (q, C_{20} or C_{21}), 14.2 (q, C_{11}).

MS (EI) *m/z*: 367 (5), 366 [$(M\text{-}Me)^+$, 22], 306 (6), 282 (17), 254 (7), 224 (11), 223 (13), 182 (13), 177 (26), 153 (9), 149 (5), 135 (5), 131 (8), 130 (100), 125 (22), 124 (7), 97 (5), 95 (37), 94 (26), 93 (9), 86 (5), 83 (6), 81 (11), 79 (8), 71 (6), 70 (5), 69 (14), 67 (27), 66 (9), 59 (9), 57 (7), 55 (39), 54 (6).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{21}H_{35}NO_5Na$ $[M + Na]^+$: 404.2407, found: 404.2414.

(*S*)-3-{(2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl]octanoyl}-4-isopropyloxazolidin-2-one (III.70)



$C_{40}H_{63}NO_5Si_2$
M = 694.10 g/mol

To a solution of homoallylic alcohol **III.67** (250 mg, 0.55 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) cooled to 0 °C were added 2,6-lutidine (0.16 mL, 1.37 mmol, 2.5 equiv) and TBDPSOTf (426 mg, 1.10 mmol, 2.0 equiv) dropwise. The mixture was warmed to rt, stirred for 18 h and then quenched by the addition of H_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2) to afford the silyl ether **III.70** (323 mg, 0.47 mmol, 85%) as a 97:3 mixture of diastereomers in favor of the *syn* 1,3-diol and as a pink oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 74.5 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

IR: *v* 2956, 2930, 2857, 1783, 1688, 1472, 1428, 1383, 1361, 1300, 1257, 1199, 1138, 1110, 1060, 999, 909, 837, 824, 807, 776, 732, 702 cm^{-1}.

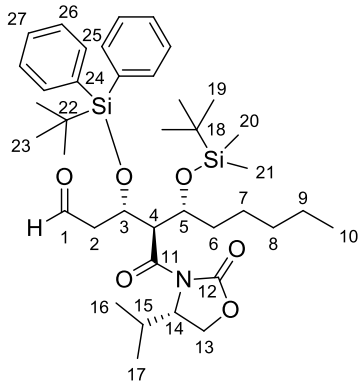
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.72-7.68 (m, 4H, H_{26} or H_{27}), 7.45-7.35 (m, 6H, $4H_{26}$ or $4H_{27}$ and $2H_{28}$), 5.66 (ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_2), 4.88 (br dd, *J* = 10.4 Hz,

J = 2.0 Hz, 1H, H_1), 4.75 (br dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_1), 4.61 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_5), 4.34 (dt, *J* = 6.9 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_{15}), 4.28 (m, 1H, H_6), 4.22 (m, 1H, H_4), 4.17-4.09 (m, 2H, H_{14}), 2.40-2.32 (m, 2H, $1H_3$ and $2H_{16}$), 2.26 (m, 1H, H_3), 1.43-1.22 (m, 6H, $2H_7$ and H_8 and/or H_9 and/or H_{10}), 1.19-1.12 (m, 2H, H_8 and/or H_9 and/or H_{10}), 1.06 (s, 9H, H_{24}), 0.89-0.81 (m, 9H, $3H_{11}$ and $3H_{17}$ and $3H_{18}$), 0.86 (s, 9H, H_{20}), 0.15 (s, 3H, H_{21} or H_{22}), 0.04 (s, 3H, H_{21} or H_{22}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.3 (s, C_{12}), 153.5 (s, C_{13}), 136.2 (d, $2C_{26}$ or $2C_{27}$), 136.1 (d, $2C_{26}$ or $2C_{27}$), 134.4 (s, C_{25}), 134.2 (d, C_2), 133.3 (s, C_{25}), 129.9 (d, C_{28}), 129.7 (d, C_{28}), 127.8 (d, $2C_{26}$ or $2C_{27}$), 127.5 (d, $2C_{26}$ or $2C_{27}$), 117.5 (t, C_1), 72.8 (d, C_4), 72.2 (d, C_6), 62.8 (t, C_{14}), 59.6 (d, C_{15}), 54.0 (d, C_5), 40.3 (t, C_3), 33.5 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 32.3 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 28.6 (d, C_{16}), 27.2 (q, $3C_{24}$), 26.3 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 26.0 (q, $3C_{20}$), 22.8 (t, C_7), 19.6 (q, C_{11} or C_{17} or C_{18}), 18.4 (s, C_{19} or C_{23}), 18.0 (s, C_{19} or C_{23}), 14.8 (q, C_{11} or C_{17} or C_{18}), 14.2 (q, C_{11} or C_{17} or C_{18}), -4.15 (q, C_{21} or C_{22}), -4.24 (q, C_{21} or C_{22}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{40}H_{63}NO_5Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 716.4137, found: 716.4135.

(3*S*,4*R*,5*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-4-[(*S*)-4-isopropyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl]decanal (III.71)



$C_{39}H_{61}NO_6Si_2$
M = 696.08 g/mol

To a solution of alkene **III.70** (100 mg, 0.144 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (7 mL) was added a trace of Sudan III dye. The pink solution was cooled to –78 °C and treated with ozone until the color of the dye faded. The reaction mixture was replaced under oxygen and then under argon atmosphere, PPh_3 (57 mg, 0.217 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was progressively warmed to rt and stirred overnight. The reaction mixture was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 93:7) to afford the aldehyde

III.71 (96 mg, 0.138 mmol, 96%) as a 97:3 mixture of diastereomers in favor of the *syn* 1,3-diol and as a pink oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 40.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

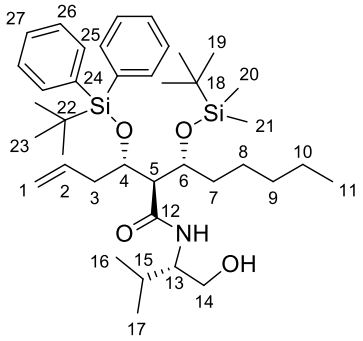
IR: *v* 3072, 2956, 2931, 2858, 1780, 1723, 1688, 1590, 1514, 1487, 1464, 1428, 1385, 1362, 1300, 1253, 1223, 1198, 1105, 1060, 997, 938, 838, 824, 807, 776, 741, 703 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.39 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_1), 7.72-7.69 (m, 2H, H_{25} or H_{26}), 7.64-7.61 (m, 2H, H_{25} or H_{26}), 7.46-7.34 (m, 6H, $4H_{25}$ or $4H_{26}$ and $2H_{27}$), 4.64-4.63 (m, 2H, H_3 and H_4), 4.38 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{14}), 4.20 (dd_{systAB}, *J* = 9.2 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_{13}), 4.16 (dd_{systAB}, *J* = 9.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{13}), 4.07 (m, 1H, H_5), 2.90-2.79 (m, 2H, H_2), 2.39 (m, 1H, H_{15}), 1.36-1.18 (m, 6H, $2H_6$ and $2H_7$ and H_8 and/or H_9), 1.15-1.10 (m, 2H, H_8 and/or H_9), 1.03 (s, 9H, H_{23}), 0.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{10}), 0.80 (s, 9H, H_{19}), -0.02 (s, 6H, H_{20} and H_{21}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 201.3 (d, C_1), 171.8 (s, C_{11}), 153.8 (s, C_{12}), 136.2 (d, $2C_{25}$ or $2C_{26}$), 136.0 (d, $2C_{25}$ or $2C_{26}$), 133.6 (s, C_{24}), 132.6 (s, C_{24}), 130.2 (d, C_{27}), 130.1 (d, C_{27}), 128.0 (d, $2C_{25}$ or $2C_{26}$), 127.9 (d, $2C_{25}$ or $2C_{26}$), 71.9 (d, C_5), 67.6 (d, C_3), 63.1 (t, C_{13}), 59.4 (d, C_{14}), 53.1 (d, C_4), 49.0 (t, C_2), 34.6 (t, C_6), 32.1 (t, C_8 or C_9), 28.6 (d, C_{15}), 27.1 (q, $3C_{23}$), 25.9 (q, $3C_{19}$), 25.2 (t, C_8 or C_9), 22.6 (t, C_7), 19.4 (s, C_{18} or C_{22}), 18.4 (q, C_{16} or C_{17}), 18.0 (s, C_{18} or C_{22}), 14.8 (q, C_{10} or C_{16} or C_{17}), 14.2 (q, C_{10} or C_{16} or C_{17}), -4.2 (q, C_{20} or C_{21}), -4.8 (q, C_{20} or C_{21}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{39}H_{61}NO_6Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 718.3930, found: 718.3929.

(2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-{(*S*)-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]but-3-en-1-yl}-*N*-[(S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]octanamide (III.72)



$C_{39}H_{65}NO_4Si_2$

M = 668.11 g/mol

Anhydrous MeOH (1 mL) was introduced into a flask and cooled to 0 °C. *n*-BuLi (0.13 mL, 2.5 M in hexanes, 0.325 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 15 min. A solution of carbamate **III.70** (75 mg, 0.108 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (1 mL) was cannulated and the resulting mixture was stirred and progressively warmed to rt overnight. After 24 h, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2 mL). EtOAc (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the amide **III.72** (65 mg, 0.097 mmol, 90%) as a 97:3 mixture of diastereomers in favor of the *syn* 1,3-diol and as a slightly pink oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 29.7 (*c* 0.51, $CHCl_3$).

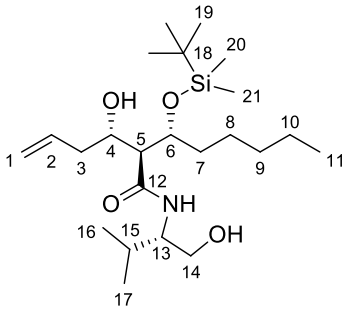
IR: *v* 3412, 3073, 2956, 2930, 2858, 1650, 1590, 1515, 1471, 1428, 1389, 1362, 1255, 1105, 1051, 1003, 910, 859, 835, 823, 775, 734, 701 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71-7.67 (m, 4H, $4H_{25}$ or $4H_{26}$), 7.45-7.34 (m, 6H, $4H_{25}$ or $4H_{26}$ and $2H_{27}$), 5.88 (m, 1H, H_2), 5.73 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.04 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_1), 4.96 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_1), 4.40 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H_4), 4.24 (m, 1H, H_6), 3.67-3.57 (m, 2H, $1H_{13}$ and $1H_{14}$), 3.51 (m, 1H, H_{14}), 2.88 (br s, 1H, OH), 2.59 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H, H_5), 2.36-2.23 (m, 2H, H_3), 1.75 (m, 1H, H_{15}), 1.30-1.19 (m, 4H, $2H_7$ and H_8 and/or H_9 and/or H_{10}), 1.16-1.09 (m, 4H, H_8 and/or H_9 and/or H_{10}), 1.09 (s, 9H, H_{23}), 0.91-0.83 (m, 9H, $3H_{11}$ and $3H_{16}$ and $3H_{17}$), 0.89 (s, 9H, H_{19}), 0.12 (s, 3H, H_{20} or H_{21}), 0.08 (s, 3H, H_{20} or H_{21}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.1 (s, C_{12}), 136.2 (d, $2C_{25}$ or $2C_{26}$), 136.1 (d, $2C_{25}$ or $2C_{26}$), 134.6 (d, C_2), 134.0 (s, C_{24}), 133.6 (s, C_{24}), 130.0 (d, C_{27}), 129.9 (d, C_{27}), 127.9 (d, $2C_{25}$ or $2C_{26}$), 127.7 (d, $2C_{25}$ or $2C_{26}$), 117.9 (t, C_1), 71.2 (d, C_6), 70.9 (d, C_4), 63.8 (t, C_{14}), 57.7 (d, C_{13}), 56.7 (d, C_5), 39.0 (t, C_3), 33.5 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 32.2 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 29.0 (d, C_{15}), 27.4 (q, $3C_{23}$), 26.1 (q, $3C_{19}$), 25.3 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.8 (t, C_7), 19.7 (s, C_{18} or C_{22}), 19.5 (q, C_{11} or C_{16} or C_{17}), 19.2 (q, C_{11} or C_{16} or C_{17}), 18.2 (s, C_{18} or C_{22}), 14.1 (q, C_{16} or C_{17}), -4.2 (q, C_{20} or C_{21}), -4.3 (q, C_{20} or C_{21}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{39}H_{65}NO_4Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 690.4344, found: 690.4342.

(2*S*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-*N*-[(*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]octanamide (III.73)



$C_{23}H_{47}NO_4Si$
M = 429.71 g/mol

Anhydrous MeOH (1 mL) was introduced into a flask and cooled to 0 °C. *n*-BuLi (0.13 mL, 2.5 M in hexanes, 0.325 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 15 min. A solution of carbamate **III.67** (50 mg, 0.110 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (1 mL) was cannulated and the resulting mixture was stirred and progressively warmed to rt overnight. After 16 h, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2 mL). EtOAc (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 75:25) to afford the amide **III.73** (36 mg, 0.084 mmol, 76%) as colorless oil, as well as the ester **III.74** (4 mg, 0.011 mmol, 10%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 7.1 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

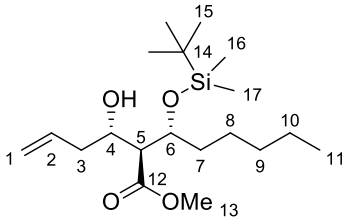
IR: *v* 3348, 3077, 2956, 2930, 2858, 1725, 1642, 1525, 1464, 1389, 1254, 1036, 1003, 970, 911, 835, 811, 775, 733 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.35 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.85 (m, 1H, H_2), 5.13 (br d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_1), 5.12 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_1), 4.23 (m, 1H, H_6), 4.08 (m, 1H, H_4), 3.76-3.67 (m, 2H, $1H_{13}$ and $1H_{14}$), 3.59 (m, 1H, H_{14}), 3.18 (br s, 1H, OH), 2.77 (br s, 1H, OH), 2.45 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H_5), 2.38 (m, 1H, H_3), 2.21 (m, 1H, H_3), 1.85 (m, 1H, H_{15}), 1.68 (m, 1H, H_7), 1.43 (m, 1H, H_7), 1.33-1.19 (m, 6H, $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.91 (s, 9H, H_{19}), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 0.13 (s, 3H, H_{20} or H_{21}), 0.12 (s, 3H, H_{20} or H_{21}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.4 (s, C_{12}), 134.9 (d, C_2), 118.2 (t, C_1), 71.9 (d, C_6), 69.4 (d, C_4), 63.8 (t, C_{14}), 57.5 (d, C_{13}), 56.3 (d, C_5), 39.4 (t, C_3), 34.2 (t, C_7), 32.0 (t, C_8 or C_9 or

C_{10}), 29.0 (d, C_{15}), 26.0 (q, 3C_{19}), 25.4 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 19.6 (q, C_{16} or C_{17}), 19.0 (q, C_{16} or C_{17}), 18.2 (s, C_{18}), 14.1 (q, C_{11}), -4.2 (q, C_{20} or C_{21}), -4.3 (q, C_{20} or C_{21}).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{23}H_{47}NO_4SiNa$ [M + Na]$^+$: 452.3167, found: 452.3166.

(2*S*,3*R*)-Methyl 3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]octanoate (III.74)

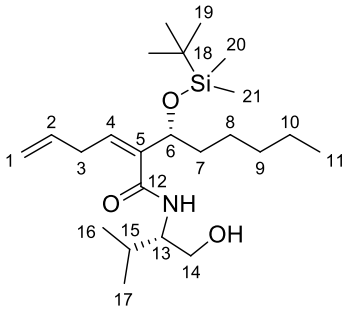


$C_{19}H_{38}O_4Si$
M = 358.59 g/mol

The ester **III.74** was obtained from the previously described procedure or from the procedure employed to prepare **III.92**, as a mixture of diastereomers in a 83:17 ratio in favor of the 4,5,6-*anti*,*anti* product.

IR (mixture of diastereomers): *v* 3493, 2955, 2931, 2858, 1728, 1464, 1437, 1363, 1256, 1195, 1169, 1072, 1005, 909, 837, 776, 733 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.84 (m, 1H, H_2), 5.13-5.07 (m, 2H, H_1), 4.19 (m, 1H, H_6), 4.01 (m, 1H, H_4), 3.66 (s, 3H, H_{13}), 3.29 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H, OH), 2.72 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_5), 2.28 (m, 1H, H_3), 2.18 (m, 1H, H_3), 1.59 (m, 1H, H_7), 1.47 (m, 1H, H_7), 1.40-1.20 (m, 6H, 2H_8 and 2H_9 and 2H_{10}), 0.89 (s, 9H, H_{15}), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{11}), 0.13 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.10 (s, 3H, H_{16} or H_{17}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.9 (s, C_{12}), 134.6 (d, C_2), 118.0 (t, C_1), 73.8 (d, C_6), 70.8 (d, C_4), 56.0 (d, C_5), 51.7 (q, C_{13}), 39.6 (t, C_3), 35.5 (t, C_7), 32.1 (t, C_9 or C_{10}), 25.9 (q, 3C_{15}), 23.7 (t, C_8), 22.7 (t, C_9 or C_{10}), 18.1 (s, C_{14}), 14.1 (q, C_{11}), -4.2 (q, C_{16} or C_{17}), -4.6 (q, C_{16} or C_{17}).
MS (EI) *m/z*: 309 [(M-H_2O-MeO)$^+$, 1], 283 [(M-H_2O-*t*-Bu)$^+$, 5], 217 (5), 215 (20), 159 (13), 149 (8), 145 (13), 125 (11), 115 (TBS$^+$, 9), 107 (7), 105 (7), 95 (13), 93 (8), 89 (29), 83 (13), 81 (6), 79 (6), 77 (7), 76 (8), 75 (100), 74 (6), 73 (54), 71 (6), 69 (7), 67 (12), 59 (18), 57 (*t*-Bu$^+$, 16), 56 (13), 55 (26).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{19}H_{38}O_4SiNa$ [M + Na]$^+$: 381.2432, found: 381.2433.

(*R*,*Z*)-2-(But-3-en-1-ylidene)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-*N*-[(*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]octanamide (III.75)



$C_{23}H_{45}NO_3Si$
M = 411.69 g/mol

To a solution of **III.67** (50 mg, 0.110 mmol, 1 equiv) in a mixture of THF (1.5 mL) and H_2O (0.5 mL) cooled to 0 °C were added H_2O_2 (35% in weight, 0.11 mL, 1.28 mmol, 12 equiv) and LiOH (8 mg, 0.33 mmol, 3 equiv). The mixture was progressively warmed to rt, stirred for 4 h and then cooled to 0 °C. A saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (1 mL) was added dropwise and the pH was adjusted to 1-2 by the addition of HCl (10% in weight). EtOAc (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2) to afford the amide **III.75** (23 mg, 0.056 mmol, 51%) as colorless oil.

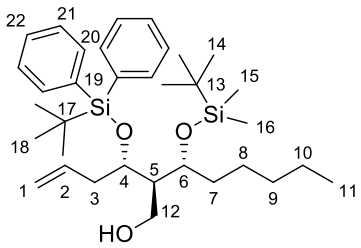
IR: *v* 3350, 2957, 2929, 2857, 1732, 1660, 1638, 1525, 1465, 1389, 1362, 1254, 1042, 1003, 961, 909, 837, 778, 733 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.06 (br d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.84 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.2 Hz, J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 5.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_4), 5.06 (br d, J = 17.0 Hz, 1H, H_1), 5.03 (br d, J = 11.2 Hz, 1H, H_1), 4.16 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_6), 3.83-3.76 (m, 2H, $1H_{13}$ and $1H_{14}$), 3.64 (m, 1H, H_{14}), 3.13 (br t, J = 6.7 Hz, 2H, H_3), 2.78 (br s, 1H, OH), 1.87 (m, 1H, H_{15}), 1.68-1.58 (m, 2H, H_7), 1.33-1.21 (m, 6H, $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.91 (s, 9H, H_{19}), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 0.12 (s, 3H, H_{20} or H_{21}), 0.09 (s, 3H, H_{20} or H_{21}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 168.7 (s, C_{12}), 137.9 (s, C_5), 136.2 (d, C_2 or C_4), 135.4 (d, C_2 or C_4), 115.7 (t, C_1), 78.2 (d, C_6), 64.8 (t, C_{14}), 57.6 (d, C_{13}), 36.3 (t, C_3), 33.3 (t, C_7), 31.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 29.3 (d, C_{15}), 26.0 (q, $3C_{19}$), 25.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 19.5 (q, C_{16} or C_{17}), 19.0 (q, C_{16} or C_{17}), 18.3 (s, C_{18}), 14.1 (q, C_{11}), -4.4 (q, C_{20} or C_{21}), -4.7 (q, C_{20} or C_{21}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{23}H_{45}NO_3SiNa$ [M + Na]$^+$: 434.3061, found: 434.3060.

(2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-{(*S*)-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]but-3-en-1-yl}octan-1-ol (III.76)



$C_{34}H_{56}O_3Si_2$
M = 568.98 g/mol

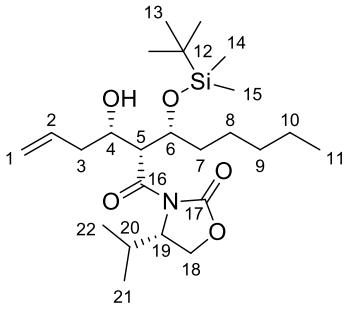
To a solution of carbamate **III.70** (*syn*/*anti* = 96:4, 50 mg, 0.072 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of THF (1 mL) and MeOH (0.05 mL) cooled to 0 °C was added $LiBH_4$ (0.14 mL, 2M in THF, 0.28 mmol, 3.9 equiv). The mixture was stirred and progressively warmed to rt. After 3 h, $LiBH_4$ (0.14 mL, 2M in THF, 0.28 mmol, 3.9 equiv) was added again and the mixture was stirred at rt. After 5 h, $LiBH_4$ (0.30 mL, 2M in THF, 0.60 mmol, 8.3 equiv) was added again and the mixture was stirred at rt overnight. An aqueous solution of NaOH (2M, 1 mL) and Et_2O (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, then with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 85:15) to afford the alcohol **III.76** (6 mg, 0.011 mmol, 15%) as a 96:4 mixture of diastereomers in favor of the 1,3-*syn* protected diol and as a colorless oil, as well as the amide **III.72** (28 mg, 0.042 mmol, 58%).

IR (mixture of diastereomers): *v* 3443, 3073, 3052, 2956, 2930, 2858, 1641, 1590, 1472, 1428, 1390, 1362, 1256, 1188, 1111, 1071, 1034, 1004, 939, 910, 836, 823, 775, 738, 703 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): δ 7.70-7.64 (m, 4H, $4H_{20}$ or $4H_{21}$), 7.45-7.34 (m, 6H, $4H_{20}$ or $4H_{21}$ and $2H_{22}$), 5.63 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.2 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, H_2), 4.95-4.88 (m, 2H, H_1), 4.00 (m, 1H, H_6), 3.92 (q_{app}, J = 5.5 Hz, 1H, H_4), 3.81 (m, 1H, H_{12}), 3.71 (m, 1H, H_{12}), 3.16 (br t, J = 4.8 Hz, 1H, OH), 2.34 (m, 1H, H_3), 2.18 (m, 1H, H_3), 2.09 (m, 1H, H_5), 1.50-1.44 (m, 2H, H_7), 1.35-1.15 (m, 6H, $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 1.06 (s, 9H, H_{18}), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 0.84 (s, 9H, H_{14}), 0.04 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 0.03 (s, 3H, H_{15} or H_{16}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 136.3 (d, $4C_{20}$ or $4C_{21}$), 134.6 (d, C_2), 134.0 (s, C_{19}), 133.3 (s, C_{19}), 130.0 (d, C_{22}), 129.8 (d, C_{22}), 127.8 (d, $2C_{20}$ or $2C_{21}$), 127.6 (d, $2C_{20}$ or $2C_{21}$), 117.5 (t, C_1), 73.0 (d, C_4 or C_6), 72.8 (d, C_4 or C_6), 62.1 (t, C_{12}), 48.7 (d, C_5), 38.9 (t, C_3), 33.5 (t, C_7), 32.2 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 27.3 (q, $3C_{18}$), 26.0 (q, $3C_{14}$), 25.5 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 19.6 (s, C_{13} or C_{17}), 18.1 (s, C_{13} or C_{17}), 14.2 (q, C_{11}), -4.2 (q, C_{15} or C_{16}), -4.4 (q, C_{15} or C_{16}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{34}H_{56}O_3Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 591.3660, found: 591.3655.

(*S*)-3-{(2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]octanoyl}-4-isopropyloxazolidin-2-one (III.78)



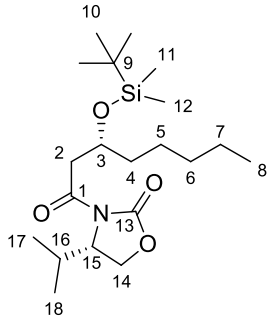
$C_{24}H_{45}NO_5Si$
M = 455.70 g/mol

To a solution of MeONHMe.HCl (64 mg, 0.66 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (1 mL) cooled to 0 °C was added $AlMe_3$ (0.33 mL, 2M in hexanes, 0.66 mmol, 3.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then at rt for 15 min. The solution was cooled to –15 °C and a solution of carbamate **III.67** (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was cannulated. The solution was progressively warmed to rt, stirred for 4 h and then heated at 40 °C for 3 h. The solution was poured into a mixture of HCl (0.5 M, 2 mL) and CH_2Cl_2 (2 mL) cooled to 0 °C and stirred for 1 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 94:6) to afford an inseparable mixture of the epimerisation product **III.78** (12 mg, 0.026 mmol, 12% estimated yield) and the retroaldolisation product **III.79** (28 mg, 0.073 mmol, 33% estimated yield) as a colorless oil.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.88 (m, 1H, H_2), 5.13-5.08 (m, 2H, H_1), 4.43 (m, 1H, H_{19}), 4.27-4.18 (m, 3H, $1H_5$ and $2H_{18}$), 4.13 (m, 1H, H_4 or H_6), 4.06 (m, 1H, H_4 or H_6), 2.47-2.36 (m,

2H, 1H_3 and H_{20}), 2.20 (m, 1H, H_3), 1.57-1.46 (m, 2H, H_7), 1.37-1.20 (m, 6H, 2H_8 and 2H_9 and 2H_{10}), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{21} or H_{22}), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{21} or H_{22}), 0.88 (s, 9H, H_{13}), 0.89-0.85 (m, 3H, H_{11}), 0.08 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.07 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), OH not visible.
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.8 (s, C_{16}), 154.0 (s, C_{17}), 134.6 (d, C_2), 117.9 (t, C_1), 72.0 (d, C_4 or C_6), 70.3 (d, C_4 or C_6), 63.2 (t, C_{18}), 59.3 (d, C_{19}), 51.3 (d, C_5), 40.6 (t, C_3), 35.2 (t, C_7), 32.2 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 28.6 (d, C_{20}), 26.0 (q, 3C_{13}), 24.5 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.6 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 18.3 (s, C_{12}), 18.2 (q, C_{21} or C_{22}), 14.8 (q, C_{21} or C_{22}), 14.1 (q, C_{11}), -4.3 (q, C_{14} or C_{15}), -4.7 (q, C_{14} or C_{15}).

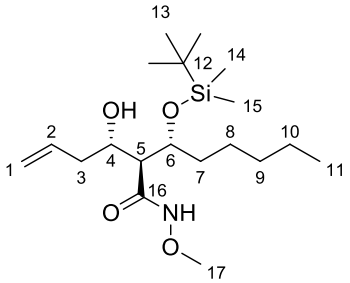
(*S*)-3-{(*R*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]octanoyl}-4-isopropyloxazolidin-2-one (III.79)



$C_{20}H_{39}NO_4Si$
M = 385.61 g/mol

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.42 (m, 1H, H_{15}), 4.27-4.18 (m, 3H, H_3 and 2H_{14}), 3.16 (dd_{systAB}, *J* = 16.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_2), 3.00 (dd_{systAB}, *J* = 16.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_2), 2.39 (m, 1H, H_{16}), 1.53-1.46 (m, 2H, H_4), 1.38-1.19 (m, 6H, 2H_5 and 2H_6 and 2H_7), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{17} or H_{18}), 0.91-0.86 (m, 3H, H_8), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{17} or H_{18}), 0.86 (s, 9H, H_{10}), 0.07 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 0.04 (s, 3H, H_{11} or H_{12}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 171.3 (s, C_1), 154.2 (s, C_{13}), 68.5 (d, C_3), 63.2 (t, C_{14}), 58.6 (d, C_{15}), 43.5 (t, C_2), 37.8 (t, C_4), 32.0 (t, C_5 or C_6 or C_7), 28.3 (d, C_{16}), 26.0 (q, 3C_{10}), 24.8 (t, C_5 or C_6 or C_7), 22.8 (t, C_5 or C_6 or C_7), 18.14 (q, C_{17} or C_{18}), 18.13 (s, C_9), 14.6 (q, C_{17} or C_{18}), 14.2 (q, C_8), -4.4 (q, C_{11} or C_{12}), -4.6 (q, C_{11} or C_{12}).

(2*S*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]-*N*-methoxyoctanamide (III.80)



$C_{19}H_{39}NO_4Si$
M = 373.60 g/mol

To a solution of $MeONH_2$.HCl (55 mg, 0.66 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (1 mL) cooled to 0 °C was added $AlMe_3$ (0.33 mL, 2M in hexanes, 0.66 mmol, 3.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then at rt for 15 min. The solution was cooled to –15 °C and a solution of carbamate **III.67** (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was cannulated. The mixture was stirred at 0 °C for 7 h and poured into a mixture of HCl (0.5 M, 2 mL) and CH_2Cl_2 (2 mL) cooled to 0 °C and stirred for 1 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford the amide **III.80** (40 mg, 0.107 mmol, 49%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 26.0 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

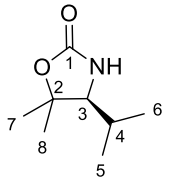
IR: *v* 3498, 3209, 3077, 2955, 2931, 2858, 1650, 1499, 1464, 1439, 1378, 1362, 1310, 1256, 1105, 1059, 1004, 937, 911, 837, 813, 776, 761 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.99 (br s, 1H, NH), 5.84 (m, 1H, H_2), 5.14 (br d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_1), 5.13 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_1), 4.19 (m, 1H, H_6), 4.09 (m, 1H, H_4), 3.74 (s, 3H, H_{17}), 3.02 (br s, 1H, OH), 2.42 (m, 1H, H_3), 2.33 (br t_{app}, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_5), 2.18 (m, 1H, H_3), 1.64 (m, 1H, H_7), 1.41 (m, 1H, H_7), 1.32-1.20 (m, 6H, $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 0.91 (s, 9H, H_{13}), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 0.11 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.10 (s, 3H, H_{14} or H_{15}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 171.5 (s, C_{16}), 134.6 (d, C_2), 118.5 (t, C_1), 71.2 (d, C_6), 69.0 (d, C_4), 64.4 (q, C_{17}), 53.5 (d, C_5), 39.2 (t, C_3), 34.2 (t, C_7), 31.9 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 26.0 (q, $3C_{13}$), 24.9 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 18.1 (s, C_{12}), 14.1 (q, C_{11}), -4.3 (q, C_{14} or C_{15}), -4.4 (q, C_{14} or C_{15}).

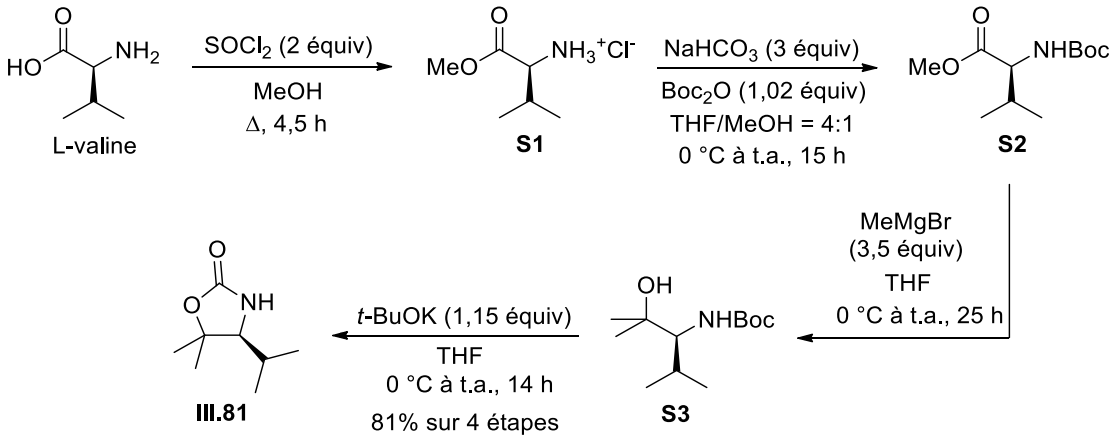
HRMS (ESI): Calculated for $C_{19}H_{39}NO_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 396.2541, found: 396.2542.

(*S*)-4-Isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.81)



$C_8H_{15}NO_2$
M = 157.21 g/mol

Synthesis:



To a solution of L-valine (5.0 g, 42.7 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (86 mL) cooled to 0 °C was added $SOCl_2$ (6.2 mL, 85.4 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 10 min and then heated at reflux for 4 h. The solution was then cooled to rt and concentrated under *vacuum* to afford the ester **S1** as a white solid which was not purified but directly engaged in the next step.

To a solution of unpurified **S1** in a mixture of dry THF (90 mL) and anhydrous MeOH (22.5 mL) cooled to 0 °C was added $NaHCO_3$ (10.8 g, 128.6 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred for 10 min and then Boc_2O (9.3 mL, 43.5 mmol, 1.02 equiv) was added dropwise. The solution was warmed to rt, stirred for 15 h and then quenched by the addition of H_2O (50 mL). Et_2O (50 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, then with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford **S2**, which was not purified but directly engaged in the next step.

To a solution of unpurified **S2** in dry THF (100 mL) cooled to 0 °C was added MeMgBr (50 mL, 3M in Et_2O, 150 mmol, 3.5 equiv) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 10 min and then warmed to rt. After 25 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C and a saturated

aqueous solution of NH_4Cl (120 mL) was added. EtOAc (100 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford the alcohol **S3**, which was not purified but directly engaged in the next step.

To a solution of unpurified alcohol **S3** in dry THF (115 mL) cooled to 0 °C was added *t*-BuOK (5.5 g, 49.0 mmol, 1.15 equiv). The mixture was stirred at rt for 14 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL). EtOAc (50 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 6/4) to afford the oxazolidonone **III.81** (5.41 g, 34.4 mmol, 81%) as a white solid. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[256]

Mp: 85 °C (lit.:[256] 85-89 °C).

$[\alpha]_D^{20}$ + 22.8 (*c* 0.95, $CHCl_3$); **$[\alpha]_{D\,lit}^{20}$** + 24.1 (*c* 1.0 , $CHCl_3$).[256a]

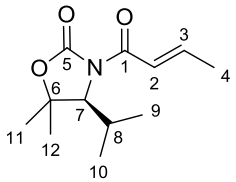
IR: *v* 3259, 2979, 1741, 1468, 1376, 1306, 1285, 1216, 1153, 1088, 1004, 899, 862, 750 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.00 (br s, 1H, NH), 3.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_3), 1.80 (m, 1H, H_4), 1.46 (s, 3H, H_7 or H_8), 1.35 (s, 3H, H_7 or H_8), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_5 or H_6), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_5 or H_6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159.6 (s, C_1), 83.9 (s, C_2), 68.5 (d, C_3), 28.7 (d, C_4), 28.5 (q, C_7 or C_8), 21.3 (q, C_7 or C_8), 20.04 (q, C_5 or C_6), 20.00 (q, C_5 or C_6).

MS (EI) *m/z*: 157 ($M^{+\cdot}$, 3), 142 [$(M\text{-}Me)^+$, 1], 114 [$(M\text{-}i\text{Pr})^+$, 49], 71 (8), 70 (100), 59 (64), 56 (21).

(*S*,*E*)-3-(But-2-enoyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.82)



$C_{12}H_{19}NO_3$
M = 225.28 g/mol

[256] (a) Campbell, C. D.; Concellón, C.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 797–811; (b) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Polywka, M. E. C.; Shyam Prasad, R.; Sanganee, H. J. *Synlett* **1998**, 519–521.

To a solution of oxazolidinone **III.81** (1.0 g, 6.36 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (20 mL) cooled to –78 °C was added *n*-BuLi (2.54 mL, 2.5 M in hexanes, 6.35 mmol, 1.0 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 15 min and then crotonoyl chloride **III.62** (0.67 mL, 6.99 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at –78 °C for 1 h, then at 0 °C for 1.5 h, and quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL). Et_2O (20 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the acyloxazolidonone **III.82** (1.23 g, 5.46 mmol, 86%) as a white solid. The spectral data are in agreement with those reported in the literature.[257]

Mp: 67 °C (lit.:[257] 69-70 °C).

$[\alpha]_D^{20}$ + 58.2 (*c* 1.0, $CHCl_3$); **$[\alpha]_{D\,lit}^{20}$** + 52 (*c* 1.0 , $CHCl_3$).[257b]

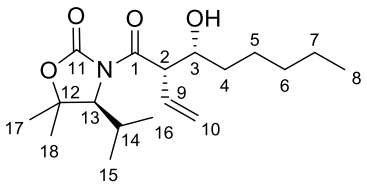
IR: *v* 2971, 2935, 2880, 1753, 1686, 1633, 1447, 1390, 1375, 1361, 1336, 1314, 1298, 1279, 1219, 1174, 1126, 1072, 1032, 974, 924, 832, 772, 730 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.32 (br d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H_2), 7.15 (m, 1H, H_3), 4.22 (br d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H_7), 2.16 (m, 1H, H_8), 1.96 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_4), 1.52 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.39 (s, 3H, H_{11} or H_{12}), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_9 or H_{10}), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_9 or H_{10}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 165.8 (s, C_1), 153.7 (s, C_5), 146.7 (d, C_3), 122.1 (d, C_2), 82.9 (s, C_6), 66.4 (d, C_7), 29.8 (d, C_8), 28.9 (q, C_{11} or C_{12}), 21.6 (q, C_9 or C_{10} or C_{11} or C_{12}), 21.5 (q, C_9 or C_{10} or C_{11} or C_{12}), 18.6 (q, C_4), 17.2 (q, C_9 or C_{10}).

MS (EI) *m/z*: 225 ($M^{+\cdot}$, 2), 210 [$(M\text{-}Me)^+$, 2], 182 (9), 70 (7), 69 (100).

(*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-vinyloctanoyl]-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.83)



$C_{18}H_{31}NO_4$

M = 325.44 g/mol

[257] (a) Davies, S. G.; Elend, D. L.; Jones, S.; Roberts, P. M.; Savory, E. D.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7837–7851; (b) Alvarado, J.; Herrmann, A. T.; Zakarian, A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6206–6220.

To a solution of acyloxazolidinone **III.82** (2.04 g, 9.06 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (36 mL) cooled to –78 °C was added Bu_2BOTf (10 mL, 1 M in CH_2Cl_2, 10 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 5 min and then Et_3N (1.76 mL, 12.66 mmol, 1.4 equiv) was added. The mixture was stirred at –78 °C for 1 h, then at 0 °C for 15 min and finally cooled to –78 °C. Hexanal **III.60** (1.67 mL, 13.59 mmol, 1.5 equiv) was added, the mixture was stirred at –78 °C, progressively warmed to 0 °C over 5 h and then quenched by the addition of an aqueous solution of NH_4Cl (125 mL). A 1:1 mixture of petroleum ether and EtOAc (125 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine and then concentrated under *vacuum*. The residue was dissolved in Et_2O (75 mL) and cooled to 0 °C. pH = 7 buffer (20 mL) and H_2O_2 (30% in weight, 20 mL) were added. The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 2 h, and then H_2O (200 mL) was added. A 1:1 mixture of petroleum ether and EtOAc (200 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the aldol **III.83** (2.76 g, 8.48 mmol, 94%) as a single diastereomer and as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ – 28.2 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 3505, 2959, 2933, 2861, 1771, 1691, 1634, 1466, 1394, 1363, 1312, 1279, 1217, 1172, 1119, 1069, 996, 963, 929, 863, 753 cm^{-1}.

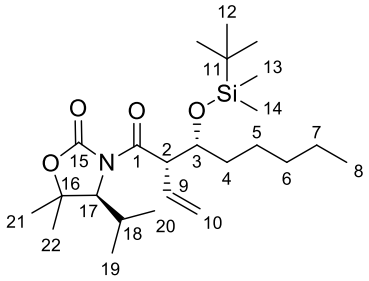
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.99 (ddd, J = 17.2 Hz, J = 10.2 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, H_9), 5.47 (br d, J = 17.2 Hz, 1H, H_{10}), 5.38 (dd, J = 10.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 4.64 (dd, J = 9.0 Hz, J = 3.7 Hz, 1H, H_2), 4.21 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H_{13}), 3.95 (m, 1H, H_3), 3.10 (br d, J = 1.7 Hz, 1H, OH), 2.13 (heptd, J = 6.9 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, H_{14}), 1.52 (s, 3H, H_{17} or H_{18}), 1.54-1.40 (m, 2H, H_4), 1.41 (s, 3H, H_{17} or H_{18}), 1.38-1.24 (m, 6H, $2H_5$ and $2H_6$ and $2H_7$), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{15} or H_{16}), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{15} or H_{16}), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175.2 (s, C_1), 153.2 (s, C_{11}), 132.0 (d, C_9), 121.7 (t, C_{10}), 82.9 (s, C_{12}), 71.7 (d, C_3), 66.1 (d, C_{13}), 52.2 (d, C_2), 34.1 (t, C_4), 31.9 (t, C_5 or C_6 or C_7), 30.0 (d, C_{14}), 28.9 (q, C_{17} or C_{18}), 25.4 (t, C_5 or C_6 or C_7), 22.7 (t, C_5 or C_6 or C_7), 21.6 (q, C_{15} or C_{16}), 21.4 (q, C_{17} or C_{18}), 16.8 (q, C_{15} or C_{16}), 14.2 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 114 (33), 98 (6), 97 (9), 96 (10), 88 (9), 71 (8), 70 (37), 69 (100), 68 (28), 56 (6), 55 (20).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{18}H_{31}NO_4Na$ $[M + Na]^+$: 348.2145, found: 348.2143.

(*S*)-3-{(2*S*,3*R*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-vinyloctanoyl}-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.84)



$C_{24}H_{45}NO_4Si$
M = 439.70 g/mol

To a solution of alcohol **III.83** (1.1 g, 3.38 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (34 mL) cooled to 0 °C were added 2,6-lutidine (0.6 mL, 5.15 mmol, 1.5 equiv) and TBSOTf (0.93 mL, 4.05 mmol, 1.2 equiv) dropwise. The mixture was progressively warmed to rt, stirred for 2.5 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 97:3) to afford the silyl ether **III.84** (1.37 g, 3.12 mmol, 92%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ – 4.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 2957, 2931, 2858, 1774, 1695, 1636, 1464, 1393, 1362, 1312, 1278, 1255, 1216, 1171, 1121, 1094, 1068, 964, 885, 836, 756 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.92 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_9), 5.33 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.23 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{10}), 4.69 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_2), 4.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_{17}), 4.10 (dt_{app}, *J* = 7.2 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H, H_3), 2.13 (septd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_{18}), 1.50 (s, 3H, H_{21} or H_{22}), 1.52-1.46 (m, 2H, H_4), 1.38 (s, 3H, H_{21} or H_{22}), 1.37-1.18 (m, 6H, $2H_5$ and $2H_6$ and $2H_7$), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{19} or H_{20}), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{19} or H_{20}), 0.87 (s, 9H, H_{12}), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_8), 0.04 (s, 3H, H_{13} or H_{14}), 0.03 (s, 3H, H_{13} or H_{14}).

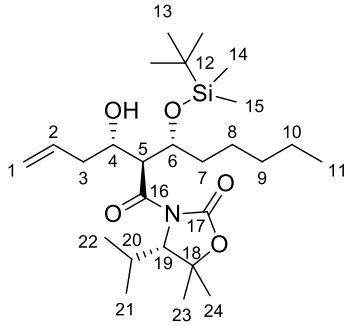
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.3 (s, C_1), 153.2 (s, C_{15}), 135.3 (d, C_9), 119.5 (t, C_{10}), 82.5 (s, C_{16}), 73.2 (d, C_3), 66.3 (d, C_{17}), 53.3 (d, C_2), 35.9 (t, C_4), 32.3 (t, C_5 or C_6 or C_7), 29.9 (d, C_{18}), 28.9 (q, C_{21} or C_{22}), 26.0 (q, $3C_{12}$), 24.2 (t, C_5 or C_6 or C_7), 22.7 (t, C_5 or C_6 or C_7), 21.59

(q, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22}), 21.55 (q, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22}), 18.3 (s, C_{11}), 17.0 (q, C_{19} or C_{20}), 14.2 (q, C_8), -3.97 (q, C_{13} or C_{14}), -4.02 (q, C_{13} or C_{14}).

MS (EI) *m/z*: 424 [$(M\text{-}Me)^+$, 1], 382 (16), 339 (10), 338 (18), 283 (8), 282 [$(M\text{-}X_QH)^{+\cdot}$, 35), 239 (7), 238 (32), 225 (11), 216 (8), 215 (43), 214 (17), 170 (16), 159 (15), 151 (9), 127 (6), 115 (TBS^+, 18), 101 (5), 100 (5), 99 (5), 97 (16), 83 (9), 81 (8), 75 (43), 74 (11), 73 (100), 69 (6), 68 (6), 67 (11), 59 (14), 57 (6), 55 (20).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{24}H_{45}NO_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 462.3010, found: 462.3006.

(*S*)-3-{(2*S*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]octanoyl}-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.86)



$C_{26}H_{49}NO_5Si$
M = 483.76 g/mol

To a solution of alkene **III.84** (1.33 g, 3.03 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of dry CH_2Cl_2 (15 mL) and anhydrous MeOH (15 mL) were added 2,6-lutidine (0.18 mL, 1.54 mmol, 0.5 equiv) and a trace of Sudan III dye. The pink solution was cooled to –78 °C and treated with ozone until the color of the dye faded. The reaction mixture was replaced under oxygen and then under argon atmosphere, Me_2S (2.25 mL, 30.4 mmol, 10 equiv) was added and the mixture was warmed to rt and stirred for 1 h 15. Petroleum ether (35 mL) and H_2O (35 mL) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $CuSO_4$, with H_2O and with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford the aldehyde **III.85** which was not purified but directly engaged in the next step.

To a suspension of $ZnCl_2$ (620 mg, 4.55 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (12 mL) cooled to 0 °C was added allylmagnesium chloride (3.5 mL, 2M in THF, 7.0 mmol, 2.3 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 5 min and then at rt for 30 min. The solution was cooled to –78 °C and a solution of crude aldehyde **III.85** in dry THF (18 mL) was cannulated. The mixture was stirred at –78 °C, progressively warmed to –50 °C over 1 h and stirred at this temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30

mL), warmed to rt and diluted with EtOAc (30 mL) and H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford the homoallylic alcohol **III.86** (1.16 g, 2.40 mmol, 79%) as a single diastereomer and as an orange oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 13.6 (*c* 1.01, $CHCl_3$).

IR: *v* 3516, 3076, 2956, 2931, 2858, 1776, 1690, 1642, 1465, 1392, 1362, 1313, 1278, 1257, 1217, 1172, 1120, 1067, 1005, 969, 912, 837, 811, 776 cm^{-1}.

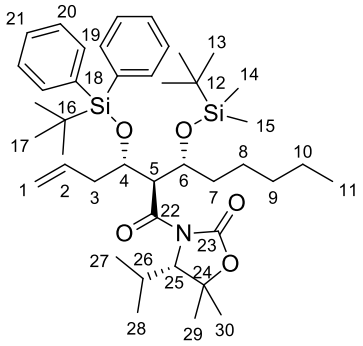
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.91 (ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_2), 5.12 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_1), 5.10 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_1), 4.36 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_5), 4.28-4.18 (m, 2H, H_4 and H_6), 4.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H_{19}), 3.17 (br s, 1H, OH), 2.38 (m, 1H, H_3), 2.25 (m, 1H, H_3), 2.15 (septd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{20}), 1.56 (m, 1H, H_7), 1.51 (s, 3H, H_{23} or H_{24}), 1.46-1.35 (m, 2H, $1H_7$ and $1H_8$ or $1H_9$), 1.36 (s, 3H, H_{23} or H_{24}), 1.30-1.13 (m, 5H, H_8 and H_9 and $2H_{10}$), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{21} or H_{22}), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{21} or H_{22}), 0.89 (s, 9H, H_{13}), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{11}), 0.11 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.08 (s, 3H, H_{14} or H_{15}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.1 (s, C_{16}), 154.1 (s, C_{17}), 135.3 (d, C_2), 117.4 (t, C_1), 83.0 (s, C_{18}), 72.7 (d, C_6), 71.3 (d, C_4), 67.1 (d, C_{19}), 52.5 (d, C_5), 37.8 (t, C_3), 36.0 (t, C_7), 32.3 (t, C_8 or C_9), 29.9 (d, C_{20}), 28.7 (q, C_{23} or C_{24}), 26.1 (q, $3C_{13}$), 23.5 (t, C_8 or C_9), 22.7 (t, C_{10}), 21.7 (q, C_{21} or C_{22}), 21.5 (q, C_{23} or C_{24}), 18.2 (s, C_{12}), 17.1 (q, C_{21} or C_{22}), 14.2 (q, C_{11}), -4.0 (q, C_{14} or C_{15}), -4.5 (q, C_{14} or C_{15}).

MS (EI) *m/z*: 215 (5), 158 (5), 125 (12), 97 (7), 88 (5), 77 (5), 76 (7), 75 (100), 73 (19), 70 (7), 59 (7), 57 (*t*-Bu^+, 14), 56 (16), 55 (25).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{26}H_{49}NO_5SiNa$ $[M + Na]^+$: 506.3272, found: 506.3266.

(*S*)-3-{(2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-{(*S*)-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]but-3-en-1-yl}octanoyl}-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.87)



$C_{42}H_{67}NO_5Si_2$
M = 722.16 g/mol

To a solution of homoallylic alcohol **III.86** (185 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (7 mL) cooled to 0 °C were added 2,6-lutidine (0.11 mL, 0.94 mmol, 2.5 equiv) and TBDPSOTf (297 mg, 0.76 mmol, 2.0 equiv) dropwise. The mixture was warmed to rt, stirred for 18 h and then quenched by the addition of H_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2) to afford the silyl ether **III.87** (220 mg, 0.305 mmol, 80%) as viscous colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 80.9 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

IR: *v* 3073, 2956, 2932, 2858, 1787, 1686, 1473, 1428, 1393, 1362, 1313, 1278, 1257, 1216, 1170, 1114, 1058, 1002, 838, 777, 740, 703 cm^{-1}.

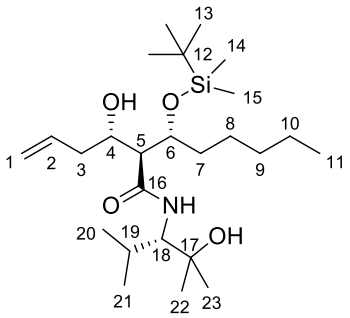
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.72-7.69 (m, 4H, $4H_{19}$ or $4H_{20}$), 7.45-7.34 (m, 6H, $4H_{19}$ or $4H_{20}$ and $2H_{21}$), 5.83 (ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_2), 4.93 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_1), 4.77 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_1), 4.63 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_5), 4.36-4.29 (m, 2H, H_4 and H_6), 4.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_{25}), 2.25 (m, 1H, H_3), 2.14-2.07 (m, 2H, $3H_3$ and H_{26}), 1.47 (s, 3H, H_{29} or H_{30}), 1.47-1.37 (m, 2H, $1H_7$ and $1H_8$), 1.41 (s, 3H, H_{29} or H_{30}), 1.31-1.22 (m, 2H, H_{10}), 1.19-1.11 (m, 2H, H_9), 1.08 (s, 9H, H_{17}), 1.08-1.03 (m, 2H, $1H_7$ and $1H_8$), 0.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{27} or H_{28}), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{27} or H_{28}), 0.87 (s, 9H, H_{13}), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{11}), 0.20 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.05 (s, 3H, H_{14} or H_{15}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.6 (s, C_{22}), 152.9 (s, C_{23}), 136.3 (d, $2C_{19}$ or $2C_{20}$), 136.2 (d, $2C_{19}$ or $2C_{20}$), 134.4 (s, $2C_{18}$), 133.4 (d, C_2), 129.9 (d, C_{21}), 129.8 (d, C_{21}), 127.8 (d, $2C_{19}$ or

$2C_{20}$), 127.5 (d, $2C_{19}$ or $2C_{20}$), 118.1 (t, C_1), 82.4 (s, C_{24}), 72.5 (d, C_4 or C_6), 72.0 (d, C_4 or C_6), 67.3 (d, C_{25}), 54.1 (d, C_5), 39.5 (t, C_3), 34.5 (t, C_7), 32.5 (t, C_9), 30.0 (d, C_{26}), 28.9 (q, C_{29} or C_{30}), 27.4 (q, $3C_{17}$), 26.33 (t, C_8), 26.28 (q, $3C_{13}$), 22.8 (t, C_{10}), 21.6 (q, C_{27} or C_{28} or C_{29} or C_{30}), 21.5 (q, C_{27} or C_{28} or C_{29} or C_{30}), 19.7 (s, C_{12} or C_{16}), 18.2 (s, C_{12} or C_{16}), 17.2 (q, C_{27} or C_{28}), 14.2 (q, C_{11}), -4.15 (q, C_{14} or C_{15}), -4.21 (q, C_{14} or C_{15}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{42}H_{67}NO_5Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 744.4450, found: 744.4449.

(2*S*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-*N*-[(*S*)-2-hydroxy-2,4-dimethylpentan-3-yl]-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]octanamide (III.88)



$C_{25}H_{51}NO_4Si$
M = 457.76 g/mol

Anhydrous MeOH (1 mL) was introduced into a flask and cooled to 0 °C. *n*-BuLi (0.12 mL, 2.5 M in hexanes, 0.30 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 15 min. A solution of carbamate **III.86** (50 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (1 mL) was cannulated and the resulting mixture was stirred and progressively warmed to rt. After 16 h, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2 mL). EtOAc (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 96:4 to 85:15) to afford the amide **III.88** (7.6 mg, 0.017 mmol, 17% estimated yield) as a mixture with the diene **III.89** (11.4 mg, 0.026 mmol, 26% estimated yield) as well as the ester **III.74** (12 mg, 0.033 mmol, 33%) as a 83:17 mixture of epimers.

IR: *v* 3417, 2957, 2930, 2858, 1646, 1517, 1470, 1378, 1303, 1255, 1178, 1034, 1004, 909, 835, 775, 733 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.30 (br d, J = 9.8 Hz, 1H, NH), 5.86 (m, 1H, H_2), 5.15 (br d, J = 17.3 Hz, 1H, H_1), 5.14 (br d, J = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.25 (m, 1H, H_6), 4.08 (m, 1H, H_4), 3.81

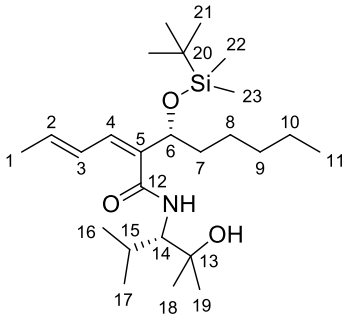
(dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{18}), 3.75 (br d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OH), 3.12 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H, OH), 2.51 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_5), 2.42 (m, 1H, H_3), 2.22 (m, 1H, H_3), 2.12 (septd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{19}), 1.68 (m, 1H, H_7), 1.54 (m, 1H, H_7), 1.42 (m, 1H, H_8), 1.37-1.18 (m, 5H, $1H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 1.26 (s, 3H, H_{22} or H_{23}), 1.24 (s, 3H, H_{22} or H_{23}), 0.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{20} or H_{21}), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{20} or H_{21}), 0.91 (s, 9H, H_{13}), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 0.14 (s, 3H, H_{14} or H_{15}), 0.11 (s, 3H, H_{14} or H_{15}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.0 (s, C_{16}), 135.1 (d, C_2), 118.2 (t, C_1), 73.8 (s, C_{17}), 71.9 (d, C_6), 69.6 (d, C_4), 60.5 (d, C_{18}), 56.9 (d, C_5), 39.4 (t, C_3), 34.7 (t, C_7), 32.1 (t, C_9 or C_{10}), 29.5 (q, C_{22} or C_{23}), 28.4 (d, C_{19}), 27.2 (q, C_{22} or C_{23}), 26.2 (q, $3C_{13}$), 25.2 (t, C_9 or C_{10}), 22.72 (t, C_8), 22.69 (q, C_{20} or C_{21}), 18.3 (s, C_{12}), 17.3 (q, C_{20} or C_{21}), 14.2 (q, C_{11}), -4.1 (q, C_{14} or C_{15}), -4.3 (q, C_{14} or C_{15}).

MS (EI) *m/z*: 400 [$(M\text{-}t\text{-Bu})^+$, 3], 382 (5), 215 (10), 184 (10), 115 (10), 114 (24), 97 (6), 88 (8), 83 (6), 81 (6), 77 (6), 76 (8), 75 (100), 74 (7), 73 (55), 72 (58), 71 (5), 70 (7), 69 (6), 67 (8), 59 (15), 57 ($t\text{-Bu}^+$, 16), 56 (14), 55 (25).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{25}H_{51}NO_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 480.3480, found: 480.3472.

(*R*,*Z*)-2-{(*E*)-But-2-en-1-ylidene)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-*N*-[(*S*)-2-hydroxy-2,4-dimethylpentan-3-yl]octanamide (III.89)



$C_{25}H_{49}NO_3Si$

M = 439.75 g/mol

To a solution of **III.86** (50 mg, 0.103 mmol, 1 equiv) in a mixture of THF (1.5 mL) and H_2O (0.5 mL) cooled to 0 °C were added H_2O_2 (35% in weight, 0.21 mL, 2.44 mmol, 24 equiv) and LiOH (15 mg, 0.63 mmol, 6 equiv). The mixture was progressively warmed to rt, stirred for 2 days and then cooled to 0 °C. A saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (1 mL) was added dropwise and the pH was adjusted to 1-2 by the addition of HCl (10% in weight). EtOAc (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated

under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2) to afford the diene **III.89** (22 mg, 0.05 mmol, 49%) as a colorless oil, as well as the acid **III.90** (rd = 90:10, 10 mg, 0.03 mmol, 29%).

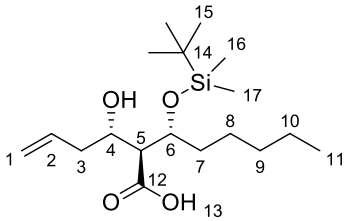
IR: *v* 3362, 2958, 2930, 2858, 1732, 1655, 1626, 1525, 1469, 1373, 1313, 1254, 1178, 1133, 1042, 1004, 908, 836, 778, 732 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.63 (br d, J = 9.0 Hz, 1H, NH), 7.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H_4), 6.34 (m, 1H, H_3), 6.12 (dq, J = 14.3 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, H_2), 4.87 (t_{app}, J = 7.5 Hz, 1H, H_6), 3.91 (dd, J = 9.4 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, H_{14}), 2.15 (septd, J = 6.8 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, H_{15}), 1.87 (dd, J = 6.7 Hz, J = 1.3 Hz, 3H, H_1), 1.82-1.76 (m, 2H, H_7), 1.33-1.19 (m, 6H, $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 1.27 (s, 3H, H_{18} or H_{19}), 1.25 (s, 3H, H_{18} or H_{19}), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.91 (s, 9H, H_{21}), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}), 0.14 (s, 3H, H_{22} or H_{23}), 0.11 (s, 3H, H_{22} or H_{23}), OH not visible.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 168.8 (s, C_{12}), 138.6 (d, C_2), 137.1 (d, C_3), 131.5 (s, C_5), 125.9 (d, C_4), 74.0 (s, C_{13}), 70.1 (d, C_6), 61.8 (d, C_{14}), 37.5 (t, C_7), 31.9 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 29.1 (q, C_{18} or C_{19}), 28.7 (d, C_{15}), 27.3 (q, C_{18} or C_{19}), 26.2 (q, $3C_{21}$), 25.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.6 (q, C_{16} or C_{17}), 19.1 (q, C_1), 18.6 (s, C_{20}), 17.9 (q, C_{16} or C_{17}), 14.2 (q, C_{11}), -4.3 (q, C_{22} or C_{23}), -4.4 (q, C_{22} or C_{23}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{25}H_{49}NO_3SiNa$ $[M + Na]^+$: 462.3374, found: 462.3370.

(2*S*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]octanoic acid (III.90)



$C_{18}H_{36}O_4Si$

M = 344.56 g/mol

The acid **III.90** was obtained from the previously described procedure as a 90:10 mixture of epimers at C2 position (10 mg, 0.03 mmol, 29%) accompanied with residual traces of oxazolidinone.

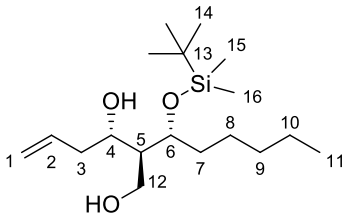
IR (mixture of diastereomers): *v* 3431, 3078, 2954, 2928, 2857, 1731, 1642, 1571, 1466, 1441, 1378, 1361, 1219, 1155, 1097, 1036, 911 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): δ 5.86 (m, 1H, H_2), 5.18 (br d, J = 15.8 Hz, 1H, H_1), 5.17 (br d, J = 11.4 Hz, 1H, H_1), 4.28 (m, 1H, H_6), 4.08 (m, 1H, H_4), 2.66 (dd, J = 7.2 Hz, J = 5.3 Hz, 1H, H_5), 2.49 (m, 1H, H_3), 2.26 (m, 1H, H_3), 1.85 (m, 1H, H_7), 1.72 (m, 1H, H_7), 1.33-1.22 (m, 6H, $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 0.93 (s, 9H, H_{15}), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}), 0.16 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), 0.15 (s, 3H, H_{16} or H_{17}), OH not visible.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 174.3 (s, C_{12}), 134.2 (d, C_2), 118.6 (t, C_1), 72.1 (d, C_4), 68.8 (d, C_6), 54.6 (d, C_5), 39.6 (t, C_3), 34.3 (t, C_7), 31.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 25.7 (q, $3C_{13}$), 24.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.5 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 17.9 (s, C_{14}), 14.0 (q, C_{11}), -4.5 (q, C_{16} or C_{17}), -4.7 (q, C_{16} or C_{17}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_1H_{36}O_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 367.2275, found: 367.2275.

(2*S*,3*S*)-2-{(*R*)-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hexyl}hex-5-ene-1,3-diol (III.91)



$C_{18}H_{38}O_3Si$
M = 330.58 g/mol

To a solution of carbamate **III.87** (95 mg, 0.132 mmol, 1.0 equiv) in toluene (3.2 mL) cooled to 0 °C was added $LiAlH_4$ (0.13 mL, 1M in THF, 0.13 mmol, 1.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 20 min and then a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (5 mL) was added at 0 °C. The mixture was warmed to rt, Et_2O (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15) to afford the diol **III.91** (24 mg, 0.073 mmol, 55%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 4.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 3420, 2956, 2930, 2858, 1650, 1619, 1461, 1348, 1255, 1031, 1004, 908, 837, 776, 733 cm^{-1}.

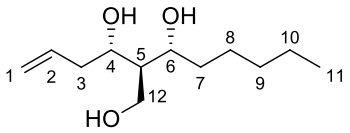
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.85 (m, 1H, H_2), 5.18 (br d, J = 15.5 Hz, 1H, H_1), 5.17 (br d, J = 11.6 Hz, 1H, H_1), 4.09 (m, 1H, H_6), 3.75 (br d, J = 6.7 Hz, 2H, H_{12}), 3.70 (m, 1H, H_4), 2.92 (br s, 1H, OH), 2.45 (m, 1H, H_3), 2.41 (br d, J = 3.1 Hz, 1H, OH), 2.21 (m, 1H, H_3), 1.97 (ddt, J = 10.5 Hz, J = 6.6 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, H_5), 1.63-1.52 (m, 2H, H_7), 1.34-1.21 (m, 6H, $2H_8$ and

$2H_9$ and $2H_{10}$), 0.89 (s, 9H, H_{14}), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_{11}), 0.10 (s, 3H, H_{15} or H_{16}), 0.08 (s, 3H, H_{15} or H_{16}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.1 (d, C_2), 118.7 (t, C_1), 73.5 (d, C_6), 70.2 (d, C_4), 62.5 (t, C_{12}), 49.0 (d, C_5), 39.8 (t, C_3), 34.0 (t, C_7), 32.1 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 30.0 (q, $3C_{14}$), 29.6 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 18.1 (q, C_{13}), 14.2 (q, C_{11}), -4.3 (q, C_{15} or C_{16}), -4.4 (q, C_{15} or C_{16}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{18}H_{38}O_3SiNa$ $[M + Na]^+$: 353.2482, found: 353.2483.

(4*S*,5*R*,6*R*)-5-(Hydroxymethyl)undec-1-ene-4,6-diol (III.92)



$C_{12}H_{24}O_3$
M = 216.32 g/mol

To a solution of carbamate **III.86** (100 mg, 0.207 mmol, 1.0 equiv) in toluene (5 mL) cooled to 0 °C was added $LiAlH_4$ (0.21 mL, 1M in THF, 0.21 mmol, 1.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 20 min and then a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (5 mL) was added at 0 °C. The mixture was warmed to rt and stirred for 2 h. Et_2O (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15 to 0:1) to afford the diol **III.91** (36 mg, 0.109 mmol, 53%) as well as the triol **III.92** (8 mg, 0.037 mmol, 18%), accompanied with traces of unidentified products, as a colorless oil.

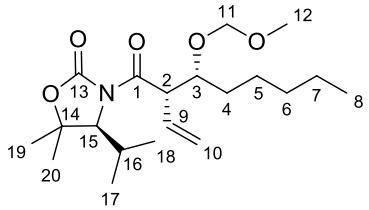
IR: ν 3338, 2925, 2855, 1642, 1459, 1377, 1272, 1122, 1079, 913, 728 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.86 (m, 1H, H_2), 5.18 (br d, J = 15.8 Hz, 1H, H_1), 5.17 (br d, J = 11.6 Hz, 1H, H_1), 4.02-3.94 (m, 2H, H_4 and H_6), 3.81 (br d, J = 4.9 Hz, 2H, H_{12}), 2.76-2.60 (br s, 2H, OH), 2.52 (m, 1H, H_3), 2.34 (m, 1H, H_3), 1.76 (quint$_{app}$, J = 5.3 Hz, 1H, H_5), 1.65-1.58 (m, 2H, H_7), 1.37-1.25 (m, 6H, $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_{11}), one OH not visible.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.1 (d, C_2), 118.8 (t, C_1), 73.3 (d, C_4 or C_6), 71.6 (d, C_4 or C_6), 63.6 (t, C_{12}), 49.2 (d, C_5), 40.4 (t, C_3), 35.7 (t, C_7), 32.0 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 25.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 14.2 (q, C_{11}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{12}H_{24}O_3Na$ $[M + Na]^+$: 239.1618, found: 239.1616.

(*S*)-4-Isopropyl-3-[(2*S*,3*R*)-3-(methoxymethoxy)-2-vinyloctanoyl]-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.93)



$C_{20}H_{35}NO_5$
M = 369.50 g/mol

To a solution of alcohol **III.83** (1.2 g, 3.69 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (40 mL) were added *i*Pr_2NEt (3.7 mL, 22.3 mmol, 6.0 equiv) and MOMCl (1.1 mL, 14.9 mmol, 4.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 18 h and then quenched by the addition of H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the protected alcohol **III.93** (1.31 g, 35.4 mmol, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 53.6 (*c* 1.01, $CHCl_3$).

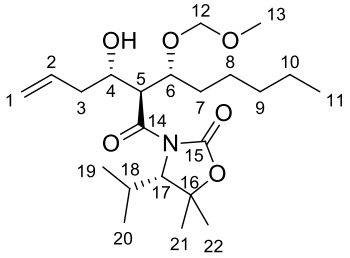
IR: *v* 2932, 1771, 1695, 1637, 1466, 1394, 1362, 1312, 1278, 1217, 1170, 1118, 1096, 1068, 1035, 998, 964, 919, 859, 774, 730 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.02 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_9), 5.33 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_{10}), 5.27 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 4.83 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_2), 4.65 (d_{systAB}, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{11}), 4.57 (d_{systAB}, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{11}), 4.15 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_{15}), 3.88 (m, 1H, H_3), 3.34 (s, 3H, H_{12}), 2.15 (septd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_{16}), 1.58-1.51 (m, 2H, H_4), 1.51 (s, 3H, H_{19} or H_{20}), 1.42 (s, 3H, H_{19} or H_{20}), 1.36-1.22 (m, 6H, $2H_5$ and $2H_6$ and $2H_7$), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{17} or H_{18}), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{17} or H_{18}), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.8 (s, C_1), 153.5 (s, C_{13}), 134.0 (d, C_9), 119.7 (t, C_{10}), 96.6 (t, C_{11}), 82.8 (s, C_{14}), 79.4 (d, C_3), 66.8 (d, C_{15}), 56.1 (q, C_{12}), 51.6 (d, C_2), 32.9 (t, C_4), 32.0 (t, C_5 or C_6 or C_7), 29.8 (d, C_{16}), 28.6 (q, C_{19} or C_{20}), 25.2 (t, C_5 or C_6 or C_7), 22.7 (t, C_5 or C_6 or C_7), 21.58 (q, C_{17} or C_{18} or C_{19} or C_{20}), 21.53 (q, C_{17} or C_{18} or C_{19} or C_{20}), 17.1 (q, C_{17} or C_{18}), 14.2 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 279 (17), 278 (78), 277 (7), 202 (18), 201 (100), 200 (25), 199 (44), 181 (15), 155 (15), 154 (98), 153 (9), 152 (16), 149 (6), 124 (6), 123 (8), 77 (8), 51 (14).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{20}H_{35}NO_5Na$ [M + Na]$^+$: 392.2407, found: 392.2409.

(*S*)-3-{(2*S*,3*R*)-2-[(*S*)-1-Hydroxybut-3-en-1-yl]-3-(methoxymethoxy)octanoyl}-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.95)



$C_{22}H_{39}NO_6$
M = 413.55 g/mol

To a solution of alkene **III.93** (1.06 g, 2.87 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of dry CH_2Cl_2 (14 mL) and anhydrous MeOH (14 mL) were added 2,6-lutidine (0.17 mL, 1.46 mmol, 0.5 equiv) and a trace of Sudan III dye. The pink solution was cooled to –78 °C and treated with ozone until the color of the dye faded. The reaction mixture was replaced under oxygen and then under argon atmosphere, Me_2S (2.1 mL, 28.4 mmol, 10 equiv) was added and the mixture was warmed to rt and stirred for 1 h 15. Petroleum ether (15 mL) and H_2O (15 mL) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $CuSO_4$, with H_2O and with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford the aldehyde **III.94** which was not purified but directly engaged in the next step.

To a suspension of $ZnCl_2$ (586 mg, 4.30 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (14 mL) cooled to 0 °C was added allylmagnesium chloride (3.3 mL, 2M in THF, 6.6 mmol, 2.3 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 5 min and then at rt for 30 min. The solution was cooled to –78 °C and a solution of crude aldehyde **III.94** in dry THF (15 mL) was cannulated. The mixture was stirred at –78 °C, progressively warmed to –40 °C over 1 h and stirred at this temperature for 2.5 h. The reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL), warmed to rt and diluted with EtOAc (30 mL) and H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum

ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) to afford the homoallylic alcohol **III.95** (870 mg, 2.10 mmol, 73%) as a single diastereomer and as a white solid.

Mp: 76 °C.

[α]$_D^{20}$ + 75.7 (*c* 1.05, $CHCl_3$).

IR: *ν* 3477, 2958, 2931, 1774, 1691, 1642, 1467, 1395, 1377, 1362, 1312, 1278, 1217, 1172, 1119, 1068, 1022, 968, 915, 859, 786, 719 cm^{-1}.

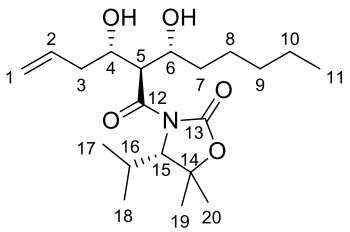
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 5.90 (m, 1H, H_2), 5.20-5.14 (m, 2H, H_1), 4.68 (d_{systAB}, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{12}), 4.50 (d_{systAB}, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{12}), 4.49 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_5), 4.16 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{17}), 4.14-4.07 (m, 2H, H_4 and H_6), 3.37 (s, 3H, H_{13}), 2.46 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, OH), 2.40 (m, 1H, H_3), 2.28 (m, 1H, H_3), 2.15 (septd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_{18}), 1.70 (m, 1H, H_7), 1.51 (s, 3H, H_{21} or H_{22}), 1.47-1.37 (m, 2H, $1H_7$ and $1H_8$), 1.41 (s, 3H, H_{21} or H_{22}), 1.35-1.20 (m, 5H, $1H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{19} or H_{20}), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{19} or H_{20}), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 172.9 (s, C_{14}), 154.0 (s, C_{15}), 134.4 (d, C_2), 118.9 (t, C_1), 96.2 (t, C_{12}), 83.0 (s, C_{16}), 77.5 (d, C_6), 70.2 (d, C_4), 67.2 (d, C_{17}), 56.3 (q, C_{13}), 50.5 (d, C_5), 39.5 (t, C_3), 32.0 (t, C_7 or C_9 or C_{10}), 31.9 (t, C_7 or C_9 or C_{10}), 29.8 (d, C_{18}), 28.3 (q, C_{21} or C_{22}), 25.5 (t, C_8), 22.8 (t, C_9 or C_{10}), 21.8 (q, C_{19} or C_{20}), 21.5 (q, C_{21} or C_{22}), 17.2 (q, C_{19} or C_{20}), 14.2 (q, C_{11}).

MS (EI) *m/z*: 158 (6), 126 (8), 125 (89), 124 (10), 114 (7), 98 (6), 97 (15), 96 (6), 88 (6), 83 (6), 82 (6), 81 (14), 71 (5), 70 (6), 69 (8), 68 (16), 67 (5), 56 (7), 55 (100).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{22}H_{39}NO_6Na$ $[M + Na]^+$: 436.2670, found: 436.2670.

(*S*)-3-{(2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-[(*S*)-1-hydroxybut-3-en-1-yl]octanoyl}-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.96)



$C_{20}H_{35}NO_5$

M = 369.50 g/mol

To a solution of ether **III.95** (20 mg, 0.048 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) cooled to –30 °C was added TMSBr (25 µL, 0.190 mmol, 4.0 equiv). The mixture was stirred at –30 °C,

progressively warmed to –20 °C and stirred for 1 h. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (2 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded the diol **III.96** (14 mg, 0.038 mmol, 79%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 36.3 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

IR: *v* 3447, 2958, 2933, 2873, 1770, 1688, 1643, 1466, 1394, 1363, 1314, 1278, 1217, 1174, 1121, 1072, 996, 964, 915, 860, 756, 720 cm^{-1}.

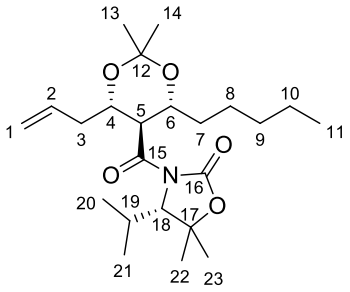
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.90 (m, 1H, H_2), 5.18 (br d, J = 11.5 Hz, 1H, H_1), 5.17 (br d, J = 16.1 Hz, 1H, H_1), 4.32 (t_{app}, J = 7.4 Hz, 1H, H_5), 4.21 (m, 1H, H_4), 4.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H_{15}), 4.13 (m, 1H, H_6), 3.25 (br s, 1H, OH), 3.04 (br s, 1H, OH), 2.41 (m, 1H, H_3), 2.33 (m, 1H, H_3), 2.16 (septd, J = 7.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H_{16}), 1.53 (s, 3H, H_{19} or H_{20}), 1.50-1.43 (m, 2H, H_7), 1.40 (s, 3H, H_{19} or H_{20}), 1.38-1.21 (m, 6H, $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{17} or H_{18}), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{17} or H_{18}), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.4 (s, C_{12}), 154.0 (s, C_{13}), 134.2 (d, C_2), 119.0 (t, C_1), 83.0 (s, C_{14}), 73.3 (d, C_6), 72.6 (d, C_4), 66.9 (d, C_{15}), 53.4 (d, C_5), 39.8 (t, C_3), 34.8 (t, C_7), 31.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 29.9 (d, C_{16}), 28.8 (q, C_{19} or C_{20}), 25.5 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.7 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 21.7 (q, C_{17} or C_{18}), 21.5 (q, C_{19} or C_{20}), 17.1 (q, C_{17} or C_{18}), 14.1 (q, C_{11}).

MS (EI) *m/z*: 210 (16), 114 (16), 97 (18), 96 (10), 95 (100), 94 (16), 70 (11), 67 (56), 66 (20), 65 (11), 55 (18).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{20}H_{35}NO_5Na$ $[M + Na]^+$: 392.2407, found: 392.2408.

(*S*)-3-[(4*S*,5*R*,6*R*)-4-Allyl-2,2-dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxane-5-carbonyl]-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.97)



$C_{23}H_{39}NO_5$

M = 409.56 g/mol

To a solution of diol **III.96** (32 mg, 0.087 mmol, 1 equiv) in a mixture of acetone (1 mL) and 2,2-dimethoxypropane (0.5 mL) was added PPTS (2.2 mg, 8.8 µmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 4 h, and then quenched by addition of one drop of Et_3N. Evaporation of the solvents and purification of the crude material by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded the acetonide **III.97** (33 mg, 0.081 mmol, 93%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 27.6 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 3077, 2933, 1774, 1685, 1643, 1465, 1429, 1392, 1362, 1310, 1276, 1217, 1201, 1170, 1120, 1068, 1019, 999, 963, 947, 912, 865, 773, 724 cm^{-1}.

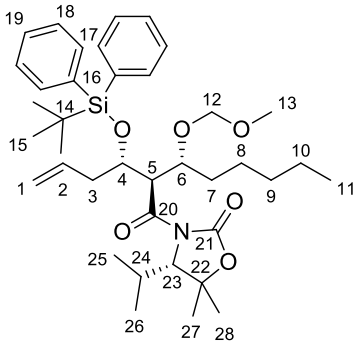
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.89 (m, 1H, H_2), 5.05 (br d, J = 17.1 Hz, 1H, H_1), 5.04 (br d, J = 11.2 Hz, 1H, H_1), 4.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{18}), 4.15 (td_{app}, J = 9.0 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, H_4), 4.07-3.99 (m, 2H, H_5 and H_6), 2.40 (m, 1H, H_3), 2.26-2.14 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_{19}$), 1.53 (s, 3H, H_{13} or H_{14} or H_{22} or H_{23}), 1.49 (s, 3H, H_{13} or H_{14} or H_{22} or H_{23}), 1.47 (m, 1H, H_7), 1.41 (s, 3H, H_{13} or H_{14} or H_{22} or H_{23}), 1.38 (s, 3H, H_{13} or H_{14} or H_{22} or H_{23}), 1.30-1.16 (m, 7H, $1H_7$ and $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{20} or H_{21}), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{20} or H_{21}), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.3 (s, C_{15}), 153.1 (s, C_{16}), 134.5 (d, C_2), 116.9 (t, C_1), 98.8 (s, C_{12}), 82.5 (s, C_{17}), 72.3 (d, C_4), 71.7 (d, C_6), 66.7 (d, C_{18}), 49.1 (d, C_5), 38.7 (t, C_3), 34.4 (t, C_7), 31.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 30.0 (q, C_{13} or C_{14} or C_{22} or C_{23}), 29.9 (d, C_{19}), 28.9 (q, C_{13} or C_{14} or C_{22} or C_{23}), 24.8 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 22.6 (t, C_8 or C_9 or C_{10}), 21.8 (q, C_{20} or C_{21}), 21.5 (q, C_{13} or C_{14} or C_{22} or C_{23}), 19.7 (q, C_{13} or C_{14} or C_{22} or C_{23}), 17.1 (q, C_{20} or C_{21}), 14.2 (q, C_{11}).

MS (EI) *m/z*: 394 [$(M\text{-}Me)^+$, 15], 334 (5), 310 (13), 282 (6), 252 (11), 251 (10), 210 (17), 194 (6), 177 (8), 158 (42), 153 (5), 140 (5), 125 (31), 124 (7), 114 (27), 107 (5), 98 (10), 97 (42), 96 (11), 95 (55), 94 (15), 93 (7), 88 (29), 83 (14), 82 (14), 81 (20), 79 (13), 72 (9), 71 (20), 70 (24), 69 (19), 68 (11), 67 (56), 66 (11), 65 (8), 59 (24), 58 (29), 57 (29), 56 (27), 55 (100), 54 (18), 53 (10).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{23}H_{39}NO_5Na$ $[M + Na]^+$: 432.2720, found: 432.2722.

(*S*)-3-{(2*R*,3*R*)-2-[(*S*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)but-3-en-1-yl]-3-(methoxymethoxy)octanoyl}-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (III.98)



$C_{38}H_{57}NO_6Si$
M = 651.95 g/mol

To a solution of homoallylic alcohol **III.95** (75 mg, 0.181 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (3.5 mL) cooled to 0 °C were added 2,6-lutidine (53 µL, 0.45 mmol, 2.5 equiv) and TBDPSOTf (140 mg, 0.36 mmol, 2.0 equiv) dropwise. The mixture was warmed to rt, stirred for 16 h and then quenched by the addition of H_2O (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 96:4) to afford the silyl ether **III.98** (95 mg, 0.146 mmol, 81%) as a mixture with residual TBDPSOH and as a viscous colorless oil.

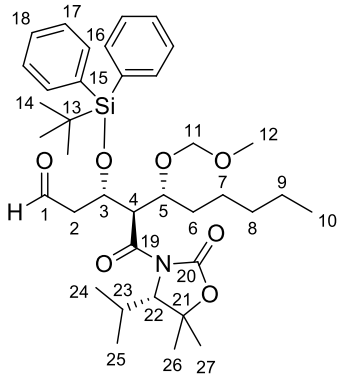
IR: *v* 3072, 2956, 2931, 2857, 1782, 1689, 1471, 1428, 1392, 1362, 1313, 1277, 1217, 1172, 1111, 1060, 1019, 971, 915, 820, 739, 700 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.73-7.64 (m, 4H, $4H_{17}$ or $4H_{18}$), 7.45-7.33 (m, 6H, $4H_{17}$ or $4H_{18}$ and $2H_{19}$), 5.97 (m, 1H, H_2), 5.03 (br d, J = 10.3 Hz, 1H, H_1), 4.88 (dd, J = 17.2 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, H_1), 4.72 (d_{systAB}, J = 7.2 Hz, 1H, H_{12}), 4.65 (dd, J = 9.8 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, H_5), 4.40 (d_{systAB}, J = 7.1 Hz, 1H, H_{12}), 4.19 (m, 1H, H_4), 4.13 (m, 1H, H_6), 4.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H_{23}), 3.33 (s, 3H, H_{13}), 2.34 (m, 1H, H_3), 2.20 (m, 1H, H_3), 2.09 (septd, J = 6.9 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, H_{24}), 1.46 (s, 3H, H_{27} or H_{28}), 1.39 (s, 3H, H_{27} or H_{28}), 1.27-1.19 (m, 4H, H_8 and/or H_9 and $2H_{10}$), 1.12-1.02 (m, 4H, $2H_7$ and H_8 and/or H_9), 1.07 (s, 9H, H_{15}), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{25} or H_{26}), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{25} or H_{26}), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.4 (s, C_{20}), 153.8 (s, C_{21}), 136.25 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 136.23 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 134.3 (s, C_{16}), 133.4 (d, C_2), 133.2 (s, C_{16}), 129.9 (d, $2C_{19}$), 127.8 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 127.6 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 118.2 (t, C_1), 96.0 (t, C_{12}), 83.7 (s, C_{22}), 77.4 (d, C_6), 71.7 (d, C_4), 67.5 (d, C_{23}), 56.0 (q, C_{13}), 50.3 (d, C_5), 39.6 (t, C_3), 32.1 (t, C_7), 31.0 (t, C_8 or C_9), 30.0 (d,

C_{24}), 28.2 (q, C_{27} or C_{28}), 27.3 (q, $3C_{15}$), 26.3 (t, C_8 or C_9), 22.8 (t, C_{10}), 21.7 (q, C_{25} or C_{26} or C_{27} or C_{28}), 21.6 (q, C_{25} or C_{26} or C_{27} or C_{28}), 19.5 (s, C_{14}), 17.1 (q, C_{25} or C_{26}), 14.2 (q, C_{11}).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{38}H_{57}NO_6SiNa$ $[M + Na]^+$: 674.3847, found: 674.3846.

(3*S*,4*R*,5*R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-[(*S*)-4-isopropyl-5,5-dimethyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl]-5-(methoxymethoxy)decanal (III.99)



$C_{37}H_{55}NO_7Si$
M = 653.92 g/mol

To a solution of alkene **III.98** (93 mg, 0.143 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (7 mL) was added a trace of Sudan III dye. The pink solution was cooled to –78 °C and treated with ozone until the color of the dye faded. The reaction mixture was replaced under oxygen and then under argon atmosphere, PPh_3 (56 mg, 0.214 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was progressively warmed to rt overnight. The reaction mixture was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the aldehyde **III.99** (90 mg, 0.138 mmol, 96%) as a pink oil.

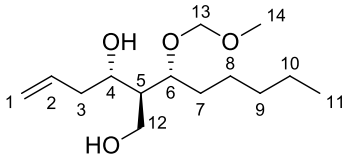
$[\alpha]_D^{20}$ + 70.8 (*c* 0.53, $CHCl_3$).
IR: *v* 3072, 2956, 2932, 2859, 1776, 1724, 1687, 1590, 1470, 1428, 1393, 1362, 1312, 1277, 1218, 1172, 1111, 1019, 920, 858, 822, 784, 739, 704 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.53 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_1), 7.73-7.69 (m, 2H, H_{16} or H_{17}), 7.65-7.62 (m, 2H, H_{16} or H_{17}), 7.44-7.38 (m, 6H, $4H_{16}$ or $4H_{17}$ and $2H_{18}$), 4.84 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, H_4), 4.67 (d_{systAB}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{11}), 4.51 (m, 1H, H_3), 4.42 (d_{systAB}, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{11}), 4.09 (m, 1H, H_5), 4.02 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_{22}), 3.32 (s, 3H, H_{12}), 2.58 (ddd_{systAB}, *J* = 17.1 Hz, *J* = 5.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_2), 2.52 (ddd_{systAB}, *J* = 17.0 Hz, *J* = 3.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_2), 2.10 (septd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_{23}), 1.48 (s, 3H, H_{26} or H_{27}), 1.40 (s, 3H, H_{26} or H_{27}), 1.38 (m, 1H, H_7), 1.28-1.21 (m, 3H, $1H_7$ and $2H_9$), 1.18-1.03 (m, 4H, $2H_6$

and $2H_8$), 1.07 (s, 9H, H_{14}), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{24} or H_{25}), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{24} or H_{25}), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_{10}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 201.0 (d, C_1), 172.1 (s, C_{19}), 153.8 (s, C_{20}), 136.2 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$), 136.1 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$), 133.5 (s, C_{15}), 132.4 (s, C_{15}), 130.3 (d, C_{18}), 130.2 (d, C_{18}), 128.1 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$), 127.9 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$), 96.1 (t, C_{11}), 83.0 (s, C_{21}), 77.4 (d, C_5), 68.4 (d, C_3), 67.6 (d, C_{22}), 56.1 (q, C_{12}), 51.5 (d, C_4), 49.4 (t, C_2), 32.1 (t, C_6), 31.3 (t, C_7), 29.7 (d, C_{23}), 28.3 (q, C_{26} or C_{27}), 27.1 (q, $3C_{14}$), 26.0 (t, C_8), 22.8 (t, C_9), 21.6 (q, 2C, C_{24} or C_{25} and C_{26} or C_{27}), 19.5 (s, C_{13}), 17.2 (q, C_{24} or C_{25}), 14.2 (q, C_{10}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{37}H_{55}NO_7SiNa$ $[M + Na]^+$: 676.3640, found: 676.3641.

(2*S*,3*S*)-2-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)hexyl]hex-5-ene-1,3-diol (III.100)



$C_{14}H_{28}O_4$
M = 260.37 g/mol

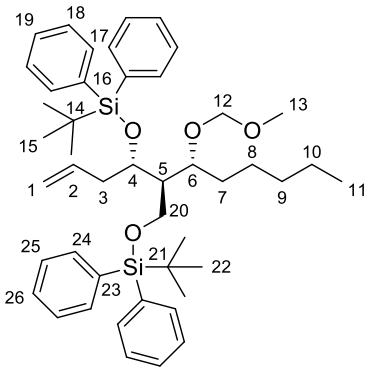
To a solution of carbamate **III.95** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) in toluene (3 mL) cooled to 0 °C was added $LiAlH_4$ (0.24 mL, 1M in THF, 0.24 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 20 min and then a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (3 mL) was added at 0 °C. The mixture was warmed to rt, Et_2O (5 mL) was added, and the mixture was stirred at rt for 2 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford the diol **III.100** (21 mg, 0.08 mmol, 67%) as a 1:1 mixture with the oxazolidinone **III.81** and as a colorless oil.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.86 (m, 1H, H_2), 5.18 (br d, J = 16.5 Hz, 1H, H_1), 5.17 (br d, J = 10.9 Hz, 1H, H_1), 4.68 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{13}), 4.65 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{13}), 3.91 (dt, J = 7.4 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, H_4 or H_6), 3.85-3.74 (m, 3H, H_4 or H_6 and $2H_{12}$), 3.41 (s, 3H, H_{14}), 2.65 (br s, 1H, OH), 2.50 (m, 1H, H_3), 2.39 (br s, 1H, OH), 2.27 (m, 1H, H_3), 1.97 (tdd, J = 6.0 Hz, J = 5.9 Hz, J = 4.6 Hz, 1H, H_5), 1.66-1.58 (m, 2H, H_7), 1.44 (m, 1H, H_8 or H_9 or H_{10}), 1.37-1.27 (m, 5H, H_8 and H_9 and H_{10}), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_{11}).

MS (EI) *m/z*: 157 (18), 127 (7), 121 (5), 111 (5), 110 (7), 109 (8), 101 (19), 99 (8), 98 (11), 97 (10), 95 (13), 93 (9), 91 (6), 87 (11), 85 (11), 84 (6), 83 (36), 82 (12), 81 (27), 80 (61), 79 (30),

77 (8), 71 (24), 70 (16), 69 (40), 68 (16), 67 (30), 66 (5), 58 (7), 57 (*n*-Bu^+, 100), 56 (21), 55 (81), 54 (17), 53 (12).

(5*R*,6*R*,7*S*)-7-Allyl-6-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl-10,10-dimethyl-5-pentyl-9,9-diphenyl-2,4,8-trioxa-9-silaundecane (III.101)



$C_{46}H_{64}O_4Si_2$
M = 737.17 g/mol

To a solution of carbamate **III.95** (2.1 g, 5.08 mmol, 1.0 equiv) in toluene (100 mL) cooled to –30 °C was added $LiAlH_4$ (10.2 mL, 1M in THF, 10.2 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at –30 °C and progressively warmed to –10 °C. After 1 h, a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (100 mL) was added. The mixture was warmed to rt, Et_2O (100 mL) was added, and the mixture was stirred at rt for 3 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford the diol **III.100** which was not purified but directly engaged in the next step.

To a solution of crude diol **III.100** in dry CH_2Cl_2 (100 mL) cooled to 0 °C were added 2,6-lutidine (3.0 mL, 25.76 mmol, 5.0 equiv) and TBDPSOTf (5.0 g, 12.87 mmol, 2.5 equiv) dropwise. The mixture was warmed to rt, stirred for 18 h and then quenched by the addition of H_2O (50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 99:1 à 98:2) to afford the silyl ether **III.101** (2.37 g, 3.21 mmol, 63%) as viscous colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 43.5 (*c* 2.0, $CHCl_3$).

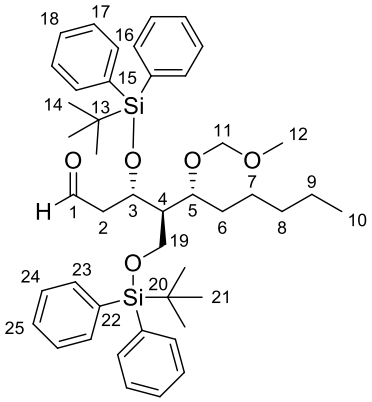
IR: *v* 3072, 2955, 2930, 2891, 2857, 1640, 1590, 1472, 1428, 1390, 1361, 1261, 1217, 1190, 1106, 1036, 999, 917, 822, 760, 739, 701 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.72-7.66 (m, 4H, H_{17} or H_{18} or H_{24} or H_{25}), 7.64-7.60 (m, 4H, H_{17} or H_{18} or H_{24} or H_{25}), 7.43-7.30 (m, 12H, $4H_{17}$ or $4H_{18}$ and $2H_{19}$ and $4H_{24}$ or $4H_{25}$ and $2H_{26}$), 5.45 (ddt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_2), 4.81 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_1), 4.73 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_1), 4.38 (d_{systAB}, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{12}), 4.29 (m, 1H, H_4), 4.27 (d_{systAB}, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{12}), 4.02 (dd_{systAB}, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{20}), 3.87-3.83 (m, 2H, $1H_6$ and $1H_{20}$), 3.23 (s, 3H, H_{13}), 2.35 (m, 1H, H_3), 2.14 (m, 1H, H_3), 1.85 (m, 1H, H_5), 1.73 (m, 1H, H_7), 1.37-1.12 (m, 7H, $1H_7$ and $2H_8$ and $2H_9$ and $2H_{10}$), 1.09 (s, 9H, H_{15} or H_{22}), 1.01 (s, 9H, H_{15} or H_{22}), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{11}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 136.23 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$ or $2C_{24}$ or $2C_{25}$), 136.18 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$ or $2C_{24}$ or $2C_{25}$), 135.9 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$ or $2C_{24}$ or $2C_{25}$), 135.8 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$ or $2C_{24}$ or $2C_{25}$), 135.4 (d, C_2), 134.6 (s, C_{16} or C_{23}), 133.9 (s, C_{16} and C_{23}), 133.7 (s, C_{16} or C_{23}), 129.8 (d, C_{19} or C_{26}), 129.7 (d, C_{19} or C_{26}), 129.64 (d, C_{19} or C_{26}), 129.58 (d, C_{19} or C_{26}), 127.72 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$ or $2C_{24}$ or $2C_{25}$), 127.70 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$ or $2C_{24}$ or $2C_{25}$), 127.69 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$ or $2C_{24}$ or $2C_{25}$), 127.5 (d, $2C_{17}$ or $2C_{18}$ or $2C_{24}$ or $2C_{25}$), 116.9 (t, C_1), 95.3 (t, C_{12}), 75.8 (d, C_6), 71.4 (d, C_4), 60.0 (t, C_{20}), 55.7 (q, C_{13}), 47.1 (d, C_5), 39.3 (t, C_3), 32.2 (t, C_7 or C_8), 32.1 (t, C_7 or C_8), 27.3 (q, $3C_{15}$ or $3C_{22}$), 27.1 (q, $3C_{15}$ or $3C_{22}$), 26.1 (t, C_9 or C_{10}), 22.9 (t, C_9 or C_{10}), 19.6 (s, C_{14} or C_{21}), 19.3 (s, C_{14} or C_{21}), 14.3 (q, C_{11}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{46}H_{64}O_4Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 759.4235, found: 759.4237.

(3*S*,4*R*,5*R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-[(tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-5-(methoxymethoxy)decanal (III.102)



$C_{45}H_{62}O_5Si_2$
M = 739.14 g/mol

To a solution of alkene **III.101** (188 mg, 0.255 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (11 mL) was added a trace of Sudan III dye. The pink solution was cooled to –78 °C and treated with ozone until the color of the dye faded. The reaction mixture was replaced under oxygen and then under argon atmosphere, PPh_3 (100 mg, 0.381 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was progressively warmed to rt overnight. The reaction mixture was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford the aldehyde **III.102** (178 mg, 0.241 mmol, 95%) as a pink oil.

$[\alpha]_D^{20}$ – 12.8 (*c* 1.01, $CHCl_3$).

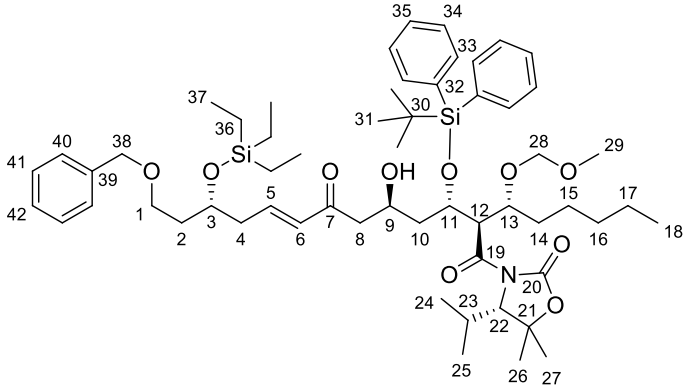
IR: *v* 3071, 3049, 2955, 2931, 2892, 2858, 2717, 1728, 1590, 1472, 1428, 1390, 1362, 1261, 1212, 1147, 1110, 1035, 920, 823, 740, 702 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.29 (dd, *J* = 2.6 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_1), 7.68-7.59 (m, 8H, $4H_{16}$ or $4H_{17}$ and $4H_{23}$ or $4H_{24}$), 7.45-7.31 (m, 12H, $4H_{16}$ or $4H_{17}$ and $2H_{18}$ and $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$), 4.65 (m, 1H, H_3), 4.40 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{11}), 4.38 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{11}), 3.90 (br d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H_{19}), 3.79 (td, *J* = 5.9 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_5), 3.13 (s, 3H, H_{12}), 2.69 (ddd_{systAB}, *J* = 16.5 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_2), 2.51 (ddd_{systAB}, *J* = 16.5 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, H_2), 2.01 (m, 1H, H_4), 1.33-1.28 (m, 2H, H_6), 1.21-1.15 (m, 2H, H_9), 1.11-1.04 (m, 4H, $2H_7$ and $2H_8$), 1.06 (s, 9H, H_{14} or H_{21}), 1.00 (s, 9H, H_{14} or H_{21}), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{10}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 202.3 (d, C_1), 136.19 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$ or $2C_{23}$ or $2C_{24}$), 136.16 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$ or $2C_{23}$ or $2C_{24}$), 135.9 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$ and $2C_{23}$ or $2C_{24}$), 133.6 (s, C_{15} or C_{22}), 133.5 (s, C_{15} and C_{22}), 133.4 (s, C_{15} or C_{22}), 130.0 (d, C_{18} and C_{25}), 129.86 (d, C_{18} or C_{25}), 129.84 (d, C_{18} or C_{25}), 127.84 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$ or $2C_{23}$ or $2C_{24}$), 127.83 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$ or $2C_{23}$ or $2C_{24}$), 127.78 (d, $2C_{16}$ or $2C_{17}$ and $2C_{23}$ or $2C_{24}$), 96.4 (t, C_{11}), 76.5 (d, C_5), 67.2 (d, C_3), 59.8 (t, C_{19}), 55.8 (q, C_{12}), 49.3 (d, C_4), 48.8 (t, C_2), 32.02 (t, C_6 or C_7 or C_8), 31.98 (t, C_6 or C_7 or C_8), 27.1 (q, $3C_{14}$ and $3C_{21}$), 25.2 (t, C_7 or C_8), 22.8 (t, C_9), 19.4 (s, C_{13} or C_{20}), 19.3 (s, C_{13} or C_{20}), 14.0 (q, C_{10}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{45}H_{62}O_5Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 761.4028, found: 761.4032.

(2*R*,3*S*,5*S*,11*R*,*E*)-13-(Benzyloxy)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-5-hydroxy-1-[(*S*)-4-isopropyl-5,5-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-yl]-2-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)hexyl]-11-(triethylsilyloxy)tridec-8-ene-1,7-dione (III.103)



$C_{58}H_{89}NO_{10}Si_2$
M = 1016.50 g/mol

To a solution of enone **III.58** (36 mg, 0.099 mmol, 1.3 equiv) in dry Et_2O (1 mL), cooled to 0 °C, were added Et_3N (32 µL, 0.23 mmol, 3.0 equiv) and chlorodicyclohexylborane (0.20 mL, 1M in hexanes, 0.20 mmol, 2.6 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then cooled to –78 °C. A solution of aldehyde **III.99** (50 mg, 0.076 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (1.5 mL) was added and the mixture was progressively warmed to –20 °C and stirred at this temperature. After 5.5 h, the reaction was quenched by the addition of a mixture of MeOH/pH = 7 buffer/35% aqueous H_2O_2 = 1:1:1 (3 mL) and the solution was progressively warmed to rt overnight. The mixture was cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (3 mL) was added dropwise. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford a mixture of diastereomeric aldols **III.103** and **III.104** in a 65:35 ratio. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 80:20) and the diastereomers were separated to afford **III.103** (30 mg, 0.030 mmol, 40%) and **III.104** (18 mg, 0.018 mmol, 23%) as colorless oils.

$[\alpha]_D^{20}$ + 51.7 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 3514, 2955, 2933, 2876, 2859, 1777, 1691, 1629, 1463, 1428, 1392, 1362, 1312, 1278, 1218, 1172, 1111, 1019, 924, 822, 740, 704 cm^{-1}.

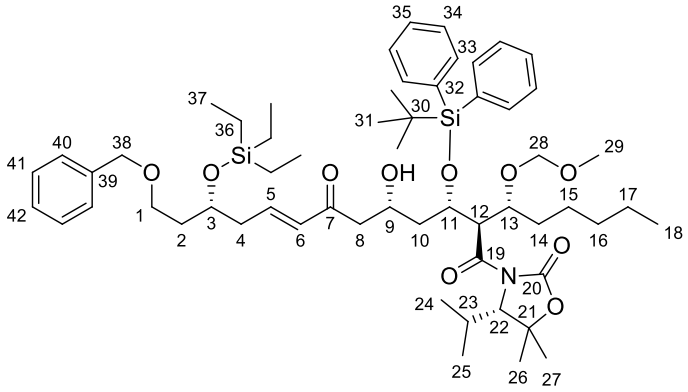
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.76-7.70 (m, 4H, H_{33} or H_{34}), 7.46-7.27 (m, 11H, $4H_{33}$ or $4H_{34}$ and $2H_{35}$ and $2H_{40}$ and $2H_{41}$ and $1H_{42}$), 6.64 (dt, *J* = 16.0 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_5), 5.86 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_6), 4.77 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_{12}), 4.70 (d_{systAB}, *J* = 7.1 Hz, 1H,

H_{28}), 4.51 (d_{systAB}, J = 11.8 Hz, 1H, H_{38}), 4.46 (d_{systAB}, J = 11.8 Hz, 1H, H_{38}), 4.45 (m, 1H, H_{11}), 4.43 (d_{systAB}, J = 7.1 Hz, 1H, H_{28}), 4.13 (m, 1H, H_{13}), 4.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H_{22}), 4.00 ($quint_{app}$, J = 5.8 Hz, 1H, H_3), 3.91 (m, 1H, H_9), 3.57-3.48 (m, 2H, H_1), 3.33 (s, 3H, H_{29}), 2.57 (d, J = 3.4 Hz, 1H, OH), 2.40-2.26 (m, 2H, H_4), 2.20 (dd_{systAB}, J = 17.1 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, H_8), 2.12 (m, 1H, H_{23}), 2.02 (dd_{systAB}, J = 17.0 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H_8), 1.75-1.67 (m, 4H, H_2 and H_{10}), 1.48 (s, 3H, H_{26} or H_{27}), 1.45-1.41 (m, 2H, $1H_{14}$ and $1H_{15}$ or $1H_{16}$), 1.41 (s, 3H, H_{26} or H_{27}), 1.33-1.20 (m, 4H, $1H_{14}$ and $1H_{15}$ or $1H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.18-1.10 (m, 2H, H_{15} and/or H_{16}), 1.04 (s, 9H, H_{31}), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{24} or H_{25}), 0.96-0.92 (m, 3H, H_{24} or H_{25}), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 9H, H_{37}), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{18}), 0.59 (q, J = 8.0 Hz, 6H, H_{36}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 199.4 (s, C_7), 172.3 (s, C_{19}), 154.0 (s, C_{20}), 144.0 (d, C_5), 138.5 (s, C_{39}), 136.2 (d, $2C_{33}$ or $2C_{34}$), 136.1 (d, $2C_{33}$ or $2C_{34}$), 134.5 (s, C_{32}), 133.0 (s, C_{32}), 132.6 (d, C_6), 130.0 (d, C_{35}), 129.7 (d, C_{35}), 128.5 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $2CH_{Ar}$), 127.8 (d, $2CH_{Ar}$), 127.72 (d, CH_{Ar}), 127.65 (d, $2CH_{Ar}$), 96.2 (t, C_{28}), 82.8 (s, C_{21}), 77.6 (d, C_{13}), 73.2 (t, C_{38}), 70.8 (d, C_{11}), 68.4 (d, C_3), 67.3 (d, C_{22}), 66.8 (t, C_1), 64.4 (d, C_9), 56.1 (q, C_{29}), 51.9 (d, C_{12}), 46.3 (t, C_8), 43.0 (t, C_{10}), 41.0 (t, C_4), 37.3 (t, C_2), 32.1 (t, C_{15} or C_{16}), 31.4 (t, C_{14}), 29.7 (d, C_{23}), 28.4 (q, C_{26} or C_{27}), 27.1 (q, $3C_{31}$), 26.1 (t, C_{15} or C_{16}), 22.8 (t, C_{17}), 21.6 (q, C_{24} or C_{25} or C_{26} or C_{27}), 21.5 (q, C_{24} or C_{25} or C_{26} or C_{27}), 19.7 (s, C_{30}), 17.4 (q, C_{24} or C_{25}), 14.2 (q, C_{18}), 7.0 (q, $3C_{37}$), 5.1 (t, $3C_{36}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{58}H_{89}NO_{10}Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1038.5917, found: 1038.5910.

(2*R*,3*S*,5*R*,11*R*,*E*)-13-(Benzyloxy)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-5-hydroxy-1-[(*S*)-4-isopropyl-5,5-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-yl]-2-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)hexyl]-11-(triethylsilyloxy)tridec-8-ene-1,7-dione (III.104)



$C_{58}H_{89}NO_{10}Si_2$
M = 1016.50 g/mol

[α]$_D^{20}$ + 53.9 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

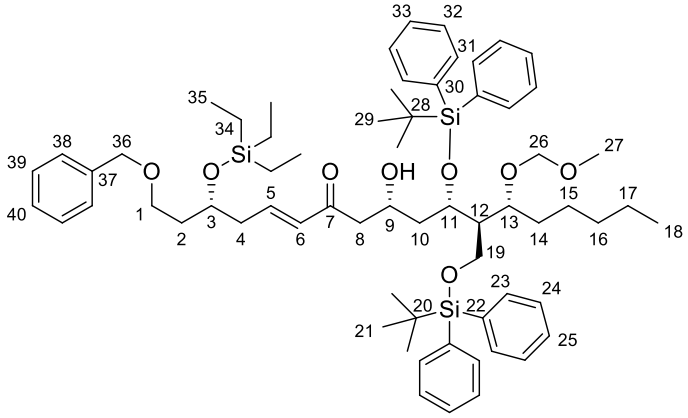
IR: *ν* 3535, 2954, 2932, 2876, 2859, 1778, 1689, 1630, 1456, 1428, 1393, 1363, 1313, 1277, 1217, 1171, 1157, 1110, 1020, 939, 822, 740, 703 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.68-7.61 (m, 4H, H_{33} or H_{34}), 7.43-7.27 (m, 11H, $4H_{33}$ or $4H_{34}$ and $2H_{35}$ and $2H_{40}$ and $2H_{41}$ and $1H_{42}$), 6.67 (dt, *J* = 15.8 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_5), 5.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_6), 4.77 (d_{systAB}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{28}), 4.72 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, H_{12}), 4.52 (d_{systAB}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{38}), 4.48 (d_{systAB}, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_{38}), 4.43 (d_{systAB}, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{28}), 4.38 (m, 1H, H_9), 4.26-4.21 (m, 2H, H_{11} and H_{13}), 4.01 (m, 1H, H_3), 3.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H_{22}), 3.58-3.49 (m, 2H, H_1), 3.35 (s, 3H, H_{29}), 3.01 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, OH), 2.42-2.30 (m, 2H, H_4), 2.25 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_8), 2.06 (m, 1H, H_{23}), 1.81 (dd_{systAB}, *J* = 17.4 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_8), 1.79-1.69 (m, 3H, $2H_2$ and $1H_{10}$), 1.53-1.33 (m, 2H, $1H_{10}$ and $1H_{16}$), 1.45 (s, 3H, H_{26} or H_{27}), 1.41 (s, 3H, H_{26} or H_{27}), 1.29-1.21 (m, 2H, H_{17}), 1.15 (m, 1H, H_{14}), 1.11-1.01 (m, 4H, $1H_{14}$ and $2H_{15}$ and $1H_{16}$), 1.07 (s, 9H, H_{31}), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{24} or H_{25}), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H_{37}), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{24} or H_{25}), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{18}), 0.59 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, H_{36}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 199.8 (s, C_7), 172.8 (s, C_{19}), 154.0 (s, C_{20}), 143.8 (d, C_5), 138.5 (s, C_{39}), 136.2 (d, $4C_{33}$ or $4C_{34}$), 134.6 (s, C_{32}), 133.1 (s, C_{32}), 132.9 (d, C_6), 129.9 (d, C_{35}), 129.8 (d, C_{35}), 128.5 (d, $2CH_{Ar}$), 127.9 (d, $4CH_{Ar}$), 127.7 (d, CH_{Ar}), 127.6 (d, $2CH_{Ar}$), 95.9 (t, C_{28}), 82.5 (s, C_{21}), 77.2 (d, C_{11} or C_{13}), 73.2 (t, C_{38}), 70.3 (d, C_{11} or C_{13}), 68.5 (d, C_3), 67.7 (d, C_{22}), 66.8 (t, C_1), 62.7 (d, C_9), 56.0 (q, C_{29}), 50.6 (d, C_{12}), 46.7 (t, C_8), 41.2 (t, C_4 or C_{10}), 41.0 (t, C_4 or C_{10}), 37.4 (t, C_2), 32.2 (t, C_{14}), 31.1 (t, C_{15} or C_{16}), 30.1 (d, C_{23}), 28.2 (q, C_{26} or C_{27}), 27.3 (q, $3C_{31}$), 26.3 (t, C_{15} or C_{16}), 22.8 (t, C_{17}), 21.7 (q, C_{24} or C_{25} or C_{26} or C_{27}), 21.6 (q, C_{24} or C_{25} or C_{26} or C_{27}), 19.6 (s, C_{30}), 17.0 (q, C_{24} or C_{25}), 14.2 (q, C_{18}), 7.0 (q, $3C_{37}$), 5.1 (t, $3C_{36}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{58}H_{89}NO_{10}Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1038.5917, found: 1038.5910.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,15*R*,*E*)-15-[2-(Benzyloxy)ethyl]-7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-6-[(tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-17,17-diethyl-9-hydroxy-5-pentyl-2,4,16-trioxa-17-silanonadec-12-en-11-one (III.106)



$C_{66}H_{96}O_8Si_3$
M = 1101.72 g/mol

To a solution of (+)-DIPCl (103 mg, 0.32 mmol, 2.6 equiv) in dry Et_2O (1 mL) cooled to 0 °C were added Et_3N (50 µL, 0.36 mmol, 3.0 equiv) and a solution of enone **III.58** (59 mg, 0.16 mmol, 1.3 equiv) in dry Et_2O (2 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then cooled to –78 °C. A solution of aldehyde **III.102** (90 mg, 0.122 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (1.8 mL) was cannulated and the mixture was progressively warmed to –20 °C and stirred at this temperature. After 5.5 h, the reaction was quenched by the addition of a mixture of MeOH/pH = 7 buffer/35% aqueous H_2O_2 = 1:1:1 (5 mL) and the solution was progressively warmed to rt overnight. The mixture was cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford a mixture of diastereomeric aldols **III.105** and **III.106** in a 10:90 ratio. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 92:8 to 90:10) and the diastereomers were separated to afford **III.106** (90 mg, 0.082 mmol, 67%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 4.2 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 3498, 3070, 2954, 2932, 2877, 2858, 1737, 1665, 1628, 1589, 1456, 1428, 1378, 1257, 1188, 1111, 1037, 916, 823, 741, 702 cm^{-1}.

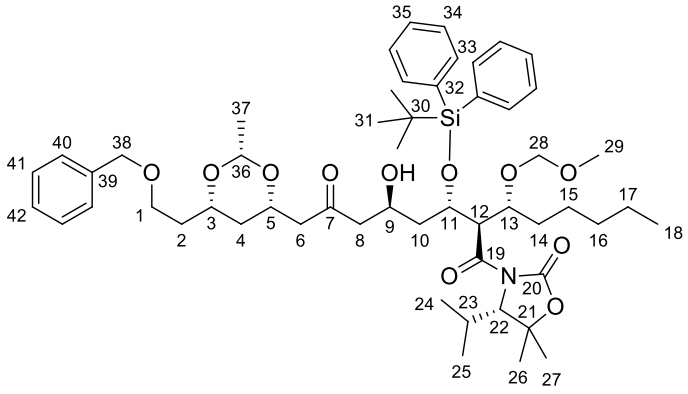
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.67-7.62 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.43-7.25 (m, 17H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$ and $2H_{38}$ and $2H_{39}$ and $1H_{40}$), 6.64 (dt, *J* = 15.8 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_5), 5.87 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_6), 4.51 (d_{systAB}, *J* = 11.8 Hz,

1H, H_{36}), 4.46 (d_{systAB}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{36}), 4.42 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.34 (d_{systAB}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{26}), 4.24 (m, 1H, H_{11}), 4.04-3.95 (m, 3H, $1H_3$ and $1H_9$ and $1H_{19}$), 3.88 (dd_{systAB}, *J* = 9.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{19}), 3.81 (m, 1H, H_{13}), 3.57-3.48 (m, 2H, H_1), 3.20 (s, 3H, H_{27}), 3.04 (br d, *J* = 2.2 Hz, 1H, OH), 2.41-2.27 (m, 2H, H_4), 2.19 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_8), 2.06 (m, 1H, H_{12}), 1.92 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_8), 1.72-1.60 (m, 4H, H_2 and H_{10}), 1.53 (m, 1H, H_{14}), 1.34 (m, 1H, H_{14}), 1.26-1.11 (m, 6H, $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.06 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.02 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, H_{35}), 0.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, H_{18}), 0.58 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, H_{34}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.2 (s, C_7), 143.9 (d, C_5), 138.5 (s, C_{37}), 136.3 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.2 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.9 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.8 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 134.0 (s, C_{22} or C_{30}), 133.9 (s, C_{22} or C_{30}), 133.8 (s, C_{22} and C_{30}), 132.6 (d, C_6), 129.8 (d, 3C, C_{25} and C_{33}), 129.7 (d, C_{25} or C_{33}), 128.5 (d, $2CH_{Ar}$), 127.84 (d, $2CH_{Ar}$), 127.76 (d, $7CH_{Ar}$), 127.65 (d, $2CH_{Ar}$), 96.1 (t, C_{26}), 76.5 (d, C_{13}), 73.2 (t, C_{36}), 69.2 (d, C_{11}), 68.4 (d, C_3), 66.7 (t, C_1), 65.4 (d, C_9), 60.1 (t, C_{19}), 55.7 (q, C_{27}), 48.5 (d, C_{12}), 45.5 (t, C_8), 41.0 (t, C_4 or C_{10}), 40.8 (t, C_4 or C_{10}), 37.3 (t, C_2), 32.5 (t, C_{14}), 32.0 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 27.2 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.6 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 19.5 (s, C_{20} or C_{28}), 19.4 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}), 7.0 (q, $3C_{35}$), 5.1 (t, $3C_{34}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{66}H_{96}O_8Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 1123.6305, found: 1123.6300.

(2*R*,3*S*,5*S*)-8-{(2*S*,4*S*,6S)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-5-hydroxy-1-[(*S*)-4-isopropyl-5,5-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-yl]-2-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)hexyl]octane-1,7-dione (III.107)



$C_{54}H_{79}NO_{11}Si$

M = 946.29 g/mol

To a solution of ketone **III.59** (52 mg, 0.178 mmol, 1.3 equiv) in dry Et_2O (1.5 mL), cooled to 0 °C, were added Et_3N (57 µL, 0.41 mmol, 3.0 equiv) and chlorodicyclohexylborane (0.36 mL, 1M in hexanes, 0.36 mmol, 2.6 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then cooled to –78 °C. A solution of aldehyde **III.99** (90 mg, 0.138 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (3 mL) was added and the mixture was progressively warmed to –20 °C and stirred at this temperature. After 5 h, the reaction was quenched by the addition of a mixture of MeOH/pH = 7 buffer/35% aqueous H_2O_2 = 1:1:1 (4.5 mL) and the solution was progressively warmed to rt overnight. The mixture was cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (5 mL) was added dropwise. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20 to 75:25) to afford **III.107** (64 mg, 0.068 mmol, 49%) as a single diastereomer and as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 53.1 (*c* 1.24, $CHCl_3$).

IR: *v* 3523, 2955, 2932, 2859, 1775, 1693, 1589, 1466, 1428, 1377, 1363, 1312, 1278, 1218, 1171, 1111, 1022, 969, 934, 822, 753, 704 cm^{-1}.

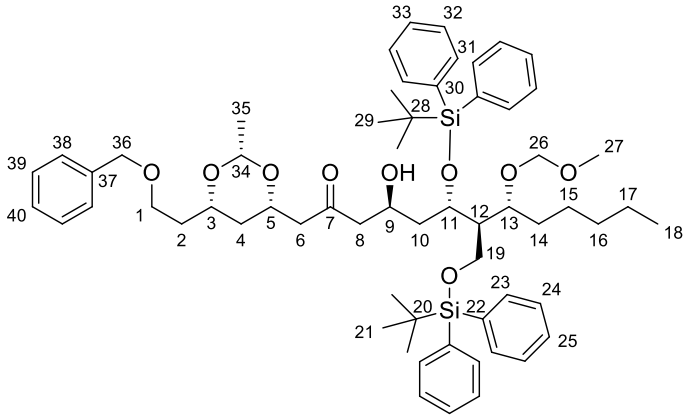
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.77-7.71 (m, 4H, H_{33} or H_{34}), 7.45-7.26 (m, 11H, $4H_{33}$ or $4H_{34}$ and $2H_{35}$ and $2H_{40}$ and $2H_{41}$ and $1H_{42}$), 4.77 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_{12}), 4.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{28}), 4.65 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{36}), 4.52 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{38}), 4.48 (d_{systAB}, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_{38}), 4.43 (d_{systAB}, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{28}), 4.39 (m, 1H, H_{11}), 4.11 (m, 1H, H_{13}), 4.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_{22}), 4.00-3.92 (m, 2H, H_5 and H_9), 3.78 (m, 1H, H_3), 3.60 (m, 1H, H_1), 3.53 (m, 1H, H_1), 3.23 (s, 3H, H_{29}), 2.50-2.44 (m, 2H, $1H_6$ or $1H_8$ and OH), 2.22-2.10 (m, 3H, $1H_6$ and $1H_8$ and H_{23}), 1.97 (dd, *J* = 16.4 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_6 or H_8), 1.86-1.72 (m, 2H, H_2), 1.71-1.67 (m, 2H, H_{10}), 1.48 (s, 3H, H_{26} or H_{27}), 1.47 (m, 1H, H_4), 1.41 (s, 3H, H_{26} or H_{27}), 1.43-1.37 (m, 2H, $1H_{14}$ and $1H_{15}$ or $1H_{16}$), 1.28-1.10 (m, 7H, $1H_4$ and $1H_{14}$ and H_{15} and H_{16} and $2H_{17}$), 1.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H_{37}), 1.05 (s, 9H, H_{31}), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{24} or H_{25}), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{24} or H_{25}), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{18}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 207.9 (s, C_7), 172.3 (s, C_{19}), 153.9 (s, C_{20}), 138.5 (s, C_{39}), 136.2 (d, $4C_{33}$ or $4C_{34}$), 134.3 (s, C_{32}), 132.8 (s, C_{32}), 130.1 (d, C_{35}), 129.8 (d, C_{35}), 128.5 (d, $2C_{Ar}$), 128.0 (d, $2C_{Ar}$), 127.72 (d, $3C_{Ar}$), 127.66 (d, $2C_{Ar}$), 98.6 (d, C_{36}), 96.1 (t, C_{28}), 82.8 (s, C_{21}), 77.5 (d, C_{13}), 73.1 (d, C_3), 73.0 (t, C_{38}), 72.1 (d, C_5 or C_9), 70.8 (d, C_{11}), 67.3 (d, C_{22}), 66.0 (t, C_1), 64.4 (d, C_5 or C_9), 56.0 (q, C_{29}), 51.7 (d, C_{12}), 50.9 (t, C_6 or C_8), 48.7 (t, C_6 or C_8), 42.8 (t, C_{10}), 36.6 (t, C_4), 36.1 (t, C_2), 32.1 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 31.4 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}),

29.7 (d, C_{23}), 28.3 (q, C_{26} or C_{27}), 27.1 (q, $3C_{31}$), 26.0 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.7 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.6 (q, C_{24} or C_{25} and C_{26} or C_{27}), 21.1 (q, C_{37}), 19.6 (s, C_{30}), 17.3 (q, C_{24} or C_{25}), 14.2 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{54}H_{79}NO_{11}SiNa$ $[M + Na]^+$: 968.5315, found: 968.5308.

(4*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-1-{(2*S*,4*S*,6S)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-7-[(tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-hydroxy-8-(methoxymethoxy)tridecan-2-one (III.108)



$C_{62}H_{86}O_9Si_2$
M = 1031.51 g/mol

To a solution of ketone **III.59** (44 mg, 0.15 mmol, 1.3 equiv) in dry Et_2O (1.3 mL), cooled to 0 °C, were added Et_3N (48 µL, 0.35 mmol, 3.0 equiv) and chlorodicyclohexylborane (0.30 mL, 1M in hexanes, 0.30 mmol, 2.6 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then cooled to –78 °C. A solution of aldehyde **III.102** (85 mg, 0.115 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (2.5 mL) was added and the mixture was progressively warmed to –20 °C and stirred at this temperature. After 5.5 h, the reaction was quenched by the addition of a mixture of MeOH/pH = 7 buffer/35% aqueous H_2O_2 = 1:1:1 (4 mL) and the solution was progressively warmed to rt overnight. The mixture was cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (4 mL) was added dropwise over a period of 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 80:20) to afford the diastereomeric aldols **III.108** and **III.109** in a 65:35 ratio (64 mg, 0.062 mmol, 54%) as a colorless oil.

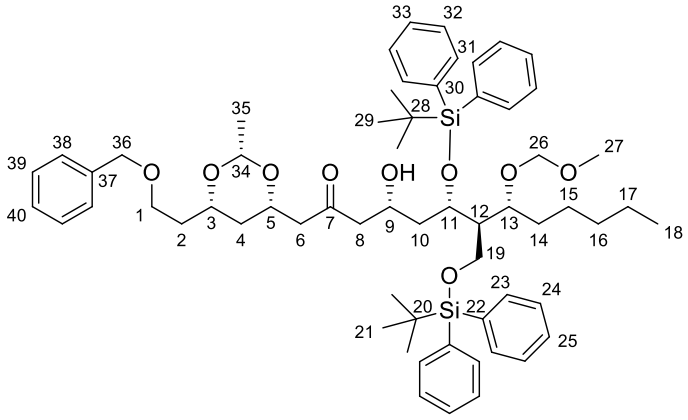
IR (mixture of diastereomers): *v* 3489, 3071, 2930, 2857, 1711, 1589, 1472, 1427, 1389, 1377, 1363, 1308, 1262, 1104, 1033, 937, 910, 822, 740, 703 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, *anti* major diastereomer): δ 7.70-7.61 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.44-7.25 (m, 17H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$ and $2H_{38}$ and $2H_{39}$ and $1H_{40}$), 4.66 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{34}), 4.52 (d_{systAB}, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_{36}), 4.48 (d_{systAB}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{36}), 4.47 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.37 (d_{systAB}, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_{26}), 4.35 (m, 1H, H_{11}), 4.05-3.86 (m, 4H, $1H_5$ and $1H_9$ and $2H_{19}$), 3.83-3.76 (m, 2H, H_3 and H_{13}), 3.64-3.51 (m, 2H, H_1), 3.21 (s, 3H, H_{27}), 2.52 (dd, *J* = 16.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_6), 2.25-2.17 (m, 2H, H_6 and H_8), 2.10 (m, 1H, H_8), 1.96 (m, 1H, H_{12}), 1.85-1.70 (m, 3H, $2H_2$ and $1H_{10}$), 1.51 (m, 1H, H_4), 1.36 (m, 1H, H_{10}), 1.28-1.12 (m, 9H, $1H_4$ and $2H_{14}$ and $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H_{35}), 1.05 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.02 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 0.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{18}), OH not visible.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, *anti* major diastereomer): δ 209.0 (s, C_7), 138.6 (s, C_{37}), 136.2 (d, $4C_{23}$ or $4C_{24}$ or $4C_{31}$ or $4C_{32}$), 135.9 (d, $4C_{23}$ or $4C_{24}$ or $4C_{31}$ or $4C_{32}$), 134.3 (s, C_{22} or C_{30}), 133.8 (s, C_{22} or C_{30}), 133.7 (s, C_{22} or C_{30}), 133.6 (s, C_{22} or C_{30}), 129.8 (d, $2C_{25}$ and $2C_{33}$), 128.5 (d, $2C_{Ar}$), 127.8 (d, $7C_{Ar}$), 127.7 (d, $4C_{Ar}$), 98.7 (d, C_{34}), 96.4 (t, C_{26}), 76.8 (d, C_{13}), 73.2 (d, C_3), 73.1 (t, C_{36}), 72.1 (d, C_5), 68.9 (d, C_{11}), 66.1 (t, C_1), 64.5 (d, C_9), 59.8 (t, C_{19}), 55.8 (q, C_{27}), 51.3 (d, C_8), 49.1 (t, C_{12}), 48.8 (t, C_6), 41.4 (t, C_{10}), 36.7 (t, C_4), 36.1 (t, C_2), 32.3 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 32.1 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 27.2 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.2 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.1 (q, C_{35}), 19.5 (s, C_{20} or C_{28}), 19.3 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{62}H_{86}O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1053.5703, found: 1053.5695.

(4*R*,6*S*,7*R*,8*R*)-1-{(2*S*,4*S*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-hydroxy-8-(methoxymethoxy)tridecan-2-one (III.109)



$C_{62}H_{86}O_9Si_2$
M = 1031.51 g/mol

To a solution of silyl ether **III.106** (155 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (7 mL) were added acetaldehyde (0.16 mL, 2.85 mmol, 20 equiv) and $Bi(NO_3)_3.5H_2O$ (7 mg, 0.014 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 15 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford the β-hydroxyketone **III.109** (82 mg, 0.079 mmol, 56%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 3.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

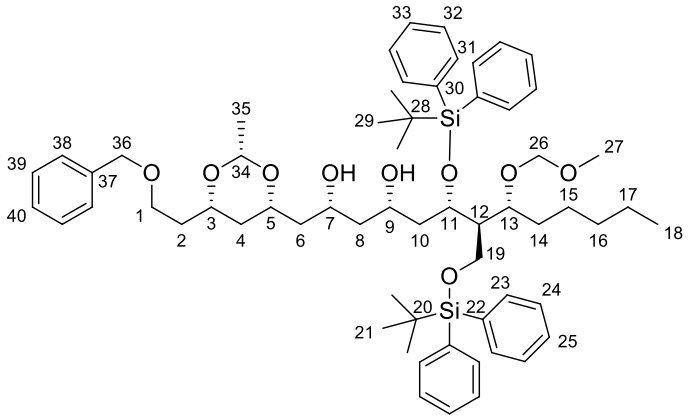
IR: *v* 3501, 3071, 2930, 2857, 1711, 1589, 1472, 1428, 1378, 1363, 1110, 1035, 918, 823, 740, 703 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.68-7.61 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.44-7.27 (m, 17H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$ and $2H_{38}$ and $2H_{39}$ and $1H_{40}$), 4.64 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_{34}), 4.53 (d_{systAB}, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_{36}), 4.48 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{36}), 4.42 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.36 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.23 (m, 1H, H_{11}), 4.01-3.86 (m, 4H, $1H_5$ and $1H_9$ and $2H_{19}$), 3.82-3.76 (m, 2H, H_3 and H_{13}), 3.64-3.52 (m, 2H, H_1), 3.20 (s, 3H, H_{27}), 2.85 (br d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OH), 2.49 (dd, *J* = 16.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_6), 2.17 (dd, *J* = 16.2 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_6), 2.14 (dd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_8), 2.05 (m, 1H, H_{12}), 1.85-1.72 (m, 4H, $2H_2$ and $1H_8$ and $1H_{10}$), 1.64 (m, 1H, H_{10}), 1.52 (m, 1H, H_4), 1.33 (m, 1H, H_{14}), 1.23 (m, 1H, H_4), 1.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, H_{35}), 1.18-1.11 (m, 7H, $1H_{14}$ and $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.06 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.02 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 0.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{18}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 209.1 (s, C_7), 138.6 (s, C_{37}), 136.3 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.2 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.9 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.8 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 134.0 (s, C_{22} or C_{30}), 133.8 (s, C_{22} or C_{30}), 133.71 (s, C_{22} or C_{30}), 133.68 (s, C_{22} or C_{30}), 129.83 (d, C_{25} or C_{33}), 129.78 (d, C_{25} and C_{33}), 129.74 (d, C_{25} or C_{33}), 128.5 (d, $2C_{Ar}$), 127.8 (d, $9C_{Ar}$), 127.7 (d, $2C_{Ar}$), 98.7 (d, C_{34}), 96.1 (t, C_{26}), 76.5 (d, C_{13}), 73.2 (d, C_3), 73.1 (t, C_{36}), 72.1 (d, C_5), 69.4 (d, C_{11}), 66.1 (t, C_1), 65.5 (d, C_9), 60.0 (t, C_{19}), 55.7 (q, C_{27}), 49.6 (d, C_8), 49.1 (t, C_6), 48.6 (t, C_{12}), 40.8 (t, C_{10}), 36.8 (t, C_4), 36.2 (t, C_2), 32.4 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 32.0 (t, C_{14}), 27.2 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.4 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.1 (q, C_{35}), 19.5 (s, C_{20} or C_{28}), 19.4 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{62}H_{86}O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1053.5703, found: 1053.5695.

(2*R*,4*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-1-{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-8-(methoxymethoxy)tridecane-2,4-diol (III.110)



$C_{62}H_{88}O_9Si_2$
M = 1033.53 g/mol

To a solution of β-hydroxyketone **III.109** (350 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) in a mixture of dry THF (6 mL) and anhydrous MeOH (1.5 mL) cooled to –78 °C was added Et_2BOMe (0.68 mL, 1M in THF, 0.68 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 1 h. $NaBH_4$ (28 mg, 0.74 mmol, 2.2 equiv) was added and the mixture was progressively warmed to 0 °C over 5 h. Glacial acetic acid (2.3 mL) and EtOAc (10 mL) were added and the solution was warmed to rt. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was co-evaporated with MeOH, to perform the hydrolysis of the boronate, until TLC showed no more boronate and then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 75:25) to afford the diol **III.110** (255 mg, 0.25 mmol, 73%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 4.6 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

IR: *ν* 3484, 3071, 2931, 2857, 1589, 1472, 1428, 1379, 1363, 1341, 1310, 1263, 1145, 1105, 1036, 918, 822, 740, 703 cm^{-1}.

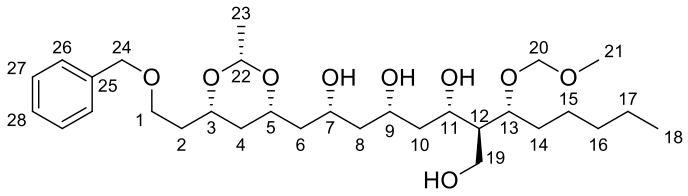
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 7.69-7.62 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.42-7.28 (m, 17H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$ and $2H_{38}$ and $2H_{39}$ and $1H_{40}$), 4.69 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{34}), 4.54 (d_{systAB}, *J* = 12.2 Hz, 1H, H_{36}), 4.50 (d_{systAB}, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_{36}), 4.42 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.33 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.30 (m, 1H, H_{11}), 3.97

(dd_{systAB}, J = 10.1 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, H_{19}), 3.89 (dd_{systAB}, J = 9.8 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, H_{19}), 3.85-3.76 (m, 3H, H_3 and H_7 and H_{13}), 3.71 (m, 1H, H_9), 3.66-3.53 (m, 3H, $2H_1$ and H_5), 3.33 (br s, 1H, OH), 3.20 (s, 3H, H_{27}), 2.05 (m, 1H, H_{12}), 1.87-1.73 (m, 3H, $2H_2$ and $1H_{10}$), 1.63 (m, 1H, H_{10}), 1.56-1.47 (m, 3H, H_4 and H_6 and H_8), 1.30 (m, 1H, H_4), 1.28 (d, J = 5.0 Hz, 3H, H_{35}), 1.21-1.11 (m, 9H, $1H_8$ and $2H_{14}$ and $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.06 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.02 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 0.88 (m, 1H, H_6), 0.83 (t, J = 6.7 Hz, 3H, H_{18}), one OH not visible.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.6 (s, C_{37}), 136.28 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.25 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.91 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.86 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 134.2 (s, C_{22} or C_{30}), 134.0 (s, C_{22} or C_{30}), 133.70 (s, C_{22} or C_{30}), 133.68 (s, C_{22} or C_{30}), 129.8 (d, C_{25} and C_{33}), 129.74 (d, C_{25} or C_{33}), 129.68 (d, C_{25} or C_{33}), 128.5 (d, $2C_{Ar}$), 128.80 (d, $2C_{Ar}$), 128.78 (d, $4C_{Ar}$), 127.76 (d, C_{Ar}), 127.67 (d, $2C_{Ar}$), 127.66 (d, $2C_{Ar}$), 98.6 (d, C_{34}), 96.0 (t, C_{26}), 76.6 (d, C_7 or C_{13}), 76.2 (d, C_7 or C_{13}), 73.3 (d, C_3), 73.1 (t, C_{36}), 71.3 (d, C_5), 70.1 (d, C_9), 69.9 (d, C_{11}), 66.1 (t, C_1), 60.1 (t, C_{19}), 55.7 (q, C_{27}), 48.6 (d, C_{12}), 43.0 (t, C_6 or C_8), 42.7 (t, C_6 or C_8), 41.9 (t, C_{10}), 37.0 (t, C_4), 36.2 (t, C_2), 32.3 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 32.0 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 27.2 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.4 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.2 (q, C_{35}), 19.5 (s, C_{20} or C_{28}), 19.4 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{62}H_{88}O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1055.5859, found: 1055.5849.

(2*S*,3*S*,5*S*,7*R*)-8-{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}-2-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)hexyl]octane-1,3,5,7-tetraol (III.111)



$C_{30}H_{52}O_9$

M = 566.73 g/mol

To a solution of silyl ether **III.110** (20 mg, 0.019 mmol, 1 equiv) in dry THF (2 mL) cooled to 0 °C was added TBAF (58 µL, 1M in THF, 0.058 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 3.5 h and then quenched by the addition of H_2O (2 mL). EtOAc (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel

(CH_2Cl_2/MeOH = 98:2) to afford the tetraol **III.111** (8 mg, 0.014 mmol, 74%) as a colorless oil.

[α]$_D^{20}$ – 13.1 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

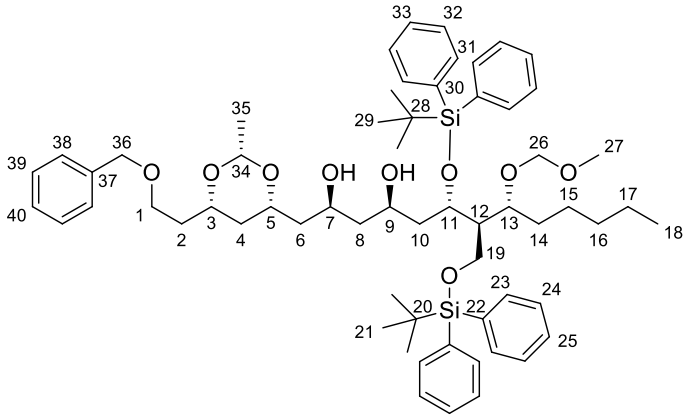
IR: *v* 3420, 2925, 2857, 1454, 1378, 1340, 1143, 1199, 1035, 918, 848, 736 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.36-7.26 (m, 5H, H_{26} and H_{27} and H_{28}), 4.71 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{22}), 4.68 (d_{systAB}, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{20}), 4.62 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{20}), 4.51 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{24}), 4.47 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{24}), 4.04-3.93 (m, 3H, H_7 and H_9 and H_{11}), 3.89-3.78 (m, 3H, H_3 and H_5 and H_{13}), 3.77-3.68 (m, 2H, H_{19}), 3.64-3.53 (m, 2H, H_1), 3.37 (s, 3H, H_{21}), 1.91-1.84 (m, 2H, $1H_{10}$ and $1H_{12}$), 1.79-1.73 (m, 2H, H_2), 1.70 (m, 1H, H_4), 1.67-1.56 (m, 5H, $2H_6$ and $2H_8$ and $1H_{10}$), 1.52-1.44 (m, 2H, H_{14}), 1.37-1.28 (m, 6H, $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, H_{23}), 1.20 (m, 1H, H_4), 0.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{18}), OH not visible.

RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): δ 139.8 (s, C_{25}), 129.4 (d, $2C_{26}$ or $2C_{27}$), 128.9 (d, $2C_{26}$ or $2C_{27}$), 128.7 (d, C_{28}), 99.7 (d, C_{22}), 97.4 (t, C_{20}), 78.6 (d, C_{13}), 75.4 (d, C_5), 74.7 (d, C_3), 73.9 (t, C_{24}), 71.1 (d, C_9), 70.9 (d, C_{11}), 68.3 (d, C_7), 67.1 (t, C_1), 60.1 (t, C_{19}), 56.1 (q, C_{21}), 50.6 (d, C_{12}), 45.1 (t, C_8), 44.3 (t, C_6), 42.2 (t, C_{10}), 38.0 (t, C_4), 37.1 (t, C_2), 33.1 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 32.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 26.8 (t, C_{14}), 23.7 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.4 (q, C_{23}), 14.4 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{30}H_{52}O_9Na$ $[M + Na]^+$: 579.3504, found: 579.3493.

(2*S*,4*R*,6*S*,7*R*,8*R*)-1-{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-8-(methoxymethoxy)tridecane-2,4-diol (III.112)



$C_{62}H_{88}O_9Si_2$

M = 1033.53 g/mol

To a mixture of **III.108** and **III.109** (rd = 65:35, 42 mg, 0.041 mmol, 1 equiv) dissolved in a mixture of dry THF (0.8 mL) and anhydrous MeOH (0.2 mL) cooled to –78 °C was added Et_2BOMe (0.08 mL, 1M in THF, 0.08 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 1 h. $NaBH_4$ (3.4 mg, 0.090 mmol, 2.2 equiv) was added and the mixture was progressively warmed to 0 °C over 3 h. Glacial acetic acid (0.3 mL) and EtOAc (5 mL) were added and the solution was warmed to rt. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (2 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was co-evaporated with MeOH, to perform the hydrolysis of the boronate, until TLC showed no more boronate and then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 75:25 to 70:30) to separate the diastereomers and to afford the diol **III.112** (23 mg, 0.022 mmol, 54%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 10.1 (*c* 1.05, $CHCl_3$).

IR: *v* 3458, 3071, 2930, 2857, 1589, 1471, 1428, 1378, 1363, 1340, 1263, 1140, 1104, 1034, 909, 822, 736, 702 cm^{-1}.

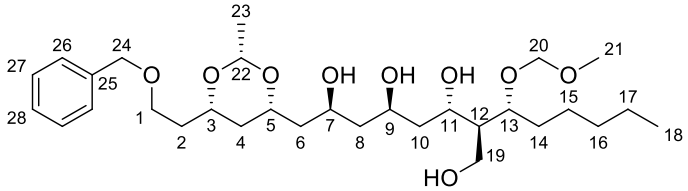
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.66-7.62 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.45-7.27 (m, 17H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$ and $2H_{38}$ and $2H_{39}$ and $1H_{40}$), 4.69 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{34}), 4.53 (d_{systAB}, *J* = 12.2 Hz, 1H, H_{36}), 4.49 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{36}), 4.48 (d_{systAB}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{26}), 4.42 (d_{systAB}, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_{26}), 4.30 (m, 1H, H_{11}), 3.98-3.89 (m, 2H, H_{19}), 3.86-3.75 (m, 4H, H_3 and H_7 and H_9 and H_{13}), 3.65-3.52 (m, 3H, $2H_1$ and $1H_5$), 3.18 (s, 3H, H_{27}), 2.52 (br s, 1H, OH), 1.96 (m, 1H, H_{12}), 1.88-1.73 (m, 3H, $2H_2$ and $1H_{10}$), 1.66-1.48 (m, 2H, $1H_4$ and $1H_{10}$), 1.44-1.38 (m, 2H, $1H_6$ and $1H_8$), 1.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H, H_{35}), 1.33-1.08 (m, 11H, $1H_4$ and $1H_6$ and $1H_8$ and $2H_{14}$ and $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.05 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.01 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 0.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{18}), one OH not visible.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.6 (s, C_{37}), 136.3 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.1 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.9 (d, $4C_{23}$ or $4C_{24}$ or $4C_{31}$ or $4C_{32}$), 134.2 (s, C_{22} or C_{30}), 133.7 (s, C_{22} or C_{30}), 133.61 (s, C_{22} or C_{30}), 133.58 (s, C_{22} or C_{30}), 129.9 (d, C_{25} and C_{33}), 129.8 (d, C_{25} and C_{33}), 128.5 (d, $2C_{38}$ or $2C_{39}$), 127.8 (d, $4C_{23}$ or $4C_{24}$ and $4C_{31}$ or $4C_{32}$ and $2C_{38}$ or $2C_{39}$), 127.7 (d, C_{40}), 98.6 (d, C_{34}), 96.8 (t, C_{26}), 77.6 (d, C_{13}), 73.4 (d, C_3 or C_7 or C_9), 73.12 (d, C_3 or C_7 or C_9), 73.10 (t, C_{36}), 70.1 (d, C_5), 69.1 (d, C_{11}), 68.5 (d, C_7 or C_9), 66.1 (t, C_1), 59.9 (t, C_{19}), 55.8 (q, C_{27}), 49.1 (d, C_{12}), 43.9 (t, C_6 or C_8), 43.5 (t, C_6 or C_8), 42.9 (t, C_{10}), 37.3 (t, C_4), 36.2 (t, C_2), 32.5 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 32.1 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 27.2 (q, $3C_{21}$

or $3C_{29}$), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.3 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.3 (q, C_{35}), 19.5 (s, C_{20} or C_{28}), 19.3 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{62}H_{88}O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1055.5859, found: 1055.5845.

(2*S*,3*S*,5*R*,7*S*)-8-{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}-2-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)hexyl]octane-1,3,5,7-tetraol (III.113)



$C_{30}H_{52}O_9$

M = 566.73 g/mol

To a solution of silyl ether **III.112** (20 mg, 0.019 mmol, 1 equiv) in dry THF (2 mL) cooled to 0 °C was added TBAF (58 µL, 1M in THF, 0.058 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 3.5 h and then quenched by the addition of H_2O (2 mL). EtOAc (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH = 98:2 to 97:3) to afford the tetraol **III.113** (7 mg, 0.0126 mmol, 66%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ – 13.0 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

IR: *v* 3396, 2928, 2859, 1454, 1378, 1341, 1216, 1141, 1099, 1034, 919, 755 cm^{-1}.

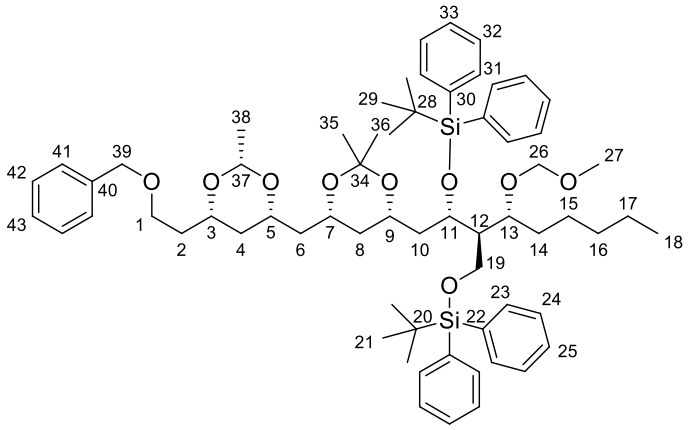
RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.36-7.32 (m, 4H, H_{26} and H_{27}), 7.28 (m, 1H, H_{28}), 4.72 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{22}), 4.68 (d_{systAB}, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{20}), 4.62 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{20}), 4.52 (d_{systAB}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{24}), 4.48 (d_{systAB}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{24}), 4.09-3.98 (m, 3H, H_7 and H_9 and H_{11}), 3.84-3.79 (m, 3H, H_3 and H_5 and H_{13}), 3.74 (dd, *J* = 10.9 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, H_{19}), 3.67 (dd, *J* = 10.9 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, H_{19}), 3.63-3.52 (m, 2H, H_1), 3.38 (s, 3H, H_{21}), 1.87 (m, 1H, H_{12}), 1.79-1.71 (m, 3H, $2H_2$ and $1H_{10}$), 1.69-1.58 (m, 3H, $1H_6$ and $1H_8$ and $1H_{10}$), 1.55-1.44 (m, 4H, $1H_4$ and $1H_6$ and $1H_8$ and $1H_{14}$), 1.38-1.27 (m, 7H, $1H_{14}$ and $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, H_{23}), 1.21 (m, 1H, H_4), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{18}), OH not visible.

RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): δ 139.8 (s, C_{25}), 129.4 (d, $2C_{26}$ or $2C_{27}$), 128.9 (d, $2C_{26}$ or $2C_{27}$), 128.7 (d, C_{28}), 99.8 (d, C_{22}), 97.4 (t, C_{20}), 78.9 (d, C_{13}), 74.7 (d, C_3), 74.1 (d, C_5), 73.9 (t, C_{24}),

68.23 (d, C_9 or C_{11}), 68.18 (d, C_9 or C_{11}), 67.15 (d, C_7), 67.12 (t, C_1), 60.3 (t, C_{19}), 56.1 (q, C_{21}), 51.0 (d, C_{12}), 46.5 (t, C_8), 44.9 (t, C_6), 43.0 (t, C_{10}), 38.6 (t, C_4), 37.1 (t, C_2), 33.1 (t, C_{15} or C_{16}), 32.7 (t, C_{15} or C_{16}), 27.0 (t, C_{14}), 23.8 (t, C_{17}), 21.4 (q, C_{23}), 14.5 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{30}H_{52}O_9Na$ $[M + Na]^+$: 579.3504, found: 579.3491.

(5*R*,6*R*,7*S*)-7-{[(4*S*,6*S*)-6-{[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-6-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-10,10-dimethyl-5-pentyl-9,9-diphenyl-2,4,8-trioxa-9-silaundecane (III.114)



$C_{65}H_{92}O_9Si_2$
M = 1073.59 g/mol

To a solution of diol **III.110** (253 mg, 0.245 mmol, 1 equiv) in a mixture of acetone (8.4 mL) and 2,2-dimethoxypropane (4.2 mL) was added PPTS (6 mg, 0.024 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 14 h and then quenched by the addition of a few drops of Et_3N. The solvents were removed under *vacuum* and the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1 to 88:12) to afford the acetonide **III.114** (227 mg, 0.211 mmol, 86%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 4.4 (*c* 1.3, $CHCl_3$).

IR: *v* 3071, 2992, 2931, 2858, 1590, 1472, 1428, 1379, 1363, 1263, 1201, 1125, 1036, 823, 755, 740, 703 cm^{-1}.

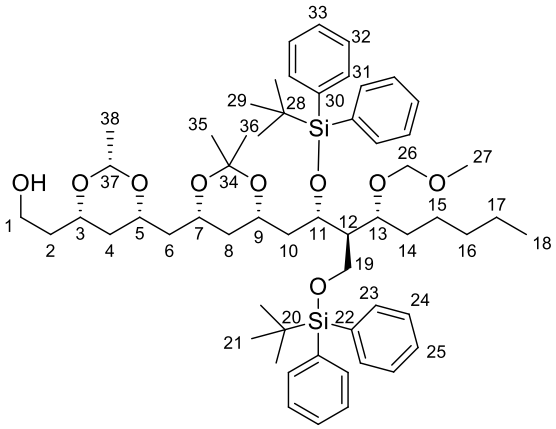
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.70-7.64 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.42-7.27 (m, 17H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$ and $2H_{41}$ and $2H_{42}$ and $1H_{43}$), 4.65 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{37}), 4.55 (d_{systAB}, *J* = 12.1 Hz, 1H, H_{39}), 4.51 (d_{systAB}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{39}), 4.43 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.36 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.17-4.13 (m, 2H, H_{11} and $1H_{19}$), 3.89-3.74 (m, 3H, H_3 and H_{13} and $1H_{19}$), 3.71-3.50 (m, 4H, $2H_1$ and $1H_5$ and $1H_9$), 3.27

(m, 1H, H_7), 3.20 (s, 3H, H_{27}), 2.10 (m, 1H, H_{12}), 1.92-1.78 (m, 2H, H_2), 1.63-1.54 (m, 4H, $1H_6$ and $2H_{10}$ and $1H_{14}$), 1.49-1.43 (m, 2H, $1H_4$ and $1H_{14}$), 1.29 (d, J = 5.0 Hz, 3H, H_{38}), 1.25-1.10 (m, 8H, $1H_4$ and $1H_6$ and $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.19 (s, 3H, H_{35} or H_{36}), 1.07 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.01 (s, 12H, H_{21} or H_{29} and H_{35} or H_{36}), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_{18}), 0.62 (q, J = 11.9 Hz, 1H, H_8), 0.35 (br d, J = 12.4 Hz, 1H, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.6 (s, C_{40}), 136.2 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.1 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.84 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.81 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 134.2 (s, C_{22} or C_{30}), 133.9 (s, C_{22} and C_{30}), 133.7 (s, C_{22} or C_{30}), 129.9 (d, C_{25} or C_{33}), 129.74 (d, C_{25} and C_{33}), 129.69 (d, C_{25} or C_{33}), 128.5 (d, $2C_{41}$ or $2C_{42}$), 127.82 (d, $2C_{Ar}$), 127.77 (d, $8C_{Ar}$), 127.7 (d, C_{43}), 98.6 (d, C_{37}), 98.1 (s, C_{34}), 96.4 (t, C_{26}), 76.9 (d, C_{13}), 73.23 (d, C_3), 73.21 (t, C_{39}), 72.5 (d, C_5), 67.3 (d, C_{11}), 66.4 (d, C_9), 66.3 (t, C_1), 64.7 (d, C_7), 60.0 (t, C_{19}), 55.6 (q, C_{27}), 49.7 (d, C_{12}), 42.1 (t, C_6), 41.7 (t, C_{10}), 36.5 (t, C_4), 36.4 (t, C_2), 36.1 (t, C_8), 32.7 (t, C_{14}), 32.0 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 30.1 (q, C_{35} or C_{36}), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.0 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.3 (q, C_{38}), 19.6 (q, C_{35} or C_{36}), 19.5 (s, C_{20} or C_{28}), 19.4 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{65}H_{92}O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1095.6172, found: 1095.6164.

2-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-{[(4*S*,6*S*)-6-{(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-(methoxymethoxy)nonyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl]ethanol (III.115)



$C_{58}H_{86}O_9Si_2$
M = 983.47 g/mol

To a solution of benzyl alcohol **III.114** (225 mg, 0.210 mmol, 1 equiv) in anhydrous MeOH (15 mL) was added Pd on activated charcoal (45 mg, 5% in weight, 0.021 mmol, 0.1 equiv). The mixture was degassed, placed under hydrogen atmosphere (1 atm) and stirred at rt for 24

h. The mixture was then replaced under argon atmosphere, filtered through a pad of Celite® and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3) to afford the alcohol **III.115** (185 mg, 0.188 mmol, 90%) as a colorless viscous oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 7.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

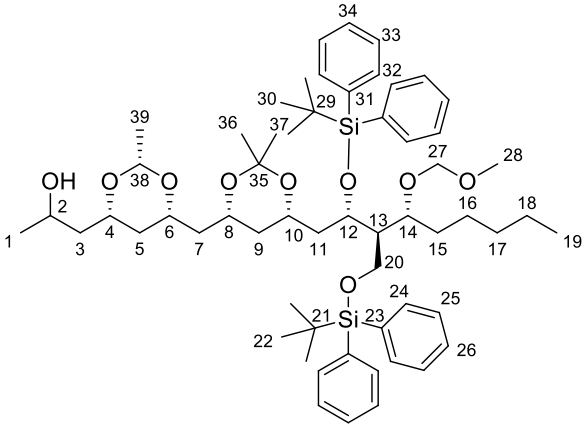
IR: *v* 3484, 3071, 3049, 2993, 2932, 2856, 1590, 1472, 1379, 1341, 1263, 1201, 1134, 1110, 1037, 953, 851, 823, 757, 741, 703 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71-7.63 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.45-7.29 (m, 12H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$), 4.69 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{37}), 4.43 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.36 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.18-4.13 (m, 2H, $1H_{11}$ and $1H_{19}$), 3.89-3.81 (m, 5H, $2H_1$ and $1H_3$ and $1H_{13}$ and $1H_{19}$), 3.69 (m, 1H, H_5), 3.54 (m, 1H, H_9), 3.30 (m, 1H, H_7), 3.21 (s, 3H, H_{27}), 2.36 (br s, 1H, OH), 2.11 (m, 1H, H_{12}), 1.89-1.74 (m, 2H, H_2), 1.64-1.56 (m, 4H, $1H_6$ and $2H_{10}$ and $1H_{14}$), 1.50-1.41 (m, 2H, $1H_4$ and $1H_{14}$), 1.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H_{38}), 1.33-1.11 (m, 8H, $1H_4$ and $1H_6$ and $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.20 (s, 3H, H_{35} or H_{36}), 1.07 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.01 (s, 12H, H_{21} or H_{29} and H_{35} or H_{36}), 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{18}), 0.63 (q_{app}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_8), 0.36 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136.22 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.15 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.84 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.82 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 134.3 (s, C_{22} or C_{30}), 133.9 (s, C_{22} and C_{30}), 133.7 (s, C_{22} or C_{30}), 129.9 (d, C_{25} or C_{33}), 129.74 (d, C_{25} and C_{33}), 129.70 (d, C_{25} or C_{33}), 127.8 (d, $6C_{Ar}$), 127.7 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 98.6 (d, C_{37}), 98.2 (s, C_{34}), 96.4 (t, C_{26}), 76.9 (d, C_3 or C_{13}), 76.0 (d, C_3 or C_{13}), 72.6 (d, C_5), 67.4 (d, C_{11}), 66.4 (d, C_9), 64.7 (d, C_7), 60.8 (t, C_1), 60.0 (t, C_{19}), 55.6 (q, C_{27}), 49.7 (d, C_{12}), 41.9 (t, C_6 or C_{10}), 41.7 (t, C_6 or C_{10}), 38.1 (t, C_2), 36.2 (t, C_4 or C_8), 36.1 (t, C_4 or C_8), 32.7 (t, C_{14}), 32.1 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 30.1 (q, C_{35} or C_{36}), 27.2 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.3 (q, C_{38}), 19.63 (q, C_{35} or C_{36}), 19.55 (s, C_{20} or C_{28}), 19.4 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{58}H_{86}O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1005.5703, found: 1005.5693.

1-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-{[(4*S*,6*S*)-6-{(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-(methoxymethoxy)nonyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl)propan-2-ol (III.116)



$C_{59}H_{88}O_9Si_2$
M = 997.50 g/mol

To a solution of alcohol **III.115** (184 mg, 0.187 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (6 mL) was added $NaHCO_3$ (31 mg, 0.369 mmol, 2.0 equiv). The solution was cooled to 0 °C and DMP (238 mg, 0.561 mmol, 3.0 equiv). The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 2 h. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL) and Et_2O (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum* to afford the aldehyde, which was not purified but directly engaged in the next step.

To a solution of crude aldehyde in dry Et_2O (6 mL) cooled to 0 °C was added MeMgBr (0.19 mL, 3 M in Et_2O, 0.57 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3) afforded the alcohol **III.116** (151 mg, 0.151 mmol, 81%) as a mixture of diastereomers in a 6:4 ratio and as a colorless viscous oil.

IR (mixture of diastereomers): *ν* 3485, 3071, 2992, 2931, 2858, 1590, 1472, 1428, 1379, 1340, 1263, 1200, 1109, 1035, 953, 909, 867, 822, 732, 702 cm^{-1}.

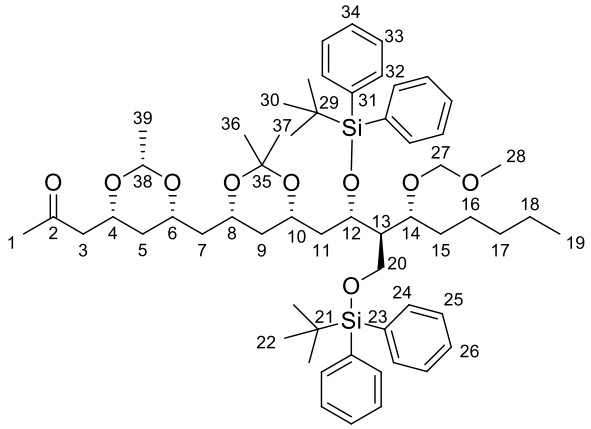
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, major diastereomer): δ 7.71-7.64 (m, 8H, $4H_{24}$ or $4H_{25}$ and $4H_{32}$ or $4H_{33}$), 7.45-7.29 (m, 12H, $4H_{24}$ or $4H_{25}$ and $2H_{26}$ and $4H_{32}$ or $4H_{33}$ and $2H_{34}$), 4.67 (q,

J = 5.2 Hz, 1H, H_{38}), 4.43 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{27}), 4.36 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{27}), 4.18-4.13 (m, 3H, $1H_2$ and $1H_{12}$ and $1H_{20}$), 3.93-3.81 (m, 3H, $1H_4$ and $1H_{14}$ and $1H_{20}$), 3.70 (m, 1H, H_6), 3.54 (m, 1H, H_{10}), 3.30 (m, 1H, H_8), 3.21 (s, 3H, H_{28}), 2.40 (br s, 1H, OH), 2.11 (m, 1H, H_{13}), 1.75-1.55 (m, 6H, $2H_2$ and $1H_7$ and $2H_{11}$ and $1H_{15}$), 1.47 (m, 1H, H_{15}), 1.39 (m, 1H, H_5), 1.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, H_{39}), 1.32 (m, 1H, H_5), 1.26-1.11 (m, 7H, $1H_7$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$ and $2H_{18}$), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_1), 1.20 (s, 3H, H_{36} or H_{37}), 1.07 (s, 9H, H_{22} or H_{30}), 1.01 (s, 12H, H_{22} or H_{30} and H_{36} or H_{37}), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{19}), 0.63 (q_{app}, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_9), 0.35 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_9).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, major diastereomer): δ 136.2 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 136.1 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 135.84 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 135.81 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 134.2 (s, C_{23} or C_{31}), 133.9 (s, C_{23} and C_{31}), 133.7 (s, C_{23} or C_{31}), 129.9 (d, C_{26} or C_{34}), 129.74 (d, C_{26} and C_{34}), 129.69 (d, C_{26} or C_{34}), 127.8 (d, $6C_{Ar}$), 127.7 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 98.6 (d, C_{38}), 98.1 (s, C_{35}), 96.4 (t, C_{27}), 76.9 (d, C_{14}), 73.8 (d, C_4), 72.6 (d, C_6), 67.4 (d, C_{12}), 66.4 (d, C_{10}), 64.7 (d, C_2 or C_8), 64.6 (d, C_2 or C_8), 60.0 (t, C_{20}), 55.6 (q, C_{28}), 49.7 (d, C_{13}), 44.1 (t, C_3), 41.9 (t, C_7 or C_{11}), 41.7 (t, C_7 or C_{11}), 36.1 (t, C_5 or C_9), 36.0 (t, C_5 or C_9), 32.7 (t, C_{15}), 32.1 (t, C_{16} or C_{17} or C_{18}), 30.1 (q, C_{36} or C_{37}), 27.1 (q, $3C_{22}$ or $3C_{30}$), 27.0 (q, $3C_{22}$ or $3C_{30}$), 25.8 (t, C_{16} or C_{17} or C_{18}), 23.9 (q, C_1), 22.8 (t, C_{16} or C_{17} or C_{18}), 21.3 (q, C_{39}), 19.6 (q, C_{36} or C_{37}), 19.5 (s, C_{21} or C_{29}), 19.4 (s, C_{21} or C_{29}), 14.2 (q, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{59}H_{88}O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1019.5859, found: 1019.5850.

1-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-{[(4*S*,6*S*)-6-{(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-(methoxymethoxy)nonyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl)propan-2-one (III.117)



$C_{59}H_{86}O_9Si_2$
M = 995.48 g/mol

From alcohol **III.116**:

To a solution of alcohol **III.116** (dr = 60:40, 138 mg, 0.138 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (6 mL) was added $NaHCO_3$ (23 mg, 0.274 mmol, 2.0 equiv). The solution was cooled to 0 °C and DMP (176 mg, 0.415 mmol, 3.0 equiv). The mixture was progressively warmed to rt and stirred for 2 h. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL) and Et_2O (10 mL) were added and the mixture was stirred for 15 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15) afforded the methylketone **III.117** (119 mg, 0.120 mmol, 87%) as a colorless viscous oil.

From Weinreb amide **III.145**:

To a solution of amide **III.145** used as a mixture of diastereomers (dr = 94:6, 18 mg, 0.017 mmol, 1.0 equiv) in dry THF 16 mL) cooled to 0 °C was added MeMgBr (7 µL, 3 M in Et_2O, 0.021 mmol, 1.2 equiv). The mixture was progressively warmed to rt, stirred for 4 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). Et_2O (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15 to 7:3) afforded the methylketone **III.117** (7.5 mg, 7.5 µmol, 44%) as a colorless viscous oil, as well as unreacted **III.145** (7 mg, 6.7 µmol, 39%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 12.4 (*c* 0.95, $CHCl_3$).

IR: *v* 3072, 2993, 2932, 2858, 1719, 1589, 1472, 1428, 1379, 1361, 1260, 1200, 1111, 1037, 944, 823, 757, 741, 704 cm^{-1}.

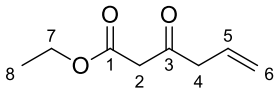
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71-7.64 (m, 8H, $4H_{24}$ or $4H_{25}$ and $4H_{32}$ or $4H_{33}$), 7.45-7.28 (m, 12H, $4H_{24}$ or $4H_{25}$ and $2H_{26}$ and $4H_{32}$ or $4H_{33}$ and $2H_{34}$), 4.68 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_{38}), 4.43 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{27}), 4.36 (d_{systAB}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{27}), 4.19-4.13 (m, 2H, $1H_{12}$ and $1H_{20}$), 4.07 (m, 1H, H_4), 3.87 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{20}), 3.83 (m, 1H, H_{14}), 3.69 (m, 1H, H_6), 3.54 (m, 1H, H_{10}), 3.30 (m, 1H, H_8), 3.20 (s, 3H, H_{28}), 2.80 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_3), 2.51 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_3), 2.22 (s, 3H, H_1), 2.10 (m, 1H, H_{13}), 1.64-1.44 (m, 6H, $1H_5$ and $1H_7$ and $2H_{11}$ and $2H_{15}$), 1.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, H_{39}), 1.25-1.10 (m, 8H, $1H_5$ and $1H_7$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$ and $2H_{18}$), 1.20 (s, 3H, H_{36} or H_{37}), 1.07 (s, 9H,

H_{22} or H_{30}), 1.01 (s, 3H, H_{36} or H_{37}), 1.00 (s, 9H, H_{22} or H_{30}), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_{19}), 0.62 (q_{app}, J = 12.4 Hz, 1H, H_9), 0.37 (br d, J = 12.6 Hz, 1H, H_9).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 206.9 (s, C_2), 136.2 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 136.1 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 135.84 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 135.81 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 134.3 (s, C_{23} or C_{31}), 133.9 (s, C_{23} and C_{31}), 133.7 (s, C_{23} or C_{31}), 129.8 (d, C_{26} or C_{34}), 129.74 (d, C_{26} and C_{34}), 129.69 (d, C_{26} or C_{34}), 127.8 (d, $6C_{Ar}$), 127.7 (d, $2C_{24}$ or $2C_{25}$ or $2C_{32}$ or $2C_{33}$), 98.7 (d, C_{38}), 98.2 (s, C_{35}), 96.4 (t, C_{27}), 76.9 (d, C_{14}), 72.4 (d, C_4 and C_6), 67.4 (d, C_{12}), 66.4 (d, C_{10}), 64.7 (d, C_8), 60.0 (t, C_{20}), 55.6 (q, C_{28}), 49.7 (d, C_3), 49.6 (t, C_{13}), 42.0 (t, C_7 or C_{11}), 41.7 (t, C_7 or C_{11}), 36.1 (t, C_5 and C_9), 32.7 (t, C_{15}), 32.1 (t, C_{16} or C_{17} or C_{18}), 31.4 (q, C_1), 30.1 (q, C_{36} or C_{37}), 27.2 (q, $3C_{22}$ or $3C_{30}$), 27.1 (q, $3C_{22}$ or $3C_{30}$), 25.8 (t, C_{16} or C_{17} or C_{18}), 22.8 (t, C_{16} or C_{17} or C_{18}), 21.2 (q, C_{39}), 19.62 (q, C_{36} or C_{37}), 19.55 (s, C_{21} or C_{29}), 19.4 (s, C_{21} or C_{29}), 14.2 (q, C_{19}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{59}H_{86}O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1017.5703, found: 1017.5692.

Ethyl 3-oxohex-5-enoate (III.119)



$C_8H_{12}O_3$

M = 156.18 g/mol

To a suspension of Zn (1.23 g, 18.80 mmol, 4 equiv) in dry THF (25 mL) were added ethyl cyanoacetate **III.118** (0.5 mL, 4.69 mmol, 1 equiv) and allylbromide (0.61 mL, 7.01 mmol, 1.5 equiv). The solution was cooled to 0 °C and $AlCl_3$ (250 mg, 1.87 mmol, 0.4 equiv) was added. The solution was progressively warmed to rt and stirred for 19 h. An aqueous solution of HCl (2M, 25 mL) was added, the mixture was stirred for 5 min and then filtered over silica. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 25 mL), the combined organic layers were washed with brine until a neutral pH was reached, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 9:1) to afford the keto-ester **III.119** (590 mg, 3.78 mmol, 81%) as a colorless oil and as a mixture with the enol form. The spectral data match those reported in the literature.[258]

[258] Schwäblein, A.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4335–4344.

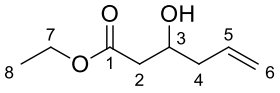
IR: *v* 3083, 2984, 2938, 1740, 1715, 1640, 1467, 1446, 1410, 1368, 1316, 1226, 1151, 1096, 1029, 995, 922, 855, 803, 659 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.89 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.3 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 5.21 (dq_{app}, J = 10.2 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H_6), 5.16 (dq_{app}, J = 17.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H_6), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_7), 3.45 (s, 2H, H_2), 3.29 (dt, J = 7.0 Hz, J = 1.3 Hz, 2H, H_4), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.7 (s C_3), 176.5 (s, C_1), 129.6 (d, C_5), 119.7 (t, C_6), 61.4 (t, C_7), 48.7 (t, C_2), 47.7 (t, C_4), 14.1 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 156 ($M^{+\cdot}$, 11), 141 [$(M\text{-}Me)^+$, 3], 115 (100), 111 [$(M\text{-}EtO)^+$, 15], 110 (13), 87 (17), 69 (74), 68 (15).

Ethyl 3-hydroxyhex-5-enoate (III.120)



$C_8H_{14}O_3$
M = 158.20 g/mol

To a solution of keto-ester **III.119** (60 mg, 0.38 mmol, 1 equiv) in EtOH (1 mL) cooled to 0 °C was added $NaBH_4$ (7 mg, 0.19 mmol, 0.5 equiv). The solution was stirred at 0 °C for 20 min and the reaction was quenched by the addition of an aqueous solution of HCl (10% weight, 1 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 8:2 to 7:3) to afford the alcohol **III.120** (45 mg, 0.28 mmol, 74%) as a colorless oil. The spectral data match those reported in the literature.[259]

IR: *v* 3436, 3079, 2981, 2933, 1721, 1642, 1373, 1301, 1264, 1176, 1117, 1028, 999, 915, 732 cm^{-1}.

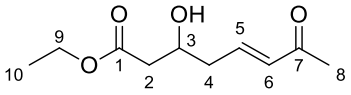
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.82 (m, 1H, H_5), 5.15-5.09 (m, 2H, H_6), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H_7), 4.08 (m, 1H, H_3), 2.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H, OH), 2.51 (dd_{systAB}, J = 16.3 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, H_2), 2.42 (dd_{systAB}, J = 16.3 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, H_2), 2.34-2.21 (m, 2H, H_4), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_8).

[259] Evans, P. A.; Andrews, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5426–5429.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.8 (s, C_1), 134.0 (d, C_5), 118.2 (t, C_6), 67.4 (d, C_3), 60.7 (t, C_7), 40.9 (t, C_4), 40.6 (t, C_2), 14.2 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 117 (52), 113 [$(M\text{-}EtO)^+$, 6], 89 (30), 75 (15), 71 (100), 69 (9), 110 (13), 87 (17), 69 (74), 68 (15).

(*E*)-Ethyl 3-hydroxy-7-oxooct-5-enoate (III.121)



$C_{10}H_{16}O_4$
M = 200.23 g/mol

To a solution of alkene **III.120** (35 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) were added methylvinylketone (0.09 mL, 1.11 mmol, 5 equiv) and Hoveyda-Grubbs second generation catalyst (2.8 mg, 4.5 µmol, 0.02 equiv). The mixture was heated at reflux for 2 h, then cooled to rt and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 6:4) to afford the methylketone **III.121** (39 mg, 0.19 mmol, 88%) as a brown oil.

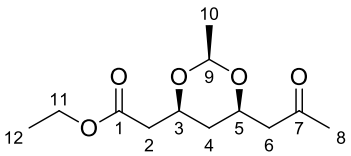
IR: *v* 3436, 2983, 2930, 1729, 1671, 1628, 1423, 1366, 1292, 1256, 1183, 1157, 1027, 980 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.84 (dt, *J* = 16.1 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_5), 6.15 (dt, *J* = 16.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_6), 4.20 (m, 1H, H_3), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_9), 3.24 (br d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OH), 2.53 (dd_{AB}, *J* = 16.7 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_2), 2.46 (dd_{AB}, *J* = 16.6 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_2), 2.46-2.42 (m, 2H, H_4), 2.27 (s, 3H, H_8), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 198.4 (s, C_7), 172.6 (s, C_1), 143.3 (d, C_5), 133.7 (d, C_6), 66.5 (d, C_3), 61.0 (t, C_9), 40.7 (t, C_2), 39.2 (t, C_4), 26.9 (q, C_8), 14.2 (q, C_{10}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{10}H_{16}O_4Na$ $[M + Na]^+$: 223.0941, found: 223.0940.

(±)-Ethyl 2-[(2*S*,4*S*,6*R*)-2-methyl-6-(2-oxopropyl)-1,3-dioxan-4-yl]acetate (III.122)



$C_{12}H_{20}O_5$
M = 244.28 g/mol

To a solution of alcohol **III.121** (29 mg, 0.145 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1.4 mL) were added acetaldehyde (0.16 mL, 2.85 mmol, 20 equiv) and $Bi(NO_3)_3.5H_2O$ (7 mg, 0.014 mmol, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 20 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 75:25) to afford the methylketone **III.122** (32 mg, 0.131 mmol, 90%) as a mixture of diastereomers [dr (C3,C5-*syn*/ C3,C5-*anti*) = 93:7] and as a pale yellow oil.

IR: *v* 2990, 2916, 2876, 1731, 1416, 1367, 1346, 1302, 1261, 1196, 1126, 1100, 1077, 1025, 947 cm^{-1}.

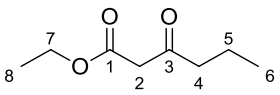
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.75 (q, 1H, J = 5.0 Hz, H_9), 4.18-4.09 (m, 4H, H_3 and H_5 and $2H_{11}$), 2.77 (dd, J = 16.4 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, H_2 or H_6), 2.60 (dd, J = 15.6 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, H_2 or H_6), 2.48 (dd, J = 16.1 Hz, J = 5.4 Hz, 1H, H_2 or H_6), 2.41 (dd, J = 15.6 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, H_2 or H_6), 2.19 (s, 3H, H_8), 1.68 (m, 1H, H_4), 1.34-1.24 (m, 7H, $1H_4$ and $3H_{10}$ and $3H_{12}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 206.4 (s, C_7), 170.6 (s, C_1), 98.7 (d, C_9), 72.4 (d, C_3 or C_5), 72.0 (d, C_3 or C_5), 60.6 (t, C_{11}), 49.3 (t, C_2 or C_6), 40.9 (t, C_2 or C_6), 36.0 (t, C_4), 31.1 (q, C_8), 20.9 (q, C_{10} or C_{12}), 14.2 (q, C_{10} or C_{12}).

MS (EI) *m/z*: 229 ($M^{+\cdot}$, 19), 186 (27), 183 (28), 182 (14), 168 (10), 167 (10), 155 (60), 154 (29), 143 (18), 141 (94), 126 (20), 117 (19), 115 (26), 114 (40), 113 (71), 112 (39), 111 (24), 100 (10), 99 (42), 98 (14), 97 (55), 96 (11), 95 (100), 88 (11), 87 (33), 86 (13), 85 (29), 84 (26), 83 (10), 73 (29), 71 (54), 70 (16), 69 (35), 68 (18), 67 (37), 58 (25), 55 (38).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{12}H_{20}O_5Na$ $[M + Na]^+$: 267.1203, found: 267.1204.

Ethyl 3-oxohexanoate (III.123)



$C_8H_{14}O_3$
M = 158.19 g/mol

In a Teflon tube were introduced (*R*)-BINAP (6.2 mg, 0.01 mmol, 0.2 mol %) and [Ru(COD)(methylallyl)$_2$] (3.2 mg, 0.01 mmol, 0.2 mol %). The solids were degassed, purged with argon three times, and degassed acetone (2 mL) was added. A solution of HBr (0.3 M in MeOH, 80 µL, 0.024 mmol, 0.5 mol %) wad added dropwise, the mixture was stirred at rt for

30 min and the solvent was evaporated to give a yellow solid. A solution of β-ketoester **III.119** (700 mg, 4.48 mmol, 1 equiv) in degassed EtOH (15 mL) was then introduced into the Teflon tube, which was placed in an autoclave, charged with hydrogen (7 bars) and heated at 80 °C. After 10 minutes, the solution was cooled to rt, hydrogen was released and the mixture was concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et_2O = 9:1) to afford the β-ketoester **III.123** (405 mg, 2.56 mmol, 57%) as a colorless oil and as a mixture with the enol form. The spectral data match those reported in the literature.[260]

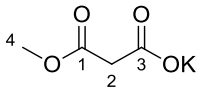
IR: *v* 2966, 2937, 2877, 1741, 1714, 1648, 1465, 1411, 1367, 1314, 1229, 1154, 1096, 1068, 1027, 941, 852, 801 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H_7), 3.41 (s, 2H, H_2), 2.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.66-1.58 (m, 2H, H_5), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_8), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 202.9 (s C_3), 167.3 (s, C_1), 61.3 (t, C_7), 49.3 (t, C_2), 44.9 (t, C_4), 16.9 (t, C_5), 14.1 (q, C_8), 13.5 (q, C_6).

MS (EI) *m/z*: 158 ($M^{+\cdot}$, 5), 143 [$(M\text{-}Me)^+$, 2], 130 (4), 115 [$(M\text{-}CH_2CH_2CH_3)^+$, 10], 113 [$(M\text{-}EtO)^+$, 4], 71 (100).

Potassium 3-methoxy-3-oxopropanoate (III.125)



$C_4H_5KO_4$
M = 156.18 g/mol

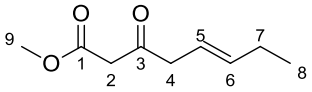
A two-necked round-bottomed flask was charged with dimethyl malonate **III.124** (3.5 mL, 30.62 mmol, 1 equiv) and MeOH (20 mL). A solution of KOH (1.72 g, 30.65 mmol, 1 equiv) in MeOH (20 mL) was added dropwise over 1 h, *via* a dropping funnel. A white precipitate formed during the addition and stirring was pursued at rt. After 16 h, the mixture was concentrated under *vacuum* and Et_2O (20 mL) was added. The solid was collected by filtration, washed with Et_2O and dried under high *vacuum* to afford methyl potassium malonate **III.125** (3.82 g, 24.47 mmol, 80%) as a white solid. The spectral data match those reported in the literature.[261]

[260] Maurya, R. A.; Min, K.-I.; Kim, D.-P. *Green Chem.* **2013**, *16*, 116–120.
[261] Feng, Y.-S.; Wu, W.; Xu, Z.-Q.; Li, Y.; Li, M.; Xu, H.-J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2113–2120.

^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz): δ 3.73 (s, 3H, H_4), 3.32 (s, 2H, H_2).

^{13}C NMR (D_2O, 100 MHz): δ 174.2 (s, C_1 or C_3), 171.9 (s, C_1 or C_3), 52.5 (q, C_4), 43.8 (t, C_2).

(*E*)-Methyl 3-oxooct-5-enoate (III.128)



$C_9H_{14}O_3$
M = 170.21 g/mol

To trans-hexenoic acid **III.126** (1.2 mL, 10.12 mmol, 1 equiv) was added $SOCl_2$ (1.8 mL, 24.81 mmol, 2.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 3 h and then concentrated under *vacuum* to afford the acyl chloride **III.127** which was not purified but directly engaged in the next step.
To a solution of methyl potassium malonate **III.125** (3.32 g, 21.26 mmol, 2.1 equiv) in dry CH_3CN (30 mL) cooled to 5 °C were added Et_3N (4 mL, 28.78 mmol, 2.8 equiv) and $MgCl_2$ (2.4 g, 25.31 mmol, 2.5 equiv).The mixture was stirred at rt for 2.5 h and then cooled to 0 °C. A solution of crude acyl chloride **III.127** in dry CH_3CN (10 mL) was cannulated, Et_3N (0.5 mL, 3.60 mmol, 0.36 equiv) was added and the mixture was vigorously stirred at rt. After 16 h, the mixture was concentrated under *vacuum*, toluene (20 mL) was added and the mixture was concentrated again under *vacuum*. Toluene (20 mL) was added to the crude material, the solution was cooled to 0 °C, an aqueous solution of HCl (10% weight, 16 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 × 20 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of HCl (10% weight, 2 × 15 mL) and then with H_2O (2 × 15 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford the β-ketoester **III.128** (827 mg, 4.86 mmol, 48%) as a yellow oil and as a mixture with the enol form. The spectral data match those reported in the literature.[262]

IR: *v* 2963, 1746, 1717, 1655, 1627, 1437, 1405, 1320, 1241, 1206, 1149, 1092, 1017, 970 cm^{-1}.

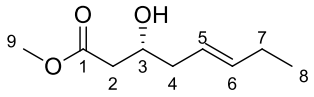
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.63 (m, 1H, H_6), 5.49 (m, 1H, H_5), 3.74 (s, 3H, H_9), 3.48 (s, 2H, H_2), 3.22 (dd, J = 6.8 Hz, J = 0.9 Hz, 2H, H_4), 2.10-2.03 (m, 2H, H_7), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_8).

[262] Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143–2154.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 201.4 (s C_3), 167.6 (s, C_1), 137.9 (d, C_6), 119.8 (d, C_5), 52.4 (q, C_9), 48.2 (t, C_2), 46.9 (t, C_4), 25.6 (t, C_7), 13.4 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 170 ($M^{+\cdot}$, 13), 155 [$(M\text{-}Me)^+$, 1], 138 [$(M\text{-}MeOH)^{+\cdot}$, 11], 116 (2), 101 (100), 97 (16), 96 (59), 81 (15), 69 (62), 68 (15), 67 (11), 59 (84), 57 (43), 55 (10), 53 (11).

(*R*,*E*)-Methyl 3-hydroxyoct-5-enoate (III.129)



$C_9H_{16}O_3$

M = 172.22 g/mol

In a Teflon tube were introduced (*R*)-BINAP (12.4 mg, 0.02 mmol, 0.2 mol %) and [Ru(COD)(methylallyl)$_2$] (6.4 mg, 0.02 mmol, 0.2 mol %). The solids were degassed, purged with argon three times and degassed acetone (3.2 mL) was added. A solution of HBr (0.15 M in MeOH, 0.33 mL, 0.05 mmol, 0.5 mol %) wad added dropwise, the mixture was stirred at rt for 30 min and the solvent was evaporated to give a brown solid. A solution of β-ketoester **III.128** (1.7 g, 9.99 mmol, 1 equiv) in degassed MeOH (15 mL) was then introduced into the Teflon tube, which was placed in an autoclave, charged with hydrogen (5 bars) and heated at 80 °C. After 20 min, the solution was cooled to rt, hydrogen was released and the mixture was concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 9:1) to afford the alcohol **III.129** (680 mg, 3.95 mmol, 40%) as a yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[221]

$[\alpha]_D^{20}$ − 18.8 (*c* 1.03, $CHCl_3$).

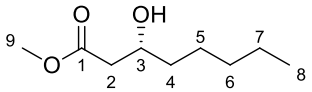
IR: *v* 3469, 2961, 2933, 2875, 1737, 1439, 1293, 1263, 1201, 1168, 1061, 1003, 971, 756 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.56 (m, 1H, H_6), 5.37 (m, 1H, H_5), 4.01 (m, 1H, H_3), 3.69 (s, 3H, H_9), 2.85 (br s, 1H, OH), 2.50 (dd_{systAB}, J = 16.2 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, H_2), 2.40 (dd_{systAB}, J = 16.2 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, H_2), 2.25-2.13 (m, 2H, H_4), 2.04-1.97 (m, 2H, H_7), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.2 (s, C_1), 136.3 (d, C_6), 123.9 (d, C_5), 67.7 (d, C_3), 51.7 (q, C_9), 40.5 (t, C_2), 39.8 (t, C_4), 25.6 (t, C_7), 13.7 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 103 (72), 79 (40), 74 (18), 71 (100), 69 (17), 68 (41), 67 (80), 61 (44), 55 (70), 53 (68).

(*R*)-Methyl 3-hydroxyoctanoate (III.130)



$C_9H_{18}O_3$

M = 174.24 g/mol

In a Teflon tube were introduced (*R*)-BINAP (4 mg, 6.4 µmol, 0.27 mol %) and [Ru(COD)(methylallyl)$_2$] (2 mg, 6.3 µmol, 0.27 mol %). The solids were degassed, purged with argon three times and degassed acetone (1.3 mL) was added. A solution of HBr (0.3 M in MeOH, 45 µL, 13.5 µmol, 0.57 mol %) wad added dropwise, the mixture was stirred at rt for 30 min and the solvent was evaporated to give a brown solid. A solution of β-ketoester **III.128** (400 mg, 2.35 mmol, 1 equiv) in degassed MeOH (15 mL) was then introduced into the Teflon tube, which was placed in an autoclave, charged with hydrogen (6 bars) and heated at 80 °C. After 30 minutes, the solution was cooled to rt, hydrogen was released and the mixture was concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15) to afford the alcohol **III.130** (344 mg, 1.97 mmol, 84% estimated yield) as a 94:6 mixture with the unsaturated alcohol **III.129** and as a yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[263]

IR: *ν* 3435, 2955, 2930, 2859, 1726, 1438, 1409, 1280, 1199, 1167, 1126, 1080, 1049, 997, 912, 732 cm^{-1}.

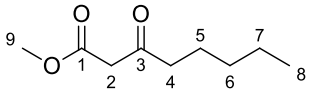
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 4.01 (m, 1H, H_3), 3.72 (s, 3H, H_9), 2.92 (br d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OH), 2.52 (dd_{systAB}, *J* = 16.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_2), 2.41 (dd_{systAB}, *J* = 16.4 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_2), 1.56-1.26 (m, 8H, $2H_4$ and $2H_5$ and $2H_6$ and $2H_7$), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 173.5 (s, C_1), 68.0 (d, C_3), 51.7 (q, C_9), 41.1 (t, C_2), 36.5 (t, C_4), 31.7 (t, C_5 or C_6 or C_7), 25.2 (t, C_6 or C_7), 22.6 (t, C_5 or C_6 or C_7), 14.0 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 174 ($M^{+\cdot}$, 1), 173 [$(M-H)^+$, 1], 156 [$(M-H_2O)^{+\cdot}$, 1], 125 (6), 103 (100), 96 (7), 83 (13), 74 (49), 71 (50), 61 (26), 59 (13), 55 (28).

[263] Touati, R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Hassine, B. B.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3400–3405.

Methyl 3-oxooctanoate (III.131)

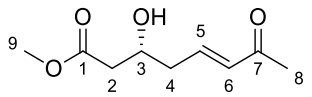


$C_9H_{16}O_3$
M = 172.22 g/mol

In a Teflon tube were introduced (*R*)-BINAP (4 mg, 6.4 µmol, 0.27 mol %) and [Ru(COD)(methylallyl)$_2$] (2 mg, 6.3 µmol, 0.27 mol %). The solids were degassed, purged with argon three times and degassed acetone (1.3 mL) was added. A solution of HBr (0.3 M in MeOH, 45 µL, 13.5 µmol, 0.57 mol %) wad added dropwise, the mixture was stirred at rt for 30 min and the solvent was evaporated to give a brown solid. A solution of β-ketoester **III.128** (400 mg, 2.35 mmol, 1 equiv) in degassed MeOH (15 mL) was then introduced into the Teflon tube, which was placed in an autoclave, charged with hydrogen (6 bars) and heated at 60 °C. After 30 min, the solution was cooled to rt, hydrogen was released and the mixture was concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1 to 85:15) to afford the β-ketoester **III.131** (200 mg, 1.15 mmol, 49%) as a mixture with the enol form and residual β-ketoester **III.128** (50 mg, 0.29 mmol, 12 %) and as a yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[264]

IR: *v* 2956, 2932, 2861, 1746, 1716, 1630, 1437, 1408, 1319, 1239, 1153, 1084, 1014 cm^{-1}.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.73 (br s, 3H, H_9), 3.45 (br s, 2H, H_2), 2.53 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_4), 1.63-1.56 (m, 2H, H_5), 1.36-1.23 (m, 4H, H_6 and H_7), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_8).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 203.0 (s, C_3), 167.9 (s, C_1), 52.5 (q, C_9), 49.1 (t, C_2), 43.2 (t, C_4), 31.3 (t, C_6 or C_7), 23.3 (t, C_5), 22.5 (t, C_6 or C_7), 14.0 (q, C_8).
MS (EI) *m/z*: 172 ($M^{+\cdot}$, 2), 141 [$(M\text{-}OMe)^+$, 3], 130 (10), 129 (22), 116 (100), 101 (44), 99 (85), 98 (8), 97 (15), 88 (14), 85 (7), 84 (40), 74 (60), 71 (70), 70 (9), 69 (29), 59 (55), 57 (25), 56 (25), 55 (39).

(*R*,*E*)-Methyl 3-hydroxy-7-oxooct-5-enoate (III.132)



$C_9H_{14}O_4$
M = 186.21 g/mol

[264] Blanc, D.; Madec, J.; Popowyck, F.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 943–950.

To a solution of alcohol **III.129** (25 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1.2 mL) were added methylvinylketone (45 µL, 0.55 mmol, 5 equiv) and Hoveyda-Grubbs second generation catalyst (1.4 mg, 2.2 µmol, 0.02 equiv). The mixture was heated at reflux for 3 h, then cooled to rt and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3 to 5:5) to afford the methylketone **III.132** (20 mg, 0.107 mmol, 96%, ee = 96.5%) as a brown oil.

[α]$_D^{20}$ – 16.6 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 3436, 2954, 2924, 1732, 1697, 1670, 1627, 1437, 1362, 1256, 1198, 1158, 1056, 979, 733 cm^{-1}.

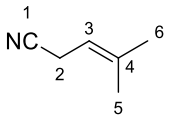
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 6.21 (dt, *J* = 16.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_5), 6.12 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_6), 4.18 (m, 1H, H_3), 3.70 (s, 3H, H_9), 3.26 (br d, *J* = 3.6 Hz, 1H, OH), 2.52 (dd_{AB}, *J* = 16.6 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H, H_2), 2.48-2.40 (m, 3H, $1H_2$ and $2H_4$), 2.24 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 198.5 (s, C_7), 172.9 (s, C_1), 143.4 (d, C_5), 133.7 (d, C_6), 66.8 (d, C_3), 51.9 (q, C_9), 40.7 (t, C_2), 39.3 (t, C_4), 26.9 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 168 [$(M\text{-}H_2O)^{+\cdot}$, 1], 103 (26), 95 (40), 84 (97), 71 (61), 69 (100), 67 (10), 61 (25), 59 (20), 55 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $C_9H_{14}O_4Na$ $[M + Na]^+$: 209.0784, found: 209.0781.

4-Methylpent-3-enenitrile (III.134)



C_6H_9N

M = 95.14 g/mol

To a solution of KCN (9.7 g, 149 mmol, 5.0 equiv) in DMF (16.6 mL) cooled to 0 °C was added 3,3-dimethylallyl bromide **III.133** (3.5 mL, 29.8 mmol, 1.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 10 min then warmed to rt and stirred for 2 days. The reaction was quenched by the addition of H_2O (50 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with a mixture of a 1:9 mixture of CH_2Cl_2 and pentane (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with H_2O, then with brine, dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvents

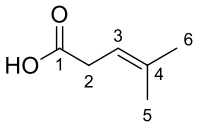
were removed by distillation under atmospheric pressure to afford the nitrile **III.134** (1.8 g, 18.9 mmol, 63%) as a yellow oil. The spectral data match those reported in the literature.[265]

IR: *v* 2976, 2939, 2920, 2885, 2862, 2251, 1675, 1451, 1420, 1350, 1289, 1234, 1181, 1102, 1077, 1018, 984, 917, 821, 770 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.16 (m, 1H, H_3), 3.03 (br d, J = 7.1 Hz, 2H, H_2), 1.76 (s, 3H, H_5 or H_6), 1.68 (s, 3H, H_5 or H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.8 (s, C_4), 118.7 (s, C_1), 111.9 (d, C_3), 25.5 (q, C_5 or C_6), 18.0 (q, C_5 or C_6), 16.4 (t, C_2).

4-Methylpent-3-enoic acid (III.135)



$C_6H_{10}O_2$
M = 114.14 g/mol

To a flask containing the nitrile **III.134** (550 mg, 5.78 mmol, 1.0 equiv) was added a solution of NaOH (2M in a 1:1 mixture of MeOH and H_2O, 11 mL, 22 mmol, 3.8 equiv). The solution was heated at 80 °C for 4 h and then cooled to rt. H_2O (20 mL) and Et_2O (20 mL) were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 × 20 mL). The aqueous layer was acidified by the addition of an aqueous solution of HCl until reaching pH = 2 and was then extracted with Et_2O (2 × 20 mL). These latter organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 60:40) to afford the acid **III.135** (449 mg, 3.93 mmol, 68%) as a yellow oil and as a mixture with traces of unidentified products. The spectral data match those reported in the literature.[266]

IR: *v* 3096, 2971, 2917, 1708, 1414, 1378, 1298, 1225, 1154, 1108, 909, 830, 733 cm^{-1}.

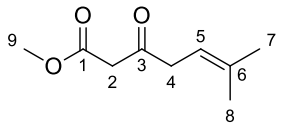
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.30 (m, 1H, H_3), 3.09 (br d, J = 7.2 Hz, 2H, H_2), 1.76 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H_5 or H_6), 1.65 (br s, 3H, H_5 or H_6), OH not visible.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 179.0 (s, C_1), 136.5 (s, C_4), 115.2 (d, C_3), 33.7 (t, C_2), 25.8 (q, C_5 or C_6), 18.1 (q, C_5 or C_6).

---

[265] (a) Ohshita, J.; Furumori, K.; Matsuguchi, A.; Ishikawa, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3277–3280 ; (b) Smith, S. M.; Thacker, N. C.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3734–3735.
[266] Gupta, M. K.; Li, Z.; Snowden, T. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4854–4860.

Methyl 6-methyl-3-oxohept-5-enoate (III.137)



$C_9H_{14}O_3$
M = 170.21 g/mol

To the acid **III.135** (1.4 g, 12.3 mmol, 1 equiv) was added $SOCl_2$ (2.2 mL, 30.3 mmol, 2.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 3 h and then concentrated under *vacuum* to afford the acyl chloride **III.136** which was not purified but directly engaged in the next step.

To a solution of methyl potassium malonate **III.125** (4.0 g, 25.6 mmol, 2.1 equiv) in dry CH_3CN (40 mL) cooled to 5 °C were added Et_3N (4.7 mL, 33.8 mmol, 2.75 equiv) and $MgCl_2$ (2.9 g, 30.5 mmol, 2.5 equiv).The mixture was stirred at rt for 2.5 h and then cooled to 0 °C. A solution of crude acyl chloride **III.136** in dry CH_3CN (7 mL) was canulated, Et_3N (0.75 mL, 5.40 mmol, 0.45 equiv) was added and the mixture was vigorously stirred at rt. After 16 h, the mixture was concentrated under *vacuum*, toluene (50 mL) was added and the mixture was concentrated again under *vacuum*. Toluene (50 mL) was added to the crude material, the solution was cooled to 0 °C, an aqueous solution of HCl (10% weight, 25 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 × 50 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of HCl (10% weight, 2 × 25 mL) and then with H_2O (2 × 25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford the β-ketoester **III.137** (643 mg, 3.8 mmol, 31%) as a yellow oil and as a 92:8 mixture with the enol form. The spectral data match those reported in the literature.[262]

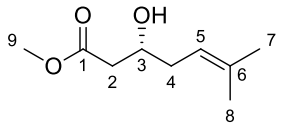
IR: *ν* 2955, 1747, 1717, 1654, 1627, 1438, 1406, 1378, 1322, 1263, 1231, 1195, 1149, 1110, 1010, 909, 730 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.28 (m, 1H, H_5), 3.74 (s, 3H, H_9), 3.47 (s, 2H, H_2), 3.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.76 (br d, J = 1.1 Hz, 3H, H_7 or H_8), 1.64 (br s, 3H, H_7 or H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 201.4 (s, C_3), 167.8 (s, C_1), 137.2 (s, C_6), 115.0 (d, C_5), 52.5 (q, C_9), 48.4 (t, C_2), 42.9 (t, C_4), 25.8 (q, C_7 or C_8), 18.1 (q, C_7 or C_8).

MS (EI) *m/z*: 170 ($M^{+\cdot}$, 13), 101 (31), 97 (12), 96 (59), 81 (6), 70 (13), 69 (100), 68 (11), 67 (14), 59 (33), 57 (15), 55 (6), 53 (11).

(*R*)-Methyl 3-hydroxy-6-methylhept-5-enoate (III.138)



$C_9H_{16}O_3$
M = 172.22 g/mol

In a Teflon tube were introduced (*R*)-BINAP (4.6 mg, 7.5 µmol, 0.2 mol %) and [Ru(COD)(methylallyl)$_2$] (2.4 mg, 7.5 µmol, 0.2 mol %). The solids were degassed, purged with argon three times and degassed acetone (1.2 mL) was added. A solution of HBr (0.15 M in MeOH, 0.12 mL, 0.018 mmol, 0.5 mol %) wad added dropwise, the mixture was stirred at rt for 30 min and the solvent was evaporated to give a brown solid. A solution of β-ketoester **III.137** (635 mg, 3.7 mmol, 1.0 equiv) in degassed MeOH (15 mL) was then introduced into the Teflon tube, which was placed in an autoclave, charged with hydrogen (5 bars) and heated at 80 °C. After 30 min, the solution was cooled to rt, hydrogen was released and the mixture was concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 8:2) to afford the β-ketoester **III.138** (25 mg, 0.15 mmol, 4%) as a yellow oil.

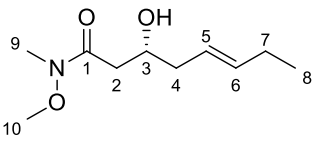
IR: *v* 3468, 2954, 2917, 1727, 1438, 1376, 1301, 1262, 1196, 1176, 1150, 1110, 1057, 1006, 911, 869, 731 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.16 (m, 1H, H_5), 4.03 (m, 1H, H_3), 3.71 (s, 3H, H_9), 2.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H, OH), 2.53 (dd_{systAB}, J = 16.2 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, H_2), 2.43 (dd_{systAB}, J = 16.2 Hz, J = 8.8 Hz, 1H, H_2), 2.30-2.15 (m, 2H, H_4), 1.73 (br s, 3H, H_7 or H_8), 1.63 (br s, 3H, H_7 or H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173.4 (s, C_1), 135.2 (s, C_6), 119.4 (d, C_5), 68.3 (d, C_3), 51.8 (q, C_9), 40.6 (t, C_2), 35.3 (t, C_4), 25.9 (q, C_7 or C_8), 18.0 (q, C_7 or C_8).

MS (EI) *m/z*: 154 [(M-H_2O)$^{+\cdot}$, 35], 103 (52), 99 (11), 95 (59), 94 (14), 81 (28), 79 (18), 74 (12), 71 (100), 70 (69), 69 (33), 68 (17), 67 (39), 61 (44), 59 (21), 55 (70), 53 (29).

(*R*,*E*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyloct-5-enamide (III.139)



$C_{10}H_{19}NO_3$
M = 201.26 g/mol

To a solution of ester **III.129** (596 mg, 3.46 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (15 mL) was added N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (676 mg, 6.93 mmol, 2 equiv). The solution was cooled to 0 °C and trimethylaluminium (2M in toluene, 4.3 mL, 8.60 mmol, 2.5 equiv) was added dropwise. The solution was stirred at 0 °C and progressively warmed to rt. After 3.5 h, the mixture was poured into a cold saturated aqueous solution of Rochelle's salt (30 mL) and stirred at rt for 4 h. EtOAc (30 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 6:4) to afford the amide **III.139** (562 mg, 2.79 mmol, 81%) as a colorless oil.

[α]$_D^{20}$ − 44.2 (*c* 1.02, $CHCl_3$).

IR: *ν* 3445, 2963, 2934, 1644, 1462, 1426, 1388, 1282, 1179, 1104, 1046, 1000, 971, 754 cm^{-1}.

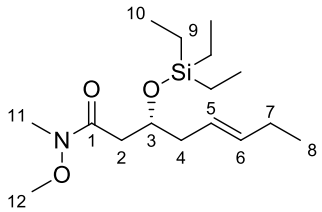
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 5.58 (m, 1H, H_6), 5.44 (m, 1H, H_5), 4.06 (m, 1H, H_3), 3.71 (br d, *J* = 2.6 Hz, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, H_{10}), 3.20 (s, 3H, H_9), 2.67 (br d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_2), 2.46 (dd_{systAB}, *J* = 16.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H, H_2), 2.28 (m, 1H, H_4), 2.20 (m, 1H, H_4), 2.04 ($quint_{app}$, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_7), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 173.8 (s, C_1), 135.6 (d, C_6), 124.5 (d, C_5), 67.9 (d, C_3), 61.2 (q, C_{10}), 39.8 (t, C_4), 37.4 (t, C_2), 31.8 (q, C_9), 25.7 (t, C_7), 13.8 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 152 [$(M-H_2O-MeO)^+$, 9], 132 (75), 123 (13), 95 (41), 90 (12), 81 (63), 79 (10), 71 (16), 69 (26), 68 (31), 67 (54), 65 (10), 62 (83), 61 (100), 60 (19), 58 (15), 57 (32), 56 (16), 55 (87), 54 (12), 53 (39).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{10}H_{19}NO_3Na$ $[M + Na]^+$: 224.1257, found: 224.1256.

(*R*,*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-3-[(triethylsilyl)oxy]oct-5-enamide (III.140)



$C_{16}H_{33}NO_3Si$
M = 315.52 g/mol

To a solution of alcohol **III.139** (550 mg, 2.73 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (27 mL) cooled to –78 °C were added 2,6-lutidine (0.15 mL, 8.16 mmol, 3 equiv) and TESOTf (1.25 mL, 5.48

mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at –78 °C for 1 h 20 and then quenched by the addition of H_2O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1) to afford the silyl ether **III.140** (835 mg, 2.65 mmol, 97%) as a colorless oil.

[α]$_D^{20}$ − 31.8 (*c* 1.01, $CHCl_3$).

IR: *ν* 2959, 2913, 2877, 1662, 1461, 1415, 1386, 1239, 1179, 1075, 1005, 971, 754 cm^{-1}.

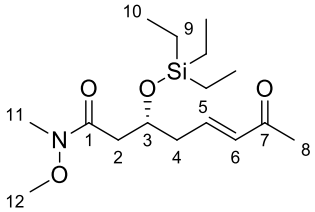
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 5.51 (m, 1H, H_6), 5.42 (m, 1H, H_5), 4.26 (m, 1H, H_3), 3.68 (s, 3H, H_{12}), 3.17 (s, 3H, H_{11}), 2.68 (m, 1H, H_2), 2.45 (dd_{systAB}, *J* = 14.9 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H, H_2), 2.22 (t_{app}, *J* = 6.2 Hz, 2H, H_4), 2.01 (m, 2H, H_7), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H_8), 0.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, H_{10}), 0.60 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 172.4 (s, C_1), 135.2 (d, C_6), 124.8 (d, C_5), 69.4 (d, C_3), 61.3 (q, C_{12}), 41.3 (t, C_4), 39.2 (t, C_2), 32.0 (q, C_{11}), 25.7 (t, C_7), 13.7 (q, C_8), 6.8 (q, $3C_{10}$), 4.9 (t, $3C_9$).

MS (EI) *m/z*: 287 (10), 286 [$(M-Et)^+$, 9], 255 [$(M-MeNOMe)^+$, 1], 247 (11), 246 (55), 204 (25), 129 (20), 117 (18), 115 (TES^+, 64), 105 (11), 103 (60), 101 (17), 95 (19), 89 (23), 87 (74), 84 (10), 75 (95), 73 (13), 67 (17), 61 (22), 60 (10), 59 (51), 58 (12), 57 (14), 56 (100), 55 (22), 53 (12).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{16}H_{33}NO_3SiNa$ $[M + Na]^+$: 338.2122, found: 338.2119.

(*R*,*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-7-oxo-3-[(triethylsilyl)oxy]oct-5-enamide (III.141)



$C_{16}H_{31}NO_4Si$
M = 329.51 g/mol

To a solution of alkene **III.140** (820 mg, 2.60 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (26 mL) were added methylvinylketone (1.05 mL, 13.0 mmol, 5 equiv) and Hoveyda-Grubbs second generation catalyst (33 mg, 53 µmol, 0.02 equiv). The mixture was heated at reflux for 4 h, then cooled to rt and concentrated under *vacuum*. The crude material was then purified by flash

column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 7:3) to afford the methylketone **III.141** (488 mg, 1.48 mmol, 57%) as a brown oil.

[α]$_D^{20}$ − 27.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR: *v* 2955, 2913, 2877, 1698, 1672, 1461, 1417, 1386, 1362, 1253, 1178, 1081, 1002, 742 cm^{-1}.

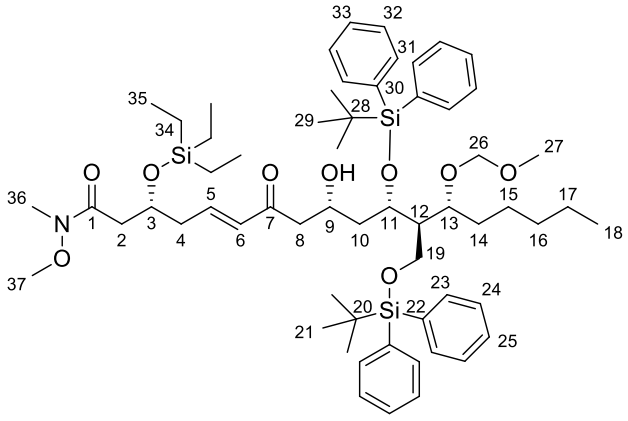
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): *δ* 6.84 (dt, *J* = 16.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_5), 6.11 (br d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_6), 4.40 ($quint_{app}$, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_3), 3.68 (s, 3H, H_{12}), 3.17 (s, 3H, H_{11}), 2.72 (dd_{AB}, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_2), 2.55-2.40 (m, 3H, $1H_2$ and $2H_4$), 2.26 (s, 3H, H_8), 0.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, H_{10}), 0.61 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): *δ* 198.5 (s, C_7), 171.7 (s, C_1), 144.3 (d, C_5), 133.8 (d, C_6), 68.1 (d, C_3), 61.3 (q, C_{12}), 40.8 (t, C_4), 39.6 (t, C_2), 32.0 (q, C_{11}), 26.7 (q, C_8), 6.8 (q, $3C_{10}$), 4.8 (t, $3C_9$).

MS (EI) *m/z*: 300 [$(M\text{-}Et)^+$, 11], 115 (TES^+, 9), 103 (81), 95 (13), 87 (10), 75 (100), 61 (11).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{16}H_{31}NO_4SiNa$ $[M + Na]^+$: 352.1915, found: 352.1911.

(3*R*,9*R*,11*S*,12*R*,13*R*,*E*)-11-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-12-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-9-hydroxy-*N*-methoxy-13-(methoxymethoxy)-*N*-methyl-7-oxo-3-(triethylsilyloxy)octadec-5-enamide (III.142a)



$C_{61}H_{93}NO_9Si_3$
M = 1068.65 g/mol

To a solution of (+)-DIPCl (186 mg, 0.58 mmol, 2.6 equiv) in dry Et_2O (1 mL) cooled to 0 °C were added Et_3N (0.09 mL, 0.65 mmol, 3.0 equiv) and a solution of enone **III.141** (96 mg, 0.29 mmol, 1.3 equiv) in dry Et_2O (4 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then cooled to –78 °C. A solution of aldehyde **III.102** (165 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (4 mL) was cannulated and the mixture was progressively warmed to –20 °C and stirred at this

temperature. After 6 h, the reaction was quenched by the addition of a mixture of MeOH/pH = 7 buffer/35% aqueous H_2O_2 = 1:1:1 (9 mL) and the solution was progressively warmed to rt overnight. The mixture was cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL) was added dropwise over a period of 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. Purification of the crude material by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 75:25) afforded a mixture of the diastereomeric aldols **III.142a** and **III.142b** in a 90:10 ratio (175 mg, 0.16 mmol, 73%) as a colorless oil.

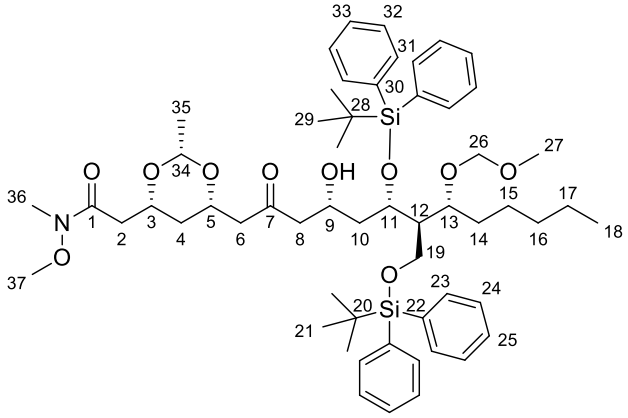
IR (mixture of diastereomers): *ν* 3497, 3072, 3050, 2955, 2932, 2877, 2858, 1660, 1590, 1463, 1427, 1388, 1362, 1308, 1240, 1184, 1105, 1035, 1005, 908, 822, 730, 702 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, *syn* major diastereomer): δ 7.70-7.62 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.44-7.28 (m, 12H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$), 6.68 (dt, J = 15.8 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, H_5), 5.91 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H_6), 4.42 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.38 (m, 1H, H_3), 4.35 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.25 (m, 1H, H_{11}), 4.04-3.95 (m, 2H, $1H_9$ and $1H_{19}$), 3.89 (dd, J = 9.8 Hz, J = 6.3 Hz, 1H, H_{19}), 3.81 (m, 1H, H_{13}), 3.66 (s, 3H, H_{37}), 3.21 (s, 3H, H_{27}), 3.16 (s, 3H, H_{36}), 3.04 (br d, J = 2.6 Hz, 1H, OH), 2.71 (dd, J = 14.9 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, H_2), 2.50-2.36 (m, 3H, $1H_2$ and $2H_4$), 2.20 (dd, J = 17.6 Hz, J = 9.0 Hz, 1H, H_8), 2.07 (m, 1H, H_{12}), 1.94 (dd, J = 17.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H_8), 1.79 (m, 1H, H_{10}), 1.64 (m, 1H, H_{10}), 1.54 (m, 1H, H_{14}), 1.36 (m, 1H, H_{14}), 1.22-1.10 (m, 6H, $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.06 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.03 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 9H, H_{35}), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_{18}), 0.60 (q, J = 8.0 Hz, 6H, H_{34}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, *syn* major diastereomer): δ 200.1 (s, C_7), 171.7 (s, C_1), 143.3 (d, C_5), 136.2 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.1 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.8 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.7 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 133.9 (s, C_{22} or C_{30}), 133.8 (s, C_{22} or C_{30}), 133.7 (s, C_{22} and C_{30}), 132.7 (d, C_6), 129.7 (d, 3C, C_{25} and C_{33}), 129.6 (d, C_{25} or C_{33}), 127.7 (d, $6C_{Ar}$), 127.6 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 96.0 (t, C_{26}), 76.4 (d, C_{13}), 69.1 (d, C_{11}), 68.0 (d, C_3), 65.3 (d, C_9), 61.3 (q, C_{37}), 60.0 (t, C_{19}), 55.6 (q, C_{27}), 48.4 (d, C_{12}), 45.6 (t, C_8), 40.8 (t, C_4 or C_{10}), 40.7 (t, C_4 or C_{10}), 39.5 (t, C_2), 32.3 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 32.0 (t, C_{14}), 31.9 (q, C_{36}), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.0 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.4 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.7 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 19.4 (s, C_{20} or C_{28}), 19.2 (s, C_{20} or C_{28}), 14.1 (q, C_{18}), 6.9 (q, $3C_{35}$), 4.8 (t, $3C_{34}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{61}H_{93}NO_9Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 1090.6050, found: 1090.6038.

2-{(2*R*,4*R*,6*S*)-6-[(4*R*,6*S*,7*R*,8*R*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-hydroxy-8-(methoxymethoxy)-2-oxotridecyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (III.143a)



$C_{57}H_{83}NO_{10}Si_2$
M = 998.44 g/mol

To a solution of silyl ether **III.142** (dr = 90:10, 45 mg, 0.042 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2.1 mL) were added acetaldehyde (0.05 mL, 0.89 mmol, 21 equiv) and $Bi(NO_3)_3.5H_2O$ (2 mg, 4.2 µmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 15 h and then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30 to 50:50) to afford the diastereomeric acetals **III.146a** and **III.146b** in a 90:10 ratio (14 mg, 0.014 mmol, 33%) as a yellowish oil.

IR (mixture of diastereomers): *v* 3468, 3072, 2931, 2858, 1711, 1656, 1590, 1471, 1430, 1392, 1344, 1259, 1110, 1035, 1000, 953, 908, 823, 730, 703 cm^{-1}.

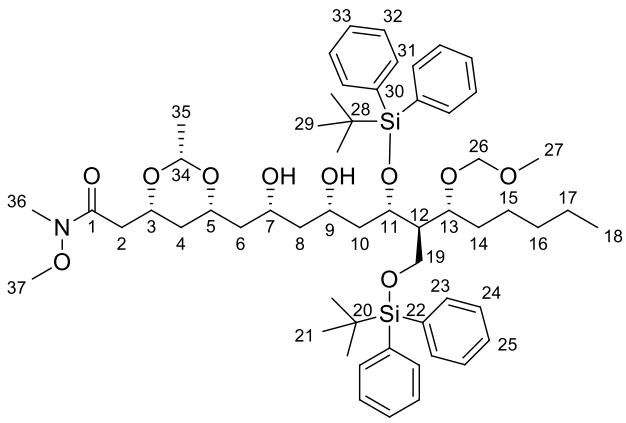
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, *syn* major diastereomer): δ 7.67-7.61 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.44-7.28 (m, 12H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$), 4.70 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{34}), 4.42 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.35 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.23 (m, 1H, H_{11}), 4.15 (m, 1H, H_3), 4.06-3.86 (m, 4H, $1H_5$ and $1H_9$ and $2H_{19}$), 3.80 (m, 1H, H_{13}), 3.69 (s, 3H, H_{37}), 3.21 (s, 3H, H_{27}), 3.19 (s, 3H, H_{36}), 2.89 (m, 1H, H_2), 2.85 (br s, 1H, OH), 2.48 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_6), 2.44 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_2), 2.18 (dd, *J* = 16.2 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_6), 2.13 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_8), 2.05 (m, 1H, H_{12}), 1.82 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_8), 1.74 (m, 1H, H_{10}), 1.70-1.59 (m, 2H, $1H_4$ and $1H_{10}$), 1.52 (m, 1H, H_{14}), 1.38-1.30 (m, 2H, $1H_4$ and $1H_{14}$), 1.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H_{35}), 1.22-1.10

(m, 6H, $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.06 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.02 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 0.83 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_{18}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, *syn* major diastereomer): δ 208.9 (s, C_7), 171.3 (s, C_1), 136.28 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.26 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.88 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.85 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 134.0 (s, C_{22} or C_{30}), 133.9 (s, C_{22} or C_{30}), 133.73 (s, C_{22} or C_{30}), 133.71 (s, C_{22} or C_{30}), 129.83 (d, C_{25} or C_{33}), 129.78 (d, C_{25} and C_{33}), 129.7 (d, C_{25} or C_{33}), 127.78 (d,$4C_{Ar}$), 127.75 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 127.7 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 98.7 (d, C_{34}), 96.2 (t, C_{26}), 76.5 (d, C_{13}), 72.7 (d, C_3), 72.0 (d, C_5), 69.4 (d, C_{11}), 65.5 (d, C_9), 61.5 (q, C_{37}), 60.0 (t, C_{19}), 55.8 (q, C_{27}), 49.5 (t, C_8), 49.0 (t, C_6), 48.6 (d, C_{12}), 40.8 (t, C_{10}), 38.2 (t, C_2), 36.5 (t, C_4), 32.4 (t, C_{14}), 32.0 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 31.1 (q, C_{36}), 27.2 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.4 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.1 (q, C_{35}), 19.5 (s, C_{20} or C_{28}), 19.4 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{57}H_{83}NO_{10}Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1020.5448, found: 1020.5435.

2-{(2*R*,4*R*,6*R*)-6-[(2*R*,4*S*,6*S*,7*R*,8*R*)-6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2,4-dihydroxy-8-(methoxymethoxy)tridecyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (III.144a)



$C_{57}H_{85}NO_{10}Si_2$
M = 1000.46 g/mol

To a solution of β-hydroxyketone **III.143** used as a mixture of diastereomers (dr = 90:10, 27 mg, 0.027 mmol, 1 equiv) in a mixture of dry THF (0.56 mL) and anhydrous MeOH (0.14 mL) cooled to –78 °C was added Et_2BOMe (0.06 mL, 1M in THF, 0.06 mmol, 2.2 equiv). The mixture was stirred at –78 °C for 1 h. $NaBH_4$ (2.3 mg, 0.06 mmol, 2.2 equiv) was added and the mixture was progressively warmed to 0 °C over 6 h. Glacial acetic acid (0.2 mL) and EtOAc (5 mL) were added and the solution was warmed to rt. A saturated aqueous solution of $NaHCO_3$

(3 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was co-evaporated with MeOH, to perform the hydrolysis of the boronate, until TLC showed no more boronate and then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 6:4 to 4:6) to afford a mixture of the diastereomeric diols **III.144a** and **III.144b** in a 9:1 ratio (16 mg, 0.016 mmol, 59%) as a colorless oil.

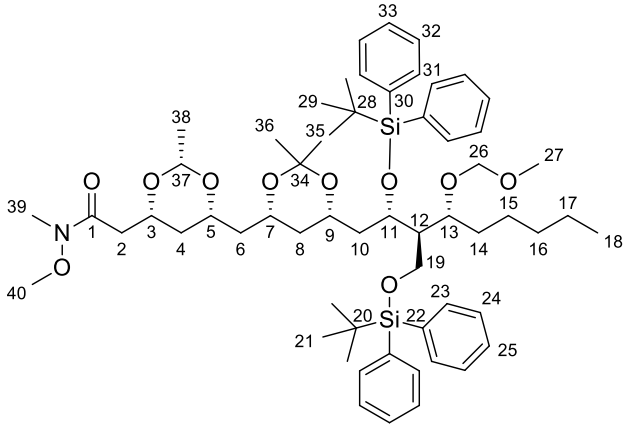
IR (mixture of diastereomers): *ν* 3443, 3071, 2931, 2857, 1659, 1589, 1471, 1427, 1389, 1340, 1106, 1035, 999, 912, 823, 736, 702 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, *syn* major diastereomer): *δ* 7.69-7.62 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.44-7.28 (m, 12H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$), 4.76 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{34}), 4.42 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.33 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.30 (m, 1H, H_{11}), 4.18 (m, 1H, H_3), 3.97 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{19}), 3.89 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, H_{19}), 3.84-3.76 (m, 3H, H_5 and H_9 and H_{13}), 3.70 (s, 3H, H_{37}), 3.62 (m, 1H, H_7), 3.34 (br s, 1H, OH), 3.20 (s, 6H, $3H_{27}$ and $3H_{36}$), 2.89 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_2), 2.46 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_2), 2.06 (m, 1H, H_{12}), 1.76 (m, 1H, H_{10}), 1.69-1.48 (m, 3H, $1H_4$ and $1H_6$ and $1H_{10}$), 1.34-1.11 (m, 11H, $1H_4$ and $1H_6$ and $1H_8$ and $2H_{14}$ and $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.29 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, H_{35}), 1.06 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.02 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 0.88 (m, 1H, H_8), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{18}), one OH not visible.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, *syn* major diastereomer): *δ* 136.29 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.26 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.91 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.86 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 134.2 (s, C_{22} or C_{30}), 134.0 (s, C_{22} or C_{30}), 133.71 (s, C_{22} or C_{30}), 133.69 (s, C_{22} or C_{30}), 129.8 (d, C_{25} and C_{33}), 129.73 (d, C_{25} or C_{33}), 129.69 (d, C_{25} or C_{33}), 127.8 (d,$4C_{Ar}$), 127.68 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 127.66 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 98.6 (d, C_{34}), 96.0 (t, C_{26}), 76.6 (d, C_5 or C_{13}), 76.2 (d, C_5 or C_{13}), 72.9 (d, C_3), 71.4 (d, C_7), 70.1 (d, C_9), 69.8 (d, C_{11}), 61.5 (q, C_{37}), 60.1 (t, C_{19}), 55.8 (q, C_{27}), 48.6 (d, C_{12}), 43.0 (t, C_6), 42.6 (t, C_8), 41.9 (t, C_{10}), 38.2 (t, C_2), 36.9 (t, C_4), 32.3 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 31.1 (q, C_{36}), 32.0 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 27.2 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.4 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{14} or C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.2 (q, C_{35}), 19.5 (s, C_{20} or C_{28}), 19.4 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}), C_1 not visible.

HRMS (ESI): Calculated for $C_{57}H_{85}NO_{10}Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1022.5604, found: 1022.5582.

2-[(2*R*,4*R*,6*S*)-6-{[(4*S*,6*S*)-6-{(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-(methoxymethoxy)nonyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl}methyl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (III.145a)



$C_{60}H_{89}NO_{10}Si_2$
M = 1040.52 g/mol

To a solution of diol **III.144** used as a mixture of diastereomers (dr = 90:10, 25 mg, 0.025 mmol, 1 equiv) in a mixture of acetone (1 mL) and 2,2-dimethoxypropane (0.5 mL) was added PPTS (0.6 mg, 2.4 µmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 15 h and then quenched by the addition of a drop of Et_3N. The solvents were removed under *vacuum* and the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3) to afford a mixture of the diastereomeric acetonides **III.145a** and **III.145b** in a 94:6 ratio (19 mg, 0.018 mmol, 72%) as a colorless oil.

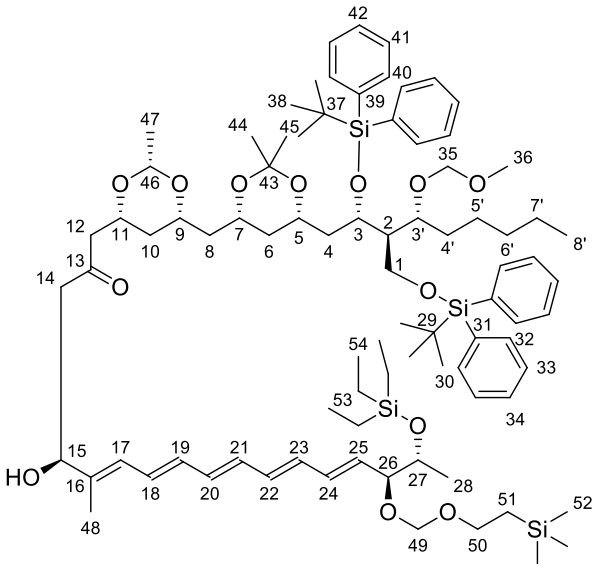
IR (mixture of diastereomers): *v* 3071, 2931, 2857, 1664, 1589, 1471, 1428, 1379, 1340, 1262, 1200, 1110, 1036, 999, 954, 911, 823, 735, 703 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz, *syn* major diastereomer): δ 7.71-7.63 (m, 8H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$), 7.43-7.29 (m, 12H, $4H_{23}$ or $4H_{24}$ and $2H_{25}$ and $4H_{31}$ or $4H_{32}$ and $2H_{33}$), 4.71 (q, J = 5.1 Hz, 1H, H_{37}), 4.43 (d_{systAB}, J = 6.8 Hz, 1H, H_{26}), 4.36 (d_{systAB}, J = 6.7 Hz, 1H, H_{26}), 4.19-4.10 (m, 3H, $1H_3$ and $1H_{11}$ and $1H_{19}$), 3.89-3.82 (m, 2H, $1H_{13}$ and $1H_{19}$), 3.73 (s, 3H, H_{40}), 3.70 (m, 1H, H_5), 3.55 (m, 1H, H_9), 3.31 (m, 1H, H_7), 3.21 (s, 6H, H_{27} and H_{39}), 2.39 (m, 1H, H_2), 2.49 (dd, J = 15.2 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, H_2), 2.10 (m, 1H, H_{12}), 1.66-1.53 (m, 5H, $1H_4$ and $1H_6$ and $2H_{10}$ and $1H_{14}$), 1.48 (m, 1H, H_{14}), 1.33-1.12 (m, 8H, $1H_4$ and $1H_6$ and $2H_{15}$ and $2H_{16}$ and $2H_{17}$), 1.29 (d, J = 5.0 Hz, 3H, H_{38}), 1.20 (s, 3H, H_{35} or H_{36}), 1.07 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 1.02 (s, 3H, H_{35} or H_{36}), 1.01 (s, 9H, H_{21} or H_{29}), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H, H_{18}), 0.63 (q_{app}, J = 11.6 Hz, 1H, H_8), 0.39 (br d, J = 12.5 Hz, 1H, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, *syn* major diastereomer): δ 171.6 (s, C_1), 136.22 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 136.15 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.84 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 135.82 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 134.3 (s, C_{22} or C_{30}), 133.9 (s, C_{22} and C_{30}), 133.7 (s, C_{22} or C_{30}), 129.8 (d, C_{25} or C_{33}), 129.74 (d, C_{25} and C_{33}), 129.69 (d, C_{25} or C_{33}), 127.8 (d, $6C_{Ar}$), 127.7 (d, $2C_{23}$ or $2C_{24}$ or $2C_{31}$ or $2C_{32}$), 98.7 (d, C_{37}), 98.2 (s, C_{34}), 96.4 (t, C_{26}), 76.9 (d, C_{13}), 73.0 (d, C_3), 72.5 (d, C_5), 67.4 (d, C_{11}), 66.4 (d, C_9), 64.7 (d, C_7), 61.6 (q, C_{40}), 60.0 (t, C_{19}), 55.6 (q, C_{27}), 49.6 (d, C_{12}), 42.1 (t, C_6), 41.7 (t, C_{10}), 38.3 (t, C_2), 36.3 (t, C_4), 36.1 (t, C_8), 32.7 (t, C_{14}), 32.2 (q, C_{39}), 32.1 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 30.1 (q, C_{35} or C_{36}), 27.2 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 27.1 (q, $3C_{21}$ or $3C_{29}$), 25.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 22.8 (t, C_{15} or C_{16} or C_{17}), 21.2 (q, C_{38}), 19.6 (q, C_{35} or C_{36}), 19.5 (s, C_{20} or C_{28}), 19.4 (s, C_{20} or C_{28}), 14.2 (q, C_{18}).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{60}H_{89}NO_{10}Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 1062.5917, found: 1062.5902.

(4*S*,5*E*,7*E*,9*E*,11*E*,13*E*,15*S*,16*R*)-1-{[(2*R*,4*R*,6*S*)-6-{[(4*S*,6*S*)-6-{(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-(methoxymethoxy)nonyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-4-hydroxy-5-methyl-16-(triethylsilyloxy)-15-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}heptadeca-5,7,9,11,13-pentaen-2-one (III.147)



$C_{86}H_{134}O_{13}Si_4$
M = 1488.32 g/mol

To a solution of ketone **III.117** (67 mg, 0.067 mmol, 1.5 equiv) in dry Et_2O (3 mL), cooled to 0 °C, were added Et_3N (19 µL, 0.137 mmol, 3.0 equiv) and chlorodicyclohexylborane (0.11 mL, 1M in hexanes, 0.11 mmol, 2.5 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then cooled to –78 °C. A solution of aldehyde **III.52** (22 mg, 0.045 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (5

mL) was added and the mixture was progressively warmed to –20 °C and stirred at this temperature. After 14 h, the reaction was quenched by the addition of a mixture of MeOH/pH = 7 buffer/35% aqueous H_2O_2 = 1:1:1 (6 mL) and the solution was progressively warmed to rt and stirred for 2 h. The mixture was cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (5 mL) was added dropwise over a period of 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15 to 75:25) to afford **III.147** (61 mg, 0.041 mmol, 91%) as a single diastereomer and as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 40.4 (*c* 1.0, CH_3CN).

IR: *v* 3449, 3071, 2953, 2931, 2876, 2858, 1715, 1618, 1589, 1461, 1428, 1378, 1331, 1249, 1199, 1105, 1035, 1002, 949, 920, 859, 834, 823, 813, 740, 703 cm^{-1}.

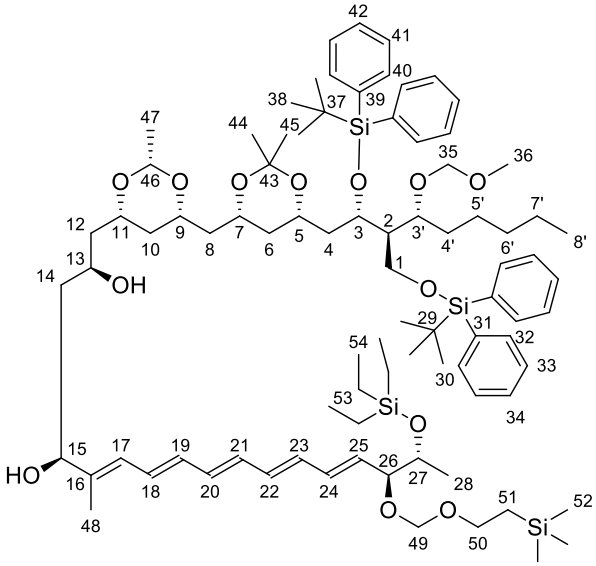
RMN ^{1}H (C_6D_6, 400 MHz): δ 7.87-7.81 (m, 8H, $4H_{32}$ or $4H_{33}$ and $4H_{40}$ or $4H_{41}$), 7.32-7.24 (m, 12H, $4H_{32}$ or $4H_{33}$ and $2H_{34}$ and $4H_{40}$ or $4H_{41}$ and $2H_{42}$), 6.48-6.36 (m, 2H, H_{18} and H_{24}), 6.30-6.19 (m, 6H, H_{17} and H_{19} and H_{20} and H_{21} and H_{22} and H_{23}), 5.81 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{25}), 4.86 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{49}), 4.72 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{49}), 4.60-4.51 (m, 3H, H_3 and H_{15} and H_{46}), 4.56 (d_{systAB}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{35}), 4.43 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_1), 4.39 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{35}), 4.23 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_1), 4.14 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, $H_{3'}$ or H_{26}), 4.12 (m, 1H, $H_{3'}$ or H_{26}), 4.04-3.97 (m, 2H, H_{11} and H_{27}), 3.92-3.82 (m, 2H, $1H_5$ and $1H_{50}$), 3.76 (m, 1H, H_9), 3.70-3.57 (m, 2H, H_7 and $1H_{50}$), 3.12 (s, 3H, H_{36}), 2.75 (br s, 1H, OH), 2.56 (dd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{12}), 2.49 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_{14}), 2.42 (m, 1H, H_2), 2.32 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, H_{14}), 2.19 (dd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{12}), 2.08-1.97 (m, 2H, H_4), 1.93-1.80 (m, 2H, $1H_{4'}$ and $1H_8$), 1.64 (s, 3H, H_{48}), 1.64 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.51-1.41 (m, 3H, $1H_8$ and $2H_{10}$), 1.47 (s, 3H, H_{44} or H_{45}), 1.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H_{47}), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{28}), 1.26 (s, 3H, H_{44} or H_{45}), 1.42-1.15 (m, 6H, $2H_{5'}$ and $2H_{6'}$ and $2H_{7'}$), 1.22 (s, 9H, H_{30} or H_{38}), 1.18 (s, 9H, H_{30} or H_{38}), 1.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H_{54}), 1.04-0.96 (m, 2H, H_{51}), 0.93 (m, 1H, H_6), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, $H_{8'}$), 0.67 (m, 1H, H_6), 0.67 (q, *J* = 8.2 Hz, 6H, H_{53}), 0.03 (s, 9H, H_{52}).

RMN ^{13}C (C_6D_6, 100 MHz): δ 207.9 (s, C_{13}), 139.6 (s, C_{16}), 136.6 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 136.5 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 126.22 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 136.17 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 135.0 (d, C_{18} or C_{24}), 134.8 (s, C_{31} or C_{39}), 134.3 (d, C_{17} or C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 134.2 (s, 3C, C_{31} and C_{39}), 133.8 (d, C_{17} or C_{19} or C_{20} or C_{21} or

C_{22} or C_{23}), 133.6 (d, C_{17} or C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 133.2 (d, C_{17} or C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 132.6 (d, C_{17} or C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 131.6 (d, C_{25}), 130.2 (d, C_{34} or C_{42}), 130.0 (d, 3C, C_{34} and C_{42}), 129.4 (d, C_{18} or C_{24}), 128.16 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 128.13 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 128.11 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 128.07 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 125.7 (d, C_{17} or C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 98.8 (d, C_{46}), 98.4 (s, C_{43}), 96.5 (t, C_{35}), 92.5 (t, C_{49}), 81.2 (d, C_{26}), 76.8 (d, $C_{3'}$), 72.7 (d, C_{15}), 72.60 (d, C_9), 72.55 (d, C_{11}), 71.5 (d, C_{27}), 68.3 (d, C_3), 66.7 (d, C_5), 65.31 (d, C_7), 65.28 (t, C_{50}), 60.6 (t, C_1), 55.5 (q, C_{36}), 49.7 (d, C_2), 49.65 (t, C_{12} or C_{14}), 49.54 (t, C_{12} or C_{14}), 42.7 (t, C_4 or C_8), 42.1 (t, C_4 or C_8), 36.8 (t, C_6 or C_{10}), 36.6 (t, C_6 or C_{10}), 33.0 (t, $C_{4'}$), 32.4 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 30.5 (q, C_{44} or C_{45}), 27.35 (q, $3C_{30}$ or $3C_{38}$), 27.32 (q, $3C_{30}$ or $3C_{38}$), 26.2 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 23.1 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 21.4 (q, C_{47}), 20.7 (q, C_{28}), 20.0 (q, C_{44} or C_{45}), 19.8 (s, C_{29} or C_{37}), 19.6 (s, C_{29} or C_{37}), 18.3 (t, C_{51}), 14.4 (q, $C_{8'}$), 13.1 (q, C_{48}), 7.3 (q, $3C_{54}$), 5.5 (t, $3C_{53}$), 1.2 (q, $3C_{52}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{86}H_{134}O_{13}Si_4Na$ $[M + Na]^+$: 1509.8794, found: 1509.8774.

(2*S*,4*S*,5*E*,7*E*,9*E*,11*E*,13*E*,15*S*,16*R*)-1-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-{[(4*S*,6*S*)-6-{(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-(methoxymethoxy)nonyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-5-methyl-16-(triethylsilyloxy)-15-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}heptadeca-5,7,9,11,13-pentaene-2,4-diol (III.148)



$C_{86}H_{136}O_{13}Si_4$
M = 1490.33 g/mol

To a solution of $Me_4NBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.305 mmol, 10 equiv) in anhydrous CH_3CN (0.9 mL) was added glacial acetic acid (0.9 mL) dropwise. The mixture was stirred until it became clear and then cooled to –20 °C. A solution of β-hydroxyketone III.147 (45 mg, 0.030 mmol, 1.0 equiv) in CH_3CN (8.1 mL) was cannulated and the resulting solution was stirred at –20 °C for 14 h. The reaction mixture was then poured into a 1:1 mixture of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ cooled to 0 °C and stirred at rt for 3 h. EtOAc (10 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (20 mL), then with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 75:25 to 7:3) to afford the diol **III.148** (36 mg, 0.024 mmol, 80%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 38.4 (*c* 1.0, CH_3CN).

IR: *v* 3455, 3071, 2952, 2933, 2877, 2858, 1589, 1472, 1428, 1378, 1340, 1249, 1200, 1110, 1036, 1002, 947, 859, 834, 740, 703 cm^{-1}.

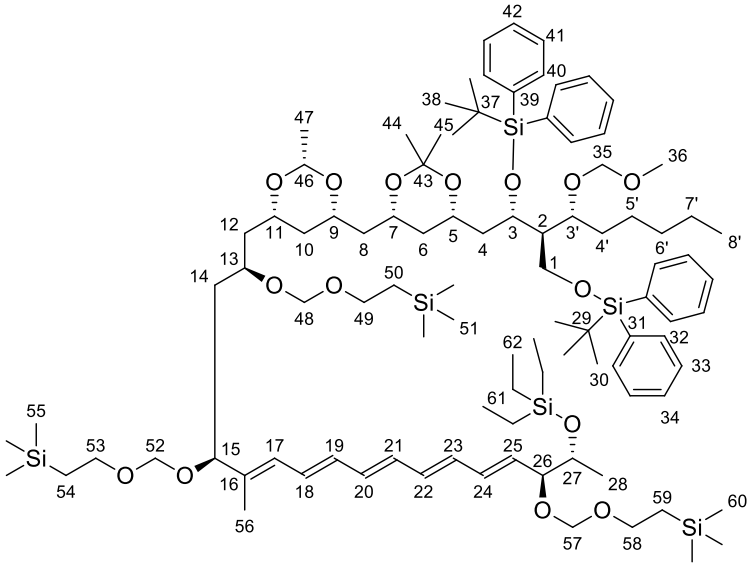
RMN ^{1}H (C_6D_6, 400 MHz): δ 7.87-7.81 (m, 8H, $4H_{32}$ or $4H_{33}$ and $4H_{40}$ or $4H_{41}$), 7.29-7.22 (m, 12H, $4H_{32}$ or $4H_{33}$ and $2H_{34}$ and $4H_{40}$ or $4H_{41}$ and $2H_{42}$), 6.60-6.48 (m, 2H, H_{17} and H_{18}), 6.40 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_{24}), 6.34-6.26 (m, 2H, H_{19} and H_{21} or H_{22}), 6.26-6.16 (m, 3H, H_{20} and H_{21} or H_{22} and H_{23}), 5.80 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{25}), 4.87 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{49}), 4.72 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{49}), 4.59-4.54 (m, 2H, H_3 and $1H_{35}$), 4.55 (m 1H, H_{15}), 4.45-4.37 (m, 3H, $1H_1$ and $1H_{35}$ and H_{46}), 4.25-4.08 (m, 4H, $1H_1$ and $1H_{13}$ and $1H_{26}$ and $1H_{3'}$), 4.00 (m, 1H, H_{27}), 3.91-3.83 (m, 2H, H_5 and $1H_{50}$), 3.72 (m, 1H, H_9), 3.64-3.58 (m, 2H, H_7 and H_{50}), 3.45 (m, 1H, H_{11}), 3.11 (s, 3H, H_{36}), 2.42 (m, 1H, H_2), 2.08-1.97 (m, 2H, H_4), 1.91-1.79 (m, 3H, $1H_{4'}$ and $1H_8$ and $1H_{12}$), 1.76 (s, 3H, H_{48}), 1.76-1.60 (m, 3H, $1H_{4'}$ and $2H_{14}$), 1.47 (s, 3H, H_{44} or H_{45}), 1.43-1.15 (m, 16H, $2H_{5'}$ and $2H_{6'}$ and $2H_{7'}$ and $1H_8$ and $2H_{10}$ and $1H_{12}$ and $3H_{28}$ and $3H_{47}$), 1.23 (s, 9H, H_{30} or H_{38}), 1.18 (s, 12H, H_{30} or H_{38} and H_{44} or H_{45}), 1.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H_{54}), 1.06-0.96 (m, 2H, H_{51}), 0.92-0.88 (m, 4H, $1H_6$ and $3H_{8'}$), 0.68 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, H_{53}), 0.65 (m, 1H, H_6), 0.03 (s, 9H, H_{52}), OH not visible.

RMN ^{13}C (C_6D_6, 100 MHz): δ 141.8 (s, C_{16}), 136.6 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 136.5 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 126.23 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 136.17 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 135.0 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23} or C_{24}), 134.8 (s, C_{31} or C_{39}), 134.4 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23} or C_{24}), 134.3 (s, C_{31} or C_{39}), 134.2 (s, C_{31} and C_{39}), 134.0 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23} or C_{24}), 133.1 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23} or C_{24}), 132.8 (d, C_{19}

or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23} or C_{24}), 132.4 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23} or C_{24}), 131.3 (d, C_{25}), 130.2 (d, C_{34} or C_{42}), 130.0 (d, 3C, C_{34} and C_{42}), 129.8 (d, C_{18}), 128.15 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 128.12 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 128.08 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 128.05 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 125.0 (d, C_{17}), 98.6 (d, C_{46}), 98.4 (s, C_{43}), 96.5 (t, C_{35}), 92.5 (t, C_{49}), 81.3 (d, C_{26}), 77.2 (d, C_{11}), 76.9 (d, $C_{3'}$), 74.1 (d, C_{15}), 72.7 (d, C_9), 71.5 (d, C_{27}), 69.6 (d, C_{13}), 68.3 (d, C_3), 66.7 (d, C_5), 65.27 (d, C_7), 65.25 (t, C_{50}), 60.6 (t, C_1), 55.5 (q, C_{36}), 49.7 (d, C_2), 43.1 (t, C_{12}), 42.6 (t, C_8), 42.1 (t, C_4 and C_{14}), 36.8 (t, C_6 and C_{10}), 33.0 (t, $C_{4'}$), 32.4 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 30.5 (q, C_{44} or C_{45}), 27.35 (q, $3C_{30}$ or $3C_{38}$), 27.32 (q, $3C_{30}$ or $3C_{38}$), 26.1 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 23.1 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 21.3 (q, C_{47}), 20.6 (q, C_{28}), 20.0 (q, C_{44} or C_{45}), 19.8 (s, C_{29} or C_{37}), 19.6 (s, C_{29} or C_{37}), 18.3 (t, C_{51}), 14.4 (q, $C_{8'}$), 13.6 (q, C_{48}), 7.2 (q, $3C_{54}$), 5.5 (t, $3C_{53}$), -1.2 (q, $3C_{52}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{86}H_{136}O_{13}Si_4Na$ $[M + Na]^+$: 1511.8950, found: 1511.8916.

(8*S*,9*E*,11*E*,13*E*,15*E*,17*E*,19*S*,21*R*)-21-{[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-{[(4*S*,6*S*)-6-{(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-4-(methoxymethoxy)nonyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-2,2,18,27,27-pentamethyl-8-[(*R*)-1-(triethylsilyloxy)ethyl]-19-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}-5,7,22,24-tetraoxa-2,27-disilaoctacosa-9,11,13,15,17-pentaene (III.149)



$C_{98}H_{164}O_{15}Si_6$
M = 1750.85 g/mol

To a solution of diol **III.148** (36 mg, 0.024 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) were added *i*Pr_2NEt (24 µL, 0.145 mmol, 6 equiv) and SEMCl (17µL, 0.096 mmol, 4 equiv) dropwise. The mixture was stirred at rt for 14 h and then quenched by addition of H_2O (1 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 9:1) to afford the ether **III.149** (39 g, 0.022 mmol, 92%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 13.3 (*c* 1.0, CH_3CN).

IR: *v* 3071, 2953, 2877, 1650, 1589, 1463, 1428, 1378, 1249, 1200, 1105, 1034, 1005, 939, 920, 860, 836, 741, 704 cm^{-1}.

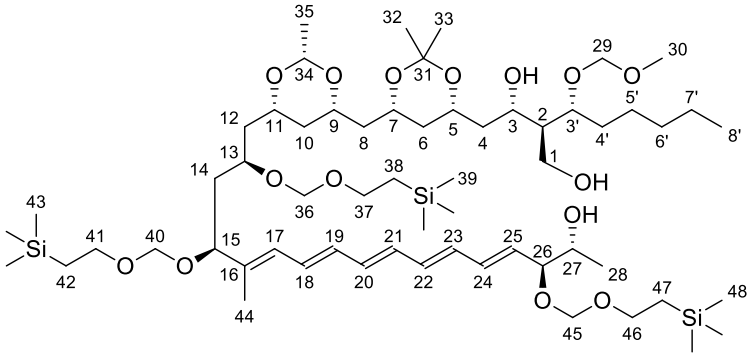
RMN ^{1}H (C_6D_6, 400 MHz): δ 7.88-7.81 (m, 8H, $4H_{32}$ or $4H_{33}$ and $4H_{40}$ or $4H_{41}$), 7.33-7.22 (m, 12H, $4H_{32}$ or $4H_{33}$ and $2H_{34}$ and $4H_{40}$ or $4H_{41}$ and $2H_{42}$), 6.49 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.4 Hz, 1H, H_{18}), 6.39 (m, 1H, H_{24}), 6.31 (br d, J = 11.4 Hz, 1H, H_{17}), 6.27-6.17 (m, 5H, H_{19} and H_{20} and H_{21} and H_{22} and H_{23}), 5.81 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{25}), 4.93 (d_{systAB}, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{48} or H_{52} or H_{57}), 4.89 (d_{systAB}, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{48} or H_{52} or H_{57}), 4.86 (d_{systAB}, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{48} or H_{52} or H_{57}), 4.77 (d_{systAB}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{48} or H_{52} or H_{57}), 4.72-4.69 (m, 2H, H_{48} or H_{52} or H_{57}), 4.64 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{46}), 4.59-4.51 (m, 3H, H_3 and H_{15} and $1H_{35}$), 4.42 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_1), 4.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{35}), 4.27-4.18 (m, 2H, $1H_1$ and H_{13}), 4.16-4.07 (m, 2H, $H_{3'}$ and H_{26}), 4.00 (m, 1H, H_{27}), 3.94-3.57 (m, 10H, $1H_5$ and $1H_7$ and $1H_9$ and $1H_{11}$ and $2H_{49}$ and $2H_{53}$ and $2H_{58}$), 3.12 (s, 3H, H_{36}), 2.47 (m, 1H, H_2), 2.28 (m, 1H, H_8), 2.13 (m, 1H, H_{14}), 2.06-1.91 (m, 4H, $2H_4$ and $1H_8$ and $1H_{14}$), 1.89-1.78 (m, 6H, $1H_{4'}$ and $2H_{12}$ and $3H_{56}$), 1.65 (m, 1H, $H_{4'}$), 1.58 (m, 1H, H_{10}), 1.47 (s, 3H, H_{44} or H_{45}), 1.42 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H_{47}), 1.37-1.15 (m, 7H, $2H_{5'}$ and $2H_{6'}$ and $2H_{7'}$ and $1H_{10}$), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{28}), 1.28 (s, 3H, H_{44} or H_{45}), 1.22 (s, 9H, H_{30} or H_{38}), 1.19 (s, 9H, H_{30} or H_{38}), 1.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, H_{62}), 1.05-0.95 (m, 6H, $2H_{50}$ and $2H_{54}$ and $2H_{59}$), 0.92-0.88 (m, 4H, $1H_6$ and $3H_{8'}$), 0.71 (m, 1H, H_6), 0.68 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H, H_{61}), 0.05 (s, 9H, H_{51} or H_{55} or H_{60}), 0.04 (s, 9H, H_{51} or H_{55} or H_{60}), 0.03 (s, 9H, H_{51} or H_{55} or H_{60}).

RMN ^{13}C (C_6D_6, 100 MHz): δ 138.8 (s, C_{16}), 136.6 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 136.5 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 126.23 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 136.17 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 135.0 (d, C_{24}), 134.8 (s, C_{31} or C_{39}), 134.26 (s, C_{31} or C_{39}), 134.24 (s, C_{31} or C_{39}), 134.19 (s, C_{31} or C_{39}), 134.12 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 133.8 (d, 2C, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 133.3 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 132.7 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 131.6 (d, C_{25}), 130.14 (d, C_{34} or C_{42}), 130.08 (d, C_{34} or C_{42}), 130.0 (d, C_{34} and C_{42}),

129.2 (d, C_{18}), 128.4 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 128.3 (d, C_{17}), 128.2 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 128.1 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 128.0 (d, $2C_{32}$ or $2C_{33}$ or $2C_{40}$ or $2C_{41}$), 98.8 (d, C_{46}), 98.4 (s, C_{43}), 96.5 (t, C_{35}), 95.7 (t, C_{48} or C_{52} or C_{57}), 95.2 (t, C_{48} or C_{52} or C_{57}), 95.0 (t, C_{48} or C_{52} or C_{57}), 81.2 (d, C_{26}), 79.0 (d, C_{15}), 76.9 (d, $C_{3'}$), 73.4 (d, C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 73.3 (d, C_{13}), 72.8 (d, C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 71.5 (d, C_{27}), 68.3 (d, C_3), 66.7 (d, C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 65.8 (t, C_{49} or C_{53} or C_{58}), 65.6 (t, C_{49} or C_{53} or C_{58}), 65.4 (t, C_{49} or C_{53} or C_{58}), 65.3 (d, C_5 or C_7 or C_9 or C_{11}), 60.6 (t, C_1), 55.5 (q, C_{36}), 49.6 (d, C_2), 42.9 (t, C_{12}), 42.6 (t, C_8), 42.1 (t, C_4), 40.8 (t, C_{14}), 37.4 (t, C_{10}), 36.9 (t, C_6), 33.0 (t, $C_{4'}$), 32.4 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 30.6 (q, C_{44} or C_{45}), 27.4 (q, $3C_{30}$ and $3C_{38}$), 26.2 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 23.1 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 21.7 (q, C_{47}), 20.7 (q, C_{28}), 20.0 (q, C_{44} or C_{45}), 19.8 (s, C_{29} or C_{37}), 19.6 (s, C_{29} or C_{37}), 18.43 (t, C_{50} or C_{54} or C_{59}), 18.36 (t, C_{50} or C_{54} or C_{59}), 18.3 (t, C_{50} or C_{54} or C_{59}), 14.4 (q, $C_{8'}$), 12.5 (q, C_{56}), 7.3 (q, $3C_{62}$), 5.5 (t, $3C_{61}$), -1.17 (q, $3C_{51}$ or $3C_{55}$ or $3C_{60}$), -1.18 (q, $3C_{51}$ or $3C_{55}$ or $3C_{60}$), -1.24 (q, $3C_{51}$ or $3C_{55}$ or $3C_{60}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{98}H_{164}O_{15}Si_6Na$ $[M + Na]^+$: 1772.0578, found: 1772.0565.

(2*S*,3*S*)-4-{(4*R*,6*S*)-6-[{(2*S*,4*S*,6*S*)-6-[(2*R*,4*S*,5*E*,7*E*,9*E*,11*E*,13*E*,15*S*,16*R*)-16-Hydroxy-5-methyl-2,4,15-tris{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}heptadeca-5,7,9,11,13-pentaen-1-yl]-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl}methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl}-2-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)hexyl]butane-1,3-diol (III.150)



$C_{60}H_{114}O_{15}Si_3$
M = 1159.79 g/mol

To a solution of silyl ether **III.149** (38 mg, 0.022 mmol, 1 equiv) in dry THF (1.5 mL) was added TBAF (0.22 mL, 1M in THF, 0.22 mmol, 10 equiv). The mixture was stirred at rt for 2 days, then TBAF (0.22 mL, 1M in THF, 0.22 mmol, 10 equiv) was added and the mixture was stirred at rt for 2 days. The reaction was quenched by the addition of H_2O (2 mL). EtOAc (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3

× 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 5:5 to 4:6) to afford the triol **III.150** (22 mg, 0.019 mmol, 86%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 15.3 (*c* 0.65, CH_3CN).

IR: *v* 3481, 2952, 2925, 1379, 1249, 1200, 1131, 1099, 1028, 938, 921, 860, 836, 761 cm^{-1}.

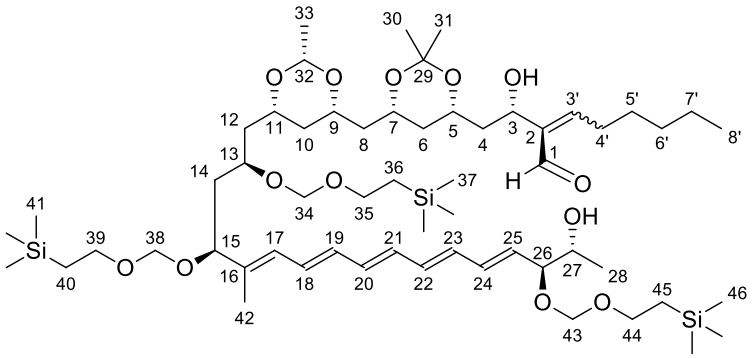
RMN ^{1}H (C_6D_6, 400 MHz): δ 6.46 (dd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 11.3 Hz, 1H, H_{18}), 6.37 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{24}), 6.30-6.13 (m, 6H, H_{17} and H_{19} and H_{20} and H_{21} and H_{22} and H_{23}), 5.68 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{25}), 4.87 (d_{systAB}, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{29} or H_{36} or H_{40} or H_{45}), 4.81 (d_{systAB}, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{29} or H_{36} or H_{40} or H_{45}), 4.76 (d_{systAB}, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_{29} or H_{36} or H_{40} or H_{45}), 4.75 (d_{systAB}, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_{29} or H_{36} or H_{40} or H_{45}), 4.67 (m, 1H, H_{34}), 4.67 (d_{systAB}, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{29} or H_{36} or H_{40} or H_{45}), 4.61 (d_{systAB}, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_{29} or H_{36} or H_{40} or H_{45}), 4.59 (d_{systAB}, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{29} or H_{36} or H_{40} or H_{45}), 4.54 (d_{systAB}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{29} or H_{36} or H_{40} or H_{45}), 4.48 (m, 1H, H_{15}), 4.17 (m, 1H, $H_{3'}$), 4.13-3.84 (m, 11H, $2H_1$ and H_3 and H_5 and H_7 and H_9 or H_{11} and H_{13} and H_{26} and H_{27} and $2H_{37}$ or $2H_{41}$ or $2H_{46}$), 3.81-3.75 (m, 2H, $1H_9$ or $1H_{11}$ and $1H_{37}$ or $1H_{41}$ or $1H_{46}$), 3.72 (m, 1H, H_{37} or H_{41} or H_{46}), 3.61 (m, 1H, H_{37} or H_{41} or H_{46}), 3.50 (m, 1H, H_{37} or H_{41} or H_{46}), 3.22 (s, 3H, H_{30}), 2.85 (br s, 1H, OH), 2.42 (br s, 1H, OH), 2.27-2.18 (m, 2H, $1H_2$ and $1H_8$ or $1H_{12}$), 2.14-2.02 (m, 5H, H_8 and H_{12} and $2H_{14}$), 1.82 (s, 3H, H_{44}), 1.89-1.65 (m, 4H, $2H_4$ and $2H_{4'}$), 1.60-1.50 (m, 2H, $1H_{5'}$ and $1H_{10}$), 1.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H_{35}), 1.37 (s, 3H, H_{32} or H_{33}), 1.36-1.26 (m, 7H, $1H_{5'}$ and $1H_6$ and $2H_{6'}$ and $2H_{7'}$ and $1H_{10}$), 1.25 (s, 3H, H_{32} or H_{33}), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{28}), 1.17 (m, 1H, H_6), 1.05-0.95 (m, 6H, $2H_{38}$ and $2H_{42}$ and $2H_{47}$), 0.92-0.88 (m, 3H, $H_{8'}$), 0.04 (s, 9H, H_{39} or H_{43} or H_{48}), 0.02 (s, 9H, H_{39} or H_{43} or H_{48}), 0.00 (s, 9H, H_{39} or H_{43} or H_{48}), one OH not visible.

RMN ^{13}C (C_6D_6, 100 MHz): δ 138.5 (s, C_{16}), 135.2 (d, C_{24}), 134.2 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 134.0 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 133.8 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 133.4 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 132.7 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 130.3 (d, C_{25}), 129.1 (d, C_{18}), 128.7 (d, C_{17}), 98.9 (d, C_{34}), 98.8 (s, C_{31}), 96.7 (t, C_{29}), 94.9 (t, C_{36} or C_{40} or C_{45}), 92.9 (t, C_{36} or C_{40} or C_{45}), 92.8 (t, C_{36} or C_{40} or C_{45}), 81.2 (d, C_{26}), 79.1 (d, C_{15}), 78.7 (d, CHOR), 73.5 (d, CHOR), 72.8 (d, C_9 or C_{11}), 72.6 (d, $C_{3'}$), 71.9 (d, CHOR), 71.1 (d, CHOR), 70.0 (d, CHOR), 65.7 (t, C_{37} or C_{41} or C_{46}), 65.6 (t, C_{37} or C_{41} or C_{46}), 65.52 (t, C_{37} or C_{41} or C_{46}), 65.46 (d, CHOR), 61.7 (t, C_1), 55.7 (q, C_{30}), 49.3 (d, C_2), 42.8 (t, C_8 or C_{12}), 42.3 (t, C_4), 41.3 (t, C_8 or C_{12}), 40.3 (t, C_{14}), 37.5 (t, C_6 or C_{10}), 37.2 (t, C_6 or C_{10}), 32.4 (t, $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 32.2 (t, $C_{4'}$), 30.4 (q, C_{32} or C_{33}), 26.2 (t, $C_{5'}$), 23.1 (t, $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 21.7 (q, C_{35}), 19.9 (q, C_{32} or C_{33}), 18.51 (q, C_{28}),

18.45 (t, C_{38} or C_{42} or C_{47}), 18.36 (t, C_{38} or C_{42} or C_{47}), 18.3 (t, C_{38} or C_{42} or C_{47}), 14.4 (q, $C_{8'}$), 12.1 (q, C_{44}), -1.19 (q, $3C_{39}$ or $3C_{43}$ or $3C_{48}$), -1.23 (q, $3C_{39}$ or $3C_{43}$ or $3C_{48}$), -1.3 (q, $3C_{39}$ or $3C_{43}$ or $3C_{48}$).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{60}H_{114}O_{15}Si_3Na$ $[M + Na]^+$: 1181.7358, found: 1181.7338.

2-{(*S*)-1-Hydroxy-2-[(4*R*,6*S*)-6-{[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-{(2*R*,4*S*,5*E*,7*E*,9*E*,11*E*,13*E*,15*S*,16*R*)-16-hydroxy-5-methyl-2,4,15-tris{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy}heptadeca-5,7,9,11,13-pentaen-1-yl}-2-methyl-1,3-dioxan-4-yl]methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]ethyl}oct-2-enal (III.152)



$C_{58}H_{106}O_{13}Si_3$
M = 1095.71 g/mol

To a solution of alcohol **III.150** (8 mg, 0.007 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) were added TEMPO (0.3 mg, 0.002 mmol, 0.3 equiv) and BAIB (7 mg, 0.022 mmol, 3 equiv). The mixture was stirred at rt for 6 h and the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (1 mL). Et_2O (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 8:2 to 7:3) to afford the α,β-unsaturated aldehyde **III.152** (7 mg, 0.006 mmol, 86%) as a 7:3 mixture of isomers, accompanied with traces of unidentified products, and as a yellow oil.

IR (mixture of isomers): *v* 3501, 2951, 2925, 2876, 1723, 1681, 1638, 1412, 1379, 1341, 1249, 1200, 1131, 1099, 1054, 1024, 939, 921, 860, 836, 760 cm^{-1}.

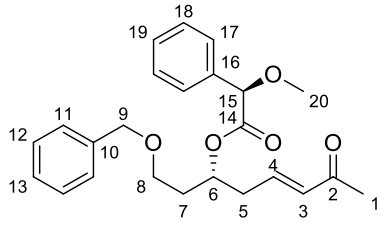
RMN ^{1}H (C_6D_6, 400 MHz, major isomer): δ 9.22 (br s, 1H, H_1), 6.47 (m, 1H, H_{18}), 6.38 (m, 1H, H_{24}), 6.32-6.12 (m, 6H, H_{17} and H_{19} and H_{20} and H_{21} and H_{22} and H_{23}), 5.99 (m, 1H, $H_{3'}$), 5.66 (m, 1H, H_{25}), 5.12 (m, 1H, H_3), 4.89-4.60 (m, 6H, H_{34} or H_{38} or H_{43}), 4.68 (m, 1H, H_{32}), 4.45 (m, 1H, H_{15}), 4.10 (m, 1H, H_{26}), 4.05-3.70 (m, 10H, H_5 and H_7 and H_9 or H_{11} and H_{13} and

H_{27} and $2H_{35}$ and/or $2H_{39}$ and/or $2H_{44}$), 3.62 (m, 1H, H_{35} or H_{39} or H_{44}), 3.50 (m, 1H, H_{35} or H_{39} or H_{44}), 2.36 (m, 1H, $H_{4'}$), 2.22 (m, 1H, $1H_8$ or $1H_{12}$), 2.13-2.00 (m, 4H, $1H_4$ and $1H_8$ or $1H_{12}$ and $2H_{14}$), 1.85-1.74 (m, 2H, $1H_4$ and $1H_8$ or $1H_{12}$), 1.82 (s, 3H, H_{42}), 1.61-1.42 (m, 5H, $1H_8$ or $1H_{12}$ and $1H_{10}$ and $3H_{33}$), 1.43 (s, 3H, H_{30} or H_{31}), 1.37-1.13 (m, 16H, $1H_{4'}$ and $2H_{5'}$ and $2H_{6'}$ and $2H_6$ and $2H_{7'}$ and $1H_{10}$ and $3H_{28}$ and $3H_{30}$ or $3H_{31}$), 1.06-0.80 (m, 9H, $3H_{8'}$ and $2H_{36}$ and $2H_{40}$ and $2H_{45}$), 0.04 (s, 9H, H_{37} or H_{41} or H_{46}), 0.02 (s, 9H, H_{37} or H_{41} or H_{46}), 0.00 (s, 9H, H_{37} or H_{41} or H_{46}), 2 OH not visible.

RMN ^{13}C (C_6D_6, 100 MHz, major isomer): δ 195.3 (d, C_1), 156.9 (d, $C_{3'}$), 144.1 (s, C_{16}), 140.2 (s, C_2), 135.2 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 134.3 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 134.1 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 133.8 (d, C_{24}), 133.4 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 132.6 (d, C_{19} or C_{20} or C_{21} or C_{22} or C_{23}), 130.2 (d, C_{25}), 129.2 (d, C_{18}), 128.7 (d, C_{17}), 98.9 (d, C_{32}), 98.7 (s, C_{29}), 94.9 (t, C_{34} or C_{38} or C_{43}), 92.9 (t, C_{34} or C_{38} or C_{43}), 92.8 (t, C_{34} or C_{38} or C_{43}), 81.8 (d, C_{26}), 79.1 (d, C_{15}), 73.5 (d, CHOR), 72.8 (d, CHOR), 72.7 (d, CHOR), 70.0 (d, CHOR), 68.9 (d, CHOR), 67.3 (d, C_3), 65.7 (t, C_{35} or C_{39} or C_{44}), 65.6 (t, C_{35} or C_{39} or C_{44}), 65.5 (t, C_{35} or C_{39} or C_{44}), 65.4 (d, CHOR), 43.6 (t, C_8 or C_{12}), 42.9 (t, C_4), 42.4 (t, C_8 or C_{12}), 40.3 (t, C_{14}), 37.21 (t, C_6 or C_{10}), 37.16 (t, C_6 or C_{10}), 31.8 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 30.5 (q, C_{30} or C_{31}), 29.3 (t, $C_{4'}$), 28.8 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 22.8 (t, $C_{5'}$ or $C_{6'}$ or $C_{7'}$), 21.7 (q, C_{33}), 19.9 (q, C_{28}), 18.44 (q, C_{30} or C_{31}), 18.42 (t, C_{36} or C_{40} or C_{45}), 18.35 (t, C_{36} or C_{40} or C_{45}), 18.3 (t, C_{36} or C_{40} or C_{45}), 14.2 (q, $C_{8'}$), 12.1 (q, C_{42}), -1.20 (q, $3C_{37}$ or $3C_{41}$ or $3C_{46}$), -1.24 (q, $3C_{37}$ or $3C_{41}$ or $3C_{46}$), -1.3 (q, $3C_{37}$ or $3C_{41}$ or $3C_{46}$).

Annexes

(*R*)-(*R*,*E*)-1-(Benzyloxy)-7-oxooct-5-en-3-yl 2-methoxy-2-phenylacetate (A2.1)



$C_{24}H_{28}O_5$
M = 396.48 g/mol

To a solution of alcohol **III.54** (25 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (3 mL) were added DCC (62 mg, 0.30 mmol, 3 equiv), DMAP (2.5 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv) and (*R*)-alpha-methoxyphenylacetic acid (33 mg, 0.20 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred at rt until TLC analysis showed complete conversion. The crude mixture was filtered over Celite®, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 75:25) to afford the ester **A2.1** (37 mg, 0.093 mmol, 93%) as a colorless oil and as a mixture with residual dicyclohexylurea.

IR: *v* 3032, 2927, 2860, 1746, 1698, 1675, 1630, 1495, 1454, 1361, 1253, 1199, 1174, 1103, 1075, 1028, 981, 914, 733, 697 cm^{-1}.

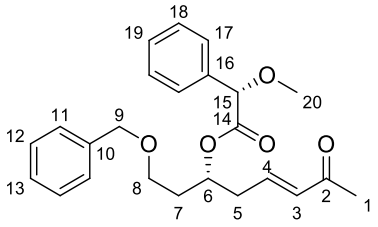
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.43-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.21 (m, 8H, H_{Ar}), 6.63 (ddd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_4), 6.02 (dt, *J* = 15.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_3), 5.24 (m, 1H, H_6), 4.72 (s, 1H, H_{15}), 4.17 (s, 2H, H_9), 3.36 (s, 3H, H_{20}), 3.21 (dt, *J* = 9.5 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, H_8), 3.04 (ddd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_8), 2.59-2.44 (m, 2H, H_5), 2.16 (s, 3H, H_1), 1.83-1.74 (m, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 198.3 (s, C_2), 170.3 (s, C_{14}), 142.4 (d, C_4), 138.0 (s, C_{10} or C_{16}), 136.4 (s, C_{10} or C_{16}), 134.0 (d, C_3), 128.9 (d, C_{13} or C_{19}), 128.7 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 128.4 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 127.72 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 127.66 (d, C_{13} or C_{19}), 127.2 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 82.6 (d, C_{15}), 73.1 (t, C_9), 70.7 (d, C_6), 65.7 (t, C_8), 57.3 (q, C_{20}), 37.7 (t, C_5), 34.1 (t, C_7), 26.1 (q, C_1).

MS (EI) *m/z*: 230 [(M-methoxyphenylacetic acid)$^{+\cdot}$, 1], 122 (10), 121 ($PhCH_2OMe^+$, 100), 107 (BnO^+, 1), 91 (Bn^+, 42), 77 (Ph^+, 10), 65 (4).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{24}H_{28}O_5Na$ $[M + Na]^+$: 419.1829, found: 419.1830.

(*S*)-(*R*,*E*)-1-(Benzyloxy)-7-oxooct-5-en-3-yl 2-methoxy-2-phenylacetate (A2.2)



$C_{24}H_{28}O_5$
M = 396.48 g/mol

To a solution of alcohol **III.54** (25 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (3 mL) were added DCC (62 mg, 0.30 mmol, 3 equiv), DMAP (2.5 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv) and (*S*)-alpha-methoxyphenylacetic acid (33 mg, 0.20 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred at rt until TLC analysis showed complete conversion. The crude mixture was filtered over Celite®, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2 to 75:25) to afford the ester **A2.2** (34 mg, 0.086 mmol, 86%) as a colorless oil and as a mixture with residual dicyclohexylurea.

IR: *v* 3032, 2927, 1746, 1698, 1675, 1630, 1495, 1454, 1361, 1253, 1174, 1104, 1075, 1028, 981, 911, 729, 697 cm^{-1}.

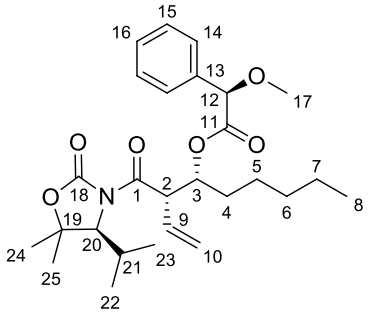
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.41-7.26 (m, 10H, H_{Ar}), 6.30 (dtd, J = 16.0 Hz, J = 8.0 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H_4), 5.76 (br d, J = 16.0 Hz, 1H, H_3), 5.25 (m, 1H, H_6), 4.69 (br s, 1H, H_{15}), 4.42 (br s, 2H, H_9), 3.51-3.39 (m, 2H, H_8), 3.36 (br d, J = 1.2 Hz, 3H, H_{20}), 2.43 (m, 1H, H_5), 2.32 (m, 1H, H_5), 2.01 (s, 3H, H_1), 1.95-1.81 (m, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 198.2 (s, C_2), 170.2 (s, C_{14}), 142.0 (d, C_4), 138.1 (s, C_{10} or C_{16}), 136.2 (s, C_{10} or C_{16}), 133.9 (d, C_3), 128.9 (d, C_{13} or C_{19}), 128.7 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 128.4 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 127.8 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 127.7 (d, C_{13} or C_{19}), 127.1 (d, $2C_{11}$ or $2C_{12}$ or $2C_{17}$ or $2C_{18}$), 82.4 (d, C_{15}), 73.2 (t, C_9), 70.9 (d, C_6), 66.1 (t, C_8), 57.2 (q, C_{20}), 37.4 (t, C_5), 34.1 (t, C_7), 26.5 (q, C_1).

MS (EI) *m/z*: 230 [(M-methoxyphenylacetic acid)$^{+\cdot}$, 1], 122 (10), 121 ($PhCH_2OMe^+$, 100), 107 (BnO^+, 1), 91 (Bn^+, 41), 77 (Ph^+, 10), 65 (4).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{24}H_{28}O_5Na$ $[M + Na]^+$: 419.1829, found: 419.1829.

(*R*)-(3*S*,4*R*)-3-[(*S*)-4-isopropyl-5,5-dimethyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl]non-1-en-4-yl 2-methoxy-2-phenylacetate (A2.3)



$C_{27}H_{39}NO_6$
M = 473.60 g/mol

To a solution of alcohol **III.83** (40 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (3.6 mL) were added DCC (76 mg, 0.37 mmol, 3 equiv), DMAP (3 mg, 0.025 mmol, 0.2 equiv) and (*S*)-alpha-methoxyphenylacetic acid (41 mg, 0.25 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred at rt for 16 h. The crude mixture was filtered over Celite®, washed with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 9:1) to afford the ester **A2.3** (48 mg, 0.10 mmol, 83%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ + 13.8 (*c* 1.02, $CHCl_3$).

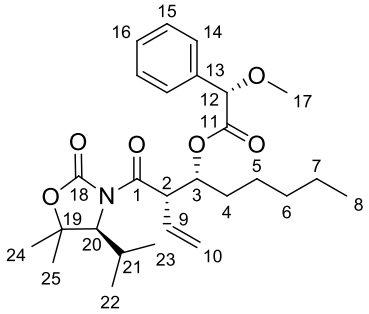
IR: *v* 2960, 2932, 2874, 1770, 1698, 1638, 1495, 1456, 1394, 1362, 1313, 1278, 1250, 1218, 1198, 1172, 1117, 1070, 996, 965, 929, 861, 751 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.44-7.41 (m, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.36-7.27 (m, 3H, H_{14} or H_{15} and H_{16}), 5.67 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_9), 5.37 (ddd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 5.9 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, H_3), 5.09 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, H_{10}), 4.98 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_{10}), 4.73 (s, 1H, H_{12}), 4.61 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_2), 4.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_{20}), 3.43 (s, 3H, H_{17}), 2.07 (septd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_{21}), 1.63-1.46 (m, 2H, H_4), 1.48 (s, 3H, H_{24} or H_{25}), 1.36 (s, 3H, H_{24} or H_{25}), 1.26-1.16 (m, 6H, $2H_5$ and $2H_6$ and $2H_7$), 0.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{22} or H_{23}), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_{22} or H_{23}), 0.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 171.7 (s, C_1 or C_{11}), 170.4 (s, C_1 or C_{11}), 153.3 (s, C_{18}), 136.3 (s, C_{13}), 131.9 (d, C_9), 128.7 (d, C_{16}), 128.5 (d, $2C_{14}$ or $2C_{15}$), 127.5 (d, $2C_{14}$ or $2C_{15}$), 120.8 (t, C_{10}), 82.94 (s, C_{19}), 82.86 (d, C_{12}), 73.9 (d, C_3), 66.2 (d, C_{20}), 57.5 (q, C_{17}), 51.9 (d, C_2), 32.8 (t, C_4), 31.5 (t, C_5 or C_6 or C_7), 29.7 (d, C_{21}), 28.8 (q, C_{24} or C_{25}), 24.8 (t, C_5 or C_6 or C_7), 22.5 (t, C_5 or C_6 or C_7), 21.5 (q, C_{24} or C_{25}), 21.4 (q, C_{22} or C_{23}), 16.9 (q, C_{22} or C_{23}), 14.0 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 151 (6), 122 (10), 121 (100), 107 (9), 97 (8), 96 (22), 91 (7), 82 (5), 81 (18), 79 (6), 77 (Ph^+, 12), 70 (6), 69 (8), 68 (9), 67 (17), 55 (19), 54 (9), 53 (6).
HRMS (ESI): Calculated for $C_{27}H_{39}NO_6Na$ [M + Na]$^+$: 496.2670, found: 496.2661.

(*S*)-(3*S*,4*R*)-3-[(*S*)-4-isopropyl-5,5-dimethyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl]non-1-en-4-yl 2-methoxy-2-phenylacetate (A2.4)



$C_{27}H_{39}NO_6$
M = 473.60 g/mol

To a solution of alcohol **III.83** (40 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (3.6 mL) were added DCC (76 mg, 0.37 mmol, 3 equiv), DMAP (3 mg, 0.025 mmol, 0.2 equiv) and (*S*)-alpha-methoxyphenylacetic acid (41 mg, 0.25 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred at rt for 16 h. The crude mixture was filtered over Celite®, washed with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 9:1) to afford the ester **A2.4** (48 mg, 0.10 mmol, 83%) as a colorless oil.

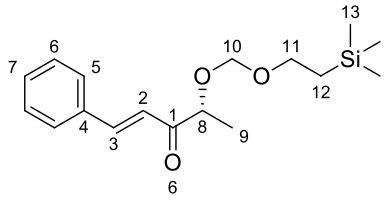
$[\alpha]_D^{20}$ + 86.7 (*c* 0.56, $CHCl_3$).
IR: *v* 2959, 2932, 2874, 1771, 1751, 1698, 1638, 1494, 1456, 1394, 1362, 1313, 1278, 1218, 1199, 1173, 1117, 1070, 998, 965, 927, 861, 773, 735 cm^{-1}.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.42-7.39 (m, 2H, H_{14} or H_{15}), 7.35-7.28 (m, 3H, H_{14} or H_{15} and H_{16}), 6.00 (dt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_9), 5.34 (m, 1H, H_3), 5.31 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_{10}), 5.27 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H_{10}), 4.72 (s, 1H, H_{12}), 4.71 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_2), 4.13 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_{20}), 3.42 (s, 3H, H_{17}), 2.12 (septd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, H_{21}), 1.51 (s, 3H, H_{24} or H_{25}), 1.47 (s, 3H, H_{24} or H_{25}), 1.43-1.36 (m, 2H, H_4), 1.05-0.95 (m, 4H, $2H_6$ and $2H_7$), 0.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{22} or H_{23}), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{22} or H_{23}), 0.94-0.84 (m, 2H, H_5), 0.71 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_8).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172.0 (s, C_1 or C_{11}), 170.4 (s, C_1 or C_{11}), 153.4 (s, C_{18}), 136.5 (s, C_{13}), 132.5 (d, C_9), 128.7 (d, C_{16}), 128.6 (d, $2C_{14}$ or $2C_{15}$), 127.4 (d, $2C_{14}$ or $2C_{15}$), 120.7 (t,

C_{10}), 83.1 (s, C_{19}), 82.4 (d, C_{12}), 73.7 (d, C_3), 66.3 (d, C_{20}), 57.6 (q, C_{17}), 51.9 (d, C_2), 32.4 (t, C_4), 31.2 (t, C_6 or C_7), 29.8 (d, C_{21}), 28.9 (q, C_{24} or C_{25}), 24.4 (t, C_5), 22.3 (t, C_6 or C_7), 21.5 (q, C_{22} or C_{23} and C_{24} or C_{25}), 17.0 (q, C_{22} or C_{23}), 13.9 (q, C_8).

MS (EI) *m/z*: 151 (5), 122 (9), 121 (100), 107 (8), 97 (7), 96 (19), 91 (6), 81 (17), 79 (5), 77 (Ph^+, 12), 70 (6), 69 (7), 68 (9), 67 (16), 55 (17), 54 (8), 53 (6).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{27}H_{39}NO_6Na$ $[M + Na]^+$: 496.2670, found: 496.2660.

(*R*,*E*)-1-phenyl-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]pent-1-en-3-one (A3.2)



$C_{17}H_{26}O_3Si$
M = 306.47 g/mol

To a solution of phosphonate **III.6** (200 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (6.5 mL) cooled to 0 °C was added NaH (60% in oil, 27 mg, 0.67 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 5 min and then freshly distilled benzaldehyde (120 µL, 1.18 mmol, 1.9 equiv) was added. The mixture was stirred at rt for 7 h and then quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 96:4) to afford the enone **A3.2** (152 mg, 0.50 mmol, 82%).

$[\alpha]_D^{20}$ + 77.5 (*c* 0.55, $CHCl_3$).

IR: *v* 2952, 2892, 1690, 1607, 1576, 1496, 1450, 1412, 1373, 1331, 1310, 1248, 1201, 1158, 1106, 1058, 1026, 975, 935, 920, 857, 833, 760 cm^{-1}.

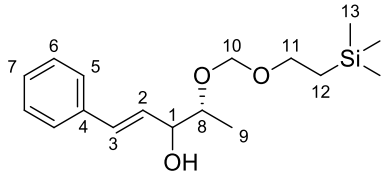
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_3), 7.61-7.57 (m, 2H, H_5), 7.41-7.38 (m, 3H, $2H_6$ and $1H_7$), 7.10 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_2), 4.78 (d_{systAB}, J = 7.1 Hz, 1H, H_{10}), 4.72 (d_{systAB}, J = 7.1 Hz, 1H, H_{10}), 4.35 (q, J = 6.9 Hz, 1H, H_8), 3.67-3.62 (m, 2H, H_{11}), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_9), 0.92-0.87 (m, 2H, H_{12}), 0.02 (s, 9H, H_{13}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.4 (s, C_1), 144.0 (d, C_3), 134.7 (s, C_4), 130.8 (d, C_7), 129.0 (d, $2C_6$), 128.6 (d, $2C_5$), 121.0 (d, C_2), 94.4 (t, C_{10}), 78.0 (d, C_8), 66.0 (t, C_{11}), 18.2 (q, C_9), 18.1 (t, C_{12}), -1.4 (q, $3C_{13}$).

MS (EI) *m/z*: 233 [(M-TMS)$^+$, 4], 203 (5), 160 (5), 146 (13), 131 (SEM$^+$, 28), 118 (5), 117 (40), 103 (22), 101 (10), 77 (Ph$^+$, 7), 75 (10), 74 (9), 73 (TMS$^+$,100).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{17}H_{26}O_3SiNa$ [M + Na]$^+$: 329.1543, found: 329.1530.

(4*R*,*E*)-1-phenyl-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]pent-1-en-3-ol (A3.3)



(*anti*/*syn* = 80:20)

$C_{17}H_{28}O_3Si$

M = 308.49 g/mol

To a solution of enone **A3.2** (270 mg, 0.88 mmol, 1.0 equiv) in dry MeOH (10 mL) were added $CeCl_3.7H_2O$ (660 mg, 1.77 mmol, 2.0 equiv) and $NaBH_4$ (37 mg, 0.97 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 30 min and then filtered through a pad of Celite®. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford the alcohol **A3.3** as a mixture of diastereomers in a 8:2 ratio in favor of the *anti* diastereomer (271 mg, 0.88 mmol, quant.).

IR (mixture of diastereomers): *v* 3437, 3027, 2953, 2891, 1495, 1449, 1377, 1248, 1192, 1102, 1024, 967, 936, 920, 857, 833, 749, 692 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, *anti* major diastereomer): δ 7.41-7.38 (m, 2H, H_5), 7.33-7.29 (m, 2H, H_6), 7.24 (m, 1H, H_7), 6.70 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_3), 6.17 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_2), 4.79 (br s, 2H, H_{10}), 4.10 (tdd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H_1), 3.79-3.56 (m, 3H, 1H_8 and 2H_{11}), 3.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, OH), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_9), 0.96 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{12}), 0.02 (s, 9H, H_{13}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, *anti* major diastereomer): δ 136.8 (s, C_4), 132.5 (d, C_3), 128.7 (d, 2C_6), 128.3 (d, C_2), 127.8 (d, C_7), 126.6 (d, 2C_5), 94.7 (t, C_{10}), 79.2 (d, C_8), 76.5 (d, C_1), 65.9 (t, C_{11}), 18.2 (t, C_{12}), 17.4 (q, C_9), -1.4 (q, 3C_{13}).

MS (EI, *anti* major diastereomer) *m/z*: 307 [(M-H)$^+$, 1], 290 [(M-H_2O)$^{+\cdot}$, 1], 206 (8), 205 (9), 143 (6), 133 (19), 131 (6), 129 (7), 128 (6), 118 (10), 117 (43), 116 (6), 115 (15), 105 (6), 103 (17), 101 (10), 91 (9), 77 (Ph$^+$, 7), 75 (39), 74 (9), 73 (TMS$^+$,100), 58 (7), 55 (6).

HRMS (ESI): Calculated for $C_{17}H_{28}O_3SiNa$ [M + Na]$^+$: 331.1700, found: 331.1691.

Résumé

Les motifs 1,3-polyols sont fréquemment rencontrés dans de nombreuses molécules naturelles biologiquement actives. Cependant, à ce jour, il n'existe que peu de méthodes générales et efficaces permettant d'accéder à ces motifs de manière stéréocontrôlée. Nous nous sommes particulièrement intéressés à la synthèse de 1,3,5,7-tétraols et une méthode a été mise au point pour former ces composés en utilisant deux cyclisations de Prins successives suivies d'une coupure réductrice du bis-tétrahydropyrane obtenu. Cette méthode permet d'accéder à tous les diastéréoisomères des tétraols efficacement et elle a été appliquée avec succès à la synthèse du (+)-cryptocaryol A, un composé polyhydroxylé stabilisant PdCd4, qui est une protéine inhibant le développement cellulaire. Par ailleurs, nous avons développé une approche synthétique de la filipine III, un macrolide naturel possédant des propriétés antibiotiques et antifongiques, et comportant un fragment 1,3-polyol et un fragment pentaénique. Plusieurs stratégies ont été envisagées afin d'accéder à ces deux fragments, qui ont été synthétisés de manière convergente. Leur assemblage a été réalisé grâce à une réaction d'aldolisation diastéréosélective et nous avons pu accéder au squelette carboné complet de la filipine III.

Mots-clés : Synthèse totale, 1,3-polyols, polyènes, (+)-cryptocaryol A, filipine III.

Abstract

1,3-Polyols are present in a large variety of biologically active natural products. However, right now only a few general and efficient methods have been described to access these compounds in a stereocontrolled manner. We were particularly interested in the synthesis of 1,3,5,7-tetraols and a method has been developed to prepare these compounds, using two successive Prins cyclizations followed by a reductive cleavage of the resulting bis-tetrahydropyran. This efficient method allows the access to all the diastereomers of these tetraols and has successfully been applied to the synthesis of (+)-cryptocaryol A, a polyhydroxylated compound which stabilizes PdCd4, a protein inhibiting the cellular growth. We have also developed a synthetic approach toward filipin III, an antibiotic and antifungal macrolide, which possesses a 1,3-polyol part and a pentaenic part. Several strategies have been envisaged to construct these fragments, which have been synthesized in a convergent manner. These fragments were then coupled using a diastereoselective aldolisation and we were able to access the complete carbon skeleton of filipin III.

Key-words: Total synthesis, 1,3-polyols, polyenes, (+)-cryptocaryol A, filipine III.