

Approches synthétiques au fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C

Jessica Labarre-Lainé

▶ To cite this version:

Jessica Labarre-Lainé. Approches synthétiques au fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT: 2014BORD0268. tel-01424141

HAL Id: tel-01424141 https://theses.hal.science/tel-01424141

Submitted on 2 Jan 2017

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.



THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par Jessica LABARRE-LAINÉ

APPROCHES SYNTHÉTIQUES AU FRAGMENT BIS-SPIROCÉTAL DU 13-DESMÉTHYLE SPIROLIDE C

Sous la direction du Pr. Yannick LANDAIS Co-directrice : Dr. Valérie DESVERGNES

Soutenue le 4 décembre 2014

Membres du jury :

Mme COLOBERT Francoise M. LEBRETON Jacques M. CHABAUD Laurent Mme DESVERGNES Valérie M. LANDAIS Yannick M. POUYSEGU Laurent Professeur, Université de Strasbourg Professeur, Université de Nantes Chargé de Recherches, CNRS Chargée de Recherches, CNRS Professeur, Université de Bordeaux Professeur, Université de Bordeaux

Rapporteur Rapporteur Examinateur Examinateur Examinateur Examinateur

Titre : Approches synthétiques au fragment bis-spirocétal du 13desméthyle spirolide C

Résumé : Les spirolides sont des phycotoxines marines macrocycliques neurotoxiques qui s'accumulent lors d'efflorescences algales, posant ainsi des problèmes de santé publique. Absorbés puis concentrés par les organismes filtreurs, ils sont ensuite potentiellement transmis, via la chaîne alimentaire, aux animaux marins et à l'Homme. A ce jour, le mode d'action des spirolides n'est pas totalement élucidé et la toxicité vis-à-vis de l'Homme reste encore à étudier. Dans ce but et compte tenu de leur faible biodisponibilité, leur synthèse s'avère indispensable pour disposer de quantités suffisantes à leur étude pharmacologique. Ces travaux de thèse, menés en collaboration avec l'équipe du Dr. Guillou à l'ICSN, visaient la synthèse totale du 13desméthyle spirolide C, membre le plus toxique de la famille des spirolides (DL₅₀ = 5-8 μ g.kg⁻¹ i.p.). La stratégie de synthèse envisagée implique une déconnexion de la molécule en deux fragments. Notre cible, le fragment bis-spirocétal, a été obtenue par cyclisation en milieu acide d'une dicétone-1,4 issue d'une réaction de sila-Stetter. Ce manuscrit rapporte, dans un premier temps, l'étude de la réaction clé de type sila-Stetter, et, dans un second temps, les différentes approches ayant mené à la synthèse du fragment bis-spirocétal C₁₀-C₂₄ du 13-desméthyle spirolide C. Pour former les centres stéréogènes présents sur la dicétone-1,4 intermédiaire, des voies de synthèse énantiosélectives puis diastéréosélectives, reposant sur l'emploi de copules chirales, ont initialement été explorées. Finalement, ces centres ont été générés en exploitant le pool chiral et l'alcool tertiaire présent sur le fragment a été formé par régénération de chiralité.

Mots clés : spirolide, bis-spirocétal, dicétone-1,4, sila-Stetter.

Title: Synthetic approaches towards bis-spiroketal fragment of 13desmethyl spirolide C

Abstract: Spirolides are marine macrocyclic neurotoxic phycotoxines which concentrate during algal blooms, causing public health issues. First absorbed and concentrated by seafood, they are then potentially transmitted to marine wildlife and humans through the food chain. To date, the mode of action of spirolides is not fully elucidated and the toxicity toward humans still need studies. Considering their low bioavailability, their synthesis proves to be crucial to have enough material for pharmacological studies. These thesis works, performed in collaboration with Dr. Guillou's team at ICSN, were aiming at the total synthesis of 13-desmethyl spirolide C, the most potent member of the spirolide family ($IC_{50} = 5-8 \mu g.kg^{-1}$ i.p.). The envisioned synthetic strategy implies a disconnection of the molecule into two fragments. Our target, the bisspiroketal fragment, was obtained through acidic cyclisation of a 1,4-diketone formed via a sila-Stetter reaction. This manuscript first reports the methodology for the key sila-Stetter type reaction, and then the different approaches which have led to the synthesis of the C10-C24 bisspiroketal fragment of 13-desmethyl spirolide C. In order to form the stereogenic centers presents on the intermediate 1,4-diketone, enantioselective pathways and then diastereoselective pathways, relying on the use of chiral auxiliaries, were initially explored. Eventually these centers were generated from chiral pool and the tertiary alcohol present on the fragment was formed through self-regeneration of chirality.

Keywords : spirolide, bis-spiroketal, 1,4-diketone, sila-Stetter.

Unité de recherche

Institut des Sciences Moléculaires, UMR-CNRS 5255, 351 Cours de la libération, 33 405 Talence Cedex, FRANCE

INTRODUCTION

CHAPITRE I – ETAT DE L'ART : DE L'ISOLEMENT DES SPIROLIDES A LA SYNTHESE DU				
FRAG	MENT BIS-SPIROCETAL DU 13-DESMETHYLE SPIROLIDE C	13		
1. Iso	lement et structure	13		
2. Ac	tivité biologique	15		
2.1.	Toxicité	15		
2.2.	Propriétés neuroprotectrices	18		
3. Sy	nthèses de bis-spirocétals : état de l'art	19		
3.1.	Généralités	19		
3.2.	Synthèse de bis-spirocétals par cétalisation en milieu acide : mise en évidence des paramé	ètres		
affect	ant la configuration	22		
3.3.	Synthèse du fragment bis-spirocétal des spirolides par cyclisation radicalaire oxydante	37		
3.4.	Synthèse de bis-spirocétals à partir de furanes	39		
3.5.	Conclusion	43		
4. Ré	trosynthèse envisagée	43		
CHAPI	TRE II - SYNTHESE DE DICETONES-1,4 <i>VIA</i> UNE REACTION DE SILA-STET	TER 47 47		
2. Syr	nthèse de composés 1,4-dicarbonylés par <i>Umpolung</i> : état de l'art	49		
2.1.	Généralités sur l'Umpolung	49		
2.1.1.	Historique	49		
2.1.2.	Généralités sur les carbènes N-hétérocycliques (NHC)	52		
2.2.	Addition de Michael d'anions acyles ou réaction de Stetter	57		
3. Ré	sultats et discussion	63		
3.1.	Mise au point de la réaction de sila-Stetter appliquée à des synthons aliphatiques	63		
3.1.1.	Essais préliminaires	63		
3.1.2.	Sélection des conditions réactionnelles optimales	65		
3.1.3.	Synthèse des partenaires et extension de la réaction	67		
3.2.	Accès à des composés fonctionnalisés après réaction de sila-Stetter	77		
3.2.1.	Spirocétalisation	77		
3.2.2.	Synthèse de tétrahydrofuranes et pyrrolidines	83		
4. Co	nclusion	84		
CHAPI	TRE III - SYNTHESE DE LA DICETONE-1,4 POUR L'ACCES AU FRAGMENT	BIS-		
SPIRO	CETAL DU 13-DESMETHYLE SPIROLIDE C	87		
1. Syr	nthèse du partenaire acylsilane	87		

2.	Synthèse du partenaire énone	89	
	2.1. Défis synthétiques	89	
	2.1.1. Mise en place du bras vinylique halogéné	89	
	2.1.2. Installation du centre quaternaire	96	
	2.2. Première voie de synthèse – α -hydroxylations d'esters et dérivés par une oxaziridine	96	
	2.2.1. Généralités sur les α-hydroxylations d'énolates	96	
	2.2.2. α-hydroxylations de lactones	99	
	2.2.3. α-hydroxylations orientées par une copule chirale de type oxazolidinone d'Evans	107	
	2.3. Deuxième voie de synthèse – Fonctionnalisation de l'acide lactique	109	
	2.3.1. Allylation de l'acide lactique orientée par une copule chirale	110	
	2.3.2. Utilisation du système de régénération de chiralité de Seebach	111	
	2.3.2.1. Vers un aldéhyde	112	
	2.3.2.2. Vers un époxyde	115	
	2.4. Synthèse finale de l'énone	120	
3.	Couplage des fragments acylsilane et énone par réaction de sila-Stetter et conclusion	121	
Cl	HAPITRE IV - OBTENTION DU FRAGMENT BIS-SPIROCETAL DU 13-DESMET	THYLE	
SI	PIROLIDE C	125	
1.	Bis-spirocétalisation en milieu acide	125	
2.	Détermination structurale des bis-spirocétals obtenus	130	
3.	Tentatives d'inversion du ratio cisoïde:transoïde	139	
4.	Post-fonctionnalisation	145	
C	ONCLUSION	151	
P	ERSPECTIVES	154	
E	KPERIMENTAL PART	161	
General information		161	
Experimental part for chapter II		162	
Ex	Experimental part for chapter III		
Ex	experimental part for chapter IV 2		
Ех	Experimental part for perspectives		
Lis	te des produits synthétisés	227	

Liste des abréviations

Ac : acétyle nAChR : récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine mAChR : récepteurs muscariniques de l'acétylcholine AChBP : AcetylCholine Binding Protein 9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane Bn : benzyle Bz : benzovle *t*Bu : *tert*-butyle CDI: carbonyldiimidazole **COSY : COrrélation SpectroscopY** *m*-CPBA : acide *méta*-chloroperbenzoïque CSA : acide camphorsulfonique DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène DCM : dichlorométhane DET : diéthyle tartrate DIPT : diisopropyle tartrate DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium DL₅₀ : dose létale médiane DMAP: 4-diméthylaminopyridine DME : diméthoxyéthane DMF : diméthylformamide DMP : periodinane de Dess-Martin DMS : diméthylsulfure DMSO : diméthylsulfoxyde DRX : Diffraction des Rayons X E, E⁺: électrophile Eq. : équivalent Et : éthyle HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation HMDS : hexaméthyldisilazane HMPA : hexaméthylphosphoramide HR-LSIMS : High Resolution - Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence **IDCP : Iodinium DiCollidine Perchlorate** Im-H : imidazole IR : spectroscopie infra-rouge LC : *Liquid Chromatography* LDA : diisopropyle amidure de lithium LICA : isopropylcyclohexyle amidure de lithium MB : bleu de méthylène Me : méthyle MS : Mass Spectrometry MSA : méthanesulfonamide NBS : *N*-bromosuccinimide NCS : *N*-chlorosuccinimide NHC : *N*-Heterocyclic Carbene NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy Nu, Nu⁻: nucléophile Ph : phényle PMB : para-méthoxy benzyle PPTS : pyridinium para-toluènesulfonate *i*Pr : *iso*-propyle PG : groupe protecteur

Py: pyridine quant. : quantitatif RB : Rose Bengale r.d. : ratio diastéréoisomérique **RMN : Résonance Magnétique Nucléaire** RX : Rayons X TASF : tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate TBAF : tétra-*n*-butylammonium fluoride TA : température ambiante TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle TBDPS : tert-butyldiphénylsilyle TES : triéthylsilyle Tf:triflate TFA : acide trifluoroacétique THF : tétrahydrofurane THP : tétrahydropyrane TIPS : tri-*iso*-propylsilyle TMEDA : tétraméthyléthylène diamine TMS : triméthylsilyle **TOCSY : TOtal Correlation SpectroscopY** Ts : tosyle

Introduction

Introduction

Les spirolides sont des phycotoxines marines macrocycliques portant un motif spiroimine. Parmi les toxines à spiroimine, on trouve également les gymnodimines, les pinnatoxines, les ptériatoxines et les spiro-prorocentrimines (Schéma 1).



Schéma 1 : Structures des principales phycotoxines à spiroimine

Ces toxines sont produites par le métabolisme d'algues unicellulaires de type dinoflagellé et les spirolides proviennent plus spécifiquement des dinoflagellés *Alexandrium ostenfeldii* et *peruvianum*.¹ Leur prolifération lors d'efflorescences algales pose des problèmes de santé publique car ces micro-algues sont absorbées puis concentrées par les organismes filtreurs tels que les fruits de mer et sont ensuite transmises, *via* la chaîne alimentaire, aux animaux marins et à l'Homme. A ce jour, la toxicité vis-à-vis de l'Homme n'a pas été démontrée. La détection de ces toxines a toujours entraîné l'interdiction immédiate de commercialisation des fruits de mer concernés évitant ainsi toute intoxication potentielle.

La toxicité des fruits de mer est évaluée par bio-essai chez la souris. Toutefois, ce test pose des problèmes de fiabilité et d'éthique et a été partiellement abandonné en janvier 2010. Il tend à être remplacé par des méthodes analytiques (spectrométrie de masse LC-MS) qui ont l'avantage de

¹ Cembella, A. D.; Lewis, N. I.; Quilliam, M. A. *Nat. Toxins* **1999**, *7*, 197–206.

permettre l'identification de la substance à l'origine de la toxicité. L'inconvénient de cette nouvelle méthode réside dans le fait qu'elle ne permet pas de détecter une substance toxique encore inconnue. Or des toxines marines sont régulièrement découvertes et le test de la souris doit être maintenu comme dispositif de vigilance.

Les problèmes économiques et sanitaires liés à la présence de phycotoxines dans les fruits de mer ont amené la communauté scientifique à s'intéresser de plus près à l'identification, au mécanisme d'action et à la synthèse de ces toxines. Compte tenu de la faible biodisponibilité des spirolides, leur synthèse s'avère indispensable pour disposer de quantités suffisantes à leur étude pharmacologique et, à plus ou moins long terme, au développement d'un nouveau test de détection basé sur le mode d'action biologique de ce type de composés ou encore d'une application médicinale. Cependant, à ce jour, à notre connaissance, aucune synthèse totale de spirolides n'a encore été décrite.

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans le cadre d'un projet ANR de synthèse totale (Spirosyn No. 11-BS07-006-02) en collaboration avec l'équipe du Dr. Catherine Guillou à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN). Un premier partenariat avait conduit à la synthèse des fragments spiroimine et tétrahydrofurane de la gymnodimine et à leur évaluation biologique par l'équipe du Dr. Jordi Molgó, neurobiologiste spécialisé dans l'étude de l'action des neurotoxines. L'intérêt pour le 13-desméthyle spirolide C, membre le plus toxique de la famille des spirolides, se situe donc dans la continuité de ces travaux.

La stratégie de synthèse du 13-desméthyle spirolide C **1** envisagée ici implique une déconnexion de la molécule en deux fragments : un fragment nord de type spiroimine et un fragment sud de type bis-spirocétal. L'objet de cette thèse est la synthèse du fragment sud **2**. Ce synthon devra comporter un motif bromure vinylique et un aldéhyde afin de le relier au fragment spiroimine **3**, préparé à l'ICSN, *via* des couplages de type Suzuki d'une part et Nozaki-Hiyama-Kishi d'autre part pour former le macrocycle (Schéma 2).



Schéma 2 : Déconnexions envisagées pour la synthèse du 13-desméthyle spirolide C

Le fragment bis-spirocétal **2** sera obtenu par cyclisation en milieu acide d'une dicétone-1,4 **4** issue d'une réaction de sila-Stetter entre une énone **5** et un acylsilane **6** (Schéma 3).



Schéma 3 : Rétrosynthèse du fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C

Le premier chapitre présentera donc les généralités sur les spirolides ainsi que l'état de l'art sur la synthèse des motifs bis-spirocétals. Le deuxième chapitre portera sur la méthodologie spécialement mise en œuvre au laboratoire pour accéder à des dicétones-1,4 à partir de deux partenaires acycliques. Le troisième chapitre expliquera en détail les différentes approches explorées pour la préparation des partenaires **5** et **6** en vue de la synthèse de la dicétone-1,4 **4**. Enfin, le dernier chapitre sera consacré à la synthèse du fragment bis-spirocétal **2** du 13-desméthyle spirolide C ainsi qu'aux tentatives d'isomérisation de ce dernier.

Chapitre I

Etat de l'art : de l'isolement des spirolides à la synthèse du fragment bis-spirocétal du 13desméthyle spirolide C

1. Isolement et structure

Les spirolides A à D ont été isolés pour la première fois en 1995 par Wright *et al.* par chromatographie d'extraits de fruits de mer (coquilles *Placopecten magellanicus* et moules *Mytilus edulis*) collectés sur les côtes de la Nouvelle-Ecosse au Canada.² Les spirolides B et D avaient alors été isolés en quantités suffisantes pour permettre leur détermination structurale tandis que les structures des spirolides A et C n'ont été élucidées qu'en 2001.³ Le squelette des spirolides est constitué de deux motifs intégrés dans un macrocycle : la partie sud est un bis-spirocétal 6,5,5 et la partie nord est une imine spirocyclique 7,6 portant un buténolide (ou une lactone) (Schéma 4).



Schéma 4 : Structure des spirolides A-D

D'abord découverts dans les eaux froides de l'Atlantique Nord (Canada, Danemark, Norvège), les spirolides ont depuis été détectés dans divers fruits de mer sur les côtes de la France, de l'Espagne ou encore de l'Italie.⁴ De nouveaux spirolides sont ainsi régulièrement découverts. Notamment, les spirolides E et F sont des dérivés des spirolides A et B résultant de l'ouverture du motif spiroimine par hydrolyse de l'imine.⁵ Plus tard, en 2006, a été caractérisé le spirolide G qui porte un motif bis-

² Hu, T.; Curtis, J. M.; Oshima, Y.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Watson-Wright, W. M.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2159-2161.

³ Hu, T.; Burton, I. W.; Cembella, A. D.; Curtis, J. M.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 308-312.

⁴ Aasen, J.; MacKinnon, S. L.; LeBlanc, P.; Walter, J. A.; Hovgaard, P.; Aune, T.; Quilliam, M. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 509-515. González, A. V.; Rodríguez-Velascoa, M. L.; Ben-Gigireya, B.; Botana, L.M. *Toxicon* **2006**, *48*, 1068–1074. Ciminiello, P.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Tartaglione, L.; Cangini, M.; Pompei, M.; Guerrini, F.; Boni, L.; Pistocchi, R. *Toxicon* **2006**, *47*, 597–604. Amzil, Z.; Sibat, M.; Royer, F.; Masson, N.; Abadie, E. *Mar. Drugs* **2007**, *5*, 168-179. Alvarez, G.; Uribe, E.; Avalos, P.; Mariño, C.; Blanco, J. *Toxicon* **2010**, *55*, 638–641. Ciminiello, P.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Tartaglione, L.; Boschetti, L.; Rubini, S. *Toxicon* **2010**, *55*, 280–288. Rundberget, T.; Bunæs Aasen, J. A.; Selwood, A. I.; Miles, C. O. *Toxicon* **2011**, *58*, 700–711. Monica Cangini d, Silvia Pigozzi d, Roberto Poletti Silva, M.; Barreiro, A.; Rodriguez, P.; Otero, P.; Azevedo, J.; Alfonso, A.; Botana, L. M.; Vasconcelos, V. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1936-1960.

⁵ Hu, T.; Curtis, J. M.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7671-7674.

spirocétal 5,6,6,⁶ et, en 2009, ont été découverts les spirolides H et I qui possèdent un fragment spirocétal 5,6 au lieu d'un bis-spirocétal 6,5,5 (Schéma 5).⁷



Spirolides E ($\Delta^{2,3}$) et F



Spirolide G



Spirolides H ($\Delta^{2,3}$) et I

13-Desméthyle spirolide C 1

Schéma 5 : Structure des spirolides E-I et du 13-desméthyle spirolide C

A ce jour, quatorze spirolides différents ont ainsi été répertoriés.⁸ Parmi eux, le 13-desméthyle spirolide C **1** a fait l'objet d'études approfondies.

La détermination structurale du 13-desméthyle spirolide C s'est faite en plusieurs étapes,⁹ par recoupement des informations obtenues sur les structures de chaque spirolide. Tout d'abord, en 1995, les formules brutes des spirolides B et D ont été déterminées par HR-LSIMS (respectivement $C_{42}H_{63}NO_7$ et $C_{43}H_{65}NO_7$).² Puis des analyses IR, MS et RMN ¹³C pour ces deux composés ainsi que des analyses TOCSY, HMBC et COSY du spirolide D ont permis de mettre en évidence :

- la lactone et son point d'attache au cyclohexène,
- toutes les doubles liaisons ainsi que la stéréochimie *E* de la double liaison trisubstituée,
- l'imine et sa position en α d'un carbone spiranique reliant le cyclohexène à la cycloimine,
- l'enchainement 6,5,5 du bis-spirocétal ainsi que la présence de l'alcool quaternaire,
- le positionnement sur la cycloimine du méthyle surnuméraire du spirolide D.

⁶ MacKinnon, S. L.; Walter, J. A.; Quilliam, M. A.; Cembella, A. D.; LeBlanc, P.; Burton, I. W.; Hardstaff, W. R.; Lewis, N. I. J. Nat. Prod. **2006**, 69, 983–987.

⁷ Roach, J. S.; LeBlanc, P.; Lewis, N. I.; Munday, R.; Quilliam, M. A.; MacKinnon; S. L. J. Nat. Prod. **2009**, 72, 1237–1240.

⁸ Guéret, S. M.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1350–1366.

⁹ Falk, M.; Burton, I. W.; Hu, T. M.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8659–8665.

Puis, en 2001, les formules brutes des spirolides A et C ont été déterminées (respectivement $C_{42}H_{61}NO_7$ et $C_{43}H_{63}NO_7$).⁹ Les mêmes techniques d'analyses que précédemment ont permis d'attribuer l'absence de deux protons sur le spirolide A par rapport au spirolide B à la présence d'une double liaison dans la lactone. Le même résultat a été obtenu pour le spirolide C et cette nouvelle double liaison commune aux spirolides A et C a pu être positionnée précisément ainsi que le méthyle porté par la cycloimine, commun aux spirolides C et D. L'absence de méthyle en position 13 sur le 13-desméthyle spirolide C a été déterminée par analyses TOCSY et NOESY.

Enfin, les stéréochimies relatives des spirolides B et D et du 13-desméthyle spirolide C ont été obtenues par compilation de données RMN et de modélisations.9 La même technique appliquée à un autre membre de la famille des spirolides, le 13,19-didesméthyle spirolide C¹⁰ a permis de finir d'élucider la structure du 13-desméthyle spirolide C et même de montrer que le tétrahydropyrane (THP) du bis-spirocétal adopte une conformation chaise et que le cyclohexène de la spiroimine adopte une conformation pseudo-chaise.

2. Activité biologique

2.1. Toxicité

Les phycotoxines sont des toxines produites par des algues unicellulaires qui possèdent des structures variées et donc des modes d'action différents. Ces toxines peuvent alors être classées dans différentes familles selon les symptômes qu'elles déclenchent :

- les toxines diarrhéiques (DSP, Diarrheic Shellfish Poisoning) : diarrhées, vomissements
- les toxines paralytiques (*PSP, Paralytic Shellfish Poisoning*) : engourdissements, vertiges, picotements, fièvre, ataxie voire troubles respiratoires sévères
- les toxines amnésiantes (*ASP, Amnesic Shellfish Poisoning*) : céphalées, troubles de la vue et de l'équilibre, vomissements voire perte permanente de la mémoire à court terme
- les neurotoxines (NSP, Neurotoxic Shellfish Poisoning) : troubles nerveux et cardiaques

Parmi les toxines à imine cyclique, seule la toxicité des spirolides et des gymnodimines a été intensément étudiée. Ce sont des neurotoxines dites à action rapide car après injection intra péritonéale de ces toxines, rats et souris présentent une série de symptômes neurologiques (crampes, tremblements, troubles respiratoires) suivie d'une mort rapide (entre 3 et 20 minutes). Dans le cas du 13-desméthyle spirolide C, la DL_{50} est de 5 à 8 µg/kg en injection intra péritonéale.¹¹ Toutefois, les symptômes engendrés par l'injection de doses sublétales sont réversibles. Sa toxicité par voie orale est moindre avec une DL_{50} de 150 µg/kg.¹¹ Les symptômes observés sont donc bien ceux d'une neurotoxine, mais l'enchaînement des symptômes est spécifique aux toxines contenant un motif spiroimine. Cette famille a donc fait l'objet de nombreuses études portant sur leur mode d'action sur le système nerveux.

¹⁰ Ciminiello, P.; Catalanotti, B.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Grauso, L.; Leo, A.; Tartaglione, L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3674–3681.

¹¹ Munday, R. Toxicology of Cyclic Imines: Gymnodimine, Spirolides, Pinnatoxins, Pteriatoxins, Prorocentrolide, Spiroprorocentrimine and Symbioimines in Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection; Botana, L. M., 2nd ed., CRC Press, Boca Raton, 2008, pp 581-594

Une première étude pharmacologique des spirolides a été menée par Richard *et al.*¹² Afin d'identifier les récepteurs visés par les spirolides, différentes drogues connues ont été administrées préalablement à l'injection de doses létales de spirolides. L'effet de chaque médicament sur le temps de vie de la souris a alors permis de remonter aux récepteurs impliqués. Parmi les molécules testées, la méthacholine, un agoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, augmente le temps de vie tandis que l'atropine, un antagoniste de ces mêmes récepteurs, conduit à une mort plus rapide (Figure 1). Les spirolides auraient donc la même action que l'atropine c'est-à-dire une activité anticholinergique par fixation aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (mAChRs). Les mAChRs, couplés à la protéine G, peuvent induire une excitation ou une inhibition neuronale, notamment par variation du taux de calcium dans le cytosol. Une étude sur un modèle humain de mAChR¹³ a permis de démontrer une inhibition de la réponse des cellules à l'acétylcholine après exposition au 13-desméthyle spirolide C.



Figure 1 : Effet de différentes drogues sur le temps de vie de souris ayant subi des injections de doses létales de spirolides (antagonistes de l'acétylcholine à gauche et agonistes à droite)

Par la suite, une étude histologique¹⁴ et une analyse des marqueurs de lésion neuronale après injection de 13-desméthyle spirolide C ont mis en évidence la sélectivité du spirolide pour le système nerveux central (dommages neuronaux uniquement dans le tronc cérébral et la région de l'hippocampe).

Plus récemment, il a été montré que les spirolides et les gymnodimines n'ont pas seulement une action antagoniste sur les mAChRs mais aussi sur les récepteurs nicotiniques musculaires et neuronaux de l'acétylcholine (nAChRs, récepteurs pentamériques formant un canal cationique dont l'ouverture est régie par la coordination avec l'acétylcholine). Cette conclusion, d'abord obtenue

¹² Richard, D.; Arsenault, E.; Cembella, A.; Quilliam, M. *Harmful Algal Blooms* **2000**, 383-386.

¹³ Wandscheer, C. B.; Vilariño, N.; Espiña, B.; Louzao, M. C.; Botana, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 1753–1761.

¹⁴ Gill, S.; Murphy, M.; Clausen, J.; Richard, D.; Quilliam, M.; MacKinnon, S.; LaBlanc, P.; Mueller, R.; Pulido, O. *NeuroToxicology* **2003**, *24*, 593–604.

pour la gymnodimine A,¹⁵ a ensuite été étendue au 13-desméthyle spirolide C.¹⁶ Toutefois, si l'effet de la gymnodimine A est réversible après lavage, celui du 13-desméthyle spirolide C ne l'est pas.

Motif commun à toute cette famille de neurotoxines, le motif spiroimine en serait le pharmacophore. Cette hypothèse, corroborée par l'absence de toxicité des spirolides E et F dont le motif spiroimine est hydrolysé,⁵ a été confirmée par la recristallisation du 13-desméthyle spirolide C et de la gymnodimine A dans un substitut soluble aux nAChRs (*Acétylcholine Binding Protein* AChBP) (Figure 2).¹⁶ La configuration du macrocycle et l'agencement du bis-spirocétal et du buténolide permettent au 13-desméthyle spirolide C de se placer au centre de la poche usuellement dédiée à l'acétylcholine. L'imine du fragment spiroimine est alors à bonne distance pour se lier à la surface par liaisons hydrogène (Figure 3). L'irréversibilité de la fixation du spirolide C s'explique par cette interaction, exacerbée par une plus grande affinité du fragment bis-spirocétal que du tétrahydrofurane de la gymnodimine pour la surface de la protéine.



Figure 2 : 13-Desméthyle spirolide C complexé avec les AChBP (pentamère à gauche, sous-unité au centre et 13desméthyle spirolide C à droite)



Figure 3 : Vue rapprochée du 13-desméthyle spirolide C complexé avec les AChBP

¹⁵ Kharrat, R.; Servent, D.; Girard, E.; Ouanounou, G.; Amar, M.; Marrouchi, R.; Benoit, E.; Molgó, J. J. Neurochem. 2008, 107, 952–963.

¹⁶ Bourne, Y.; Radic, Z.; Aráoz, R.; Talley, T. T.; Benoit, E.; Servent, D.; Taylor, P.; Molgó, J.; Marchot, P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 6076–6081.

Plus récemment, il a été montré sur un modèle d'intestin humain que le 13-desméthyle spirolide C pouvait traverser la barrière trans-epithéliale.¹⁷ Ce résultat met en évidence le risque potentiel d'intoxication aux spirolides par ingestion chez l'Homme et confirme la nécessité d'approfondir les recherches sur leur toxicité. Une fois leur mode d'action moléculaire totalement élucidé, une méthode de détection efficace de toutes les toxines analogues pourra être mise au point.

2.2. Propriétés neuroprotectrices

Dernièrement, l'action du 13-desméthyle spirolide C sur les récepteurs cholinergiques du système nerveux central, impliqués dans les phénomènes neurodégénératifs, a conduit le groupe de Botana à s'intéresser à son effet sur les marqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer.¹⁸ Au niveau neuropathologique, la maladie d'Alzheimer est notamment caractérisée par des plaques amyloïdes, des lésions extracellulaires composées de peptide β -amyloïde, et par des dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires, dues à une hyperphosphorylation de la protéine *Tau* (Figure 4).





Figure 4 : Marqueurs de la maladie d'Alzheimer - Accumulation de plaques amyloïdes dans le milieu extracellulaire (à gauche) et hyperphosphorylation de la protéine *Tau* conduisant à des dégénérescences des neurofibrilles (à droite)

L'équipe de Botana a donc réalisé des tests *in vitro* sur des neurones de souris triplement transgéniques, un modèle qui présente des profils de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires différents selon l'âge et la région cérébrale, modélisant ainsi bien la maladie d'Alzheimer humaine. Ces tests ont montré une diminution des pathologies amyloïde et *Tau*. En effet, l'incubation de neurones avec le 13-desméthyle spirolide C (50 nM) permet de réduire la phosphorylation de la protéine *Tau* ainsi que la concentration en β -amyloïde. Le 13-desméthyle

¹⁷ Espiña, B.; Otero, P.; Louzao, M. C.; Alfonso, A.; Botana, L. M. *Toxicology* **2011**, *287*, 69–75.

¹⁸ Alonso, E.; Vale, C.; Vieytes, M. R.; Laferla, F. M.; Giménez-Llort, L.; Botana, L. M. Neurochemistry International 2011, 59, 1056-1065.

spirolide C joue également le rôle de neuroprotecteur face à la toxicité du glutamate, le neurotransmetteur excitateur principal du système nerveux central. Si le taux de glutamate est mal régulé, cela entraîne la nécrose ou l'apoptose neuronale, cause de nombreux troubles neurodégénératifs. Comme la sensibilité du neurone à la toxicité du glutamate est directement reliée à la concentration en amyloïde, le 13-desméthyle spirolide C peut jouer un rôle protecteur contre l'apoptose (déclenchée à long terme par une exposition chronique à de faibles doses de glutamate). Toutefois, il devient inopérant pour la nécrose (survenant lors d'une exposition aigue au glutamate). Des tests in vivo ont ensuite été conduits sur un modèle murin de la maladie d'Alzheimer.¹⁹ Ils montrent que le 13-desméthyle spirolide C a la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique. En effet, après injection intra-péritonéale, le 13-desméthyle spirolide C est rapidement détecté dans le cerveau (2 minutes) et ce jusqu'à 24 heures après l'injection. Toutefois il ne s'accumule ni dans les muscles, ni dans les graisses. Le reste de l'étude montre qu'une faible injection de 13-desméthyle spirolide C (11,9 μ g/kg) induit des effets positifs sur les marqueurs de la maladie d'Alzheimer. Le groupe de Botana a observé une augmentation du taux de N-acétyle aspartate suite à l'injection intra-péritonéale de 13-desméthyle spirolide C. Une diminution de ce marqueur de la densité neuronale est caractéristique de la maladie d'Alzheimer (divers traitements ont justement pour effet de rétablir un taux de N-acétyle aspartate viable). Cet effet sur le N-acétyle aspartate a été corroboré par l'observation d'une diminution de l'accumulation de β-amyloïde dans les cellules de l'hippocampe. En outre, le 13-desméthyle spirolide C s'est aussi avéré augmenter le taux de synaptophysine, un autre marqueur de la densité neuronale.

Ces résultats encourageants attestent l'effet neuroprotecteur du 13-desméthyle spirolide C et son action bienfaitrice sur les marqueurs de la maladie d'Alzheimer. Ces propriétés, liées à la moindre toxicité du 13-desméthyle spirolide C par voie orale, pourraient permettre de mettre au point de nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer. Une telle perspective bien qu'enthousiasmante nécessite toutefois des évaluations biologiques plus approfondies.

3. Synthèses de bis-spirocétals : état de l'art

3.1. Généralités

Les bis-spirocétals sont des molécules dispiro composées de trois éthers cycliques de tailles variables et reliés par des carbones spiraniques.²⁰ L'orientation relative des cycles donne lieu à une dénomination spécifique : on parle de configuration *cisoïde* lorsque les oxygènes des cycles externes sont orientés dans la même direction et de configuration *transoïde* lorsqu'ils pointent dans des directions opposées (Schéma 6).

¹⁹ Alonso, E.; Otero, P.; Vale, C.; Alfonso, A.; Antelo, A.; Giménez-Llort, L.; Chabaud, L.; Guillou, C.; Botana, L. M. Curr. Alzheimer Res. 2013, 10, 279-289.

²⁰ Selon IUPAC "Extension and Revision of the Nomenclature for Spiro Compounds", IUPAC Recommendations 1999.



Schéma 6 : Configurations cisoïde et transoïde d'un exemple de bis-spirocétal 6,6,6

Du fait de la présence de deux cétals, les bis-spirocétals sont particulièrement sensibles à la présence d'acide et ainsi susceptibles de s'ouvrir et de se refermer par un processus équilibré en milieu acide, favorisant l'isomère thermodynamiquement le plus stable. Le contrôle de la stéréochimie des bis-spirocétals constitue donc un défi synthétique majeur. C'est pourquoi la connaissance des facteurs ayant une influence sur la configuration de la molécule est absolument nécessaire à l'étude synthétique du fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C.

Effet anomère

Les effets anomères jouent un rôle crucial dès lors que le bis-spirocétal contient un THP (Schéma 7). Ils favorisent la position axiale du substituant électroattracteur en position anomérique. Ces effets sont rationnalisés par le recouvrement possible entre un doublet non-liant de l'oxygène endocyclique et l'orbitale σ^* anti-liante de la liaison C-O lorsque cette liaison est en position axiale.



Schéma 7 : Effets anomères au niveau de la jonction spiranique sur un exemple de bis-spirocétal 6,5,6 cisoïde

Répulsion dipolaire

La répulsion dipôle-dipôle entre les liaisons C-O est responsable d'une plus grande stabilité des bisspirocétals *transoïdes* par rapport à leurs analogues *cisoïdes* (Schéma 8). En effet, la configuration *transoïde* dans laquelle les oxygènes sont orientés dans des directions opposées, minimise la répulsion.



Schéma 8 : Répulsion dipolaire sur un exemple de bis-spirocétal 6,5,6

Autres effets

Dans le cas de squelettes fonctionnalisés, les effets stériques et les liaisons hydrogène interviennent. Notamment, des liaisons hydrogène entre les substituants portés par le bis-spirocétal et les oxygènes spirocycliques et/ou le solvant peuvent avoir une influence sur la stéréochimie finale.

En 1996, Mc Garvey *et al.* ont réalisé une étude intéressante sur un simple bis-spirocétal 6,6,6.²¹ Ces travaux montrent que la cyclisation en milieu acide d'un dicétodiol ou analogue fournit majoritairement l'isomère *transoïde* avec des ratios *cis:trans* allant de 40:60 à 30:70 selon le produit de départ utilisé (Schéma 9). Le bis-spirocétal *transoïde* est donc thermodynamiquement le plus stable. Même si le bis-spirocétal *cisoïde* peut bénéficier de 4 effets anomères, la répulsion dipolaire est suffisamment déstabilisante pour favoriser le bis-spirocétal *transoïde* ne pouvant bénéficier que de 3 effets anomères. Suite à ces premiers essais, des isomérisations en milieu acide en présence de pyridinium 4-toluène sulfonate (PPTS) dans différents solvants (hexane, THF, DCM, DMSO) ont été réalisées. Bien que le ratio ne soit jamais inversé, de légers effets de solvants ont été observés. En effet, dans le solvant le moins polaire (hexane), l'isomère *transoïde* est plus favorisé que dans le solvant le plus polaire (DMSO). D'après les auteurs, ces résultats suggèrent une différence de stabilité de l'ordre de 0,3-0,7 kcal.mol⁻¹ entre les deux isomères.



Schéma 9 : Synthèse d'un bis-spirocétal 6,6,6 par McGarvey et al.²¹

²¹ McGarvey, G. J.; Stepanian, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5461–5464. McGarvey, G. J.; Stepanian, M. W.; Bressette, A. R.; Ellena, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5465–5468.

Ces dernières années, la synthèse de motifs bis-spirocétals, présents dans plusieurs produits naturels, a fait l'objet d'un intérêt grandissant et de nombreuses publications.²² Dans le cadre de la synthèse de ces produits naturels, la spirocétalisation en milieu acide est la méthode de choix (paragraphe 3.2). En effet, si l'on considère que l'isomère naturel est l'isomère thermodynamiquement le plus stable, elle permet d'obtenir aisément un motif aussi complexe qu'un bis-spirocétal. Cependant, d'autres méthodes originales ont été développées telles que la cyclisation radicalaire oxydante décrite par Brimble *et al.* et appliquée aux spirolides (paragraphe 3.3) ou la cyclisation tandem de furanes initiée par l'oxygène singulet publiée par Vassilikogiannakis *et al.* (paragraphe 3.4).

3.2. Synthèse de bis-spirocétals par cétalisation en milieu acide : mise en évidence des paramètres affectant la configuration

Les motifs bis-spirocétals sont présents dans plusieurs composés naturels sous forme de différents squelettes :

- 6,6,5 : salinomycine et narasine, deux antibiotiques de structures analogues, et spirastrellolides, des toxines marines,
- 6,5,6 : pinnatoxines et pteriatoxines, deux phycotoxines à imine cyclique et azaspiracides, des toxines marines,
- 6,5,5 : spirolides.

Toutes ces molécules ont fait l'objet de synthèses basées sur une bis-spirocétalisation en milieu acide.

Azaspiracide(6,5,6)

La synthèse des azaspiracides (Schéma 10) a fait l'objet de très nombreuses publications depuis 2001²³ aboutissant notamment à la révision de leurs structures par Nicolaou *et al.* en 2004.^{23a} Depuis, plusieurs synthèses totales et synthèses du fragment bis-spirocétal ont été décrites. Une

²² Brimble, M. A.; Farès, F. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7661-7706.

^{a) Nicolaou, K. C.; Qian, W.; Bernal, F.; Uesaka, N.; Pihko, P. M.; Hinrichs, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 4068-4071.} Nicolaou, K. C.; Vyskocil, S.; Koftis, T. V.; Yamada, Y. M. A.; Ling, T.; Chen, D. Y.-K.; Tang, W.; Petrovic, G.; Frederick, M. O.; Li, Y.; Satake, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4312 –4318. Nicolaou, K. C.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Petrovic, G.; Ling, T.; Yamada, Y. M. A.; Tang, W.; Frederick, M. O. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4318 –4324. Nicolaou, K. C.; Pihko, P. M.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Qian, W.; Uesaka, N.; Diedrichs, N.; Hinrichs, J.; Koftis, T. V.; Loizidou, E.; Petrovic, G.; Rodriquez, M.; Sarlah, D.; Zou, N. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2244-2257.

b) Carter, R. G.; Graves, D. E.; Gronemeyer, M. A.; Tschumper, G. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2177-2179. Carter, R. G.; Graves, D. E.; Gronemeyer, M. A.; Tschumper, G. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2181-2184. Carter, R. G.; Bourland, T. C.; Zhou, X.-T.; Gronemeyer, M. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8963-8974. Zhou, X.-T.; Carter, R. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1787-1790. Zhou, X.-T.; Carter, R. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1787-1790.

c) Dounay, A. B.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 975-978. Geisler, L. K.; Nguyen, S.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4159-4162. Li, Y.; Zhou, F.; Forsyth, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 279-282. Zhang, Z.; Ding, Y.; Xu, J.; Chen, Y.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2338–2341.

d) Li, X.; Li, J.; Mootoo, D. R. Org. Lett. 2007, 9, 4303-4306.

e) Evans, D. A.; Kværnø, L.; Mulder, J. A.; Raymer, B.; Dunn, T. B.; Beauchemin, A.; Olhava, E. J.; Juhl, M.; Kagechika, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4693 –4697. Evans, D. A.; Kværnø, L.; Dunn, T. B.; Beauchemin, A.; Raymer, B.; Mulder, J. A.; Olhava, E. J.; Juhl, M.; Kagechika, K.; Favor, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16295-16309.

fois qu'il a été déterminé que les azaspiracides portaient un bis-spirocétal 6,5,6 *transoïde* doublement anomérique, l'étape de cétalisation s'est avérée plus facile, l'isomère naturel étant largement favorisé thermodynamiquement.



Schéma 11 : Synthèse du fragment bis-spirocétal du (-)-azaspiracide-1 par Nicolaou et al. en 2004^{23a}

La synthèse proposée par Nicolaou *et al.*^{23a} confirme l'hypothèse selon laquelle le stéréoisomère naturel est thermodynamiquement favorable (Schéma 11). Après une cascade déprotection/spirocyclisation en présence de TMSOTf d'une dicétone-1,4 masquée 8, le produit attendu **9-***trans* est obtenu sous forme d'un unique isomère avec un excellent rendement de 89 % (structure confirmée par NOESY). La double liaison attendue sur le premier cycle est formée par la méthode de Mukaiyama sur la cétone **10-***trans* générée à partir du dithiane. Cette cétone est alors éliminée par une séquence réduction/carbonatation/réduction au palladium pour obtenir le squelette bis-spirocétal **13-***trans* de l'azaspiracide-1.

Dans une approche au fragment bis-spirocétal de l'azaspiracide-1, Mootoo *et al.* proposent une iodoéthérification du substrat **14** afin de former un iodo-THP **15** (Schéma 12).^{23d} La formation d'un oxocarbénium intermédiaire est alors obtenue par addition de triflate d'argent et la dernière cyclisation est effectuée en présence de PPTS pour fournir exclusivement le bis-spirocétal **16-***trans* souhaité.



Schéma 12 : Synthèse du fragment bis-spirocétal du (-)-azaspiracide-1 par Mootoo et al.23d

Dans une autre approche au fragment bis-spirocétal de l'azaspiracide, Forsyth *et al.* utilisent une double addition hétéro-Michael intramoléculaire^{23c} (Schéma 13) pour obtenir uniquement le stéréoisomère **19-***trans* avec un rendement de 55 % sur 2 étapes.



Schéma 13 : Synthèse du fragment bis-spirocétal du (-)-azaspiracide-1 par Forsyth et al. en 2004²³c

Le groupe de Forsyth propose également une bis-spirocétalisation innovante catalysée à l'or permettant de s'affranchir de la présence d'une cétone (Schéma 14).^{23c} L'addition 6-*exo* de l'alcool **20** sur l'alcyne *via* une catalyse à l'or (I) permet de former l'éther d'énol **22**. La présence de PPTS est ensuite responsable de la spirocétalisation conduisant au bis-spirocétal **25-***trans* désiré, thermodynamiquement le plus stable.



Schéma 14 : Synthèse du fragment bis-spirocétal du (-)-azaspiracide-1 par Forsyth et al. en 2007^{23c}

Enfin, trois cyclisations identiques ont été respectivement proposées par les groupes de Carter en 2006,^{23b} Evans en 2007^{23e} (pour la synthèse totale de l'énantiomère non naturel de l'azaspiracide) et Forsyth en 2013.^{23c} Ils exploitent tous une cyclisation sur un cétal. Dans la synthèse d'Evans (Schéma 15), une déprotection sélective du groupement TES du céto-cétal **26** puis une spirocétalisation en présence de PPTS dans un solvant non alcoolique (afin d'éviter tout piégeage de l'espèce intermédiaire menant à la formation de bis-cétals indésirables) conduisent au bis-spirocétal désiré **28** (stéréochimie confirmée par analyse NOESY), avec un excellent rendement de 83 % sur deux étapes.



Schéma 15 : Synthèse du fragment bis-spirocétal du (+)-azaspiracide-1 par Evans et al.^{23e}

Dans le cas de l'azaspiracide, le bis-spirocétal bénéficie de nombreuses stabilisations qui rendent l'isomère naturel thermodynamiquement favorable. Toutefois, ce n'est plus le cas pour les molécules qui sont décrites ci-après.

Salinomycine et narasine (6,6,5)



Schéma 16 : Structures de la salinomycine et de la narasine



Schéma 17 : Synthèse du fragment bis-spirocétal de la salinomycine et de la narasine par Kishi et al.²⁴

Dès 1981, le groupe de Kishi²⁴ propose une synthèse de la salinomycine **29a** et de la narasine **29b** (Schéma 17), deux antibiotiques portant un motif bis-spirocétal 6,6,5 *cisoïde* stabilisé par 3 effets anomères. Cette synthèse fait apparaitre un équivalent de dicétone-1,5, ici un squelette linéaire portant un cétal et un dithiane **30**. Une première cétalisation, après clivage du dithiane, puis une seconde cétalisation, après réduction de l'alcyne en alcène *Z*, conduisent au bis-spirocétal **32-***trans* de stéréochimie *transoïde* stabilisé par 3 effets anomères. Toutefois, après fonctionnalisation de ce motif et déprotection de l'alcool secondaire porté par le bis-spirocétal, il est possible d'obtenir un déplacement de l'équilibre en faveur du bis-spirocétal naturel **29a/b-cis** (r.d. = 88:12). Cette

²⁴ Kishi, Y.; Hatekeyama, S.; Lewis, M. D. Total synthesis of Narasin and Salinomycin in Frontiers of Chemistry, Laidler, K. J. Ed., Oxford, **1982**, 287.

inversion de configuration est attribuée à des stabilisations par liaisons hydrogènes avec l'alcool maintenant déprotégé. En effet, si cette position est acétylée et si le produit est à nouveau placé en conditions acides, c'est le bis-spirocétal *transoïde* qui est obtenu exclusivement.

Spirastrellolide (6,6,5)

Le fragment bis-spirocétal du spirastrellolide a reçu l'attention de différents groupes et plusieurs synthèses totales ont été publiées.²⁵ Ce bis-spirocétal 5,6,6 possède une configuration *cisoïde* mais favorisée par la position équatoriale de tous ses substituants et par deux effets anomères (Schéma 18).



Schéma 18 : Structure du spirastrellolide A

Les synthèses totales proposées par les groupes de Paterson^{25a} et Fürstner^{25b} représentent les travaux les plus significatifs sur les spirastrellolides. Toutefois, Forsyth *et al.*^{25d} rapportent également une approche au fragment bis-spirocétal du spirastrellolide A basée sur la même double addition hétéro-Michael intramoléculaire que celle qu'ils avaient employée pour l'azaspiracide, sans toutefois pouvoir intégrer le chlore présent sur ce squelette-ci. Par ailleurs, des résultats intéressants ont aussi été rapportés par Smith *et al.*^{25e} concernant une spirocyclisation, catalysée aux métaux de transition, assez proche de la voie catalysée à l'or proposée par Forsyth pour l'azaspiracide.

La synthèse du fragment bis-spirocétal du spirastrellolide A proposée par Paterson *et al.* en 2006 et intégrée à une synthèse totale en 2008 repose sur une séquence hydroxylation/cétalisation

²⁵ a) Paterson, I.; Anderson, E. A.; Dalby, S. M.; Loiseleur, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4121-4124. Paterson, I.; Anderson, E. A.; Dalby, S. M.; Ho Lim, J.; Maltas, P.; Moessner, C. *Chem. Commun.* **2006**, 4186-4188. Paterson, I.; Anderson, E. A.; Dalby, S. M.; Ho Lim, J.; Genovino, J.; Maltas, P.; Moessner, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3016-3020. Paterson, I.; Anderson, E. A.; Dalby, S. M.; Ho Lim, J.; Maltas, P.; Loiseleur, O.; Genovino, J.; Moessner, C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5873-5886.

b) Fürstner, A.; Fenster, M. D. B.; Fasching, B.; Godbout, C.; Radkowski, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5510–5515. O'Neil, G. W.; Ceccon, J.; Benson, S.; Collin, M.-P.; Fasching, B.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9940–9945. Benson, S.; Collin, M.-P.; O'Neil, G. W.; Ceccon, J.; Fasching, B.; Fenster, M. D. B.; Godbout, C.; Radkowski, K.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9946–9950.

c) Li-Yang Chen, J.; Brimble, M. A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3967-3969. Li-Yang Chen, J.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9417–9428.

d) Wang, C.; Forsyth, C. J. Org. Lett. 2006, 8, 2997-3000.

e) Wang, X.; Paxton, T. J.; Li, N.; Smith III, A. B. Org. Lett. 2012, 14, 3998–4001.

(Schéma 19).^{25a} Une double hydroxylation de Sharpless est effectuée sur le diène **35** conduisant à un mélange de bis-hémicétals **36**. Le traitement de **36** dans un mélange DCM:MeOH en présence de PPTS permet d'obtenir le bis-spirocétal **38-***cis* de stéréochimie désirée, isolé après silylation (43 %, structure confirmée par NOESY) ainsi que d'autres isomères qui peuvent être recyclés dans les mêmes conditions réactionnelles (65 % de **38-***cis* après recyclage).



Schéma 19 : Synthèse du fragment bis-spirocétal de l'ester méthylique du spirastrellolide A par Paterson *et al.* en 2006^{25a}

La synthèse du spirastrellolide F proposée par Fürstner *et al.* en 2006^{25b} (Schéma 20) met en jeu le clivage d'une isoxazoline **41** suivi d'un clivage sélectif des groupements TES afin de révéler la cétone masquée. En présence d'une quantité catalytique de PPTS, le bis-spirocétal désiré **43-***cis* est obtenu majoritairement avec deux autres isomères (r.d. = 60:25:15).



Schéma 20 : Synthèse du fragment bis-spirocétal de l'ester méthylique du spirastrellolide F methyl ester par Fürstner *et al.* en 2006^{25b}

Pinnatoxine (6,5,6)

La structure des pinnatoxines (Schéma 21) est globalement proche de celle des spirolides. En effet, les deux familles de composés partagent une configuration *cisoïde* défavorable en raison des répulsions dipolaires. Pinnatoxines et spirolides ont également en commun un centre quaternaire en α d'un carbone spiranique. Par conséquent, les travaux sur la synthèse des pinnatoxines²⁶ sont particulièrement intéressants dans le cadre de l'étude qui fait l'objet de ce manuscrit.

c) Noda, T.; Ishiwata, A.; Uemura, S.; Sakamoto, S.; Hirama; M. *Synlett* **1998**, 298–300. Sakamoto, S.; Sakazaki, H.; Hagiwara, K.; Kamada, K.; Ishii, K.; Noda, T.; Inoue, M.; Hirama, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6505-6510.

²⁶ a) Sugimoto, T.; Ishihara, J.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7379-7382. Sugimoto, T.; Ishihara, J.; Murai, A. *Synlett* **1998**, 603–606. Sugimoto, T.; Ishihara, J.; Murai, A. *Synlett*, **1999**, 541–544. Ishihara, J.; Tojo, S.; Kamikawa, A.; Murai, A. *Chem. Commun.* **2001**, 1392–1393.

b) McCauley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. A.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 7647-7648. Matsuura, F.; Hao, J.; Reents, R.; Kishi, Y. Org. Lett. **2006**, 8, 3327.

d) Nakamura, S.; Inagaki, J.; Sugimoto, T.; Kudo, M.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4075–4078. Nakamura, S.; Inagaki, J.; Kudo, M.; Sugimoto, T.; Obara, K.; Nakajima, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10353–10374. Nakamura, S.; Inagaki, J.; Sugimoto, T.; Ura, Y.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10375–10386. Nakamura, S.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7091–7094.

e) Beaumont, S.; Ilardi, E. A.; Tappin, N. D. C.; Zakarian, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5743–5765. Araoz, R.; Servent, D.; Molgo, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499–10511.



Schéma 21 : Structure de la (+)-pinnatoxine A

La première synthèse proposée est celle de l'énantiomère non naturel (-)-**44** de la pinnatoxine A par le groupe de Kishi en 1998 (Schéma 22).^{26b} La bis-spirocétalisation en présence d'acide camphorsulfonique (CSA) d'une simple dicétone-1,4 **45** permet d'obtenir, dans un premier temps, un mélange 40:60 des bis-spirocétals *cisoïde* **46-***cis* et *transoïde* **46-***trans* (structures déterminées par DRX des dérivés *p*-nitrobenzoylés). Les auteurs ont constaté que, tandis que **46-***cis* s'isomérise vers **46-***trans* en présence de MgBr₂, l'isomère *transoïde* peut être converti en isomère *cisoïde* par silylation de l'alcool tertiaire. Le produit silylé **47-***cis* ainsi obtenu est stable.



Schéma 22 : Synthèse du fragment bis-spirocétal de la (-)-pinnatoxine A par Kishi et al. en 1998^{26b}

La même stratégie a été employée par Murai *et al.*^{26a} Cette fois, c'est une tricétone **48** qui subit une spirocétalisation en milieu acide (Schéma 23). L'isomère **49-***cis* obtenu majoritairement (76 %) possède la bonne stéréochimie *cisoïde* et les autres isomères peuvent être épimérisés dans les
mêmes conditions pour obtenir un rendement global de 86 %. Cette préférence pour la stéréochimie *cisoïde* en opposition au résultat obtenu par Kishi suggère que le carbonyle adjacent au carbone spiranique renforce l'effet anomère. Par la suite, une méthylation orientée par l'encombrement stérique du substrat permet d'incorporer le centre quaternaire souhaité. Les auteurs mentionnent alors une instabilité du produit **50**-*cis* dans le CDCl₃, mettant en évidence une équilibration du produit *cisoïde* vers le produit *transoïde* en présence de traces de HCl, cohérente avec les observations de Kishi.



Schéma 23 : Synthèse du fragment bis-spirocétal de la (+)-pinnatoxine A par Murai et al. en 1997^{26a}

Dans son approche, Hirama met en avant l'influence du solvant sur la spirocétalisation.^{26c} En effet, l'acétonide **51** est d'abord clivé dans le méthanol puis la réaction est poursuivie dans le toluène afin d'éviter la formation d'isomères indésirables. La grande sélectivité de cette réaction est attribuée à de possibles liaisons hydrogène intramoléculaires entre les alcools du produit formé qui seraient empêchées en présence d'un solvant polaire (Schéma 24).



Schéma 24 : Synthèse du fragment bis-spirocétal de la (+)-pinnatoxine A par Hirama et al. en 2004²⁶c

Ces résultats permettent de constater que les deux effets anomères stabilisants présents sur l'isomère de configuration *cisoïde* souhaitée ne suffisent pas à annuler la répulsion dipolaire inhérente à cette configuration. En effet, le produit *cisoïde* n'est obtenu majoritairement qu'en faisant intervenir des facteurs stéréoélectroniques ou des liaisons hydrogène.

Une étude plus approfondie de l'équilibre entre les différents stéréoisomères a été réalisée par Zakarian^{26e} qui, comme Kishi, propose une synthèse du fragment bis-spirocétal de la pinnatoxine A reposant sur la spirocétalisation d'une dicétone-1,4 **53** (Schéma 25). Dans un premier temps, la déprotection est effectuée en présence de CSA dans le méthanol puis le solvant est rapidement changé pour un solvant apolaire.



Schéma 25 : Synthèse du fragment bis-spirocétal de la (+)-pinnatoxine A par Zakarian et al. en 2008^{26e}

Comme l'avait mentionné Hirama, la spirocétalisation en solvant peu polaire renforce les liaisons hydrogène intramoléculaires faisant ainsi basculer l'équilibre vers le produit désiré **55**-*cis* (Tableau 1).

Entrée	Solvant	55- <i>cis</i>	55-trans
1	MeOH	49 %	22 %
2	DCM	62 %	23 %
3	toluène	63 %	13 %
4	cyclohexane	78 %	8 %
4	cyclohexane	78 %	8 %

Tableau 1 : Influence du solvant sur la stéréosélectivité de la spirocétalisation

Il est aussi intéressant de noter l'effet de la substitution au niveau du centre quaternaire sur l'issue de la réaction (Tableau 2). L'isomère **55-***trans* est potentiellement stabilisé par des liaisons hydrogène entre l'alcool tertiaire et l'oxygène du THP opposé tandis que l'isomère **55-***cis* est stabilisé par des liaisons hydrogène entre l'alcool terminal et l'ester. Lorsque tous les alcools sont protégés (entrée 4), seuls les effets anomères et la répulsion dipolaire ont une influence sur la stéréochimie est le ratio est de 89:11, soit largement en faveur du stéréoisomère *cisoïde* souhaité. Et, lorsque l'alcool tertiaire est protégé et l'alcool terminal libre, le ratio est augmenté atteignant 93:7 (entrée 3).

Tableau 2 : Influence de la substitution du centre quaternaire sur le ratio cisoïde : transoide



Enfin, une approche originale, proposée par Hashimoto,^{26d} fait intervenir la formation d'un hémicétal **57** suivie d'une réaction de Michael intramoléculaire (Schéma 26). 4 isomères sur les 8

possibles sont obtenus, le majoritaire étant celui désiré (**58**-*cis* : *epi*-**58**-*cis* : *epi*-**58**-*trans* : **59** = 77:5:10:8).



Schéma 26 : Synthèse du fragment bis-spirocétal de la (+)-pinnatoxine A par Hashimoto et al. en 2008^{26d}

Spirolides (6,5,5)

Les spirolides, objets de notre étude, possèdent un bis-spirocétal 6,5,5 *cisoïde*. Par conséquent, l'influence des effets anomères sur ce squelette est moins déterminante et le résultat de la spirocétalisation est plus difficile à prédire. De plus, les spirolides n'ont pas fait l'objet de nombreuses études contrairement aux molécules précédentes. A ce jour, seules deux approches au fragment bis-spirocétal ont été proposées et aucune synthèse totale n'a été publiée.



Schéma 27 : Structure du spirolide C

Jusqu'alors, la synthèse la plus avancée du fragment bis-spirocétal des spirolides était décrite par le groupe d'Ishihara.²⁷ Elle repose sur la cétalisation en milieu acide d'une tricétone acyclique **64** (Schéma 28). Cette tricétone est obtenue par une oxydation au tétraoxyde de ruthénium de l'alcyne **63** correspondant, lui-même obtenu à partir d'un aldéhyde **61** et d'une sulfone **62** par une séquence addition nucléophile/oxydation/désulfuration. L'aldéhyde **61** est synthétisé à partir du propane-1,3-diol (10 étapes, 34 %)²⁸ tandis que la sulfone **62** est synthétisée à partir du 3-butyn-1-ol (12 étapes, 32 %). En pratique, suite à la cétalisation, plusieurs diastéréoisomères sont obtenus dont 2 largement majoritaires : l'isomère *cisoïde* **65**-*cis* possédant la stéréochimie du produit naturel et son épimère en C₁₅ **65**-*trans*, majoritaire (r.d. = 20:80). Après méthylation du carbonyle (orientée par le substrat) puis silylation de l'alcool tertiaire ainsi obtenu, le ratio est inversé en faveur de l'isomère naturel **67**-*cis* (r.d. = 70:30) (les stéréochimies de ces produits ont été confirmées par DRX d'analogues portant des groupements *p*-bromobenzoyles). Ce résultat prouve une fois encore l'influence des liaisons hydrogène sur le rapport diastéréoisomérique.



Schéma 28 : Synthèse du fragment bis-spirocétal du spirolide B par Ishihara et al. en 200427

²⁷ Ishihara, J.; Ishizaka, T.; Suzuki, T.; Hatakeyama, S. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7855–7858.

²⁸ Sugimoto, T.; Ishihara, J.; Murai, A. Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 7379-7382. Oka, T.; Murai, A. Chem. Lett. **1994**, 1611-1614.

3.3. Synthèse du fragment bis-spirocétal des spirolides par cyclisation radicalaire oxydante

Parallèlement à ces cyclisations en milieu acide, une méthode, développée par le groupe de Brimble,²⁹ a été finalement appliquée à la synthèse du fragment bis-spirocétal des spirolides.³⁰ La stratégie repose sur une séquence de cyclisations radicalaires oxydantes d'un dihydropyrane fonctionnalisé. Cette méthode à l'avantage d'être compatible avec des substrats sensibles aux conditions acides et de permettre l'obtention plus aisée du produit cinétique.

La synthèse commence par un couplage de Barbier entre un dihydropyrane **68** (3 étapes, 52 %) et un aldéhyde **69** (5 étapes, 45 %) permettant d'obtenir un mélange 1:1 d'alcools **70**. Une première cyclisation radicalaire oxydante suivie d'une déprotection et d'une seconde cyclisation radicalaire oxydante conduisent au bis-spirocétal **73**, sous forme d'un mélange équimolaire des 4 diastéréoisomères possibles (Schéma 29). C'est seulement lors de l'époxydation qu'une évolution du ratio est observée. Les traces d'acide *m*-chlorobenzoïque permettent en effet de rééquilibrer en faveur de l'isomère thermodynamiquement le plus stable qui est malheureusement *transoïde*, comme l'avait observé Ishihara. Le bis-spirocétal **73-***trans* subit alors une époxydation stéréosélective (orientée par les liaisons hydrogène entre le *m*-CPBA et les oxygènes du bisspirocétal) conduisant à l'alcool **75-***trans*. Après oxydation et méthylation, le bis-spirocétal **77***trans* est obtenu. Malgré ce résultat décevant, les auteurs avancent l'hypothèse d'une possible isomérisation vers le bis-spirocétal *cisoïde* après insertion dans le macrocycle des spirolides.

²⁹ Brimble, M. A. *Molecules* **2004**, *9*, 394-404. Sperry, J.; Liu, Y.-C.; Brimble, M. A. Org. Biomol. Chem. **2010**, *8*, 29–38.

 ³⁰ Caprio, V.; Brimble, M. A.; Furkert, D. P. *Tetrahedron* 2001, *57*, 4023-4034. Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* 2002, *4*, 3655–3658. Meilert, K.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* 2005, *7*, 3497–3500. Meilert, K.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem*, 2006, *4*, 2184–2192. Brimble, M. A.; Halim, R. *Pure Appl. Chem.* 2007, *79*, 153–162.



Schéma 29 : Synthèse du fragment bis-spirocétal des spirolides par Brimble et al.³⁰

Les stéréochimies des produits ont été déterminées par NOESY et les déplacements chimiques sont relativement cohérents avec ceux du spirolide B :



Schéma 30 : Corrélations en NOESY permettant d'établir la configuration transoïde des bis-spirocétals obtenus

3.4. Synthèse de bis-spirocétals à partir de furanes

Comme alternative aux approches précédentes, deux voies ont été développées pour la synthèse de bis-spirocétals à partir de furanes.

Réarrangement oxydant de 2-acylfuranes

En 1989, le groupe de Kocieński a développé un réarrangement oxydant d'acylfuranes appliqué à la synthèse de la salinomycine.³¹ En présence de *N*-bromosuccinimide (NBS), le furane **78** est oxydé donnant lieu à deux cétalisations. Le produit **81** se réarrange ensuite en présence d'acide pour conduire au motif bis-spirocétal. Malheureusement, cette méthode conduit majoritairement au produit thermodynamique **84a** ainsi qu'à son épimère **84b** (r.d. = 75:25), différents du produit naturel.

³¹ Kocieński, P. J.; Fall, Y.; Whitby, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **1989**, 841-844. Brown, R. C. D.; Kocieński, P. J. Synlett **1994**, 417-419. Kocieński, P. J.; Brown, R. C. D.; Pommier, A.; Procter, M.; Schmidt, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **1998**, 9-39.



Schéma 31 : Synthèse du fragment bis-spirocétal de la salinomycine par Kocieński et al.³¹

Oxydation de furanes

Le groupe de Vassilikogiannakis a développé une méthode d'oxydation de furanes permettant d'accéder à différents types de squelettes bis-spirocétals.³² Contrairement aux méthodes précédemment décrites dans la littérature et faisant usage de conditions réactionnelles relativement drastiques, ces travaux font intervenir l'oxygène singulet comme oxydant sélectif.

³² Sofikiti, N.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. Org. Lett. **2005**, *7*, 2357-2359. Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. Acc. Chem. Res. **2008**, *41*, 1001-1011. Montagnon, T.; Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. Org. Biomol. Chem. **2011**, *9*, 2031-2039.

Des bis-spirocétals 5,5,5 et 6,5,6 ont ainsi été obtenus en un seul pot à partir de furanes **85**.³³ Après formation et ouverture d'un ozonide **86**, une réduction suivie d'une cétalisation conduisent au motif bis-spirocétal **89** (Schéma 32). Lorsqu'un carbonyle est positionné en α du furane (**90**), le schéma réactionnel est légèrement différent, faisant intervenir une cétalisation rapide suivie de l'ouverture de l'ozonide **91**. Dans ce cas, c'est un bis-hémicétal **93** qui est obtenu après réduction et qui effectue une trans-cétalisation conduisant au motif bis-spirocétal 6,6,5 **94**.³⁴



Schéma 32 : Synthèse de bis-spirocétals par oxydation de furanes par Vassilikogiannakis et al. en 2014³⁵

Ces travaux ont récemment été appliqués à une approche au fragment bis-spirocétal des azaspiracides.³⁵ Initialement un substrat de type **95** avait été envisagé (Schéma 33). Malheureusement, la sélectivité de la réaction n'est pas bonne et c'est le bis-spirocétal 6,5,5 **97** (sous forme de quatre diastéréoisomères) qui est obtenu au lieu du bis-spirocétal 6,5,6 **96**.

³³ Georgiou, T.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1945-1948. Noutsias, D.; Alexopoulou, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 601-604.

³⁴ Tofi, M.; Montagnon, T.; Georgiou, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 772–777.

³⁵ Triantafyllakis, M.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. Org. Lett. **2014**, *16*, 3150–3153.



Schéma 33 : Première approche au fragment bis-spirocétal des azaspiracides par Vassilikogiannakis *et al.* en 2014³⁵

Au lieu de protéger l'alcool en position γ , les auteurs préfèrent utiliser un ester α,β -insaturé **98** qui permet aussi de former le dernier tétrahydrofurane du fragment bis-spirocétal des azaspiracides *via* une séquence dihydroxylation/*oxa*-Michael (Schéma 34). Le composé **99** est alors obtenu majoritairement et, une fois séparé de l'autre isomère, est soumis aux conditions de bis-spirocétalisation pour fournir un mélange équimolaire de deux isomères non identifiés du bis-spirocétal **100**.



Schéma 34 : Approche révisée au fragment bis-spirocétal des azaspiracides par Vassilikogiannakis et al.

3.5. Conclusion

Les synthèses de bis-spirocétals décrites dans la littérature nous apprennent que ce sont des structures sensibles dont la stéréochimie est difficile à contrôler. Si Brimble et Vassilikogiannakis proposent des approches permettant d'obtenir le produit cinétique, ils n'ont toutefois pas pu appliquer ces méthodes à de la synthèse totale sans passer par une étape nécessitant la présence d'acide. C'est donc systématiquement le produit thermodynamique qui est obtenu majoritairement. Cependant, il est intéressant de noter qu'il est possible de jouer sur l'influence des paramètres tels que l'effet anomère, la répulsion dipolaire et les liaisons hydrogènes grâce à des effets de solvants et de substituants de façon à favoriser thermodynamiquement le produit désiré.

4. Rétrosynthèse envisagée

Dans le cadre de ce projet, l'approche au fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C repose sur la spirocétalisation en milieu acide d'une dicétone-1,4 portant des alcools silylés. Le clivage sélectif des groupements silylés masquant les alcools permettra d'obtenir le bis-spirocétal thermodynamiquement le plus stable comme nous avons pu le voir au travers de ce chapitre. La dicétone sera obtenue de manière convergente par réaction de sila-Stetter entre une énone **5** et un acylsilane **6** (Schéma 35).



Schéma 35 : Rétrosynthèse du fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C

Dans ce but, le prochain chapitre présente la méthodologie de synthèse développée pour la réaction de sila-Stetter entre deux partenaires aliphatiques ainsi que l'élaboration de la séquence sila-Stetter/spirocétalisation sur des substrats simples.

Chapitre II

Synthèse de dicétones-1,4 *via* une réaction de sila-Stetter

Chapitre II - Synthèse de dicétones-1,4 via une réaction de sila-Stetter

1. Synthèse de composés 1,4-dicarbonylés : problématique

La stratégie de synthèse envisagée dans le cadre de ces travaux de thèse fait intervenir une dicétone-1,4. Ce type de motif est relativement compliqué à obtenir par une approche convergente impliquant une déconnexion entre les deux carbonyles. Typiquement, la synthèse de dicétones-1,4 par addition d'un carbonyle sur une cétone α , β -insaturée requiert une inversion de polarité, ou *Umpolung.*³⁶ En effet, les composés 1,4-dicarbonylés présentent un problème de dissonance au niveau de l'alternance des charges partielles imposée par les hétéroatomes (halogènes, O, N) sur le squelette carboné. Cette alternance a été formalisée par Seebach en 1979 (Schéma 36).³⁷ Normalement, les carbones en position 2n par rapport à l'hétéroatome ont des propriétés nucléophiles (donneur, d²ⁿ, n=0 correspondant à l'hétéroatome) tandis que les carbones en position 2n+1 ont des propriétés électrophiles (accepteur, a²ⁿ⁺¹). La formation de composés 1,3- ou 1,5-dicarbonylés (**B** et **D**) est donc compatible avec cette réactivité naturelle, permettant ainsi les réactions aldols ou les additions de Michael. Pour les composés 1,2 ou 1,4-dicarbonylés (**A** et **C**), il est nécessaire de faire appel à la notion d'*Umpolung* afin d'inverser la polarité des carbones et rendre possible la formation de liaisons carbone-carbone entre centres de réactivité naturelle pourtant identique.



Schéma 36 : Description topologique des problèmes de réactivité pour la formation de composés dicarbonylés

Pour pallier ce problème, différentes stratégies ont été décrites dans la littérature concernant la synthèse de motifs 1,4-dicarbonylés. Les plus courantes sont représentées ci-après (Schéma 37).

³⁶ "Any process by which the normal alternating donor and acceptor reactivity pattern of a chain, which is due to the presence of 0 or N heteroatoms, is interchanged." Selon IUPAC **1994**, 66, 1174. Seebach, D.; Corey, E. J. J. Org. Chem. **1975**, 40, 231–237.

³⁷ Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239–258.



Schéma 37 : Méthodes d'accès à des composés 1,4-dicarbonylés

Une première solution consiste à partir d'un composé 1,3-dicarbonylé et d'homologuer un carbone grâce à un carbénoïde de zinc (**A**).³⁸ Cette méthode, d'abord investiguée pour des céto-esters et des céto-amides par Zercher *et al.*, a ensuite été appliquée avec succès à des dicétones par les groupes de Xue³⁹ et Charette.⁴⁰

Toutefois, d'autres méthodes ont dû être développées afin d'obtenir des composés 1,4-dicarbonylés branchés. Premièrement, il est possible d'utiliser des α -halocétones (**B**). Hautement réactifs, ces composés permettent néanmoins d'accéder à des dicétones-1,4 par addition nucléophile d'un énolate.⁴¹ Deuxièmement, il est possible de combiner deux énolates par couplage oxydant (**C**).⁴² Les

 ³⁸ Brogan, J. B.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6444-6446. Verbicky, C. A.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5615-5622. Hilgenkamp, R.; Zercher, C. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8793-8800.

³⁹ Xue, S.; Li, L.-Z.; Liu, Y.-K.; Guo, Q.-X. J. Org. Chem. **2006**, 71, 215-218.

⁴⁰ Voituriez, A.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1244–1250.

⁴¹ Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shigeyoshi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7440-7447. Liu, C.; Deng, Y.; Wang, J.; Yang, Y.; Tang, S.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7337 – 7341.

⁴² Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T. J. Am. Chem. Soc. **1975**, 97, 649–651. Ito, Y.; Konoike, T.; Harada, T.; Saegusa, T. J. Am. Chem. Soc. **1977**, 99, 1487–1493. Ryter, K.; Livinghouse, T. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 2658-2659. Csákÿ, A. G.; Plumet, J. Chem. Soc. Rev. **2001**, 30, 313–320. Baran, P. S.; DeMartino, M. P. Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45, 7083 – 7086. Clift, M. D.; Taylor, C. N.; Thomson, R. J. Org. Lett. **2007**, 9, 4667-4669. Avetta Jr., C.T.; Konkol, L. C.; Taylor, C. N.; Dugan, K. C.; Stern, C. L.; Thomson, R. J. Org. Lett, **2008**, 10, 5621-5624. DeMartino, M. P.; Chen, K.; Baran, P. S. J. Am.

premiers travaux sur ce sujet par Saegusa *et al.* font état de l'homocouplage d'énolates de lithium oxydés en radicaux par transfert mono-électronique (SET) avec du Cu^(II). La recombinaison des radicaux conduit alors à la dicétone-1,4. Par la suite d'autres oxydants ont été utilisés (V^(V), Ti^(IV), Fe^(III), Ce^(IV), I₂, iode hypervalent) et la méthode a été étendue à l'hétérocouplage d'énolates, d'éthers d'énol silylés ou encore de bis-éthers d'énol silylés. Enfin, les composés 1,4-dicarbonylés peuvent être obtenus *via* un *Umpolung* (**D**) permettant de générer un homoénolate ou un équivalent d'anion acyle qui vont respectivement s'additionner sur un carbonyle ou sur un accepteur de Michael. L'addition de Michael d'un équivalent d'anion acyle est au cœur de notre stratégie de synthèse et fait donc l'objet d'une description détaillée dans le paragraphe suivant.

2. Synthèse de composés 1,4-dicarbonylés par Umpolung : état de l'art

2.1. Généralités sur l'Umpolung

2.1.1. Historique

Le concept d'Umpolung a été introduit par Corey et Seebach et défini ainsi :

"Finally Umpolung is any process by which donor and acceptor reactivity of an atom are interchanged"

Ils décrivent en 1975 une méthode viable d'*Umpolung* du groupement carbonyle (dont le carbone est un site accepteur a¹) permettant de générer un équivalent d'anion acyle (dont le même carbone est devenu un site donneur d¹), ou anion acyle masqué.³⁶ Elle consiste à déprotoner un dithiane **103** afin de générer un carbanion **104** stabilisé par le soufre (Schéma 38). Ce carbanion peut alors s'additionner sur divers électrophiles et le carbonyle peut être régénéré par clivage du dithiane.



Schéma 38 : Utilisation de dithianes lithiés pour l'Umpolung de carbonyles par Corey et Seebach

Plus d'un siècle auparavant, Liebig et Wöhler découvraient une réaction, catalysée par l'ion cyanure, permettant de dimériser le benzaldéhyde **106** : la condensation benzoïne (Schéma 39).⁴³ Le mécanisme de cette réaction est élucidé dès 1903 par Lapworth et met clairement en évidence une inversion de polarité du carbonyle de l'aldéhyde (a¹) grâce à un intermédiaire de type carbanion équivalent à un anion acyle (**III**, d¹).⁴⁴

Chem. Soc. **2008**, *130*, 11546–11560. Clift, M. D.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14579–14583. Casey, B. M.; Flowers II, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11492–11495. Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Chem. Commun*, **2012**, *48*, 5355-5357. Guo, F.; Clift, M. D.; Thomson, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4881–4896.

⁴³ Wöhler, F.; Liebig, J. Ann. Pharm. **1832**, *3*, 249-282.

⁴⁴ Lapworth, A. J. Chem. Soc. Trans. **1903**, 83, 995-1005.



Schéma 39 : Mécanisme de la condensation benzoïne catalysée par l'ion cyanure

En 1943, Ukai *et al.* montrent que les sels de thiazolium ont la capacité de catalyser cette condensation benzoïne en présence d'une base.⁴⁵ Cette réactivité est étudiée de manière plus approfondie grâce à la découverte de la thiamine, un cofacteur enzymatique de la vitamine B₁, portant une unité thiazolium et capable de catalyser *in vivo* des réactions d'acylation nucléophile (Schéma 40) nécessitant un *Umpolung*.⁴⁶



Schéma 40 : Thiamine, cofacteur d'une transcétolase catalysant des réactions d'acylation en milieu basique

⁴⁵ Ukai, T.; Tanaka, R.; Dokawa, T. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296-300.

⁴⁶ Mizuhara, S.; Handler, P. J. Am. Chem. Soc. **1954**, *76*, 571-573.

Breslow propose alors, en 1958, un mécanisme pour la condensation benzoïne catalysée par les sels de thiazolium (Schéma 41).⁴⁷ A ce moment-là, le simple terme « zwitterion de thiazolium » est utilisé pour décrire l'espèce catalytique active responsable de l'*Umpolung* et provenant de la déprotonation d'un thiazolium. Mais le mécanisme fait en définitive intervenir un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) I. Après attaque nucléophile sur l'aldéhyde **106** (a¹) conduisant à l'espèce II, un transfert de proton 1,2 suivi d'une mésomérie, permet de former l'espèce III de type énaminol. Couramment appelée intermédiaire de Breslow, cette espèce est un équivalent d'anion acyle (d¹). Cet *Umpolung* permet l'attaque nucléophile sur un deuxième aldéhyde. Un second transfert de proton, 1,4 cette fois-ci, suivi d'une élimination du catalyseur conduit à la benzoïne **107**. Chaque étape de ce cycle catalytique est équilibrée, permettant une totale réversibilité de la condensation benzoïne.⁴⁸



Schéma 41 : Mécanisme de la condensation benzoïne catalysée par un thiazolium en milieu basique

⁴⁷ Breslow, R. J. Am. Chem. Soc. **1958**, 80, 3719-3726.

⁴⁸ Buck, J. S.; Ide, W. S. J. Am. Chem. Soc. **1931**, 53, 2350–2353.

2.1.2. Généralités sur les carbènes N-hétérocycliques (NHC)

Par définition, un carbène est une entité neutre contenant un carbone divalent portant 2 électrons non-liants. Ces électrons peuvent être appariés (état singulet) ou non (état triplet) (Schéma 42). Les NHC sont des carbènes cycliques qui possèdent au moins un atome d'azote dans leur structure, à proximité du carbène.⁴⁹



Schéma 42 : Etats singulet et triplet des carbènes

Contrairement aux autres carbènes, les NHC se trouvent à l'état singulet et le carbone adopte une hybridation de type sp². Le doublet non-liant occupe l'orbitale sp² (HOMO) tandis que l'orbitale p reste vacante (LUMO). Cet arrangement trigonal du carbone est favorisé par la structure cyclique des NHC mais surtout par la présence d'atomes d'azote, à la fois σ -attracteurs et π -donneurs, qui permettent de stabiliser cet état singulet en abaissant l'énergie de la HOMO par effet inductif attracteur et en enrichissant la LUMO par effet mésomère donneur.



Schéma 43 : Stabilisations électroniques des NHC

Le doublet non-liant présent sur ces NHC les rend nucléophiles contrairement aux autres carbènes usuellement électrophiles. La taille et la nature du cycle et de ses substituants sont alors responsables de la réactivité du carbène. Parmi les NHC les plus communs (Schéma 44), ceux dérivés de cycles hétéroaromatiques sont particulièrement stables. Néanmoins, des NHC dérivés d'imidazolidines ont également été isolés. De plus, la double stabilisation par des atomes d'azote de part et d'autre du carbène n'est pas absolument nécessaire et des carbènes possédant un atome de soufre (thiazolylidène), d'oxygène (oxazolylidène) ou même de carbone (pyrrolidinylidène) en α sont couramment utilisés.

⁴⁹ Pour la dernière revue à ce jour sur les NHC : Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485-496.

Chapitre II - Synthèse de dicétones-1,4 via une réaction de sila-Stetter



Schéma 44 : Principales familles de NHC

Notons que les NHC peuvent dimériser selon l'équilibre dit de Wanzlick (Schéma 45) qui postule que les carbènes sont en équilibre avec leur dimère de manière plus ou moins réversible selon la nature du NHC.⁵⁰ Toutefois, l'encombrement stérique des substituants ainsi que la perte d'aromaticité lors de la dimérisation rendent ce processus très peu favorable pour les imid- tri- et thi-azolylidènes par rapport aux imidazolidinylidènes.



Schéma 45 : Equilibre de Wanzlick d'un imidazolinylidène

C'est en 1991 qu'Arduengo isole pour la première fois un carbène stabilisé de part et d'autre par des atomes d'azote portant des groupements adamantyles (Schéma 46).⁵¹ La présence de ces groupements encombrants sur les atomes d'azote apporte une stabilisation cinétique en empêchant la dimérisation du carbène.



Schéma 46 : 1,3-di(adamantyl)imidazol-2-ylidene isolé après déprotonation du chlorure de 1,3-di-1adamantylimidazolium

Longtemps considérés comme des espèces transitoires, les carbènes n'avaient pas reçu beaucoup d'attention jusqu'à ce que les NHC soient identifiés comme des carbènes persistants grâce à leur étonnante stabilisation. Depuis l'isolement de carbènes stables, les NHC ont donc été intensément

⁵⁰ Wanzlick, H. W. Angew. Chem. Int. Ed. **1962**, *1*, 75–80. Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. Angew. Chem. Int. Ed. **2000**, *39*, 4036-4038. Alder, R. W.; Chaker, L.; Paolini, F. P. V. Chem. Commun. **2004**, 2172-2173. Kirmse, W. Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, *49*, 8798-8801.

⁵¹ Arduengo III, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 361-363.

étudiés, notamment pour leur potentiel en tant qu'organocatalyseurs.⁵² Dans un souci de développer une chimie plus « propre », l'organocatalyse fait l'objet d'un nombre d'études toujours croissant depuis l'exploitation de la proline comme catalyseur. L'utilisation de molécules organiques en catalyse permet de s'affranchir des métaux de transition car les organocatalyseurs sont le plus souvent à la fois moins coûteux, plus disponibles, plus respectueux de l'environnement et plus stables que les complexes métalliques. Ils sont ainsi mieux adaptés au développement de la chimie verte et aux procédés industriels.

En organocatalyse, les NHC sont usuellement obtenus par déprotonation dans un solvant aprotique des sels d'azolium correspondants,⁵³ possédant des pKa généralement compris entre 15 et 25 (déterminés le plus souvent dans l'eau, Schéma 47).⁵⁴ Cette méthode permet de générer un carbène *in situ* de façon pratique.



Schéma 47 : Principales familles de sels d'azolium permettant de générer des NHC par déprotonation

Notons que les NHC sont sensibles à l'air et à l'humidité et qu'ils peuvent s'hydrolyser rapidement (Schéma 48, équation 1).⁵⁵ Le sel d'azolium correspondant est également sensible à la présence d'eau en milieu basique (conditions de déprotonation pour former le NHC, équation 2).⁵⁶ Des précautions de manipulation s'imposent donc lors de l'utilisation de NHC.



Schéma 48 : Mécanismes de décomposition d'un imidazolylidene (1) et d'un sel de thiazolium (2)

⁵² Moore, J. L.; Rovis, T. Top. Curr. Chem. **2010**, 291, 77-144.

⁵³ Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Laponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705-2733.

⁵⁴ Bordwell, F. G. Acc. Chem. Res. **1988**, 456-463. Bordwell, F. G.; Satish, A. V. J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 985-990. Magill, A. M.; Cavell, K. J.; Yates, B. F. J. Am. Chem. Soc. **2004**, *126*, 8717-8724. Nelson, D. J. Nolan, S. P. Chem. Soc. Rev. **2013**, *42*, 6723-6753.

⁵⁵ Denk, M. K.; Rodezno, J. M.; Gupta, S.; Lough, A. J. J. Organomet. Chem. **2001**, 617-618, 242-253.

⁵⁶ Maier, G. D.; Metzler, D. E. J. Am. Chem. Soc. **1957**, 79, 4386–4391. Haake, P.; Duclos, J. M. Tetrahedron Lett. **1970**, 6, 461-464. Washabaugh, M. W.; Yang, C. C.; Stivers, J. T.; Lee, K.-S. Bioorg. Chem. **1992**, 20, 296-312.

L'exceptionnelle nucléophilie des NHC a été rationnalisée en 2011 par une étude menée par Mayr et $al.^{57}$ Les auteurs ont mesuré les nucléophilies (N) de plusieurs NHC et les ont comparées à celles d'un ligand classique tel que la triphénylphosphine (PPh₃) et des bases habituellement utilisées en catalyse nucléophile telles que le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) et le 1,8diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène (DBU). Ils ont montré que les nucléophilies N des imidazol- et imidazolidin-ylidènes sont effectivement plus élevées que celles de PPh₃ et DBU. En revanche, celle des triazolylidènes est du même ordre. Toutefois, la nucléophilie est un paramètre cinétique rendant exclusivement compte de la vitesse de l'attaque nucléophile du catalyseur (sur un électrophile de type ion benzylhydrium en l'occurrence). Or, les auteurs ont également observé une addition totale des NHC sur les électrophiles utilisés (y compris les plus faibles) pour une addition seulement partielle de PPh₃ et DBU. Il faut donc aussi prendre en compte la basicité de Lewis de ces espèces. Pour la quantifier, un paramètre, thermodynamique cette fois, a été conçu. Il s'agit de l'affinité cation méthyle (MCA) qui reflète la stabilité de l'adduit obtenu par condensation d'un cation méthyle sur le catalyseur. Il se trouve que les MCA des NHC sont nettement plus élevées que celles des autres nucléophiles testés. Nucléophilie et MCA sont donc à prendre en compte pour expliquer la réactivité des NHC. L'exemple de la réaction de Baylis-Hillman permet de bien visualiser ces paramètres (Schéma 49). Sous contrôle cinétique, un nucléophile s'additionnera préférentiellement sur le carbonyle d'un aldéhyde α,β-insaturé. Mais tandis que le NHC s'additionne de manière irréversible pour catalyser des réactions d'Umpolung, une amine tertiaire s'additionne de manière réversible et vient s'additionner en 1,4 pour catalyser la réaction de Baylis-Hillman.



Schéma 49 : Différence de réactivité entre le DBU et un NHC vis-à-vis d'un aldéhyde α , β -insaturé

⁵⁷ Maji, B.; Breugst, M.; Mayr, H. Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, 50, 6915-6919.

La nature des NHC leur permet de participer à différents modes de catalyse :

 Leur caractère σ-donneur en fait de bonnes bases de Lewis ou de Brønsted pour de l'activation nucléophile (Schéma 50).



Schéma 50 : Activation d'un alcool par un NHC pour de la transestérification

 Leur caractère nucléophile leur permet de s'additionner sur des esters pour catalyser des réactions d'addition-élimination *via* un intermédiaire de type acyl azolium (Schéma 51).



Schéma 51 : Activation d'un ester par un NHC

Leur caractère ambiphile (σ-donneur et π-accepteur) en fait d'excellents candidats pour la génération d'équivalents d'anions acyle (d¹) à partir d'un aldéhyde (a¹) (Schéma 52).
 Lorsque le NHC réalise une attaque nucléophile sur un aldéhyde pour générer un azolium, le proton aldéhydique est rendu acide par les effets σ-attracteurs de l'azolium. Un transfert de proton a alors lieu puis l'intermédiaire de Breslow (d¹) est formé par rétrodonation vers l'orbitale p vacante de l'azolium.



Schéma 52 : Umpolung d'un aldéhyde par un NHC

Le carbone aldéhydique est devenu nucléophile grâce aux effets π -donneurs de l'azolium. Il peut alors s'additionner sur un accepteur (Schéma 53) :

- par une addition-1,2 sur un aldéhyde : on parle alors de condensation benzoïne (A, voir plus haut),
- ou par une addition-1,4 sur un accepteur de Michael (B): on peut ainsi obtenir une dicétone-1,4 (cette réactivité fera donc l'objet d'une description approfondie).

Lorsqu'un groupement partant est éliminé en α du carbone aldéhydique, un ion acyl azolium est généré. Il peut simplement subir une addition nucléophile suivie d'une élimination du NHC (**C**) ou réagir comme un équivalent d'énolate afin de réaliser des réactions d'annélation (**D**). Lorsque l'aldéhyde est α , β -insaturé, l'*Umpolung* est dit « conjugué » car la charge négative est relayée au carbone en β du carbonyle (**E** et **F**).



Schéma 53 : Réactions d'aldéhydes catalysées par des NHC

2.2. Addition de Michael d'anions acyles ou réaction de Stetter

C'est au début des années 1970 que Stetter développe la réaction d'addition d'un équivalent d'anion acyle sur un accepteur de Michael. Il décrit l'addition d'aldéhydes, aromatiques ou aliphatiques, sur des cétones, esters et nitriles α , β -insaturés catalysée par des sels de thiazolium en milieu basique.⁵⁸

Depuis, différents NHC ont été utilisés pour réaliser l'*Umpolung* de l'aldéhyde, afin de l'additionner sur divers accepteurs. Des versions intramoléculaires et asymétriques ont également été développées.⁵⁹

⁵⁸ Stetter, H. Angew. Chem. **1976**, 21, 695-736.

⁵⁹ Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. Chem.Rev. 2007, 107, 5606-5655. Vora, H. U.; Rovis, T. Aldrichim. Acta 2011, 44, 3-11.

Le mécanisme de la réaction de Stetter catalysée par les NHC (Schéma 54) est similaire à celui de la condensation benzoïne décrit par Breslow. Après attaque du thiazolylidène I, généré *in situ*, sur l'aldéhyde **102** (a¹), un transfert de proton permet de former l'intermédiaire de Breslow III (d¹). Cet équivalent d'anion acyle peut alors réaliser une attaque nucléophile sur un accepteur de Michael **108**. Un second transfert de proton suivi d'une élimination du NHC permet d'obtenir le produit de couplage **109**. L'intermédiaire de Breslow III peut également s'additionner sur un second équivalent d'aldéhyde **102** mais tandis que la condensation benzoïne est réversible et conduit à l'acyloïne **110** peu stable, la réaction de Stetter est, elle, irréversible et conduit à un produit **109** stable. La formation de la dicétone-1,4 est donc favorisée et majoritaire.



Schéma 54 : Mécanisme de la réaction de Stetter catalysée par un thiazolylidène

L'hypothèse mécanistique a été renforcée par l'isolement et la caractérisation par analyses RMN et DRX par Berkessel *et al.* en 2012, d'intermédiaires de Breslow dérivés d'imidazoliums.⁶⁰ Leur réactivité en tant qu'équivalents d'anions acyles a également été prouvée.

Dans les premiers travaux de Stetter, trois sels de thiazolium différents ont été utilisés comme précurseurs de NHC (Schéma 55). **111** s'est avéré plus efficace pour l'addition d'aldéhydes aliphatiques tandis que **112** et **113** ont été dédiés aux aldéhydes aromatiques. D'excellents rendements sont obtenus pour ces derniers tandis que des rendements de 60 à 80 % sont obtenus avec des aldéhydes linéaires. Quand ces aldéhydes sont α -substitués, les rendements chutent jusqu'à 40 %.



Schéma 55 : Sels de thiazolium utilisés par Stetter et al.

La réaction de Stetter est malheureusement limitée par la réactivité de l'aldéhyde, trop prompt à la condensation benzoïne. Pour pallier ce problème, le groupe de Scheidt a mis au point une réaction de Stetter dans laquelle l'aldéhyde est remplacé par un acylsilane. Le but est de tirer profit de la moindre électrophilie des acylsilanes par rapport aux aldéhydes afin que l'anion acyle s'additionne sélectivement sur l'accepteur de Michael.⁶¹

L'addition conjuguée d'acylsilanes n'est pas nouvelle puisque dès 1987, Degl'innocenti *et al.* décrivent l'addition d'un acylsilane sur une énone catalysée par l'ion fluorure.⁶² Le groupe de Scheidt a mis en évidence tout le potentiel de cette réaction en l'effectuant de manière organocatalysée dans des conditions douces, la rendant ainsi mieux adaptée à la synthèse totale.

Les premiers essais réalisés par le groupe de Scheidt (Tableau 3) ont permis de montrer la grande efficacité du système thiazolium **112**/DBU pour générer un carbène *in situ* (entrées 1 à 5). Le DBU (entrée 1, pKa = 13,9 (DMSO), 16,8 (THF)) est une base plus forte que la triéthylamine (entrée 2, pKa = 9,0 (DMSO), 12,5 (THF)) qui conduit à un faible rendement.⁶³ Dans le cas de la triéthylamine, une faible quantité de thiazolium doit être déprotonée donc la charge catalytique réelle est insuffisante. Le DBU est aussi une base beaucoup moins nucléophile que le ^{*t*}BuOK (entrée 3, pKa =

⁶⁰ Berkessel, A.; Elfert, S.; Yatham, V. R.; Neudörfl, J.-M.; Schlörer, N. E.; Teles, J. H. Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, *51*, 12370–12374. Berkessel, A.; Yatham, V. R.; Elfert, S.; Neudörfl, J.-M. Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 11158–11162.

⁶¹ Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. J. Am. Chem. Soc. **2004**, *126*, 2314-2315. Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Zuhl, A. M.; Scheidt, K. A. J. Org. Chem. **2006**, *71*, 5715-5724.

⁶² Degl'Innocenti, A.; Pike, S.; Walton, D. R. M. J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1980**, 1201-1202. Degl'Innocenti, A.; Ricci, A.; Mordini, A.; Reginato, G.; Colotta, V. Gazz. Chim. Ital. **1987**, 117, 645-648.

⁶³ Kaljurand, I.; Kütt, A.; Sooväli, L.; Rodima, T.; Mäemets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A. J. Org. Chem. 2005, 70, 1019-1028.

29,4 (DMSO))⁶⁴ lequel est une base plus forte mais ne permet pas de catalyser la réaction. En résumé, la réaction nécessite une base suffisamment forte mais non nucléophile.

Les auteurs ont remarqué la baisse considérable de réactivité lors de la diminution de la charge catalytique (entrée 6) ainsi que l'absence de réaction lors de l'utilisation de NHC non hydroxylés. Cela leur a permis de mettre en évidence l'importance du groupe hydroxyle sur le catalyseur. En ajoutant un alcool dans le milieu (isopropanol (ⁱPrOH) en excès) il est possible de diminuer la charge catalytique jusqu'à 30 mol% sans affecter le rendement (entrées 7 à 9). Un bref criblage de catalyseurs a également été effectué. Tandis que les sels de thiazolium donnent de bons résultats, les sels d'imidazolium et de triazolium sont très peu performants et un sel de benzothiazolium est totalement inerte.

Tableau 3 : Choix des conditions réactionnelles pour l'addition d'un acylsilane 114 sur une chalcone 115



Entrée	Base	Solvant	Charge catalytique	ⁱ PrOH	Rendement isolé
1	DBU	THF	100 mol%	-	71 %
2	Et_3N	THF	100 mol%	-	40 %
3	^t BuOK	THF	100 mol%	-	0 %
4	DBU	DCM	100 mol%	-	39 %
5	DBU	toluene	100 mol%	-	0 %
6	DBU	THF	30 mol%	-	43 %
7	DBU	THF	50 mol%	4 eq.	78 %
8	DBU	THF	30 mol%	4 eq.	77 %
9	DBU	THF	10 mol%	4 eq.	44 %

Le rôle de l'alcool est rationnalisé par le mécanisme de cette nouvelle réaction (Schéma 56). Après l'addition nucléophile du carbène sur l'acylsilane **117** (a¹), un réarrangement de Brook 1,2 conduit à l'espèce **III**. L'alcool présent dans le milieu procède alors à une désilylation permettant d'obtenir l'intermédiaire de Breslow **IV** (d¹) qui réagit comme décrit précédemment.

⁶⁴ Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295–3299.

Chapitre II - Synthèse de dicétones-1,4 via une réaction de sila-Stetter



Schéma 56 : Mécanisme de la réaction de sila-Stetter

Dans les conditions optimales (Tableau 3, entrée 8), la réaction est tout aussi performante lorsqu'elle est étendue à divers acylsilanes aromatiques portant aussi bien des groupements électroattracteurs qu'électrodonneurs. L'influence de la nature du groupement silylé a également été étudiée, donnant de bons rendements dans les deux cas testés (Tableau 4, entrées 1 et 2). Seulement deux acylsilanes aliphatiques **118c-d** ont été engagés dans la réaction avec des rendements satisfaisants (entrées 3 et 4). Toutefois, ce bref criblage se limite à des substrats simples et la validité de la méthode dans le cas d'acylsilanes aliphatiques fonctionnalisés demeure inexplorée.



Tableau 4 : Influence de la nature de l'acylsilane 118 sur la réaction de sila-Stetter

La réaction a été étendue à d'autres accepteurs **120** tels que des maléates **120a-b** (Tableau 5, entrées 1 et 2), un acrylate **120c** (entrée 3) et une simple methylvinylcétone **120d** (entrée 4), toujours avec de bons rendements.

Tableau 5 : Influence de la nature de l'accepteur de Michael 120 sur la réaction de sila-Stetter

Ph	0 SiMe ₃ 114	$R_2 O R_1 R_3$ 120a-d	$ \begin{array}{c} & & & \\ & &$	$Ph \xrightarrow{R_{1}R_{2}} R_{3}$ 121a-d
Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Rendement isolé
1	EtO ₂ C	Н	OEt	121a - 65 %
2	Н	MeO ₂ C	OMe	121b - 72 %
3	Н	Н	OEt	121c - 72 %
4	Н	Н	Me	121d - 75 %

Pour finir, cette réaction de sila-Stetter a élégamment été appliquée à la synthèse de furanes (**122**)⁶⁵ et de pyrroles (**123**)⁶⁶ par une séquence réactionnelle effectuée en un seul pot (Schéma 57).

⁶⁵ Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Zuhl, A. M.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5715-5724.

⁶⁶ Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2465-2468.



Schéma 57 : Synthèse de furanes et de pyrroles via une réaction de sila-Stetter

3. Résultats et discussion

La rétrosynthèse envisagée pour l'approche au fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C implique le couplage convergent de deux partenaires de type énone et dérivé carbonylé nécessitant un *Umpolung*. La réaction de sila-Stetter proposée par Scheidt *et al.* est efficace et limite considérablement la condensation benzoïne. Elle nous est alors apparue comme une méthode de choix pour notre stratégie. Nous pouvons synthétiser parallèlement deux fragments de types énone et acylsilane et les coupler à un stade avancé de la synthèse *via* cette réaction de sila-Stetter. Toutefois, si la réaction de sila-Stetter a été étudiée de manière approfondie sur des substrats aromatiques, elle a seulement été testée sur quelques substrats aliphatiques. Nous avons donc commencé par mettre au point la méthode sur des substrats aliphatiques, fonctionnalisés de manière similaire aux substrats que nous envisageons d'utiliser pour la synthèse. Notamment, nous avons décidé de placer des alcools silylés en bouts de chaîne sur les dicétones-1,4 afin de pouvoir les déprotéger en conditions acides. Nous avons alors pu essayer l'étape suivante de spirocétalisation afin de valider l'approche.

3.1. Mise au point de la réaction de sila-Stetter appliquée à des synthons aliphatiques

3.1.1. Essais préliminaires

Avant tout chose, il nous a fallu déterminer si la réaction de sila-Stetter présentait un réel avantage par rapport à la réaction de Stetter. Des essais de couplage ont donc été réalisés avec un aldéhyde **125** ou un acylsilane **126** dans les conditions optimales décrites par Scheidt *et al.,* c'est-à-dire avec le sel de thiazolium **112** et le DBU pour générer le NHC et en présence d'iPrOH dans le cas de l'acylsilane. Les proportions de dicétone-1,4 **127** issue de la réaction de Stetter et d'acyloïne **128** issue de la condensation benzoïne ont été déterminées par RMN ¹H des bruts réactionnels (Tableau 6).

TBSO	0 X 124 125 () 126 ()	$(X = H)$ $X = SiMe_2Ph)$ $Et \stackrel{N}{\rightarrow}$ Br $THF, 7$	OH S TBS 2 PrOH) → 75°C T	BSO	о 127 О ОН 128
Entrée	X	Charge catalytique	127:128	t	Rendement isolé (127)
1	H (1 eq.)	30 mol%	81:19	2 h	61 %
2	SiMe ₂ Ph (1 eq.)	30 mol%	>95:5	1,5 h	67 %
3	H (1,5 eq.)	15 mol%	72:28	2,5 h	68 %
4	SiMe ₂ Ph (1,5 eq.)	15 mol%	>95:5	3 h	89 %
5	H (2 eq.)	30 mol%	65:35	2 h	77 %
6	SiMe ₂ Ph (2 eq.)	30 mol%	80:20	3 h	90 %

Tableau 6 : Réaction de Stetter vs réaction de sila-Stetter

Dans des conditions identiques, la réaction de sila-Stetter est plus performante que son analogue mettant en jeu un aldéhyde. En effet, lorsque des quantités stœchiométriques des deux partenaires sont utilisées (entrées 1 et 2), la réaction de sila-Stetter conduit exclusivement à la formation de dicétone-1,4 **127** tandis que la performance de la réaction de Stetter est affectée par la formation d'acyloïne **128**. En passant à 1,5 équivalent d'acylsilane ou d'aldéhyde (entrées 3 et 4), la réaction de sila-Stetter reste exempte de produit issu de la condensation benzoïne et bénéficie d'un excellent rendement isolé de 89 %. Toutefois, en augmentant encore la quantité d'acylsilane ou d'aldéhyde (entrées 5 et 6), aucune amélioration du rendement n'est observée et la présence d'acyloïne **128** dans la réaction de sila-Stetter est relevée.

L'acylsilane est donc effectivement moins sujet à la condensation benzoïne car moins électrophile et plus encombré. L'intermédiaire de Breslow s'additionne alors de manière plus sélective sur l'énone. Cette propriété est particulièrement opportune car d'un point de vue pratique, l'acyloïne est difficile à séparer de la dicétone, rendant les purifications laborieuses dans les cas où la condensation benzoïne a lieu. Pour quantifier la différence de réactivité des aldéhydes et des acylsilanes par rapport à la condensation benzoïne, nous avons placé ceux-ci dans les conditions de couplage sans énone (Schéma 58). Nous avons alors mené la réaction jusqu'à ce que plus aucune évolution ne soit observée. Tandis que la consommation complète de l'aldéhyde **125** est observée en seulement 4 heures, conduisant à 52 % d'acyloïne **128**, l'acylsilane **126** persiste après 12 h dans les même conditions réactionnelles, conduisant à 40 % d'acyloïne **128**.

Chapitre II - Synthèse de dicétones-1,4 via une réaction de sila-Stetter



Schéma 58 : Différence de réactivité des aldéhydes et des acylsilanes vis-à-vis de la condensation benzoïne

Les résultats ainsi obtenus prouvent les avantages des acylsilanes pour la réaction de Stetter et nous ont confortés dans l'idée d'utiliser la réaction de sila-Stetter pour former des dicétones-1,4 de manière convergente.

3.1.2. Sélection des conditions réactionnelles optimales

Nous nous sommes ensuite intéressés aux conditions réactionnelles. En effet, les conditions utilisées précédemment avaient été utilisées par Scheidt pour des substrats aromatiques. Or les substrats envisagés ici sont aliphatiques et énolisables.

Il s'avère que les rendements diminuent dès lors que l'on change d'alcool pour du *tert*-butanol ou de base pour de la triéthylamine moins forte que le DBU (Tableau 7). Ces résultats sont identiques à ceux obtenus par Scheidt.

Différents sels de thiazolium ont également été essayés (Tableau 8). Toutefois, de subtils changements d'encombrement ou de contrainte au niveau du cycle font chuter dramatiquement les rendements. Les sels de benzothiazolium (entrée 4) sont connus pour être très peu réactifs en réaction de Stetter et on peut imaginer que l'encombrement occasionné par un benzyle (entrée 3) ou un mésityle (entrée 5) présent sur l'azote du NHC peut empêcher l'attaque sur l'acylsilane, plus encombré qu'un aldéhyde.





Tableau 8 : Screening de thiazoliums



Entrée	Thiazolium	t	Rendement isolé
1	HO S HO S HO HO Br [⊖] Br [⊖] 112	16 h	89 %
2	но 113	21 h	71 %
3	HO S 111	4 jours	29 %
4	S ^{Et} S ^B r [⊖] 134	5 jours	< 2 %
5	Mes N⊕ CIO4 135	21 h	0 %

Les différentes conditions testées nous ont donc amenés à conclure que les conditions utilisées initialement étaient les meilleures. Nous avons alors cherché à étendre la réaction en appliquant ces mêmes conditions.

3.1.3. Synthèse des partenaires et extension de la réaction

Pour la réaction de sila-Stetter, les partenaires acylsilane et énone ont pu être aisément obtenus à partir des lactones correspondantes.

Synthèse des acylsilanes

Les synthèses d'acylsilanes décrites dans la littérature ne sont pas compatibles avec tous les substrats (Schéma 59). Elles sont le plus souvent contraignantes ou font appel à des conditions relativement drastiques. Une première méthode consiste à faire attaquer un dithiane sur un chlorosilane (voie **A**)⁶⁷ mais la déprotection nécessaire du dithiane est incompatible avec bon nombre de substrats tout comme la séquence hydroboration/oxydation de silylalcynes (voie **B**).⁶⁸ Une alternative consiste à convertir des α -dibromosilanes en acylsilanes (voie **C**)⁶⁹ mais la méthode la plus directe est l'addition d'un silyl-lithien sur un chlorure d'acyle (voie **D**).⁷⁰ Cette méthode est néanmoins peu conviviale à cause des quantités stœchiométriques de cyanure de cuivre (CuCN) requises. En 1994, Fleming *et al.* ont montré que l'addition d'anions silyles sur des amides conduisait à des acylsilanes.⁷¹ Nous avons donc décidé d'utiliser cette méthode dans une version décrite plus récemment par Scheidt *et al.* permettant de synthétiser de manière efficace et pratique des acylsilanes, aussi bien aromatiques qu'aliphatiques, à partir des amides de la morpholine correspondants (voie **E**).⁷²

⁶⁷ Brook, A. G.; Duff, J. M.; Jones, P. F.; Davis, N. R. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 431-434.

⁶⁸ Miller, J. A.; Zweifel, G. J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 6217-6219.

⁶⁹ Degl'Innocenti, A.; Walton, D. R. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3927-3928

⁷⁰ Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Faggi, C.; Ricci, A. J. Org. Chem. **1988**, 53, 3612-3614.

⁷¹ Fleming, I.; Ghosh, U. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1994**, 257-262.

⁷² Clark, C.T.; Milgram, B.C.; Scheidt, K.A. *Org.Lett.* **2004**, *22*, 3977-3980.
Chapitre II - Synthèse de dicétones-1,4 via une réaction de sila-Stetter



Schéma 59 : Grandes méthodes d'accès à des acylsilanes décrites dans la littérature

Pour synthétiser nos substrats, nous avons choisi d'utiliser des lactones qui s'ouvrent aisément à chaud en présence de morpholine pour former l'amide correspondant. Une simple protection de l'alcool ainsi formé nous permet d'obtenir un amide prêt à être converti en acylsilane (Schéma 60). Lors de l'addition du silyl-lithien⁷³ sur la cétone de l'amide, il se forme un intermédiaire tétraédrique (alcoolate de lithium), fortement stabilisé par la morpholine (Schéma 61). Le carbonyle est régénéré par hydrolyse afin d'obtenir l'acylsilane.



Schéma 60 : Synthèse typique d'un acylsilane à partir d'une lactone



Schéma 61 : Mécanisme d'addition d'un silyl-lithien sur un amide morpholine

⁷³ Pour la synthèse de silyl-lithiens à partir du chlorosilane correspondant : George, M. V.; Peterson, D. J.; Gilman, H. J. Am. Chem. Soc. **1960**, 82, 402-406.

Divers acylsilanes ont ainsi pu être obtenus par cette méthode avec des rendements globalement satisfaisants et reproductibles lorsque le silyl-lithien est de bonne qualité.⁷⁴

Entrée	Lactone	Amide morpholine	Acylsilane
1	0	O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	PhMe ₂ Si OBn
	136	142 - 76 %	149 - 75 %
2	0 		PhMe ₂ Si OTBS
	O I	143 - 72 %	150 - 68 %
3	138	O N O O O O Bn	PhMe ₂ Si OBn
		144 - 51 %	132 - 59 %
4	↓ ↓ ○		PhMe ₂ Si OTBS
	139	145 - 28 %	151 - 60 %
5	° L	O O O Ph	PhMe ₂ Si OTBS
	$\left(\right)$	146 - 60 %	130 - 90 %
6	Ph 140	O O O Ph	PhMe ₂ Si OBn Ph
		147 - 87 %	152 - 58 %
7	O Et	O O Et	PhMe ₂ Si OBn Et
	141	148 - 49 %	153 - 44 %

Tableau 9 : Acylsilanes synthétisés à partir de lactones

Nous avons également synthétisé un amide de la morpholine **156** avec un groupement benzyloxy en α du carbonyle (Schéma 62). En effet, pour la synthèse du 13-desméthyle spirolide C, un des deux partenaires, énone ou acylsilane, devra porter un centre quaternaire en α . Ce centre pourra être soit directement porté par le substrat, soit être incorporé ultérieurement dans la synthèse à

⁷⁴ Dosé grâce au double dosage de Gilman: Gilman, H. ; Cartledge, F. K. J. Organomet. Chem. **1964**, *2*, 447 – 454.

partir d'un carbonyle ou d'un alcool secondaire protégé. Malheureusement, l'addition du silyllithien sur l'amide **156** portant une liaison C-O en α n'a conduit qu'à de la dégradation.



Schéma 62 : Tentative de synthèse d'un α -alcoxy-acylsilane 157

Nous avons alors envisagé de synthétiser un α -céto-acylsilane. Selon une méthode décrite dans la littérature,⁷⁵ nous avons réussi à synthétiser un céto-amide **159** (Schéma 63). Mais cette fois encore, l'addition du silyl-lithien conduit à un mélange complexe dans lequel nous n'avons pas pu identifier la présence de l'acylsilane **160** attendu.



Schéma 63 : Tentative de synthèse d'un α -céto-acylsilane 160

Ces résultats nous permettent de mettre en évidence la difficulté de formation des acylsilanes α -substitués. Cela nous a donc amenés de manière précoce à envisager l'installation du centre quaternaire du bis-spirocétal sur le partenaire énone et non sur l'acylsilane.

⁷⁵ Zhang, C.; Zong, X.; Zhang, L.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3280-3283.

Synthèse des énones

Les énones sont obtenues classiquement par addition d'un réactif de Grignard sur un amide de Weinreb.⁷⁶ Ces amides sont dérivés de lactones ouvertes par un complexe DIBAL-H-HN(Me)OMe.HCl généré *in situ⁷⁷* avant l'addition de la lactone (Schéma 64). Lors de l'addition du magnésien sur le carbonyle, il se forme un intermédiaire tétraédrique, stabilisé par l'amine de Weinreb (Schéma 65).



Schéma 64 : Synthèse typique d'une énone à partir d'une lactone



Schéma 65 : Mécanisme d'addition d'un vinyl magnésien sur un amide de Weinreb

Diverses énones ont ainsi été obtenues. Et nous avons été satisfaits de pouvoir obtenir des énones substituées en α par un groupement alcoxyle avec de bons rendements (entrées 9 et 10).

Entrée	Lactone	Amide de Weinreb	Enone
1	0	MeO O OBn	O OBn
	136	166 - 41 %	176 - 77 %
2		MeO_N_OTBS	O U OTBS
	138	167 - 48 %	177 - 64 %

Tableau 10 : Enones synthétisées à partir de lactones

⁷⁶ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.

⁷⁷ Huang, P.-Q.; Zheng, X.; Deng, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039-9041.



Couplages de sila-Stetter

En appliquant les conditions réactionnelles optimales décrites plus haut, nous avons pu coupler les partenaires non branchés avec d'excellents rendements permettant ainsi d'obtenir les dicétones-1,4 linéaires ci-dessous. En se basant sur les conditions réactionnelles décrites par Scheidt, nous avons utilisé une charge catalytique de 30 %. Toutefois, dans la plupart des cas, une charge catalytique de 15 % suffit à obtenir d'excellents résultats.



Tableau 11 : Synthèse de dicétones-1,4 linéaires par réaction de sila-Stetter

La méthode a été étendue aux substrats présentant des substituants éloignés des centres réactifs. Les résultats obtenus restent probants.





De même, lorsqu'on substitue en α de l'énone, les rendements sont toujours excellents et permettent d'envisager sereinement le couplage futur de l'énone portant le centre quaternaire du bis-spirocétal.



En revanche, lorsqu'on substitue en α de l'acylsilane, les rendements chutent fortement et nous confortent dans le fait de choisir de placer le centre quaternaire en α de l'énone et non de l'acylsilane lors de la synthèse du bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C.



Autres

Parallèlement à cette étude et d'un point de vue purement méthodologique, nous avons envisagé d'autres partenaires pour la réaction de Stetter.

Scheidt *et al.* avaient déjà montré que les acylsilanes aromatiques pouvaient s'additionner efficacement sur divers acrylates. Nous avons donc décidé de tester d'autres accepteurs de Michael pour nos propres acylsilanes.

La réaction a été testée sur l'acrylonitrile **202** (Schéma 66), la vinyl sulfone **204** (Schéma 67) et l'acrylate de méthyle **206** (Schéma 68) par le Dr. R. Beniazza lors de son stage post-doctoral. Dans les trois cas, le composé 1,4-dicarbonylé correspondant est isolé. Les rendements n'ont pas été optimisés et les réactions ne sont pas complètes mais ces premiers résultats permettent de montrer que les acylsilanes préparés sont des sources viables d'anions acyles pour toutes sortes d'additions conjuguées.











Schéma 68 : Réaction de sila-Stetter avec un acrylate 206

La réaction a également été tentée avec le diéthylvinylphosphonate **208** bien qu'il soit un moins bon accepteur de Michael (Schéma 69). Dans ce cas, les produits de départs ne sont pas consommés, même après 30 h d'agitation au reflux du THF. Très dernièrement, le groupe de Biju a reporté l'utilisation de vinylphosphonates en réaction de Stetter avec des aldéhydes aromatiques.⁷⁸ Ils ont montré que les thiazoliums sont inefficaces pour cette réaction et que le sel dérivé du *N*mesitylimidazolium devait être employé pour catalyser au mieux la réaction. Même dans ces conditions, les temps de réaction restent longs pour des rendements le plus souvent moyens. Il n'est donc pas étonnant que notre essai se soit soldé par un échec.



Schéma 69 : Réaction de sila-Stetter avec un vinyl phosphonate 208

Nous nous sommes également demandé si des lactols pouvaient être efficacement utilisés en réaction de Stetter, en tant qu'aldéhydes masqués. Nous avons alors été ravis d'obtenir la dicétone-1,4 **211** avec un excellent rendement dans les mêmes conditions que celles que nous avons utilisées précédemment (Schéma 70). Nous l'obtenons sous forme linéaire, un work-up acide ne permettant pas d'obtenir la forme hémicétal de cette molécule.



Schéma 70 : Réaction de Stetter d'un lactol 210

⁷⁸ Patra, A.; Bhunia, A.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4798–4801.

3.2. Accès à des composés fonctionnalisés après réaction de sila-Stetter

3.2.1. Spirocétalisation

Les dicétones-1,4 que nous avons synthétisées portent dans la plupart des cas des groupements OTBS en bouts de chaîne. Nous pouvons donc les déprotéger en conditions acides et espérer des cétalisations en cascade aboutissant à un squelette bis-spirocétal comme décrit précédemment dans la littérature. Comme nous avons pu le voir dans le chapitre I, la cyclisation est catalysée par un acide (Brønsted ou Lewis) permettant de déprotéger les alcools terminaux et d'activer les carbonyles pour former des oxoniums (Schéma 71). Cependant, la séquence n'est pas clairement établie. Dans le schéma ci-dessous, nous faisons l'hypothèse d'une première cyclisation conduisant à l'oxonium **215**. Puis, cet oxonium peut être attaqué par le carbonyle restant afin de former le cycle médian. Enfin, une cyclisation sur l'oxonium **216** conduit au squelette bis-spirocétal **218**. Mais nous pourrions tout aussi bien imaginer d'autres processus dans lesquels le cycle médian se formerait en premier ou en dernier lieu plutôt qu'en milieu de cascade.



Schéma 71 : Hypothèse mécanistique pour la spirocétalisation de dicétones-1,4

Vers des bis-spirocétals

En se basant sur les spirocétalisations déjà décrites, le système CSA/MeOH a été utilisé par le Dr R. Beniazza lors du premier essai de bis-spirocétalisation. Malheureusement, le méthanol vient piéger l'oxonium intermédiaire formant ainsi un bis-cétal **219** au lieu d'un bis-spirocétal (Schéma 72). Ce produit a pu être caractérisé par DRX. L'obtention de ce produit laisse penser que la cyclisation du cycle médian ne correspond pas à la première étape du mécanisme.



Schéma 72 : Tentative de bis-spirocétalisation en présence de CSA dans le méthanol

Nous avons alors remplacé le méthanol par un solvant non protique, l'acétonitrile. Nous avons ainsi pu synthétiser une petite librairie de bis-spirocétals grâce au système CSA/MeCN.

Tableau 12 : Bis-spirocétals obtenus à partir de dicétones-1,4 en présence de CSA dans l'acétonitrile



Les rendements obtenus sont modestes dans certains cas et peuvent s'expliquer par une éventuelle instabilité du produit dans les conditions de purification (chromatographie flash sur gel de silice) ainsi qu'à la difficulté de détection de ces composés qui révèlent peu par absorption UV et/ou en présence de révélateurs chimiques. Dans tous les cas, un diastéréoisomère est obtenu majoritairement. Malheureusement, toute tentative d'identification de ce dernier s'est avérée infructueuse. Ces composés étant huileux, l'utilisation de la DRX n'est pas envisageable. Nous avons donc tenté d'obtenir des informations par analyses RMN 2D approfondies (COSY, HSQC, HMBC, TOCSY, NOESY). Mais le faible nombre de substituants s'est avéré être un facteur limitant pour l'attribution fine de chaque proton de la molécule, nous empêchant de tirer la moindre conclusion des cartes NOESY obtenues.

Toutefois, afin d'avoir une idée de la structure des isomères obtenus, des calculs DFT ont été effectués pour le produit **228** au niveau MP2/cc-pvtz//B3LYP/6-311+G(2d,p) en solvatation dans l'acétone. Les quatre isomères présentant les configurations relatives les plus basses en énergie sont représentés ci-dessous (Figure 5). Selon ces calculs, l'isomère majoritaire posséderait une stéréochimie *transoïde* cohérente avec les observations reportées dans la littérature. Les ratios indiqués sont difficilement comparables avec ceux obtenus en pratique mais les différences d'énergie entre les trois premiers isomères particulièrement sont suffisamment faibles pour que les proportions relatives soient sujettes à des variations et donc peu significatives. Notamment, le modèle utilisé ne fait pas intervenir de molécules de solvant explicites. Aussi les interactions avec le solvant utilisé ou d'éventuelles traces d'eau peuvent-elles être à l'origine des différences constatées entre rapports théoriques et pratiques.



Figure 5 : Structures des isomères du bis-spirocétal 228 les plus bas en énergie selon une modélisation au niveau MP2/cc-pvtz//B3LYP/6-311+G(2d,p) en utilisant un modèle de solvatation dans l'acétone

+2,0 kcal.mol⁻¹ (2,7 %)

Le même type de calcul a également été effectué pour le produit **227**. Les quatre isomères les plus bas en énergie sont représentés ci-dessous (Figure 6). Ici aussi, l'isomère majoritaire possèderait une stéréochimie *transoïde* selon ces derniers calculs. Toutefois, au vu de la très faible différence d'énergie (0,3 kcal.mol⁻¹) entre l'isomère *transoïde* et l'isomère *cisoïde*, il est difficile de conclure quant à la stéréochimie du bis-spirocétal obtenu majoritairement en pratique.



Figure 6 : Structures des isomères du bis-spirocétal 227 les plus bas en énergie selon une modélisation au niveau MP2/cc-pvtz//B3LYP/6-311+G(2d,p) en utilisant un modèle de solvatation dans l'acétone

Au laboratoire, d'autres conditions ont été utilisées pour identifier un éventuel effet de l'acide sur la cyclisation de la dicétone **199** en bis-spirocétal **228** (Tableau 13). Des acides de Lewis permettent également de cycliser mais des conditions trop dures conduisent à la dégradation du produit dans le milieu réactionnel. Cependant, le rapport diastéréoisomérique (r.d.) reste le même quelles que soient les conditions acides utilisées (Brønsted ou Lewis). Cela tend à indiquer que le produit obtenu est le produit thermodynamique de la réaction.



Tableau 13 : Bis-spirocétalisation réalisée avec différents acides de Lewis ou de Brønsted.

Dans le but de réaliser une synthèse à la fois convergente et efficace, nous avons décidé de réaliser la séquence sila-Stetter/spirocétalisation en un seul pot. Une liaison C-C, deux liaisons C-O et deux centres stéréogènes sont ainsi formés avec des rendements très satisfaisants en une unique étape (Tableau 14). Les rapports diastéréoisomériques mesurés par GC-MS du brut réactionnel sont identiques à ceux obtenus lors de la simple bis-spirocétalisation.

Tableau 14 : Synthèse de bis-spirocétals par une séquence sila-Stetter/bis-spirocétalisation « one-pot »



Vers des tétrahydrofuranes

Nous avons également essayé de piéger l'oxonium intermédiaire **232** avec différents nucléophiles afin d'obtenir des motifs THF **233** à partir d'une dicétone-1,4 (Schéma 73).



Schéma 73 : Piégeage d'oxoniums par un nucléophile

Dans un premier temps, nous avons essayé l'allyltriméthylsilane comme nucléophile. Nous obtenons le produit **234** avec des rendements variables selon l'acide de Brønsted ou de Lewis utilisé. Nous avons alors essayé les analogues propargyltriméthylsilane et TMSCN mais sans succès. Nous ne parvenons qu'à déprotéger l'alcool silylé. Deux essais avec des éthers d'énol silylés ont également été réalisés mais se sont soldés par un échec. Nous obtenons dans ces deux cas un mélange complexe probablement de différents hémicétals mais ne contenant pas de trace du produit attendu.



Schéma 74 : Synthèse de tétrahydrofuranes : piégeage de l'oxonium intermédiaire par un nucléophile

3.2.2. Synthèse de tétrahydrofuranes et pyrrolidines

Toujours dans le but de prouver le potentiel de ces dicétones-1,4 pour la post-fonctionnalisation, nous avons cherché à les transformer en tétrahydrofuranes et pyrrolidines. On pensera notamment au fragment THF de la gymnodimine, autre neurotoxine contenant une spiroimine.

Nous avons donc employé la dicétone-1,4 **185** à ces fins. En présence de TMSOTf comme acide de Lewis et de triéthylsilane comme réducteur, nous avons pu obtenir le tétrahydrofurane **239** attendu (Schéma 75) sous forme de deux diastéréoisomères inséparables (r.d. = 78:22) dont les stéréochimies n'ont pas pu être déterminées (un exemple similaire a été reporté dans la littérature et décrit l'obtention d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères).⁷⁹ Notons qu'un premier essai avec 10 mol% de TMSOTf et du triméthylsilane n'avait permis d'obtenir le produit attendu qu'à l'état de traces.



Schéma 75 : Synthèse d'un tétrahydrofurane à partir d'une dicétone-1,4

⁷⁹ Saasamao, M. B.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3771-3780.

Avec cette même dicétone **185**, nous avons essayé de réaliser une double amination réductrice afin d'obtenir une pyrrolidine **240** (Schéma 76) mais sans succès.



Schéma 76 : Tentatives de synthèse de pyrrolidines à partir d'une dicétone-1,4

4. Conclusion

En vue de la synthèse de la dicétone-1,4 nécessaire à la préparation du fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C, nous avons mis au point une méthode d'accès à des dicétones-1,4 à la fois efficace et convergente par une réaction de sila-Stetter entre deux substrats aliphatiques fonctionnalisés. Nous avons pu prouver la supériorité de la réaction de sila-Stetter en termes de sélectivité vis-à-vis de la condensation acyloïne et synthétiser plusieurs dicétones que nous avons ensuite engagées dans des réactions de bis-spirocétalisation ou simple cétalisation. La séquence sila-Stetter/bis-spirocétalisation a également été réalisée en un seul pot permettant d'augmenter rapidement la complexité moléculaire. Ces travaux ont fait l'objet d'un article dans *Organic Letters* en 2013.⁸⁰

Les conditions optimales que nous avons mises au point nous ont alors permis d'envisager la préparation des partenaires énone et acylsilane nécessaires à la synthèse du 13-desméthyle spirolide C. Les différentes voies de synthèses explorées pour ces deux partenaires sont exposées dans le chapitre suivant.

⁸⁰ Labarre-Lainé, J.; Beniazza, R.; Desvergnes, V. ; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4706–4709.

Chapitre III

Synthèse de la dicétone-1,4 pour l'accès au fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide-C

Chapitre III - Synthèse de la dicétone-1,4 pour l'accès au fragment bisspirocétal du 13-desméthyle spirolide C

Notre stratégie de synthèse du fragment bis-spirocétal **2** du 13-desméthyle spirolide C repose sur la bis-spirocétalisation de la dicétone-1,4 **4** (Schéma 77). Grâce à notre étude préliminaire de la séquence sila-Stetter/bis-spirocétalisation, nous savons qu'il est préférable de placer le centre stéréogène quaternaire (C₁₉) sur l'énone, le couplage tolérant peu la substitution en α de l'acylsilane. Nous avons donc décidé de placer la déconnexion de la dicétone-1,4 entre les carbones C₁₅ et C₁₆ et de synthétiser les partenaires énone **5** et acylsilane **6** correspondants. Concernant les groupements protecteurs, nous avons choisi le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) pour les alcools qui seront déprotégés afin de déclencher la cyclisation en milieu acide et le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) pour l'alcool terminal de l'acylsilane, précurseur de l'aldéhyde nécessaire au couplage plus tardif au motif spiroimine.



Schéma 77 : Rétrosynthèse du fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C

1. Synthèse du partenaire acylsilane

Différentes voies de synthèses ont été envisagées pour la synthèse de l'acylsilane **6**. Il possède une structure relativement simple avec un seul carbone asymétrique (C_{12} de configuration *S*) portant un alcool secondaire (Schéma 78).



Schéma 78 : Acylsilane à synthétiser

Initialement, nous avions prévu d'introduire ce centre par des voies énantiosélectives. Ces voies, explorées par le Dr I. Periñan dans le cadre d'un contrat post-doctoral, n'ont pas abouti. Face aux échecs rencontrés, nous avons décidé d'exploiter le *pool* chiral en partant de l'acide aspartique *S*

87

énantiomériquement pur **241** (Schéma 79). Selon un protocole de la littérature,⁸¹ l'amine est substituée par un atome de brome avec rétention de configuration grâce à une séquence diazotation/bromation en présence de nitrite de sodium et d'acide bromhydrique généré *in situ*. Le diacide **242** est ensuite réduit en diol **243** puis transformé en époxyde **244** en présence de NaH. L'alcool terminal est protégé *in situ* par un groupement TBDPS par addition du chlorosilane correspondant dans le milieu. Cette séquence efficace permet d'obtenir l'époxyde **244** énantiomériquement pur en seulement 3 étapes avec un rendement global de 92 %.

Cet époxyde peut alors être ouvert de manière régiosélective par l'énolate de la *N*-acétyl morpholine **245** (Schéma 80). Une simple protection de l'alcool ainsi formé puis l'addition du phényldiméthylsilyl-lithien sur l'amide de la morpholine **247** permettent d'obtenir l'acylsilane **6** en 6 étapes avec un rendement global de 58 % à partir de l'acide aspartique *S* **241** commercial.



Schéma 79 : Préparation de l'époxyde chiral 244 pour la synthèse de l'acylsilane 6



Schéma 80 : Synthèse de l'acylsilane 6

⁸¹ Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Bathe, A.; Abramson, J. M.; Rapoport, H. Synthesis 1992, 621.
88

2. Synthèse du partenaire énone

2.1. Défis synthétiques

L'énone **5** contient deux centres stéréogènes (Schéma 81). Le premier, en position 22 et de configuration *S*, porte un alcool secondaire homoallylique avec une fonctionnalité vinylique en position 24. Le second, en position 19 et de configuration *R*, porte un alcool tertiaire. La mise en place de ces deux centres représente un défi synthétique complexe.



Schéma 81 : Défis synthétiques imposés par l'énone

2.1.1. Mise en place du bras vinylique halogéné

Le couplage du fragment bis-spirocétal au fragment spiroimine, *via* le couplage de type Suzuki envisagé, nécessite un bras vinylique halogéné. Le premier défi synthétique pour la préparation de l'énone **5** est donc l'obtention d'un alcool homoallylique de configuration *S* portant un halogène (brome ou iode) en position vinylique 24. Cependant, nous n'avons trouvé aucune solution évidente dans la littérature.

Par allylation d'un aldéhyde

L'idée initiale était de synthétiser le 2-bromo-allylboronate **248** dérivé du camphre et de l'additionner sur un aldéhyde (Schéma 82).



Schéma 82 : Accès hypothétique à un alcool homoallylique *via* l'addition d'un allylboronate chiral sur un aldéhyde

Hall *et al.* ont décrit en 2003 une méthode d'addition d'allylboronates chiraux sur des aldéhydes, catalysée par le triflate de scandium, et donnant à la fois d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma 83).⁸²



Schéma 83 : Synthèse énantiosélective d'alcools homoallyliques par allylboration d'aldéhydes catalysée par Sc(OTf)₃ selon Hall *et al.*

Cependant cette méthode est décrite pour des allylboronates simples, sans hétéroéléments. Il faudrait donc synthétiser le 2-bromo-allylboronate **248** pour connaitre sa réactivité dans ces conditions.

Typiquement, les allylboronates sont obtenus par addition d'un réactif de Grignard sur un borate. L'acide boronique qui en découle peut alors être protégé par un diol, chiral ou non (Schéma 84). Ici, le problème réside dans la préparation du réactif de Grignard approprié. En effet, la coexistence d'un brome allylique et d'un brome vinylique sur **253** conduit inévitablement à une compétition entre les deux sites et à des réactions d'homo-couplage indésirables. La mise en œuvre au laboratoire d'une réaction de type Barbier entre le 2,3-dibromopropène **253** et le benzaldéhyde a conduit exclusivement à la dégradation du composé dibromé sans consommation de l'aldéhyde.



Schéma 84 : Préparation hypothétique d'un 2-bromo-allylboronate

Pour éviter ces réactions secondaires, il est possible d'employer l'allylstannane dérivé du 2,3dibromopropène **253** au lieu de l'allylmagnésien **254**.⁸³ Nous avons mis en œuvre l'addition de cet

⁸² Lachance, H.; Lu, X.; Gravel, M.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10160-10161.

⁸³ Mandai, T.; Nokami, J.; Yano, T.; Yoshinaga, Y.; Otera, J. J. Org. Chem. 1984, 49, 172-174.

allylstannane sur un aldéhyde **256** de manière très satisfaisante au laboratoire (Schéma 85) mais ce mode opératoire n'est ni énantiosélectif ni compatible avec la synthèse d'un acide boronique. Une autre approche est donc nécessaire.



Schéma 85 : Addition du 2,3-dibromopropène 253 sur un aldéhyde via un allylstannane

Dans la littérature, les 2-bromoallylboronates sont obtenus à partir de l'allène 258 (Schéma 86).84



Schéma 86 : Préparation d'un 2-bromoallylboronate à partir d'allène selon Hara et Suzuki

Hall *et al.* ont décrit l'addition de ce type de composés sur des aldéhydes, catalysée par un acide de Brønsted chiral, avec des rendements quasi-quantitatifs et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 87).⁸⁵ Nécessitant la manipulation d'allène gazeux pour la préparation de l'allylboronate, cette réaction est particulièrement contraignante à mettre en œuvre.



Schéma 87 : Synthèse énantiosélective d'alcools homoallyliques par addition d'un 2-bromo-allylboronate sur un aldéhyde d'après Hall *et al.*

⁸⁴ Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6749-6752. Hara, S.; Suzuki, A. *Org. Synth.* **2004**, *10*, 135.

⁸⁵ Rauniyar, V.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4236-4241.

Notons que d'autres systèmes sont également employés dans la littérature pour l'haloallylation d'aldéhydes et ont été décrits par les groupes de Corey⁸⁶ et Kishi.⁸⁷ Toutefois, la préparation des réactifs reste peu conviviale.

Une solution consisterait à utiliser le 2-triméthylsilyl-3-bromopropène **263**. Nous pourrions alors envisager la préparation du réactif de Grignard **264** et son addition sur le borate (Schéma 88). De plus, cette alternative permettrait de s'affranchir de l'éventuelle instabilité du motif vinylique halogéné lors de la poursuite de la synthèse et le TMS pourrait aisément être remplacé par un halogène ultérieurement. Malheureusement, le 2-triméthylsilyl-3-bromopropène **263** n'est pas aisément accessible et, dans la littérature, les 2-triméthylsilyl allylboronates sont préparés à partir de l'allène comme leurs analogues bromés.⁸⁸



Schéma 88 : Préparation hypothétique d'un 2-trimethylsilyl-allylboronate

Bien qu'envisageable, l'allylboration d'un aldéhyde est limitée par la difficulté de préparation de l'allylboronate. Toutefois, elle devrait permettre d'obtenir des rendements et des énantiosélectivités excellents.

Par propargylation d'un aldéhyde

Nous avons alors cherché des voies alternatives. Par exemple, au lieu d'utiliser un allylboronate, nous pourrions additionner un allénylboronate **267** sur un aldéhyde afin d'obtenir un alcool homopropargylique **268**. Cet alcyne pourrait alors être converti en motif vinyl bromé par bromoboration en présence de B-Br-9-BBN (Schéma 89).⁸⁹

⁸⁶ Corey, E. J.; Yu, C.-M.; Kim, S. S. J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 5495-5496.

⁸⁷ Zhang, Z.; Huang, J.; Ma, B.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3073-3076.

 ⁸⁸ Barrett, A. G. M.; Wan, P. W. H. J. Org. Chem. 1996, 61, 8667-8670. Chang, K.-J.; Rayabaparu, D. K.; Yang, F.-Y.; Cheng, C.-H. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 126-131.

 ⁸⁹ White, J. D.; Kuntiyong, P.; Lee, T. H. Org. Lett. 2006, 8, 6039-6042. Kuntiyong, P.; Lee, T. H.; Kranemann, C. L.; White, J. D. Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 7884.



Schéma 89 : Accès hypothétique à un alcool homoallylique *via* l'addition d'un allénylboronate chiral sur un aldéhyde puis l'hydrobromation de l'alcyne

Plusieurs méthodes reportées dans la littérature pourraient être exploitées. L'addition d'allénylboronates sur des aldéhydes a été décrite à plusieurs reprises. Notamment, les tartrates ont été utilisés pour l'addition d'acide allénylboronique sur des aldéhydes aliphatiques, conduisant à de bons rendements et énantiosélectivités (Schéma 90).⁹⁰



Schéma 90 : Synthèse énantiosélective d'alcools homo-propargyliques par Yamamoto et al.

L'énantiosélectivité de la réaction peut aussi être apportée par l'ajout d'acides de Brønsted chiraux⁹¹ lors de l'addition d'un allénylborane racémique (Schéma 91).

 ⁹⁰ Haruta, R.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 7667-7669. Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 483-486.

⁹¹ Reddy, L. R. Org. Lett. **2012**, 14, 1142-1145. Jain, P.; Wang, H.; Houk, K. N.; Antilla, J. C. Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, 51, 1391-1394. Grayson, M. N.; Goodman, J. M. J. Am. Chem. Soc. **2013**, 135, 6142–6148.



Schéma 91 : Synthèse énantiosélective d'alcools homo-propargyliques par Houk, Antilla et Reddy (état de transition déterminé par DFT par Goodman)

De la même façon, nous pourrions utiliser un allénylstannane.92

L'indium a également été utilisé pour synthétiser des alcools homo-propargyliques à partir de bromure de propargyle (Schéma 92).⁹³ Les réactifs sont aisément accessibles et les rendements et les excès énantiomériques sont satisfaisants mais la méthode a été très peu étudiée sur des aldéhydes aliphatiques.



Schéma 92 : Synthèse énantiosélective d'alcools homo-propargyliques par Singaram et al.

 ⁹² Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Chen, X. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8323-8324. Yu, C.-M.; Yoon, S.-K.; Choi, H.-S.; Baek, K. *Chem. Commun.* **1997**, 763-764. Yu, C.-M.; Yoon, S.-K.; Baek, K.; Lee, J.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2392-2395. Yu, C.-M.; Kim, J.-M.; Shin, M.-S.; Cho, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5487-5490. Hanawa, H.; Uraguchi, D.; Koniski, S.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4405-4413. Gianino, J. B.; Ashfeld, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18217-18220.

⁹³ Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Buckley, J. J.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 889-898. Hirayama, L. C.; Haddad, T. D.; Oliver, A. G.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4342-4353.

Toujours dans le but de générer un alcool homo-propargylique, nous pourrions utiliser un couplage de Nozaki-Hiyama mais cette catalyse coûteuse et peu robuste parait peu adaptée au cas présent.⁹⁴

Par ouverture d'un époxyde chiral

Tandis que les méthodes reportées jusqu'ici reposent sur la fonctionnalisation énantiosélective d'un aldéhyde, une toute autre approche est possible. En effet, nous pourrions ouvrir un époxyde chiral **279** de façon à former l'alcool homoallylique (Schéma 93).



Schéma 93 : Accès hypothétique à l'alcool homoallylique via l'ouverture d'un époxyde chiral

Cette méthode a été mise en œuvre par plusieurs auteurs⁹⁵ et a notamment été appliquée à la synthèse totale avec d'excellents rendements par Fürstner *et al.*⁹⁶ grâce à l'addition d'un réactif de Grignard **281**, dérivé du (1-bromovinyl)triméthylsilane, sur un époxyde chiral **282** en présence d'une source de cuivre (I) (Schéma 94). Cette méthode est robuste et utilisable à n'importe quel niveau de la synthèse.



Schéma 94 : Synthèse d'un alcool homo-propargylique par Fürstner *et al.* dans le cadre de la synthèse totale de l'amphidinolide V

Notons que nous pourrions également ouvrir l'époxyde de façon à former un alcool homopropargylique comme il a été envisagé plus haut.

Différentes opportunités s'offrent donc à nous pour insérer ce motif vinyl halogéné. Lors de la synthèse de l'énone, il faudra être en mesure de générer soit un aldéhyde soit un époxyde chiral puis nous pourrons tester les différentes méthodes listées ci-dessus.

 ⁹⁴ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiore, P.; Tino, R.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron : Asymm.* 2001, *12*, 1063-1069. Inoue, M.; Nakada, M. *Org. Lett.* 2004, *6*, 2977-2980. Liu, S.; Kim, J. T.; Dong, C.-G.; Kishi, Y. *Org. Lett.* 2009, *11*, 4520-4523. Usanov, D. L.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*, 8169-8172.

⁹⁵ Matsuda, I. *Chem. Lett.* **1978**, 773-776. Kitano, Y.; Kusakabe, M.; Kobayashi, Y.; Sato, F. *Chem. Lett.* **1986**, 523-526. Schuman, M.; Gouverneur, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3513-3516. Smith III, A. B.; Kim, W-S.; Tong, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 588-591.

⁹⁶ Fürstner, A.; Flügge, S.; Larionov, O.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011-4029.

2.1.2. Installation du centre quaternaire

L'autre défi à relever lors de la synthèse de l'énone est la mise en place du centre quaternaire stéréogène, un alcool tertiaire positionné en α d'un carbonyle. Nous avons décidé de commencer par la résolution de ce problème en envisageant, dans un premier temps, une α -hydroxylation d'une lactone puisque nous avons pu voir dans le chapitre II que nous pouvions obtenir aisément une énone à partir d'une lactone *via* un amide de Weinreb.

2.2. Première voie de synthèse – \alpha-hydroxylations d'esters et dérivés par une oxaziridine La première voie de synthèse envisagée consiste à α -hydroxyler un ester (que ce soit une lactone ou non) :

- soit de manière racémique en venant ensuite oxyder puis méthyler cette position de manière énantiocontrôlée (Schéma 95, voie A),
- soit de manière énantiocontrôlée sur un ester α -méthylé (voie **B**).

Resterait alors à mettre en place l'énone et à générer un aldéhyde pour former l'alcool homoallylique avec le bras vinyl halogéné.



Schéma 95 : Première approche synthétique au centre quaternaire

2.2.1. Généralités sur les α-hydroxylations d'énolates

Les acyloïnes sont des motifs d'utilité synthétique pour la construction de nombreuses molécules bioactives. L' α -hydroxylation d'énolates et d'éthers d'énol silylés a fait l'objet de très nombreux travaux.⁹⁷ Après génération d'un énolate grâce à l'action d'une base adaptée au substrat, différents types d'oxydants sont particulièrement employés : l'oxygène, les peroxydes, l'iode hypervalent, les oxydes de métaux et les *N*-sulfonyloxaziridines. En ce qui concerne les énolates d'esters et de lactones, les systèmes principalement utilisés sont les oxydes de molybdène et les *N*-sulfonyloxaziridines.

L'oxodipéroxymolybdénum(pyridine)(hexaméthylphosphorique triamide) (**285**, MoOPH), couramment appelé réactif de Vedejs,⁹⁸ permet d' α -hydroxyler de nombreux substrats grâce à la

⁹⁷ Chen, B.-C.; Zhou, P.; Davis, F. A.; Ciganek, E. *Organic Reactions* **2003**, *62*, 1-356.

⁹⁸ Vedejs, E. J. Am. Chem. Soc. **1974**, *96*, 5944-5946. Vedejs, E.; Larsen, S. Org. Synth. **1986**, *64*, 127. Weibel, D. B. Synlett **2000**, *7*, 1076.

rupture d'une liaison O-O du complexe métallique (Schéma 96). Toutefois, par cette méthode, la stéréosélectivité peut seulement être induite par le substrat.



Schéma 96 : α-hydroxylation d'un énolate par le réactif de Vedejs

Les *N*-sulfonyloxaziridines sont des réactifs de transfert d'oxygène électrophiles⁹⁹ parmi lesquels on trouve notamment la *trans*-2-(phénylsulfonyl)-3-phényloxaziridine racémique **287a** et les oxaziridines chirales dérivées du camphre telle que la (+)-(camphorylsulfonyl)oxaziridine **287b** qui sera utilisée plus loin (Schéma 97).¹⁰⁰



Schéma 97 : Exemples de N-sulfonyloxaziridines

Ce sont des réactifs qui ont l'avantage d'être stables et aisément préparés,¹⁰¹ les rendant particulièrement adaptés à la synthèse multi-étapes. Typiquement, la phénylsulfonyle phényloxaziridine **287a** est obtenue par oxydation, en présence d'Oxone,[®] de la sulfonimine **290a** qui provient elle-même de la condensation du diméthoxytoluène **289** et du benzènesulfonamide **288** (Schéma 98).



Schéma 98 : Synthèse de la trans-2-(phénylsulfonyl)-3-phényloxaziridine 287a

⁹⁹ Bach, R. D.; Wolber, G. J. J. Am. Chem. Soc. **1984**, 106, 1410-1415.

¹⁰⁰ Davis, F. A.; Chen, B.-C. Chem. Rev. **1992**, 92, 919-934.

¹⁰¹ Davis, F. A.; Stringer, O. D. J. Org. Chem. **1982**, 47, 1774-1775. Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. J. Org. Chem. **1988**, 53, 2087-2089.

Le mécanisme de transfert d'oxygène passerait par une réaction de type $S_N 2$ (Schéma 99).¹⁰² L'aminal **291** formé fragmente alors, conduisant ainsi au produit souhaité **292** ainsi qu'à la sulfonylimine **290**. Il a été observé que lors de l'hydroxylation d'énolates de lithium par la phénylsulfonyle phényloxaziridine **287a** l'amine **293** se forme. ¹⁰³ Toutefois, il semblerait que ce produit soit absent lors de l'utilisation d'énolates de sodium ou de potassium (meilleure stabilité de l'aminal) ou d'oxaziridines dérivées du camphre.



Schéma 99 : Mécanisme d'α-hydroxylation d'un énolate 284 par une N-sulfonyloxaziridine 287

La force de ces oxaziridines par rapport au réactif de Vedejs réside dans leur capacité à réaliser des α -hydroxylations énantiosélectives d'énolates prochiraux. Dans la mesure où c'est la configuration de l'oxaziridine qui contrôle la configuration du produit, il est possible d'obtenir les deux énantiomères d'un même composé carbonylé α -hydroxylé en choisissant la bonne oxaziridine chirale;¹⁰⁴ la stéréosélectivité de l'addition est alors liée à la structure de l'oxaziridine chirale ainsi qu'à la géométrie et à la structure de l'énolate en solution. C'est pourquoi nous avons décidé d'employer ces oxaziridines pour la formation du centre quaternaire en α du carbonyle car elles ne nécessitent pas de fonctionnalisation du substrat avec des copules chirales et sont compatibles avec une large variété de fonctionnalités.

¹⁰² Davis, F. A.; Sheppard, A. C.; Chen, B.-C.; Haque, M. S. J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 6679-6690.

¹⁰³ Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. M.; Finn, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3243-3244.

¹⁰⁴ Davis, F. A.; Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, S.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8477-8482.



Schéma 100 : α-hydroxylation asymétrique d'un énolate par les N-sulfonyloxaziridines

2.2.2. α-hydroxylations de lactones

Dans un premier temps, nous avons utilisé la δ -hexanolactone **294** comme substrat modèle. Après avoir α -hydroxylé cette lactone, nous pourrons envisager de l'ouvrir pour former l'amide de Weinreb comme nous l'avons fait précédemment (Schéma 101). Un choix de groupements protecteurs adaptés permettra d'oxyder sélectivement l'alcool créé en position α afin d'obtenir le céto-amide. Cette approche, une fois validée sur le substrat modèle, pourra être appliquée à la lactone fonctionnalisée et énantiomériquement pure que nous synthétiserons à cet effet.



Schéma 101 : Approche synthétique au partenaire énone via une α-hydroxylation racémique d'une lactone

Pour mettre en œuvre ces α -hydroxylations, il faut déprotoner la lactone afin de former l'énolate correspondant puis additionner l'oxaziridine. Avec un pKa avoisinant 25 (DMSO),¹⁰⁵ le proton en α de l'ester peut seulement être arraché par des bases relativement fortes. Nous avons donc essayé le diisopropylamidure de lithium (LDA, Tableau 15, entrée 1) ainsi que les bases dérivées de l'hexaméthyldisilylamine afin d'observer un éventuel effet du contre-ion (Li, Na et KHMDS, entrées 2 à 4). En pratique, l'énolate est formé à froid puis l'oxaziridine est ajoutée au milieu réactionnel. Lorsque la lactone est totalement consommée, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium.

¹⁰⁵ Arnett, E. M.; Harrelson Jr., J. A. J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 809–812. **100**

0	0 2- 287a , T, t	HO	O PhO ₂ S 287a
294		295	
Entrée	1- Base, T, t	2- 287a , T, t	Rendement isolé
1	LDA (1,5 eq.)	1,5 eq.	42 %
	-78°C, 45 min	-78°C, 3 h	
2	LiHMDS (1,5 eq.)	1,5 eq.	7 %
	-78°C, 30 min	-78°C, 1,5 h	
3	NaHMDS (1,5 eq.)	1,5 eq.	11 %
	-78°C, 30 min	-78°C, 1,5 h	
4	KHMDS (1,5 eq.)	1,5 eq.	13 %
	-78°C, 30 min	-78°C, 1,5 h	

Tableau 15 : Essais d' α -hydroxylation de la δ -hexanolactone 294 par la phénylsulfonyle phényloxaziridine 287a-Criblage de bases

Parmi les bases testées, le LDA donne le meilleur résultat puisque **295** est obtenu avec un rendement de 42 %. Nous avons donc cherché à améliorer ce dernier en utilisant des conditions décrites dans la littérature.

L'exemple le plus proche que nous ayons trouvé, décrit par Forsyth *et al.*, fait état de l'αhydroxylation d'une lactone **296** par une oxaziridine chirale dérivée du camphre **287b**.¹⁰⁶ Un bon rendement de 61 % est obtenu en utilisant 2 équivalents de LDA, 5 équivalents de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) comme ligand du lithium et 1,5 équivalent d'oxaziridine. L'énolate est formé à -78°C puis la température du milieu réactionnel est augmentée jusqu'à -40°C après addition de l'oxaziridine. Enfin, le traitement de la réaction consiste à additionner du CSA puis concentrer avant de chromatographier le résidu.



Schéma 102 : α-hydroxylation d'une lactone décrite par Forsyth *et al.*

Nous avons reproduit ces conditions avec la phénylsulfonyle phényloxaziridine **287a** (Tableau 16, entrée 1). Malheureusement, nous obtenons ainsi un rendement décevant de 25 %. Notons que nous avons dû tout de même passer par un traitement aqueux sans quoi le mélange brut

¹⁰⁶ Dounay, A. B.; Forsyth, C. J. Org. Lett. **1999**, *1*, 451-453. Dounay, A. B.; Urbanek, R. A.; Frydrychowski, V. A.; Forsyth, C. J. J. Org. Chem. **2001**, *66*, 925-938.

réactionnel n'était pas exploitable. Afin d'améliorer ce rendement nous avons fait varier la température soit en la laissant remonter pour la formation de l'énolate (entrée 2) soit en restant à - 78°C après addition de l'oxaziridine (entrée 3). Ces tentatives n'ont fait que réduire encore le rendement déjà faible. Nous avons donc repris les conditions utilisées lors du tout premier essai qui avait donné 42 % de rendement mais en augmentant le temps de réaction et la quantité d'oxaziridine (entrée 4). Malheureusement, seuls 29 % de produit **295** sont isolés. Dans tous les cas, un mélange de diastéréoisomères est obtenu (r.d. = 70:30).

	0 1- base, T, t 2- 287a , T, t	HOUDO	0 		
294		295			
Entrée	1- Base, T, t	2- 287a , T, t	Rendement isolé		
1*	LDA (2 eq.)	1,5 eq.	25 %		
	-78°C, 30 min	-40°C, 2 h			
2*	LDA (2 eq.)	1,5 eq.	0 %		
	-78°C→-40°C, 45 min	-40°C, 2 h			
3*	LDA (1,5 eq.)	1,5 eq.	15 %		
	-78°C, 45 min	-78°C, 5 h			
4	LDA (1,5 eq.)	2,5 eq.	29 %		
	-78°C, 45 min	-78°C, 3,5 h			
* Réaction effectuée en présence de TMEDA					

Tableau 16 : Essais d' α -hydroxylation de la δ -hexanolactone 294 par la phénylsulfonyloxaziridine 287a

Ces réactions semblent donc peu fiables car à la fois peu efficaces et difficilement reproductibles. Dans tous les cas, une totale conversion du produit de départ **294** est observée, le produit attendu **295** est obtenu en faible quantité mais aucun sous-produit n'a pu être identifié à cause d'une trop grande complexité du mélange brut réactionnel.

Nous avons par ailleurs testé l' α -hydroxylation avec la (camphorsulfonyl)oxaziridine chirale **287b** dans l'espoir d'observer une différence de réactivité en notre faveur (Schéma 103). Malheureusement, une fois encore cet essai s'est soldé par un échec avec une complète dégradation du substrat **294**.



Schéma 103 : Essai d' α -hydroxylation de la δ -hexanolactone 294 par la (1*R*)-(-)-(10-camphorsulfonyl)oxaziridine 287b

De façon surprenante, les résultats que nous avons obtenus ne sont en aucun cas cohérents avec la littérature dans laquelle sont décrites des α -hydroxylations plutôt performantes. Nous avons donc exploré la version énantiocontrôlée de l' α -hydroxylation de lactones. Ayant besoin pour cela d'un méthyle au niveau de la position à hydroxyler, nous avons méthylé la δ -valérolactone **138** avec de l'iodure de méthyle. Cette réaction a nécessité quelques mises au point. Après avoir testé différentes conditions, nous sommes parvenus à la conclusion qu'il fallait réaliser la réaction à -40°C en ajoutant de l'hexaméthylphosphoramide (HMPA) dans le milieu (Schéma 104). De plus, le produit obtenu doit être purifié par distillation car il se décompose sur colonne de silice.



Schéma 104 : α -méthylation de la δ -valérolactone 138

Avec cette nouvelle lactone **298** en mains nous avons essayé de réaliser des α -hydroxylations, avec la phénylsulfonyle phényloxaziridine racémique **287a** dans un premier temps et avec la (camphorsulfonyl)oxaziridine chirale **287b** dans un second temps. Une première tentative avec du LDA a permis d'obtenir le produit **299** avec seulement 28 % de rendement malgré une consommation totale de la lactone de départ (Tableau 17, entrée 1). Nous avons alors essayé d'autres bases telles que l'(isopropylcyclohexyl)amidure de lithium (LICA, entrée 2), décrite pour donner de bons résultats avec des lactones¹⁰⁷ et qui aboutit à un résultat similaire, et NaHMDS et KHMDS (entrées 3 et 4). Il est possible que ces bases ne soient pas assez fortes pour former l'énolate car aucune trace du produit n'est observée et la lactone **298** est encore présente dans le mélange brut réactionnel. Dans un dernier essai, nous avons utilisé du HMPA comme additif car sa présence avait été nécessaire lors de la méthylation de la δ -valérolactone **138**. Cependant, dans ce cas-ci, sa présence ne change rien à l'issue de la réaction (entrée 5).

¹⁰⁷ Davis, F. A.; Kumar, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3337-3339.
		base F, T, t ⅔ HO∽ 287a , T, t	O O PhO ₂ S	≻−Ph 287a						
	298 299									
Entrée	1- base, T, t	2- 287a , T, t	Rendement RMN	Rendement isolé						
1	LDA (1,5 eq.)	1,5 eq.	100 %	28 %						
	-78°C → -65°C	$-65^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$								
	15 min	3 h								
2	LICA (1,5 eq.)	1,5 eq.	100 %	25 %						
	-78°C → -65°C	$-65^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$								
	15 min	3 h								
3	NaHMDS (1,5 eq.)	1,5 eq.	0 %	0 %						
	-78°C	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$								
	15 min	3 h								
4	KHMDS (1,5 eq.)	1,5 eq.	0 %	0 %						
	-78°C	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$								
	15 min	3 h								
5*	LDA (1,5 eq.)	1,5 eq.	60 %	20 %						
	-78°C	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$								
	30 min	3 h								
* Réaction effectuée en présence de HMPA										

 $Tableau \ 17: Essais \ d' \alpha - hydroxylation \ de \ la \ \alpha - méthyl - \delta - valérolactone \ 298 \ avec \ la \ (phénylsulfonyl) oxaziridine \ 287a$

Ces résultats ne sont donc pas concluants et, de plus, difficilement reproductibles. Dans tous les cas où l'énolate se forme, un produit secondaire se forme entre 25 % et 40 %. Il s'agit du produit **302** d'addition nucléophile de l'énolate sur la sulfonimine dérivée de l'oxaziridine. La formation de ce produit peut être rationnalisée par le mécanisme reporté ci-dessous (Schéma 105). Comme vu précédemment, après addition de l'énolate **300** sur l'oxaziridine **287a**, la sulfonimine **290a** peut être relarguée dans le milieu et subir elle aussi l'attaque nucléophile d'un énolate conduisant à la sulfonamine **302** systématiquement observée lors de ces réactions.



Schéma 105 : Mécanisme d'addition nucléophile d'un énolate sur une sulfonyloxaziridine et voie menant au produit indésirable observé

Malgré les échecs rencontrés avec la simple phénylsulfonyle phényloxaziridine racémique **287a** nous avons cherché à effectuer la réaction avec l'oxaziridine chirale **287b** puisque c'était l'objectif que nous visions (Tableau 18).

Un premier essai avec du LDA dans les meilleures conditions décrites dans le tableau précédent ne permet pas d'observer la conversion de la lactone **298**. Nous avons alors pris le parti d'additionner les réactifs au pousse-seringue en espérant voir une éventuelle amélioration. Malheureusement, la conversion reste faible, et ce, même en augmentant les temps de réaction.

	° O O	1- base THF, T, t 		о 287b				
	298		299*					
Entrée	1- Base, T, t	2- 291b , T, t	Rendement RMN	Rendement isolé				
1	LDA (1,5 eq.)	1,5 eq.	0 %	0 %				
	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$						
	15 min	6 h						
2*	LDA (1,5 eq.)	1,5 eq.	30 %	15 %				
	-78°C	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$		(30 % brsm)				
	15 min	6 h						
3*	LDA (1,5 eq.)	1,5 eq.	23 %	15 %				
	-78°C	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$		(30 % brsm)				
	15 min	12 h						
4*	LDA (1,5 eq.)	1,5 eq.	50 %	8 %				
	-78°C	$-78^{\circ}C \rightarrow 0^{\circ}C$						
	30 min	24 h						
* addition des réactifs au pousse seringue								

 $Tableau \ 18: Essais \ d' \alpha - hydroxylation \ de \ la \ \alpha - m \acute{e}thyl - \delta - val\acute{e}rolactone \ 298 \ avec \ la \ (camphorsulfonyl) oxaziridine \ 287b$

Nous pouvons postuler que l'encombrement lié à la structure cyclique de la lactone est un frein pour l'attaque de la (camphorsulfonyl)oxaziridine **287b**. En théorie, les oxaziridines approchent la face la moins encombrée d'un énolate. En supposant que l'agrégat de lithium est le groupement le plus encombrant, l'oxaziridine devrait approcher du côté opposé (Schéma 106).¹⁰⁸ Suivant cette hypothèse, la stéréochimie *trans* de l'énolate imposée par la lactone en fait un squelette particulièrement difficile à approcher. L'utilisation d'un énolate d'amide linéaire devrait être plus favorable à l'approche de l'oxaziridine. Nous avons donc revu notre approche de façon à passer par l' α -hydroxylation d'un amide linéaire et non d'une lactone.



Schéma 106 : Etat de transition proposé par Davis *et al.* pour l'hydroxylation énantiosélective d'un énolate par la (camphorsulfonyl)oxaziridine 287b

¹⁰⁸ Davis, F. A.; Haque, M. S.; Ulatowski, T. G.; Towson, J. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2402-2404. **106**

2.2.3. α-hydroxylations orientées par une copule chirale de type oxazolidinone d'Evans

Face à l'échec de la stratégie basée sur l' α -hydroxylation d'une lactone, nous avons décidé de partir d'un motif linéaire et d'utiliser une copule chirale pour orienter une séquence α hydroxylation/méthylation. Pour cela, nous avons choisi une oxazolidinone chirale qui pourra aisément être clivée pour former un ester ou un amide de Weinreb. Il nous resterait ensuite à incorporer le bras vinylique halogéné.



Schéma 107 : Approche synthétique au partenaire énone *via* une α-hydroxylation d'un amide orientée par une copule chirale

Les oxazolidin-2-ones sont des copules chirales qui ont été introduites par Evans en 1981.¹⁰⁹ Une fois substituées sur l'azote, le groupement encombrant présent sur l'oxazolidinone peut bloquer une des faces diastéréotopiques de la molécule et ainsi orienter différentes réactions.

Dans le cas qui nous concerne, un énolate **304i** de stéréochimie *cis* est préformé (Schéma 108).¹¹⁰ La structure devient alors rigide par chélation du cation métallique (lithium ou sodium) et la face *Re* se retrouve écrantée. Ainsi l'attaque nucléophile de l'énolate sur l'oxaziridine a lieu sur la face *Si*. L' α -hydroxy-amide **304** obtenu est ensuite protégé et on forme à nouveau un énolate **306i** pour méthyler en α . On espère cet énolate de stéréochimie *trans* pour des raisons de répulsions électroniques entre l'énolate et le groupement alkoxyle en α . Toutefois, le groupement protecteur choisi pourrait entraîner la formation de l'énolate de stéréochimie *cis* en cas de gêne stérique trop importante.

¹⁰⁹ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 2127-2129.

¹¹⁰ Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 1737-1739. Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dorow, R. L. J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 4346-4348.



Schéma 108 : Etats de transition attendus lors de l'hydroxylation et de la méthylation orientées par l'oxazolidinone chirale

Nous avons commencé par synthétiser (Schéma 109) un chlorure d'acyle **308** que nous avons ensuite additionné tel quel sur la (*S*)-(–)-4-isopropyl-2-oxazolidinone **309** afin d'obtenir le carbamate **303**. L'énolate est formé en présence de NaHMDS puis la phénylsulfonyle phényloxaziridine **287a** est additionnée au pousse-seringue.¹¹¹ Nous obtenons l'amide α -hydroxylé **304** avec un rendement modeste. Après protection de l'alcool nouvellement formé, nous essayons de former à nouveau l'énolate, trisubstitué cette fois, afin de méthyler la même position. Lorsque nous utilisons des bases comme le LDA (pKa = 35,7 (THF)) ou le diéthylamidure de lithium (pKa = 31,7 (THF)) moins encombré, aucune conversion du produit de départ n'est observée. Nous avons donc essayé de déprotoner directement avec du *n*BuLi mais nous obtenons alors l'acide **310** issu du clivage de la copule.

 ¹¹¹ Fürstner, A.; Radkowski, K.; Wirtz, C.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 7061-7069.
108



Schéma 109 : Séquence α -hydroxylation/méthylation orientée par la (S)-(-)-4-isopropyl-2-oxazolidinone 309

La première voie de synthèse envisagée, basée sur une séquence α -hydroxylation/méthylation, s'est donc avérée être un échec. Les α -hydroxylations de lactones par des sulfonyloxaziridines sont des réactions versatiles et nous n'avons pas réussi à reproduire au laboratoire les résultats décrits dans la littérature. Quant à l' α -hydroxylation d'un amide linéaire orientée par une copule chirale, elle peut sans doute être optimisée mais l'encombrement créé semble empêcher la méthylation. Pour s'affranchir des α -hydroxylations, nous nous sommes orientés vers une stratégie alternative.

2.3. Deuxième voie de synthèse - Fonctionnalisation de l'acide lactique

La deuxième voie de synthèse est basée sur l'alkylation de l'acide lactique qui possède déjà les groupements méthyle et hydroxyle du futur centre quaternaire en α d'un groupement carbonylé (Schéma 110).



Schéma 110 : Seconde approche synthétique au centre quaternaire

2.3.1. Allylation de l'acide lactique orientée par une copule chirale

Initialement, l'acide lactique est placé sur une copule chirale afin d'effectuer une allylation stéréocontrôlée (Schéma 111). L'alcène ainsi incorporé pourra alors subir une séquence hydroboration/oxydation conduisant à un aldéhyde sur lequel il faudra additionner le bras vinylique halogéné de manière énantiosélective.



Schéma 111 : Stratégie envisagée pour la formation du centre quaternaire par allylation de l'acide lactique orientée par une copule chirale

Pour cela, nous avons préparé le chlorure d'acyle **314** à partir du lactate de méthyle racémique **311** (Schéma 112). Après l'avoir additionné sans purification intermédiaire sur la (*S*)-(–)-4-isopropyl-2-oxazolidinone **309**, nous avons cherché à réaliser l'allylation par addition de iodure d'allyle sur l'énolate préformé en présence de LDA.¹¹² Malheureusement, dans ces conditions, la copule est clivée de telle sorte que nous obtenons exclusivement le produit **317** d'allylation de l'oxazolidinone.

¹¹² Schmidt, B.; Wildemann, H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2002, 1050–1060.



Schéma 112 : Création du centre quaternaire par allylation de l'acide lactique orientée par la (S)-(-)-4-isopropyl-2-oxazolidinone 309

Nous avons également envisagé d'utiliser, comme Myers, la pseudo-éphedrine comme copule chirale¹¹³ mais sans plus de succès. Essayer de former le centre quaternaire par cette stratégie s'est donc également conclu par un échec.

2.3.2. Utilisation du système de régénération de chiralité de Seebach

Une alternative élégante est régulièrement utilisée en synthèse totale pour former des alcools tertiaires énantiopurs par régénération de chiralité. Il s'agit du système d'auto-régénération des centres stéréogènes développé par Seebach.¹¹⁴ En 1984, il décrit la condensation d'acides carboxyliques chiraux **318** sur du pivalaldéhyde conduisant à des dioxolonanones chirales 2-*tert*-butyl-5-substituées **319** (Schéma 113).¹¹⁵ Lors de cette condensation, la formation d'un acétal entraîne la création d'un nouveau centre stéréogène. Le diastéréoisomère *cis* est formé majoritairement et peut être obtenu pur par recristallisation. En formant l'énolate **320i** dérivé de cette molécule, le premier centre stéréogène est détruit mais le second peut orienter l'attaque nucléophile sur divers électrophiles (halogénures d'alkyle, aldéhydes ou cétones). Une totale rétention de configuration est alors observée lors de la régénération du premier centre stéréogène. Ces dioxolanones permettent de s'affranchir de groupements protecteurs sur l'alcool tertiaire et peuvent aisément être clivées pour générer l'acide ou l'ester correspondant.

¹¹³ Kummer, D. A.; Chain, W. J.; Morales, M. R.; Quiroga, O.; Myers, A. G. J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 13231–13233.

¹¹⁴ Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. Angew. Chem. Int. Ed. **1996**, 35, 2708-2748. Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 5390-5398.

¹¹⁵ Seebach, D.; Naef, R.; Calderari, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313-1324.



Schéma 113 : Système d'auto-régénération des centres stéréogènes de Seebach

Dans notre cas, la 2*S*-*tert*-butyl-5*S*-méthyl-dioxolonanone **323** est obtenue par condensation de l'acide lactique *S* **322** sur le pivalaldéhyde en milieu acide avec distillation azéotropique de l'eau formée (Schéma 114). Le diastéréoisomère *cis* peut être isolé par recristallisation à -78°C dans le pentane ou par séparation sur colonne chromatographique (r. d. > 95:5).



Schéma 114 : Synthèse de la 2S-tert-butyl-5S-méthyl-dioxolonanone 323

Dans la littérature, quelques précautions sont stipulées pour l'alkylation de ces composés. Il est mentionné que l'énolate doit être formé à -78°C en présence de LDA ou de LiHMDS et que le produit indésirable d'auto-addition **324** de l'énolate sur la dioxolanone est facilement obtenu (Schéma 115). Pour éviter la formation de ce produit, il est recommandé d'effectuer la déprotonation en milieu dilué et d'additionner la dioxolanone sur la base et non l'inverse.



Schéma 115 : Produit secondaire d'auto-addition observé de manière récurrente par Seebach lors de la formation de l'énolate

2.3.2.1. Vers un aldéhyde

Dans un premier temps, nous avons opté pour une stratégie d'allylation comme nous l'avons fait avec l'oxazolidinone d'Evans (Schéma 116). En réalisant une allylation diastéréosélective de la 2*S*-*tert*-butyl-5*S*-méthyl-dioxolonanone **323**, suivie d'une séquence hydroboration/oxydation, nous pouvons obtenir aisément notre centre quaternaire avec un bon contrôle ainsi qu'un aldéhyde que nous viendrions alkyler de manière énantiosélective pour incorporer la chaîne vinylique halogénée.



Schéma 116 : Approche envisagée pour la synthèse du centre quaternaire par allylation diastéréocontrôlée

L'allylation, bien décrite dans la littérature,¹¹⁵ a pu être reproduite de façon à obtenir le produit **325** sous forme d'un unique diastéréoisomère avec un rendement de 70 % (Schéma 117). En revanche, la réaction d'hydroboration est délicate. Différentes conditions ont été testées par le Dr I. Periñan. L'hydroboration est effectuée par addition de 9-BBN, de BH₃.DMS ou de catécholborane puis l'oxydation est obtenue par addition d'hydropéroxydes (NaOH/H₂O₂ ou NaBO₃/H₂O). Lors d'un essai avec le 9-BBN et le système NaOH/H₂O₂, le produit **326** a pu être obtenu avec 15 % de rendement mais ce résultat n'a pu être reproduit et dans tous les autres cas, seule la dégradation du produit de départ a été observée.



Schéma 117 : Synthèse du centre quaternaire par mémoire de chiralité à partir de la 2(*S*)-*tert*-butyl-5(*S*)-méthyldioxolonanone 323

La dioxolanone est potentiellement sensible à des conditions un peu trop acides ou basiques qui pourraient occasionner des dégradations parasites lors de l'hydroboration. Cependant, il est possible de la cliver avant d'envisager toute autre manipulation visant à transformer l'alcène (Schéma 118). Nous pouvons ainsi former l'ester de méthyle ou l'amide de Weinreb correspondants puis envisager une séquence hydroboration/oxydation pour former l'aldéhyde.



Schéma 118 : Clivage de la dioxolanone avant hydroboration

I. Periñan a exploré ces deux voies au cours de son stage post-doctoral. L'ester **327** est obtenu par addition de méthanolate de sodium puis protection de l'alcool tertiaire sous forme d'éther silylé (Schéma 119). Le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle pourra ensuite être clivé en conditions acides lors de la bis-spirocétalisation. Malheureusement, l'hydroboration a échoué car aucun produit n'a pu être isolé quelles que soient les conditions utilisées.



Schéma 119 : Conversion en ester 327 puis hydroboration

L'amide de Weinreb **329** est quant à lui obtenu par hydrolyse de la dioxolanone puis condensation de la *N,O*-diméthylhydroxylamine avec un rendement global satisfaisant (Schéma 120). L'alcool tertiaire est protégé de la même façon que précédemment. La réaction d'hydroboration conduit à seulement 10 % du produit attendu **330** en présence de BH₃.DMS (5 % avec du 9-BBN).



Schéma 120 : Conversion en amide de Weinreb 329 puis hydroboration

Face aux difficultés rencontrées pour effectuer l'hydroboration, nous avons envisagé d'alkyler¹¹⁶ avec un électrophile de type 1-halogéno-3-alkoxy-propane de façon à introduire directement la fonction alcool que nous aurions seulement à oxyder ensuite pour obtenir l'aldéhyde (Schéma 121).



Schéma 121 : Approche envisagée pour la synthèse du centre quaternaire par alkylation diastéréocontrôlée

¹¹⁶ Tietze, L. F.; Singidi, R. R.; Gericke, K. M. Chem. Eur. J. 2007, 13, 9939 – 9947.

La réaction d'alkylation a été mise en œuvre par le Dr I. Periñan qui a obtenu le produit désiré **331** avec un rendement de 89 % et une excellente diastéréosélectivité (r. d. > 95:5, Schéma 122).



Schéma 122 : Synthèse du centre quaternaire par alkylation diastéréocontrôlée

Il n'a pas eu l'occasion d'effectuer les étapes suivantes car une autre voie a été débloquée parallèlement. En effet, ces essais de synthèse du centre quaternaire sont concluants car ils permettent d'obtenir, avec un excellent contrôle, notre alcool tertiaire en α d'un groupement carbonylé qui peut être un amide de Weinreb. Mais les essais d'hydroboration semblant voués à l'échec, nous avons exploré une autre voie dans laquelle nous n'aurions pas besoin d'un aldéhyde mais d'un époxyde chiral pour incorporer le bras vinylique halogéné. En effet, il est ici plus facile d'ouvrir un époxyde chiral que d'additionner un organométallique de façon énantiosélective sur un dérivé carbonylé.

2.3.2.2. Vers un époxyde

Parmi les possibilités décrites dans la littérature, nous avons reporté plus haut des ouvertures d'époxydes permettant de former des alcools homoallyliques portant un groupement triméthylsilyle en position vinylique. Ce groupement pourra être remplacé par un halogène en fin de synthèse. Nous envisageons donc d'alkyler la dioxolanone avec un époxyde chiral puis d'ouvrir ce dernier avec un réactif de Grignard vinylique de façon à résoudre les deux défis posés par la synthèse de l'énone : la synthèse du centre quaternaire et l'incorporation du bras vinylique halogéné (Schéma 123).



Schéma 123 : Approche envisagée pour la synthèse du centre quaternaire par alkylation diastéréocontrôlée et pour l'incorporation du bras vinylique halogéné par ouverture d'un époxyde chiral

Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'époxyde chiral désiré (Schéma 124). En partant de l'acide aspartique *R* énantiomériquement pur **332**, les étapes sont les mêmes que celles que nous

avions employées pour la synthèse de l'acylsilane **6**. Nous obtenons efficacement l'époxyde **336** en seulement 4 étapes avec un rendement global de 70 %.¹¹⁷



Schéma 124 : Synthèse de l'époxyde chiral iodé 336

L'étape de couplage suivante s'est avérée particulièrement délicate. L'énolate de la dioxolanone est une espèce sensible. Il faut donc veiller à ce qu'il soit formé uniquement par addition au goutte à goutte de la dioxolanone sur du LDA à très basse température (inférieure à -80°C). Cette étape ne doit pas durer trop longtemps (20 minutes au maximum) puis le dérivé iodé doit être ajouté à son tour goutte à goutte toujours à très basse température. Il faut alors laisser remonter en température pour que la S_N2 ait lieu.¹¹⁶ Malgré ces précautions, les premiers essais se sont soldés par des échecs, nous amenant à tester différentes bases, stœchiométries et températures ainsi que divers temps de réaction, sans succès, la conversion RMN variant entre 0 et 40 %. Il s'est avéré que le problème provenait d'une forte hygroscopie de l'époxyde **336**. Même en chromatographiant le produit juste avant la réaction, les expériences n'étaient pas reproductibles. Nous sommes parvenus à résoudre ce problème en optant pour une distillation de l'époxyde au four à boules juste avant la réaction. Nous obtenons alors le produit **337** sous forme d'un unique diastéréoisomère (r. d. > 95:5) avec un rendement satisfaisant et reproductible de 60 % (Schéma 125).



Schéma 125 : Addition de l'énolate de la dioxolanone sur l'époxyde chiral iodé 336

L'époxyde doit ensuite être ouvert avec le réactif de Grignard **281** dérivé du (1bromovinyl)triméthylsilane. Malgré la présence de la dioxolanone, nous avons tenté d'ouvrir

¹¹⁷ Boeckman Jr., R. K.; Clark, T. J.; Shook, B. C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4532-4560.

directement l'époxyde sur le substrat **337** (Schéma 126). Comme on pouvait s'y attendre, la réaction a conduit exclusivement à la dégradation du produit de départ, sans possibilité d'isoler le produit **338** attendu.



Schéma 126 : Ouverture de l'époxyde chiral en présence de la dioxolanone

Il est donc nécessaire au préalable de cliver la dioxolanone pour obtenir l'ester **339** ou l'amide de Weinreb **341** correspondant et d'effectuer l'ouverture de l'époxyde sur ces substrats (Schéma 127).



Schéma 127 : Fonctionnalisations envisagées avant l'ouverture de l'époxyde chiral

Une voie alternative a cependant été explorée en premier lieu, donnant des résultats encourageants. Cette nouvelle approche consiste à ouvrir l'époxyde avant même de l'additionner sur la dioxolanone afin d'éviter toute réaction parasite avec d'autres fonctionnalités. Comme précédemment, l'époxyde est obtenu à partir de l'acide aspartique *R* **332** (Schéma 124). Cette foisci, l'alcool primaire est protégé sous forme d'éther silylé **343** (Schéma 128). L'époxyde peut alors être ouvert en présence du réactif de Grignard **281** et d'une quantité catalytique de cuivre (I) avec un rendement quasi-quantitatif. Nous pouvons alors déprotéger l'alcool primaire **344** puis effectuer une séquence tosylation de l'alcool primaire/silylation de l'alcool secondaire. Le diol disilylé **347** est un sous-produit conséquent de la réaction qui peut toutefois être recyclé dans la même séquence de synthèse après déprotection de l'alcool secondaire. Enfin, l'échange tosylate/iode peut être effectué dans les conditions de Finkelstein afin d'obtenir efficacement le dérivé iodé **348** en 7 étapes avec un rendement global de 48 %.



Schéma 128 : Synthèse du dérivé iodé chiral 348

Il est possible de raccourcir légèrement cette séquence réactionnelle en s'affranchissant de la séquence déprotection/ protection peu élégante (de **344** à **346**). En effet, au lieu de protéger l'époxyde avec un groupement silylé, nous pouvons directement le tosyler et l'ouvrir par le réactif de Grignard vinylique **281** en présence du groupement tosyle. Cette réaction a nécessité un peu d'optimisation (Tableau 19) à cause de la nucléofugacité du groupement tosyle mais le produit désiré **349** a pu être obtenu avec un bon rendement de 76 % (entrée 3) en utilisant de l'iodure de cuivre comme source de cuivre (I) et en restant à basse température afin d'éviter les réactions de S_N2 et de dimérisation.¹¹⁸

¹¹⁸ Toelle, N.; Weinstabl, H.; Gaich, T.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3859-3862. **118**

		TMS
	TsO 335	281 OH TMS conditions TsO (S) 349
Entrée	Conditions	Résultat
1	281 (1,5 eq.), CuCN (0,2 eq.)	0 %
	THF, -40°C \rightarrow TA, 2 h	Produits secondaires :
		OH TMS TMS OH OH TMS
2	281 (1,5 eq.), CuCN (0,2 eq.) THF, -78°C → 0°C, 2 h	45 % (63 % brsm)
3	281 (2 eq.), CuI (0,2 eq.) THF, -78°C → -40°C, 2 h	76 %

Tableau 19 : Conditions testées pour l'ouverture de l'époxyde chiral tosylé 335

Au final, la séquence réactionnelle conserve le même rendement global (42 %) mais compte une étape de moins et évite la manipulation de groupements protecteurs (Schéma 129).



Schéma 129 : Synthèse alternative du dérivé iodé chiral 348

Le couplage avec la dioxolanone **323** a pu être réalisé avec un excellent rendement en prenant les mêmes précautions que lors de la réaction avec l'époxyde (Schéma 130). Cependant, cette fois-ci le partenaire utilisé n'est pas hygroscopique, rendant la mise en œuvre plus aisée. Notons que la réaction n'est pas poussée jusqu'à conversion totale afin d'éviter toute dégradation.



Schéma 130 : Substitution nucléophile sur le dérivé iodé 348

Après cette étape, nous sommes parvenus à résoudre les deux problèmes synthétiques posés par la synthèse de l'énone. Le centre quaternaire, un alcool tertiaire en α d'un carbonyle, est obtenu de manière diastéréosélective à partir du *pool* chiral par mémoire de chiralité. Quant au fragment vinylsilane, il est obtenu par ouverture efficace d'un époxyde chiral, lui aussi dérivé du *pool* chiral.

2.4. Synthèse finale de l'énone

Les étapes suivantes de fonctionnalisation se sont déroulées sans encombre (Schéma 131). La dioxolanone **350** convenablement alkylée est d'abord clivée en conditions basiques puis l'acide résultant est directement placé dans des conditions de couplage peptidique afin d'être converti en amide de Weinreb **351** sans purification préalable. Après protection de l'alcool tertiaire, l'addition de 5 équivalents de vinyl magnésien nous permet alors d'obtenir l'énone **5** avec un excellent rendement qui contraste avec ceux obtenus pour des énones plus simples. Ce résultat indique la plus grande stabilité de cette énone encombrée également constatée par une meilleure conservation de celle-ci dans le temps.



Schéma 131 : Dernières étapes de construction de l'énone 5

Malgré l'échec de la voie initialement envisagée, basée sur des α -hydroxylations, nous sommes finalement parvenus à relever les défis synthétiques imposés par le partenaire énone. Le centre **120**

quaternaire stéréogène est formé élégamment par régénération de chiralité à partir de l'acide lactique *S* avec une totale stéréosélectivité tandis que le bras vinylique halogéné est incorporé par l'ouverture d'un époxyde énantiomériquement pur issu de l'acide aspartique *R*. Finalement, l'énone **5** est obtenue en seulement 10 étapes avec 15 % de rendement global à partir de l'acide aspartique commercial.

3. Couplage des fragments acylsilane et énone par réaction de sila-Stetter et conclusion

Les partenaires énone **5** et acylsilane **6** entre nos mains, nous avons pu réaliser la réaction de sila-Stetter clé. Les conditions réactionnelles optimales reportées dans le chapitre II ont été appliquées à ces nouveaux substrats avec succès (Schéma 132). La réaction peut être effectuée sur relativement grande échelle avec conversion complète de l'énone et un excellent rendement de 90 % (un essai avec une charge catalytique réduite à 15 mol% a conduit à un rendement de 79 %). Néanmoins, un problème est apparu lors de la purification. Les substrats ainsi que la dicétone-1,4 **4** sont des molécules particulièrement apolaires difficiles à séparer et il s'est avéré impossible de séparer la dicétone-1,4 **4** de l'acylsilane **6** en excès. Nous aurions pu espérer une instabilité de l'acylsilane sur colonne de silice, propice à sa séparation de la dicétone-1,4, mais cet acylsilane est particulièrement robuste. Nous avons alors tenté de réduire la quantité d'acylsilane mais le rendement en pâtit (70 % avec 1 équivalent d'acylsilane et 73 % avec 1,3 équivalent) et il reste toujours des traces d'acylsilane avec la dicétone-1,4 (~ 1:0,4). Après diverses tentatives de séparation, nous avons donc décidé d'employer ce mélange dans l'étape suivante de bisspirocétalisation.



Schéma 132 : Réaction de sila-Stetter

En conclusion, nous avons mis au point une séquence réactionnelle efficace permettant de synthétiser parallèlement les partenaires énone **5** (avec les stéréochimies de l'alcool tertiaire et de l'alcool homoallylique parfaitement contrôlées) et acylsilane **6** (avec son alcool secondaire lui aussi sous forme énantiomériquement pure) à partir de réactifs aisément accessibles. Ces synthèses ont

pu être conduites sur des échelles allant jusqu'à 1-2 grammes de produit final. Les conditions de sila-Stetter établies au laboratoire ont été appliquées avec succès au couplage de ces fragments complexes et fonctionnalisés permettant ainsi d'obtenir la dicétone-1,4 **4** attendue. L'étude de la réaction de bis-spirocétalisation fait l'objet du chapitre suivant dans lequel seront explicitées les différentes conditions testées ainsi que la démarche d'identification structurale des isomères obtenus.

Chapitre IV

Obtention du fragment bis-spirocétal du 13desméthyle spirolide C

1. Bis-spirocétalisation en milieu acide

A partir de la dicétone-1,4 **4** en notre possession, nous avons étudié l'étape de bis-spirocétalisation. En milieu acide, nous espérons cliver sélectivement les groupements TBS, plus fragiles que le groupement TBDPS dans ces conditions,¹¹⁹ et permettre des cyclisations en cascade pour former le squelette bis-spirocétal présentant deux nouveaux centres stéréogènes. Comme nous avons pu le voir au cours du chapitre I, la stéréochimie de ces centres est particulièrement difficile à contrôler. Dans les conditions de bis-spirocétalisation en milieu acide, les différents stéréoisomères devraient être en équilibre. La distribution des produits obtenus sera donc sous contrôle thermodynamique. Dans le spirolide naturel, la structure macrocyclique contraint inévitablement le squelette bisspirocétal et influe ainsi sur la stabilité relative des différents stéréoisomères.³⁰ Par conséquent, la configuration de l'isomère qui sera obtenu majoritairement ne sera pas nécessairement identique à celle du produit naturel en l'absence de cette structure macrocyclique. Nous pouvons potentiellement obtenir 4 isomères (Schéma 133) soient 2 *cisoïdes* (*R*,*R* naturel et *S*,*S* non naturel) et 2 *transoïdes* (*S*,*R* et *R*,*S*). En accord avec la littérature (chapitre I), nous pouvons d'ores et déjà supposer que l'isomère *transoïde* non naturel, pour lequel les répulsions dipolaires sont minimisées, sera obtenu majoritairement.



Schéma 133 : Isomères pouvant être obtenus après bis-spirocétalisation

¹¹⁹ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & sons, Inc., **2007**, 197-198.

L'élucidation de la stéréochimie des squelettes bis-spirocétals obtenus dans la suite de ce paragraphe nécessite la combinaison de plusieurs études approfondies et les détails de la démarche adoptée feront l'objet du paragraphe 2.

Dans un premier temps, en se basant sur nos travaux préliminaires, un essai de cyclisation a été réalisé en présence de CSA (pKa = 1,2 (H₂O)) dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 24 heures (Schéma 134). Nous n'obtenons alors pas uniquement les produits attendus (avec clivage des groupements TBS et conservant le groupement TBDPS). En effet, nous isolons 25 % d'un isomère **353** attendu (alcool tertiaire en C₁₉ libre) mais nous obtenons également et majoritairement trois isomères d'un bis-spirocétal **354** encore totalement protégé (alcool tertiaire en C₁₉ silylé). L'obtention de ce produit n'est pas surprenante dans la mesure où un éther silylé tertiaire est plus stable que ses analogues primaires et secondaires. L'isomère **353** a pu être isolé et caractérisé mais les trois isomères du produit **354** n'ont pas pu être séparés.



Schéma 134 : Bis-spirocétalisation en présence de CSA dans l'acétonitrile

Nous avons également effectué cette réaction, toujours dans l'acétonitrile, en présence de HF.pyridine ou de PPTS, des conditions régulièrement décrites dans la littérature pour les bisspirocétalisations (Schéma 135). En présence de PPTS, un acide faible (pKa = 5,21 (H₂O)), aucune conversion de la dicétone **4** n'est observée. En présence de HF.pyr (~70 % HF et 30 % pyridine), le même produit **353** que précédemment, avec l'alcool tertiaire libre, est obtenu majoritairement avec un rendement de 46 %. Il est accompagné du produit **355** totalement déprotégé sous forme de deux isomères qui ont pu être séparés, identifiés et totalement caractérisés. Bien que l'acide fluorhydrique soit relativement faible (pKa = 3,17 (H₂O)), la présence d'ions fluorures explique que ces conditions favorisent le clivage de tous les éthers silylés de la molécule pour conduire au produit **355**.



Schéma 135 : Bis-spirocétalisation en présence de HF.pyr ou PPTS dans l'acétonitrile

Dans la littérature, les réactions de bis-spirocétalisation sont souvent décrites dans le méthanol. L'influence des liaisons hydrogènes sur la stéréosélectivité est importante et celle-ci peut être modifiée dans un solvant protique en limitant l'impact des liaisons hydrogène intramoléculaires. Bien que notre essai exploratoire de bis-spirocétalisation dans le méthanol à partir d'une dicétone-1,4 modèle n'ait pas été concluant (chapitre II), nous avons décidé d'effectuer une cyclisation dans ce solvant en présence de CSA avec notre nouvelle dicétone **4**, polyfonctionnalisée (Schéma 136). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, nous obtenons alors majoritairement un produit **356** dont le groupement TBDPS de l'alcool primaire a été clivé tandis que le groupement TBS de l'alcool tertiaire est resté intact. Ce produit est sous forme de 3 isomères dont les 2 majoritaires ont pu être séparés et caractérisés. Nous obtenons également de nouveau le produit totalement déprotégé **355** pour atteindre un excellent rendement global de 95 %.

Nous avons aussi utilisé l'hexafluoro-*iso*-propanol (HFIP) comme co-solvant (Schéma 137). Cet alcool, nettement plus acide que le méthanol (9,3 pour HFIP contre 15,5 pour MeOH (H₂O)), devrait favoriser les liaisons hydrogène intermoléculaires (avec le solvant) et pourrait de ce fait avoir un effet sur le rapport diastéréoisomérique.¹²⁰ Dans ces conditions, nous observons une dégradation inexplicable de la dicétone mais nous parvenons à isoler 34 % du produit totalement déprotégé **355**. Le rapport diastéréoisomérique évolue légèrement en faveur de l'isomère minoritaire.

¹²⁰ Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B. Synlett **2004**, *1*, 18-29.



Schéma 136 : Bis-spirocétalisation en présence de CSA dans le méthanol



Schéma 137 : Bis-spirocétalisation en présence de CSA dans un mélange MeOH:HFIP (9:1)

En restant dans le méthanol, nous avons à nouveau utilisé le PPTS (Schéma 138). Contrairement à l'essai précédent dans l'acétonitrile, nous réussissons cette fois-ci à observer une conversion de la dicétone **4**. Cependant elle reste faible et conduit à seulement 32 % du produit **356** avec le même rapport diastéréoisomérique que celui qui a été obtenu en présence de CSA dans le méthanol.



Schéma 138 : Bis-spirocétalisation en présence de PPTS dans le méthanol

Nous avons également utilisé le chlorure d'acétyle dans le méthanol afin de générer *in situ* du HCl^{121} (pKa = -8 (H₂O)) et déclencher la cyclisation (Schéma 139). Nous obtenons dans ce cas un résultat similaire à celui observé avec le CSA, aussi bien en termes de rendements que de rapports diastéréoisomériques.



Schéma 139 : Bis-spirocétalisation en présence de AcCl dans le méthanol

¹²¹ Pearlman, B. A. **2001**. Acetyl Chloride. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.

En se basant sur les données de la littérature, nous avons essayé d'autres conditions (Schéma 140) qui n'ont malheureusement conduit qu'à de la dégradation.



Schéma 140 : Bis-spirocétalisation en présence de TFA ou ZnCl₂ dans le dichlorométhane

Enfin, dans un souci d'économie d'étapes et de purifications, nous avons cherché à obtenir le bisspirocétal directement à partir de l'énone **5** et de l'acylsilane **6**, en un seul pot (Schéma 141). Pour cela, nous avons suivi la réaction de sila-Stetter par CCM puis, à complétion, le mélange a été refroidi à température ambiante et le CSA a été introduit dans le milieu.



Schéma 141 : Séquence sila-Stetter/bis-spirocétalisation en un seul pot

Nous obtenons alors le bis-spirocétal **354** totalement protégé toujours sous forme de 3 isomères avec un excellent rendement de 98 %. Nous avons ainsi créé une liaison C-C, deux liaisons C-O et deux centres stéréogènes en une seule étape.

2. Détermination structurale des bis-spirocétals obtenus

Les différentes conditions de réaction utilisées nous ont permis d'isoler plusieurs produits, dont la structure a été aisément résolue mais dont la stéréochimie est particulièrement difficile à élucider.



Schéma 142 : Récapitulatif des bis-spirocétals obtenus

La détermination des configurations des centres créés et, par extension, des stéréochimies *cisoïdes* ou *transoïdes* des squelettes bis-spirocétal est un problème épineux. Les produits obtenus sont des huiles donc l'utilisation de la DRX est impossible. De plus, les tentatives d'obtention de solides par dérivatisation des bis-spirocétals ont échoué. En effet, malgré la condensation de groupements dinitrobenzoyles ou *para*-bromobenzoyles cristallogènes sur l'alcool primaire, les produits sont restés huileux. Nous avons donc dû raisonner uniquement sur la base des analyses RMN de ces composés.

Parmi les 4 isomères possibles, nous obtenons seulement 1 ou 2 isomères voire un troisième, à l'état de traces et qui n'a jamais pu être isolé pur. A ce stade, nous avons postulé que la stéréochimie du carbone C_{18} est R pour les 2 isomères majoritaires. Dans cette configuration, le tétrahydropyrane peut adopter une conformation chaise particulièrement favorable dans laquelle les substituants les plus encombrants sont en position équatoriale. De plus, la position axiale de l'oxygène en C_{18} est stabilisée par effet anomère. Cette configuration serait donc favorisée.



Schéma 143 : Stéréochimie R du carbone C18 favorisée

Le problème de détermination de stéréochimie se réduirait alors au carbone C_{15} et pourrait ainsi être reformulé de la façon suivante : obtenons-nous majoritairement l'isomère *cisoïde* (stéréochimie naturelle, 15*R*,18*R*) ou *transoïde* (15*S*,18*R*) ? D'après la littérature exposée dans le chapitre I, il semblerait que les répulsions dipolaires défavorisent l'isomère *cisoïde* naturel. Nous pouvons donc supposer que l'isomère majoritairement obtenu est l'isomère *transoïde*.



Schéma 144 : Récapitulatif des bis-spirocétals obtenus en considérant une configuration R en C18

Nous avons cherché à répondre à cette question par l'exploitation des données RMN des composés obtenus. Les spectres RMN du proton ont été obtenus sur un spectromètre d'une fréquence de 600 MHz dans le benzène-d₆. Ce solvant permet d'observer une bonne résolution spectrale et une séparation suffisante des signaux contrairement aux autres solvants testés (acétone-d₆, CD₂Cl₂ et MeOD ; le CDCl₃ étant proscrit pour cause de sensibilité des bis-spirocétals à la moindre trace d'acide). Nous avons été capables, en ce qui concerne le produit **353**, d'attribuer suffisamment finement les signaux observés en RMN pour pouvoir exploiter les cartes NOESY de ce composé. Nous observons notamment une connectivité très nette entre l'alcool tertiaire et le proton H₁₂ (Figure 7).



Figure 7 : Expérience de NOESY du produit 353 dans le benzène-d6

Un simple modèle moléculaire montre clairement que cette connectivité n'est possible que pour l'isomère *transoïde* car les distances seraient beaucoup trop grandes dans le cas de l'isomère *cisoïde*. Dans le but de quantifier cette différence, les structures des isomères *cisoïdes* et *transoïdes* ont été modélisées par DFT au niveau MO62x-31+G(d,p). Pour simplifier les calculs, les modélisations ont été effectuées avec un groupement TMS à la place du groupement TBDPS. Dans le cas de l'isomère *cisoïde*, les calculs donnent une distance OH-H₁₂ de 5,7 Å peu compatible avec l'observation d'une connectivité en NOESY. En revanche, dans le cas de l'isomère *transoïde*, cette distance est réduite à 2,5 Å ce qui est cohérent avec l'observation d'une connectivité NOESY.



Schéma 145 : Distances OH-H₁₂ calculées par DFT pour les isomères *cisoïde* et *transoïde* du produit 353

Postulant que le carbone C₁₈ possède une configuration *R*, nous avons ensuite utilisé les données RMN du produit **353** pour faire l'hypothèse que le bis-spirocétal possède un arrangement *transoïde*. C'est ainsi que nous avons déterminé la configuration du produit **353**. Bien que ce ne soit pas la stéréochimie du produit naturel, elle est en accord avec les observations d'Ishihara et Brimble qui ont constaté par DRX et NOESY que l'isomère *transoïde* est majoritaire pour des squelettes bis-spirocétals-6,5,5 de type spirolide.

		25	5.74-5.72 5.48	5.75-5.73	5.74-5.69 5.48	5.99-5.95 5.62	5.97-5.92 5.60	25	126.6	127.0	126.6	127.1	125.3
н		23	2.49	2.47 2.7-2.16	2.48	2.79 42-2.35	2.69 2.34	24	149.1	149.1	149.0	149.0	148.7
	355-d2		07	98 2.	05	37 2.	23	23	42.6	42.3	42.6	41.8	41.7
25 52 52 52 52 52 52 52 52 52 52 52 52 5		22	4.13-4.	4.04-3.	4.14-4.	4.44-4.	4.30-4.	22	69.7	69.2	69.8	69.4	69.7
P, 22 22 23		21	53-1.47 40-1.33	52-1.47 37-1.28	45-1.31	63-1.51 42-1.34	60-1.48 43-1.32	21	30.6	30.5	30.6	30.0	30.2
	355-d1		73 1	16 1. 53 1.	00 70 1.	17 <u>1</u> . 51 1.	74 1. 61 1.	20	36.3	34.9	35.4 ou 36.3	37.3 ou 34.5	36.4
		20	2.07	2.27-2.	2.15-2.	2.26-2.	1.88-1. 1.71-1.	19	69.0	73.0	69.1	74.0	69.6
⊼ ∽ ⊤		17	2.60 79-173	2.36	2.54 1.85-1.70	2.16-2.10	2.14-2.06 1.88-1.74	18	111.6	110.6	111.7	110.3	110.6
₽ ₽ ₽	3		2.09	2.16	2.00	2.35 2.35	2.39	17	31.2	30.8	31.2	31.6	31.5
¹³	356-d	16	2.17-	2.27-	2.15-1.85-	2.42-	2.47-1.71-	16	35.6 ou 35.0	34.1	35.0	35.0	34.6
		14	2.17-2.09	2.10-2.01	2.15-2.00 1.85-1.70	2.26-2.17 1.63-1.51	1.71 - 1.61 1.43 - 1.32	15	116.1	116.3	116.2	117.0	117.0
HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO H	56-d1	13	1.98-1.91 1.33-1.27	2.10-2.01 1.37-1.28	1.85 - 1.70 1.24 - 1.16	1.79-1.72 1.70-1.64	1.60-1.48	14	35.6 ou 35.0	37.2	35.4 ou 36.3	37.3 ou 34.5	37.7
23 20 19 19 19 19 19	e G	2	-4.30	-4.30	-4.05	-3.94	-3.91	13	30.6	30.0	30.6	31.5	31.1
		1	4.36	4.36	4.14	4.01	3.97	12	76.1	78.2	77.4	80.0	79.8
SO 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10	3c	11	1.69-1.57	1.63-1.58	1.45-1.31	1.63-1.51	1.88-1.74 1.60-1.48	11	38.9	38.7	38.1	39.5	39.5
TBDP	35	(m)	53c JH en Cial	56-d1 3Si en Cial	55-d1 OH en C ₁₉)	56-d2 3Si en C ₁₉)	55-d2 DH en C ₁₉)	(ppm) C6D6	353c (0H en C ₁₉)	356-d1 (OSi en C19)	355-d1 (0H en C ₁₉)	356-d2 (0Si en C ₁₉)	355-d2 (0H en C ₁₉)
		RMN ¹H & (pp 600 MHz – C6D	3	transoïde ((n C	3	cisoide 3	RMN 13C S 150 MHz -		transoïde		cisoïde	2222



Schéma 146 : Stéréochimie élucidée du bis-spirocétal 353

Nous n'avons malheureusement pas pu appliquer le même raisonnement aux autres produits. En raison de la complexité des spectres RMN, il a été impossible d'établir des conclusions à partir des cartes NOESY obtenues. Nous avons alors adopté un autre cheminement. Nous avons pu observer des similitudes de déplacements chimiques (aussi bien en RMN ¹³C que ¹H) entre différents produits. Ces similitudes ont également été soulignées dans la littérature, notamment par Brimble et al., sur des composés similaires.¹²² En compilant et en comparant minutieusement les déplacements chimiques de tous les produits obtenus, nous sommes parvenus à mettre en lumière des analogies qui nous ont permis de conclure à des analogies structurales et ainsi de remonter aux stéréochimies. Le tableau ci-après rapporte les déplacements chimiques des positions les plus significatives, c'est-à-dire celles qui sont affectées par la stéréochimie du bis-spirocétal et non celles qui dépendent de la protection des alcools. Les isomères majoritaires (en violet dans le tableau) possèdent leur propre jeu de déplacements chimiques qui différent de ceux des isomères minoritaires (en bleu dans le tableau). En proton, on remarque que les protons H₁₁, H₂₂, H₂₃ et H₂₅ sont plus déblindés pour les isomères minoritaires tandis que le proton H₁₂ est plus déblindé pour les isomères majoritaires. En carbone, on note que les carbones C₁₁, C₁₂ et C₁₃ sont plus déblindés pour les isomères minoritaires tandis que les carbones C₂₁ et C₂₃ sont plus déblindés pour les isomères majoritaires. Le carbone C₁₅ possède des déplacements chimiques caractéristiques. Ce carbone est de configuration R dans le bis-spirocétal *cisoïde* et de configuration S dans le bisspirocétal transoïde. Dans tous les isomères majoritaires, ce carbone possède un déplacement chimique de l'ordre de 116 ppm tandis que, dans tous les isomères minoritaires, il possède un déplacement chimique de 117 ppm. Comme nous avons déterminé que le produit **353** est *transoïde*, nous avons, à partir de ces observations RMN, fait l'hypothèse que tous les isomères majoritaires possédaient la stéréochimie transoïde et les isomères minoritaires la stéréochimie cisoïde.

Parallèlement à cette étude, les spectres RMN des composés **355-d1** et **355-d2** ont été enregistrés dans le méthanol-d₄ afin d'être confrontés à ceux du produit naturel.3 Nous avons alors comparé les déplacements chimiques des carbones spiraniques C_{15} et C_{18} (Tableau 20). Bien que les valeurs soient du même ordre de grandeur, il n'est pas possible d'associer un des isomères au produit naturel, la structure macrocyclique complète du spirolide ayant un effet aussi bien sur la

¹²² Meilert, K.; Brimble, M. A. Org. Biomol. Chem, **2006**, *4*, 2184–2192.

stéréochimie du bis-spirocétal que sur les déplacements chimiques des carbones spiraniques du fragment bis-spirocétal.





Bilan

Les structures ainsi déduites par analogies RMN ne peuvent pas tenir lieu de preuve absolue. Nonobstant, les résultats sont en adéquation avec ceux décrits dans la littérature. L'isomère *transoïde* est majoritaire car thermodynamiquement favorisé. Toutefois, les différentes conditions utilisées (acides et solvants) ont permis d'influencer la stéréosélectivité de la réaction et ainsi d'obtenir une variété de produits aussi bien *transoïdes* que *cisoïdes*. Les principaux résultats avec les stéréochimies élucidées sont reportés ci-après (Schéma 147 dans l'acétonitrile et Schéma 148 dans le méthanol). En optimisant les conditions réactionnelles, nous avons pu isoler les différents isomères du squelette bis-spirocétal avec de bons rendements, notamment dans le cas de la séquence sila-Stetter/bis-spirocétalisation au cours de laquelle une liaison C-C, deux liaisons C-O et deux centres stéréogènes sont formés en une seule étape.



Schéma 147 : Configuration des bis-spirocétals obtenus dans l'acétonitrile



Schéma 148 : Configurations des bis-spirocétals obtenus dans le méthanol

Parmi ces produits, les bis-spirocétals **355-d1** et **355-d2** ont été envoyés à l'équipe du Pr. L. Botana à l'université Santiago de Compostella. Cette équipe possède une expertise dans l'évaluation biologique des spirolides et toxines apparentées et travaille dernièrement sur l'effet avéré du 13-desméthyle spirolide C sur les marqueurs de la maladie d'Alzheimer (chapitre I).^{18,19} Aussi nos composés sont-ils actuellement testés dans ce cadre afin de déterminer l'influence du motif bis-spirocétal sur l'activité biologique du 13-desméthyle spirolide C.

3. Tentatives d'inversion du ratio cisoïde:transoïde

Tandis que l'isomère naturel est *cisoïde*, l'isomère obtenu majoritairement dans les conditions thermodynamiques de la bis-spirocétalisation est *transoïde*. Nous avons donc tenté d'inverser ce ratio en cherchant des conditions qui pourraient favoriser l'isomère *cisoïde* en nous inspirant des travaux des groupes de Brimble et Ishihara.

Dans le cadre de la synthèse du spirolide B, Ishihara *et al.* ont réalisé des essais d'isomérisation des bis-spirocétals **67-***cis* et **67-***trans* (Tableau 21) en milieu acide. Quel que soit l'acide utilisé (Brønsted ou Lewis), la réaction conduit à un ratio *cisoïde:transoïde* comparable, malheureusement en faveur de l'isomère *transoïde*.



Tableau 21 : Conditions d'isomérisation du bis-spirocétal 67 par Ishihara et al.

Il n'y a donc *a priori* rien à espérer des conditions réactionnelles listées ci-dessus. En revanche, comme il a déjà été mentionné dans le chapitre I, lors de leur synthèse du fragment bis-spirocétal du spirolide B, deux diastéréoisomères **65**-*cis* et **65**-*trans* sont obtenus majoritairement lors de la bis-spirocétalisation avec un ratio en faveur de l'isomère *transoïde* (Schéma 149, r.d. = 20:80). Après méthylation du carbonyle puis silylation de l'alcool tertiaire, une inversion opportune en faveur de l'isomère *cisoïde* (r.d. = 70:30) est observée.


Schéma 149 : Synthèse du motif bis-spirocétal du spirolide B par Ishihara et al.

Les auteurs expliquent cette inversion du rapport après silylation par un argument purement cinétique. Ils avancent que l'isomère **66-***cis* est silylé plus rapidement que l'isomère **66-***trans*, laissant à ce dernier le temps de s'épimériser. Cependant, quand l'isomère **66-***trans* pur a été traité dans les conditions de silylation (TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, 3 jours) dans l'espoir d'obtenir l'isomère **67-***cis*, seul le produit **67-***trans* a été observé.

Nous avons nous-même réalisé un essai de silylation sur le produit **353** de configuration *transoïde* portant un alcool libre en C₁₉ (Schéma 150). Nous avons alors constaté l'apparition d'un second isomère dans le milieu réactionnel avec un rapport disatéréoisomérique de 70:30. Dans la mesure où il n'est pas possible de séparer ces deux isomères, nous avons déprotégé l'alcool terminal en présence de TBAF afin de régénérer les produits **356-d1** et **356-d2**, connus car obtenus et caractérisés par ailleurs (paragraphes 1 et 2). Nous avons alors eu l'agréable surprise de constater que le rapport était en faveur de l'isomère *cisoïde* **356-d2**.

Chapitre IV - Obtention du fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C



Schéma 150 : Inversion du ratio *cisoïde:transoïde* par silylation de l'alcool tertiaire en C₁₉

Donc, lorsque les produits **356-d1** et **356-d2** sont obtenus sous contrôle thermodynamique à partir de la dicétone-1,4 **4**, le ratio diastéréoisomérique est de 50:40:10 en faveur de l'isomère *transoïde* **356-d1** tandis que par silylation du produit **353** *transoïde*, il est de 70:30 en faveur de l'isomère *cisoïde* **356-d2**. Il y a donc bien une origine cinétique à ce phénomène. Comme le mentionne Ishihara, une silylation bien plus rapide de l'isomère *cisoïde* rationnaliserait l'inversion du rapport. Si des traces d'acide triflique sont présentes dans le milieu, il est possible d'imaginer la formation d'un sel de pyridinium avec la 2,6-lutidine (pKa = 6,75 (H₂O)). Dans la mesure où le PPTS (pKa = 5,25 (H₂O)) suffit à catalyser une bis-spirocétalisation, ce sel de pyridinium de lutidine pourrait être à l'origine d'une épimérisation de l'isomère *transoïde*.

Brimble *et al.* ont également testé différentes conditions d'isomérisation mais sur un squelette moins fonctionnalisé (Tableau 22).¹²³ Tous aboutissent à un résultat similaire avec l'isomère *transoïde* majoritaire.

¹²³ Meilert, K.; Brimble, M. A. Org. Lett. **2005**, 7, 3497-3500.

OBn Operation Operation Operation	PMBO Conditions	OBn PMBO Out O (1) 73-cis	PMBO 73-trans	
Entrée	Conditions	73-cis:73-	<i>-trans</i> (rendement)	
1	HF.py, MeCN, 12 h		24:76 (81 %)	
2	PPTS (0.2 eq.), MeCN, 18 h		19:81 (89 %)	
3	ZnBr ₂ (0.2 eq.), DCM, 19 h		24:76 (95 %)	
4	ZnCl ₂ (0.2 eq.), DCM, 24 h		17:83 (88 %)	
5	InCl₃ (0.2 eq.), MeCN	, 1 h	13:87 (85 %)	

Tableau 22 : Conditions d'isomérisation du bis-spirocétal 73 par Brimble et al.

La silvlation de l'alcool tertiaire nous ayant apporté une inversion de rapport tout à fait satisfaisante, nous avons envisagé d'autres groupements protecteurs pour l'alcool tertiaire dans le but d'identifier un éventuel effet sur la stéréosélectivité. Nous avons notamment testé l'incorporation d'un acétate, groupement à la fois électroattracteur et peu encombrant à la différence du groupement TBS. Malheureusement, toutes les tentatives d'acétylation en amont de la dicétone (sur l'amide ou l'énone) se sont soldées par un échec, probablement à cause de l'encombrement de cette position. Nous avons donc tenté d'acétyler le bis-spirocétal **353** *transoïde* sans succès (Tableau 23). En effet, l'acétylation d'un alcool tertiaire est délicate et nécessite des conditions généralement dures (température et pression).

Tableau 23 : Tentatives infructueuses d'acétylation de l'alcool tertiaire



Entrée	Conditions
1	Ac ₂ O, Et ₃ N, DMAP, DCM, 25°C, 24 h
2	AcCl, Et ₃ N, DMAP, DCM, 25°C, 48 h
3	AcONa, Ac ₂ O, 40° C $\rightarrow 100^{\circ}$ C
4	AcCl, NaH, THF, 25°C, 48 h

Pour remédier à ce problème, nous avons utilisé du triflate de scandium comme catalyseur pour acétyler.¹²⁴ Un premier essai à -40°C n'a pas permis d'observer la moindre conversion. Il a donc fallu effectuer la réaction à température ambiante pour observer la conversion du produit de départ. Un mélange de produits est obtenu contenant le produit diacétylé **358** (Schéma 151). Ce dernier est présent sous la forme de 3 diastéréoisomères avec un ratio égal à 50:40:10 identique à celui obtenu pour le bis-spirocétal **356** lors de la cyclisation en présence de CSA dans le méthanol. Nous n'observons en fait aucune modification du rapport. Le plus probable est que le bis-spirocétal se soit simplement équilibré en présence de Sc(OTf)₃ et qu'il ait été acétylé sous sa forme ouverte. De même, le groupement TBDPS a été clivé dans ces conditions acides.



Schéma 151 : Acétylation de l'alcool tertiaire en présence de Sc(OTf)₃

Récemment, les travaux de Kishi *et al.* sur la synthèse de l'halichondrine A¹²⁵ ont attiré notre attention. Une simple spirocétalisation en conditions acides est effectuée puis les produits obtenus sont équilibrés par addition d'un excès de TMSOTf dans différents solvants. Les auteurs postulent que la molécule sous sa forme **A** complexe l'ion TMS⁺ dans des solvants non-oxygénés favorisant ainsi cette configuration tandis qu'elle adopte une autre configuration **B**, probablement plus stable thermodynamiquement, dans les solvants oxygénés (Schéma 152).

Ce résultat pouvant être extrapolé à un bis-spirocétal, nous avons appliqué ces conditions pour réaliser la bis-spirocétalisation de notre dicétone-1,4 **4** (Schéma 153). Malheureusement, seul le bis-spirocétal **353** *transoïde* a été obtenu dans le DCM (aucune conversion n'est observée dans Et_2O). La présence de l'alcool tertiaire pourrait être à l'origine de l'échec de cette tentative d'équilibration. En effet, lui aussi pourrait complexer le cation TMS⁺.

¹²⁴ Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. J. Org. Chem. **1996**, 61, 4560-4567.

¹²⁵ Ueda, A.; Yamamoto, A.; Kato, D.; Kishi, Y. J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 5171–5176.

Chapitre IV - Obtention du fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C



Schéma 152 : Equilibration de spirocétals en présence de TMSOTf selon Kishi et al.



Schéma 153 : Bis-spirocétalisations en présence de TMSOTf dans un solvant non-oxygéné, le dichlorométhane, et dans un solvant oxygéné, l'éther diéthylique

Malgré ces dernières tentatives d'isomérisation infructueuses, le premier essai par silylation s'est avéré être un succès. Nous connaissons donc des conditions nous permettant d'obtenir majoritairement l'isomère *cisoïde* naturel et nous avons en notre possession une variété de motifs bis-spirocétals qui peuvent être exploités. En effet, même les bis-spirocétals *transoïdes*, obtenus majoritairement lors de la bis-spirocétalisation, peuvent être utilisés pour la synthèse totale du 13desméthyle spirolide C. Il est fort probable que le bis-spirocétal *transoïde* adopte la configuration *cisoïde* naturelle une fois intégré dans le macrocycle du spirolide. Nous avons donc étudié la postfonctionnalisation de nos bis-spirocétals en vue de l'incorporation dans un macrocycle, simplifié dans un premier temps, dans le but de confirmer cette hypothèse.

4. Post-fonctionnalisation

Pour envisager un couplage au fragment spiroimine suivant la rétrosynthèse prévue (Schéma 154), nous avons besoin d'un motif vinylique halogéné pour le couplage de type Suzuki et d'un aldéhyde pour le couplage de type Nozaki-Hiyama-Kishi.



Schéma 154 : Couplages de Suzuki et de Nozaki-Hiyama-Kishi envisagés pour la formation du macrocycle du 13desméthyle spirolide C

En vue d'obtenir le motif vinylique bromé, nous avons commencé par tester la réaction de bromation sur le produit **353c**. Les conditions réactionnelles ont été mises au point pour la première fois par Miller *et al.* sur de simples vinyl silanes.¹²⁶ Les auteurs ont constaté que le simple fait d'ajouter du dibrome jusqu'à l'apparition d'une coloration caractéristique ne suffisait pas à convertir totalement le produit de départ. Au contraire, l'utilisation d'un excès de dibrome conduit à la dégradation du mélange réactionnel. Après plusieurs essais, les auteurs sont parvenus à la conclusion que l'addition de 1,25 équivalent de dibrome dans le dichlorométhane à -78°C suivie immédiatement d'un traitement aqueux donnait les meilleurs résultats. L'ajout subséquent de méthanolate de sodium permet de générer le motif vinyl bromé attendu. Nous avons dans un premier temps reproduit ces conditions (Tableau 24).¹²⁷ Toutefois, malgré une conversion totale et un mélange brut réactionnel propre, nous n'obtenons que 13 % du produit attendu (entrée 1). Nous avons alors testé un autre mode opératoire, décrit par Fürstner *et al.*, et impliquant l'addition de méthanolate de sodium immédiatement après l'addition de dibrome suivies d'un traitement avec

¹²⁶ Miller, R. B.; McGarvey, G. J. Org. Chem. **1979**, 44, 4623-4633.

¹²⁷ Williams, D. R.; Myers, B. J.; Mi, L.; Binder, R. J. J. Org. Chem. **2013**, 78, 4762–4778.

une solution tampon.¹²⁸ Malheureusement cette procédure ne conduit pas au produit attendu (entrée 2). Nous nous sommes alors réorientés vers la première méthode en veillant à effectuer les étapes le plus rapidement possible avec des traitements rapides et à l'abri de la lumière afin d'éviter une éventuelle dégradation des produits. Malgré ces précautions, le rendement reste décevant et nous devons conclure que le produit **359** est probablement instable sur colonne de silice (entrée 3).

Tableau 24 : Conditions de bromation testées



Nous avons cependant pu obtenir assez de produit **359** pour poursuivre nos essais et déprotéger l'alcool primaire. Malheureusement, l'addition de TBAF conduit à la dégradation du produit. Nous avons donc inversé l'ordre des étapes et effectué la séquence suivante (Schéma 155) à partir du bis-spirocétal **354** (sous forme de 3 isomères). L'alcool primaire est déprotégé avant la bromation pour fournir le produit **356**. Puis la bromation est effectuée dans les meilleures conditions décrites précédemment. En étant attentif à la sensibilité du produit, nous parvenons à isoler 43 % du produit vinyl bromé **360**. Enfin l'alcool primaire est oxydé en aldéhyde en présence de périodinane de Dess-Martin (DMP) avec un excellent rendement.

¹²⁸ Fürstner, A.; Flügge, S.; Larionov, O.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011-4029. **146**



Schéma 155 : Etapes finales de fonctionnalisation du fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C

Nous obtenons, grâce à ces trois dernières étapes, un motif bis-spirocétal **361** correctement fonctionnalisé avec un bon rendement global de 34 %. Ce composé, portant d'une part un motif vinylique bromé et d'autre part un aldéhyde, est prêt à être couplé au motif spiroimine.

Conclusion et perspectives

Conclusion

La synthèse du 13-desméthyle spirolide C **1** (Schéma 156) représente un réel défi pour le chimiste organicien de synthèse. Elle est rendue difficile par certaines caractéristiques structurales de la molécule, ce qui explique que, malgré de nombreuses études, aucune synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C n'a été publiée à ce jour.



Schéma 156 : Fragments spiroimine 3 et bis-spirocétal 2 du 13-desméthyle spirolide C 1

L'objectif des travaux de thèse relatés dans ce manuscrit était la synthèse du fragment bisspirocétal C_{10} - C_{24} **2** du 13-desméthyle spirolide C **1**. Il a été choisi d'y accéder par une cyclisation en milieu acide d'une dicétone-1,4 **4**. Cette approche, conduisant au produit thermodynamiquement le plus stable, a déjà fait ses preuves dans la littérature pour la synthèse de nombreux produits naturels portant des motifs bis-spirocétals (chapitre I).

L'originalité de notre synthèse réside dans l'obtention élégante de la dicétone-1,4 **4** par *Umpolung via* une réaction de sila-Stetter mise au point préalablement au laboratoire sur des substrats aliphatiques simples (chapitre II). L'efficacité et la convergence de la séquence sila-Stetter/bis-spirocétalisation permettent d'augmenter rapidement la complexité moléculaire. Ces deux processus peuvent également être effectués en un seul pot pour créer 1 liaison C-C, 2 liaisons C-O et 2 centres stéréogènes en une seule étape de synthèse avec d'excellents rendements.

Les autres centres stéréogènes du fragment sont obtenus à partir du *pool chiral* (chapitre III). Les deux alcools tertiaires en C_{12} et C_{22} sont issus de l'ouverture d'époxydes chiraux dérivés chacun d'un énantiomère de l'acide aspartique. Quant au centre quaternaire en C_{19} qui est le plus complexe à fonctionnaliser et à contrôler, il est obtenu en utilisant la méthode de régénération de chiralité développée par Seebach et faisant intervenir une dioxolanone issue de l'acide lactique *S* énantiomériquement pur.

Après bis-spirocétalisation de la dicétone-1,4 **4**, différents motifs bis-spirocétals ont été obtenus présentant majoritairement une configuration *transoïde* contrairement à la stéréochimie *cisoïde* attendue du tricycle dans le produit naturel (chapitre IV). Toutefois, grâce à la silylation de l'alcool tertiaire du squelette bis-spirocétal, nous parvenons à inverser opportunément le ratio en faveur de l'isomère *cisoïde*. Par ailleurs, nous espérons une isomérisation de l'isomère *transoïde* en faveur de l'isomère *cisoïde* une fois le macrocycle formé. C'est pourquoi nous avons terminé de fonctionnaliser le fragment bis-spirocétal en vue de couplages avec le motif spiroimine. Le produit **361** est donc le fruit de ces travaux de thèse et a finalement été obtenu en 14 étapes avec un rendement global de 5 % selon la séquence réactionnelle linéaire la plus longue partant de l'acide aspartique *R*. La synthèse du fragment bis-spirocétal $C_{10}-C_{24}$ du 13-desméthyle spirolide C a fait récemment l'objet d'une publication.¹²⁹

¹²⁹ Labarre-Lainé, J.; Periñan, I.; Desvergnes, V.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9336–9341.



Schéma 157 : Synthèse du fragment bis-spirocétal du 13-desméthyle spirolide C

Perspectives

Avec le bis-spirocétal **361** fonctionnalisé et prêt à être couplé en notre possession, nous avons cherché à synthétiser un partenaire très simplifié, qui conduirait à un macrocycle carboné de même taille que dans le spirolide, en vue, d'une part, de tester des réactions de couplage de type Suzuki et Nozaki-Hiyama-Kishi et, d'autre part, d'étudier une éventuelle isomérisation du bis-spirocétal vers la configuration *cisoïde*. A partir du diéthyle malonate **362**, nous obtenons aisément un motif linéaire **364** comportant une chaîne carbonée de taille adaptée, une double liaison terminale pour le couplage de Suzuki, une extrémité vinyl bromée de stéréochimie *E* pour le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi et un centre quaternaire mimant le carbone spiranique du motif spiroimine **3**.



Schéma 158 : Synthèse d'un partenaire linéaire à coupler au motif bis-spirocétal

Le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi étant *a priori* le plus sensible, nous avons décidé d'explorer ce couplage en premier lieu. Les conditions utilisées sont inspirées des travaux de Kishi *et al.* sur la synthèse de la gymnodimine.¹³⁰ Elles font intervenir une quantité stœchiométrique de Ni(II) et un excès de Cr(II) ainsi qu'une quantité catalytique de Ni(0). Le système THF/DMF/^tBuPy est utilisé comme solvant, d'une part pour assurer l'homogénéité du milieu réactionnel, d'autre part pour éviter la formation de produits d'homocouplage grâce à la présence de *tert*-butyle pyridine.¹³¹ La réaction a été conduite à température ambiante puis reproduite à 50°C avec un temps de réaction plus long. Mais, dans les deux cas, le produit désiré **365** n'est pas observé et le bis-spirocétal **361** est récupéré intact.

¹³⁰ Johannes, J. W.; Wenglowsky, S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3997-4000.

¹³¹ Stamos, D. P.; Sheng, X. C.; Chen, S. S.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6355-6358.



Schéma 159 : Tentatives de couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi entre le motif bis-spirocétal 361 et un partenaire linéaire 364

Cette réaction, connue pour dépendre fortement du substrat et des conditions, nécessitera donc de plus amples investigations avant d'envisager le couplage au motif spiroimine. Il faudra alors se pencher également sur le couplage de Suzuki qui devrait être moins délicat à mettre en œuvre mais que nous n'avons pas pu explorer par manque de temps.

Nous avons également envisagé de synthétiser un partenaire modèle **367** portant un cyclohexène qui pourrait être obtenu par une cycloaddition de Diels-Alder.



Schéma 160 : Motif spiroimine du 13-desméthyle spirolide C

Toutefois, la stéréochimie relative des centres pose problème. En effet, nous pouvons envisager le couplage d'une méthylène lactone **369** avec un diène **370**. Nous avons effectué un essai exploratoire avec une méthylène lactone simple **371**. Malheureusement, dans ce cas, nous obtenons comme prévisible majoritairement le produit *endo* **373** (confirmé par DRX) avec une relation *trans* des chaînes verte et bleue. Ceci nous oblige à trouver un moyen d'épimériser le carbone portant la chaîne verte pour obtenir la configuration relative souhaitée. Nous avons tout de même validé la séquence réduction allylation conduisant au produit **375** avec un rendement de 41 % sur ces 2 étapes.



Schéma 161 : Approche au motif spiroimine par réaction de Diels-Alder entre une méthylène lactone et un diène

A défaut de pouvoir nous servir pour la synthèse rapide d'un partenaire modèle de couplage, cette approche par réaction de Diels-Alder peut être utilisée pour la synthèse du motif spiroimine luimême. Comme le produit *endo* est favorisé en réaction de Diels-Alder, une solution consiste à effectivement exploiter un cycloadduit *endo* mais en inversant l'utilisation des chaines rouges et bleues. Cette approche est actuellement explorée par Alexandre Guthertz dans le cadre de sa thèse financée par la région Aquitaine. Le cycloadduit **381** a pu être obtenu de manière énantiosélective grâce à une procédure décrite par Ward *et al.* faisant appel à une catalyse acide de Lewis spécifique.¹³² Les auteurs proposent un intermédiaire réactionnel de type complexe bimétallique (Mg(II) et Zn(II)) permettant la cycloaddition des deux partenaires. Sur le cycloadduit obtenu, le groupement carbonyle servirait alors à incorporer la chaîne portant les deux méthyles vicinaux (avec une étape supplémentaire de désoxygénation) au lieu de servir pour la mise en place future de l'imine.

¹³² Ward, D. E.; Souweha, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3533-3536. **156**



Schéma 162 : Approche au motif spiroimine par réaction de Diels-Alder entre un acrylate et un diène

La synthèse du fragment spiroimine **3** du 13-desméthyle spirolide C est également en cours chez nos partenaires de l'ICSN. Nous avons jusqu'ici présenté une rétrosynthèse simplifiée faisant uniquement état des transformations affectant directement le fragment bis-spirocétal. Ci-dessous (Schéma 163), est présentée une rétrosynthèse plus détaillée expliquant les différentes transformations du fragment spiroimine, avant et après couplage au fragment bis-spirocétal. Il est envisagé de former les motifs sensibles en dernier lieu, c'est-à-dire l'imine par cycloaddition de l'azoture **382** et le buténolide par réaction d'aldolisation de l'aldéhyde **383**. Le macrocycle serait fermé par métathèse précédée des couplages de Suzuki et Nozaki-Hiyama-Kishi mentionnés antérieurement. La chaîne latérale vinyl halogénée dédiée au couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi serait introduite par addition conjuguée catalysée au cuivre sur la cétone α,β -insaturée **386**. L'énolate issu de cette addition serait converti en triflate de façon à pouvoir procéder à une carbonylation catalysée au palladium afin d'obtenir l'alcool primaire nécessaire à l'incorporation du motif buténolide. Enfin, le produit **386** serait issu de l'inversion de l'énone **387** et le centre quaternaire stéréogène serait obtenu par allylation asymétrique décarboxylante catalysée au palladium du composé **388**.¹³³

¹³³ Rambla, M.; Duroure, L.; Chabaud, L.; Guillou, C. Eur. J. Org. Chem. Manuscrit accepté



Schéma 163 : Rétrosynthèse du fragment spiroimine du 13-desméthyle spirolide C

Si les approches explorées par nos deux groupes aboutissent, nous serons en mesure de coupler le fragment spiroimine au fragment bis-spirocétal et d'achever la première synthèse totale du 13-desméthyle spirolide C.

Partie expérimentale

Experimental part

General information

All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions unless otherwise noted. Dichloromethane, MeOH, THF and toluene were dried over activated alumina columns on MBraun Solvent Purification System (SPS-800). Acetonitrile was distilled from CaH₂. All commercial reagents were used as received without further purification unless otherwise stated. Diisopropylamine, Et₃N, isopropylcyclohexylamine, 2,6-lutidine, TMEDA were distilled from KOH. Acetic anhydride, acyl chloride, HMPA and oxalyl chloride were distilled prior to use. DBU and (1-bromovinyl)triméthylsilane were distilled with a Kugelrohr apparatus. CSA was recrystallized from hot EtOAc. Yields refer to chromatographically and spectroscopically (¹H and ¹³C NMR) homogeneous materials unless otherwise stated.

¹H NMR and ¹³C NMR were recorded on a Brüker DPX 200 (1H: 200 MHz, 13C: 50 MHz), a Brüker Avance 300 (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75.46 MHz) and a Brüker 600 (¹H: 600 MHz, ¹³C: 150.9 MHz) using CDCl₃ as internal reference unless otherwise indicated. The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz respectively. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad, quint = quintuplet, hex = hexuplet. FT-IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum 100 using a ZnSe crystal ATR accessory. HRMS were recorded with a Waters Q-TOF 2 spectrometer in the electrospray ionization (ESI) mode. Analytical thin layer chromatography was performed using silica gel 60 F254 pre-coated plates (Merck) with visualization by ultraviolet light, potassium permanganate or vanillin stains. Fluka silica gel 60 (230-400 mesh) was used for flash chromatography.

^{*n*}BuLi was titrated using N-benzylbenzamide.¹³⁴ Grignard reagents were titrated using salicylaldehyde phenylhydrazone.¹³⁵ PhMe₂SiLi was titrated using Gilman double titration (Gilman *et al. J. Organomet. Chem.*, **1964**, *2*, 447).¹³⁶

¹³⁴ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. J. Organomet. Chem. **1997**, 542, 281-283.

¹³⁵ Love, B. E.; Jones, E. G. J. Org. Chem. **1999**, 64, 3755-3756.

¹³⁶ Gilman, H.; Cartledge, F. K. J. Organomet. Chem., **1964**, 2, 447-454.

Experimental part for chapter II

4-(tert-butyldimethylsilyloxy)butanal 125:

Chemical Formula: C10H22O2Si Molecular Weight: 202.37

To a solution of Weinreb amide **161** (518.7 mg, 1.98 mmol) in Et_2O (12 mL) was added dropwise DIBAL (1M in THF, 3 mL, 3 mmol, 1.5 eq.) at -80°C. After 1 h stirring at this temperature, 1 mL EtOAc was added, followed by 12 mL Et_2O :HCl 1M (1:1). The mixture was then allowed to warm up to room temperature. Water (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to afford the title compound as colorless oil (221 mg, 55 %).

R_f = 0.71 (PE/EtOAc 90/10); ¹**H** NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H, H_1), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H_4), 2.49 (dt, J = 1.6 Hz, J = 7.2 Hz, 2H, H_2), 1.94-1.75 (m, 2H, H_3), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.03 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C** NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 202.7 (C_1), 62.2 (C_4), 40.9 (C_2), 26.0 (*TBS*), 25.6 (C_3), 18.4 (*TBS*), -5.3 (*TBS*).

NMR data were consistent with those reported in literature.¹³⁷

Lactone 164:



To a solution of silver (I) oxide (7.0 g, 30.2 mmol, 2.0 eq.) and TBAI (537.8 mg, 1.5 mmol, 0.1 eq.) in DCM (50 mL) was added 2-hydroxy- γ -butyrolactone (1.2 mL, 15.4 mmol, 1 eq.). Benzyl bromide was then added (3.6 mL, 30.3 mmol, 2.0 eq.) and the reaction mixture was shielded from light and stirred at room temperature for 30 h. The crude mixture was filtered over Celite, washing with DCM, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel with DCM to afford the title compound as colorless oil (2.38 g, 80 %).

R_f = 0.25 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 1777, 1499, 1455, 1377, 1343, 1293, 1219, 1173, 1135, 1114, 1016, 948, 911, 806, 730, 698; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.48-7.28 (m, 5H, *Bn*), 4.92 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, *Bn*), 4.72 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, *Bn*), 4.36 (dt, *J* = 8.7 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, *H*₂), 4.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *H*₄), 2.51-2.37 (m, 1H, H_{3a}), 2.32-2.14 (m, 1H, H_{3b}); ¹³**C NMR** (75 MHz, 1)

¹³⁷ Wong, G. W.; Adint, T. T.; Landis, C. R. *Org. Synth.* **2012**, *89*, 243-254.

CDCl₃) δ (ppm) = 175.0 (*C*₁), 136.9 (*Bn*), 128.3 (*Bn*), 127.9 (*Bn*), 127.9 (*Bn*), 72.5 (*Bn*), 71.9 (*C*₂), 65.3 (*C*₄), 29.5 (*C*₃); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₁H₁₂O₃Na [M+Na]⁺ = 215.06841, found = 215.06841.

Lactone 165:

Chemical Formula: C13H16O3 Molecular Weight: 220,26

To a solution of silver (I) oxide (8.3 g, 35.9 mmol, 1.8 eq.) and TBAI (746 mg, 2.1 mmol, 0.1 eq.) in DCM (60 mL) was added 2-hydroxy-3-dimethyl- γ -butyrolactone (2.640 g, 20.3 mmol, 1 eq.). Benzyl bromide was then added (4.3 mL, 36.2 mmol, 1.8 eq.) and the reaction mixture was shielded from light and stirred at room temperature for 48 h. The crude mixture was filtered over Celite®, washing with DCM and EtOAc, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel with PE/EtOAc (90/10 to 85/15) to afford the title compound as colorless oil (4.37 g, 98 %).

R_f = 0.18 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2966, 1785, 1455, 1111, 995, 735; ¹**H** NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42-7.27 (m, 5H, *Bn*), 5.04 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, *Bn*), 4.75 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, *Bn*), 4.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, *H*_{4a}), 3.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, *H*_{4b}), 3.73 (s, 1H, *H*₂), 1.14 (s, 3H, Me), 1.10 (s, 3H, Me); ¹³**C** NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 175.4 (*C*₁), 137.4 (*Bn*), 128.6 (*Bn*), 128.1 (*Bn*), 80.6 (*C*₂), 76.5 (*C*₄), 72.5 (*Bn*), 40.5 (*C*₃), 23.4 (*Me*), 19.4 (*Me*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₃H₁₆O₃Na [M+Na]⁺ = 243.09971, found = 243.0996.

Synthesis of morpholine amides

General procedure



Step 1: Lactone (1 mmol) and morpholine (1.1 mmol) were mixed together and stirred for 5-8 h at 110°C. The resulting pale yellow mixture was then used for protection without further purification.

Step 2 (silylation): To a solution of TBSCl (2 mmol) and imidazole (2 to 3 mmol) in DMF (0.6 mL) was added a solution of the crude alcohol in DMF (0.6 mL). The mixture was stirred for 48 h at room temperature. Water was then added and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

Step 2 (benzylation): To a solution of Ag₂O (2 mmol) and TBAI (0.1 mmol) in DCM (1 mL) was added a solution of the crude alcohol in DCM (3 mL). Benzyl bromide (2 mmol) was then added and the mixture was shielded from light and stirred for 48 h at room temperature. The crude mixture was filtered through Celite®, washing with DCM, and concentrated under reduced pressure.

4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-morpholinobutan-1-one 137:



Synthesized according to the general procedure above from a mixture of γ -butyrolactone (4.6 mL, 60.3 mmol) and morpholine (5.7 mL, 65.2 mmol). The crude product was submitted to silvlation with a mixture of TBSCl (14.1 g, 93.5 mmol) and imidazole (5.3 g, 78.44 mmol) in DMF (70 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 60/40) to afford the title compound as colorless oil (10.50 g, 91 % over 2 steps).

R_f = 0.25 (PE/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2929, 2856, 1647, 1431, 1253, 1101, 835, 775, 731; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.71-3.56 (m, 8H, *morpholine*), 3.53-3.43 (m, 2H, *H*₄), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*₂), 1.91-1.77 (m, 2H, *H*₃), 0.87 (s, 9H, *TBS*), 0.03 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.7 (*C*₁), 67.1 (*morpholine*), 66.8 (*morpholine*), 62.2 (*C*₄), 46.1 (*morpholine*), 42.0 (*morpholine*), 29.3 (*C*₂), 28.4 (*C*₃), 26.0 (*TBS*), 18.4 (*TBS*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₄H₂₉NO₃SiNa [M+Na]⁺ = 310.18144, found = 310.1813.

4-(benzyloxy)-1-morpholinobutan-1-one 142:



Synthesized according to the general procedure above from a mixture of γ -butyrolactone (1.9 mL, 24.9 mmol) and morpholine (2.2 mL, 25.2 mmol). The crude product was submitted to benzylation with a mixture of BnBr (6 mL, 50.5 mmol), Ag₂O (11.50 g, 49.6 mmol) and TBAI (909 mg, 2.5 mmol) in DCM (100 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 50/50 to 100 % EtOAc) to afford the title compound as colorless oil (5.02 g, 76 % over 2 steps).

R_f = 0.22 (PE/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3000-2800, 1642, 1433, 1362, 1112, 738, 698; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41-7.22 (m, 5H, *Bn*), 4.50 (s, 2H, *Bn*), 3.71-3.39 (m, 10H, *morpholine* + *H*₄), 2.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*₂), 2.04-1.89 (m, 2H, *H*₃); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.6 (*C*₁), 138.6 (*Bn*), 128.5 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 73.1 (*Bn*), 69.6 (*C*₄), 67.1 (*morpholine*), 66.8 (*morpholine*), 46.1 (*morpholine*), 42.1 (*morpholine*), 29.7 (*C*₂), 25.5 (*C*₃); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₅H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺ = 286.14191, found = 286.1419.

5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-morpholinopentan-1-one 143:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of δ -valerolactone (2.3 mL, 30.2 mmol) and morpholine (3.1 mL, 35.4 mmol). The crude product was submitted to silylation with a mixture of TBSCl (9.02 g, 59.9 mmol) and imidazole (4.13 g, 60.7 mmol) in DMF (50 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 50/50) to afford the title compound as colorless oil (6.58 g, 72 % over 2 steps).

R_f = 0.23 (PE/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2929, 2857, 1646, 1430, 1248, 1115, 835, 775, 731; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.70-3.56 (m, 8H, *morpholine*), 3.49-3.41 (m, 2H, *H*₅), 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*₂), 1.75-1.63 (m, 2H, *H*₃ or *H*₄), 1.62-1.49 (m, 2H, *H*₃ or *H*₄), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.03 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.9 (*C*₁), 67.1 (*morpholine*), 66.8 (*morpholine*), 62.9 (*C*₅), 46.2 (*morpholine*), 42.0 (*morpholine*), 33.1 (*C*₂), 32.5 (*C*₃ or *C*₄), 26.1 (*TBS*), 22.0 (*C*₃ or *C*₄), 18.5 (*TBS*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₅H₃₁NO₃SiNa [M+Na]⁺ = 324.19709, found = 324.1971.

5-(benzyloxy)-1-morpholinopentan-1-one 144:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of δ -valerolactone (2.8 mL, 30.2 mmol) and morpholine (3.1 mL, 35.4 mmol). The crude product was submitted to benzylation with a mixture of Ag₂O (13.90 g, 60.0 mmol), TBAI (1.09 g, 3.0 mmol) and BnBr (7.1 mL, 60.0 mmol) in DCM (100 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (DCM/MeOH 98/2 to 95/5) to afford a mixture of desired product and benzylated morpholine. This mixture was further purified (PE/EtOAc 50/50 to 20/80 and then DCM/MeOH 90/10) to afford the title compound as colorless oil (4.25 g, 51 % over 2 steps).

R_f = 0.15 (PE/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2856, 1713, 1642, 1432, 1362, 1272, 1235, 1114, 1029, 735, 699; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.40-7.21 (m, 5H, *Bn*), 4.49 (s, 2H, *Bn*), 3.70-3.55 (m, 6H, *morpholine*), 3.50 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, *H*₅), 3.46-3.34 (m, 2H, *morpholine*), 2.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, *H*₂), 1.82-1.60 (m, 4H, *H*₃ + *H*₄); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.7 (*C*₁), 138.7 (*Bn*), 128.5 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 127.7 (*Bn*), 73.1 (*Bn*), 70.1 (*C*₅), 67.1 (*morpholine*), 66.8 (*morpholine*), 46.1 (*morpholine*), 42.0 (*morpholine*), 32.9 (*C*₂), 29.5 (*C*₃ or *C*₄), 22.2 (*C*₃ or *C*₄); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₆H₂₃NO₃Na [M+Na]⁺ = 300.15756, found = 300.1574.

4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-1-morpholinobutan-1-one 145:



Chemical Formula: C₁₅H₃₁NO₃Si Molecular Weight: 301,50

Synthesized according to general procedure above from a mixture of α -methyl- γ -butyrolactone (2.0 g, 20.0 mmol) and morpholine (1.930 mL, 22.0 mmol). The crude product was submitted to silylation with a mixture of TBSCl (6.03 g, 40.0 mmol) and pyridine (4.830 mL, 60.0 mmol) in DCM (40 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10 to 80/20) to afford the title compound as colorless oil (1.70 g, 28% over 2 steps).

R_f = 0.14 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2959, 1770, 1642, 1249, 1115, 1024, 833, 775 cm⁻¹; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.74-3.45 (m, 10H, *morpholine* + *H*₄), 2.95 (hex, *J* = 6.9 Hz, 1H, *H*₂), 1.96-1.82 (m, 1H, *H*_{3a}), 1.61-1.46 (m, 1H, *H*_{3b}), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *Me*), 0.87 (s, 9H, *TBS*), 0.03 (s, 3H, *TBS*), 0.02 (s, 3H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 175.3 (*C*₁), 67.2 (*morpholine*), 67.0 (*morpholine*), 60.6 (*C*₄), 46.1 (*morpholine*), 42.2 (*morpholine*), 37.2 (*C*₂), 31.2 (*C*₃), 26.0 (*TBS*), 18.4 (*TBS*), 17.3 (*Me*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₅H₃₁NO₄NaSi [M+Na]⁺ 324.1970, found 324.1968.

2-(benzyloxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-morpholinobutan-1-one 156:



Chemical Formula: C₂₁H₃₅NO₄Si Molecular Weight: 393,60

Synthesized according to general procedure above from a mixture of lactone **164** (2.0 g, 10.5 mmol) and morpholine (1.2 mL, 13.2 mmol, 1.3 eq). The crude product was submitted to silvlation with a mixture of TBSCl (3.1 g, 20.9 mmol, 2.0 eq.) and imidazole (1.4 g, 21.1 mmol, 2.0 eq.) in DMF (10 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (DCM/MeOH 98/2) to afford the title compound as colorless oil (2.41 g, 58 %).

R_f = 0.28 (DCM/MeOH 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2956, 2857, 1647, 1437, 1251, 1114, 1092, 834, 776, 732 cm⁻¹; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.37-7.29 (m, 4H, *Bn*), 4.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, *Bn*), 4.47–4.35 (m, 2H, *Bn* + *H*₂), 3.84-3.51 (m, 10H, *morpholine* + *H*₄), 2.05-1.80 (m, 2H, *H*₃), 0.86 (s, 9H, *TBS*), 0.03 (s, 5H, *TBS*).; ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.7 (*C*₁), 128.6 (*Bn*), 128.2 (*Bn*), 128.0 (*Bn*), 74.3 (*C*₂), 71.7 (*Bn*), 67.2 (*morpholine* or *C*₄), 59.2 (*morpholine* or *C*₄), 46.0 (*morpholine* or *C*₄), 42.5 (*morpholine* or *C*₄), 36.0 (*C*₃), 26.0 (*TBS*), 18.3 (*TBS*), -5.3 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₁H₃₅NO₄NaSi [M+Na]⁺ 416.22331, found 416.2229.

1-morpholino-2-phenylethane-1,2-dione 159:



Chemical Formula: C₁₂H₁₃NO₃ Molecular Weight: 219,24

Preparation and characterization already described in literature.¹³⁸

¹³⁸ Zhang, C.; Zong, X.; Zhang, L.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3280–3283.

Synthesis of acylsilanes

General procedure



To a solution of morpholine amide (1.0 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise $PhMe_2SiLi$ (0.8 M in THF, 2.0 mmol) at -80°C. The mixture was stirred for 3-6 h and quenched with a saturated solution of NH_4Cl before being allowed to warm up to room temperature. The aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)butan-1-one 126:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of morpholine amide **137** (0.70 g, 2.43 mmol) and PhMe₂SiLi (0.81 M in THF, 6 mL, 4.86 mmol) in THF (5 mL) for 4 h at -80 °C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as colorless oil (0.66 g, 81%).

R_f = 0.43 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2954, 1643, 1249, 1108, 832, 774, 732 cm⁻¹; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.60-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.31 (m, 3H, H_{Ar}), 3.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_4), 2.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_2), 1.75-1.58 (m, 2H, H_3), 0.85 (s, 9H, *TBS*), 0.49 (s, 6H, *PhMe*₂*Si*), -0.01 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 246.0 (*C*₁), 134.7 (*C*_Q(Ph)), 134.1 (*C*H(Ph)), 130.0 (*C*H(Ph)), 128.3 (*C*H(Ph)), 62.3 (*C*₄), 45.2 (*C*₂), 26.1 (*TBS*), 25.3 (*C*₃), 18.4 (*TBS*), -4.6 (*PhMe*₂*Si*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₈H₃₂O₂NaSi₂ [M+Na]⁺ 359.1838, found 359.1841.

4-(benzyloxy)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)butan-1-one 149:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of morpholine amide **142** (1.616 g, 6.1 mmol) and PhMe₂SiLi (0.6 M in THF, 20 mL, 12.3 mmol) in THF (10 mL) for 6 h at -80°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to afford the title compound as pale yellow oil (1.44 g, 75 %).

R_f = 0.31 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3100-2850, 1641, 1249, 1109, 834, 780, 732, 696; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.61-7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.21 (m, 8H, H_{Ar}), 4.42 (s, 2H, *Bn*), 3.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, *H*₄), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*₂), 1.81 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, *H*₃), 0.50 (s, 6H, *Me(PhMe*₂*Si)*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 245.6 (*C*₁), 138.6 (*Bn*), 134.6 (*C*_Q(Ph)), 134.1 (CH(Ph)), 130.0 (*C*H(Ph)), 128.4 (*Bn*), 128.3 (*C*H(Ph)), 127.7 (*Bn*), 127.6 (*Bn*), 72.8 (*Bn*), 69.5 (*C*₄), 45.4 (*C*₂), 22.3 (*C*₃), -4.7 (*Me(PhMe*₂*Si)*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₉H₂₄O₂SiNa [M+Na]⁺ = 335.1446.

5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)pentan-1-one 150:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of morpholine amide **143** (3.947 g, 13.1 mmol) and PhMe₂SiLi (1 M in THF, 29 mL, 29.0 mmol) in THF (26 mL) for 3 h at -80°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as pale yellow oil (3.13 g, 68 %).

R_f = 0.31 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2954, 1643, 1252, 1098, 834, 776, 699; ¹**H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.58-7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43-7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 3.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_5), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_2), 1.55-1.46 (m, 2H, H_3 or H_4), 1.44-1.35 (m, 2H, H_3 or H_4), 0.87 (s, 9H, *TBS*), 0.48 (s, 6H, *PhMe*₂*Si*), 0.01 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 246.3 (*C*₁), 134.7 (*C*_Q(Ph)), 134.1 (*C*H(Ph)), 130.0 (*C*H(Ph)), 128.3 (*C*H(Ph)), 63.0 (*C*₅), 48.8 (*C*₂), 32.4 (*C*₃ or *C*₄), 26.1 (*TBS*), 18.8 (*C*₃ or *C*₄), 18.5 (*TBS*), -4.6 (*PhMe*₂*Si*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₉H₃₄O₂Si₂Na [M+Na]⁺ = 373.1995, found [M+Na]⁺ = 371.1993.

5-(benzyloxy)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)pentan-1-one 132:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of morpholine amide **144** (1.969 g, 7.1 mmol) and PhMe₂SiLi (0.8 M in THF, 20 mL, 16.0 mmol) in THF (15 mL) for 6 h at -80°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5 to 93/7) to afford the title compound as pale yellow oil (1.36 g, 59 %).

R_f = 0.50 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2957, 1707, 1251, 1116, 828, 781, 733, 697; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.57-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44-7.23 (m, 8H, H_{Ar}), 4.45 (s, 2H, *Bn*), 3.39 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, *H*₅), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, *H*₂), 1.62-1.39 (m, 4H, $H_3 + H_4$), 0.48 (s, 6H, *Me*(*PhMe*₂*Si*)); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 246.2 (*C*₁), 138.7 (*Bn*), 134.8 (*C*_Q(Ph)), 134.1 (*C*H(Ph)), 130.0 (*C*H(Ph)), 128.5 (*Bn*), 128.3 (*C*H(Ph)), 127.7 (*Bn*), 127.6 (*Bn*), 73.0 (*Bn*), 70.2 (*C*₅), 48.6 (*C*₂), 29.3 (*C*₃ or *C*₄), 19.0 (*C*₃ or *C*₄), -4.6 (*Me*(*PhMe*₂*Si*)); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₀H₂₆O₂SiNa [M+Na]⁺ = 349.1597, found [M+Na]⁺ = 349.1596.

4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-methylbutan-1-one 151:



Chemical Formula: $C_{19}H_{34}O_2S_2$ Molecular Weight: 350,64

Synthesized according to general procedure above from a mixture of morpholine amide **145** (0.940 g, 4.31 mmol) and PhMe₂SiLi (0.81 M in THF, 10.65 mL, 8.63 mmol) in THF (5.6 mL) for 3 h at -80 °C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as clear oil (0.90 g, 60%).

R_f = 0.50 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2969, 1709, 1251, 1066, 830, 697; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.72-7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.30 (m, 3H, H_{Ar}), 3.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_4), 3.10 (hex, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_2), 1.89 (hex, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{3a}), 1.38-1.14 (m, 1H, H_{3b}), 0.95-0.82 (m, 12H, *TBS* + *Me*), 0.52 (s, 6H, *PhMe*₂*Si*), 0.01 (s, 6H, *TBS*); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = *C*₁ does not appear in the range of chemical shifts present on the spectrum, 135.0 (*C*_Q(Ph)), 134.1 (*C*H(Ph)), 129.9 (*C*H(Ph)), 128.2 (*C*H(Ph)), 60.7 (*C*₄), 46.9 (*C*₂), 33.8 (*C*₃), 26.1 (*TBS*), 18.4 (*TBS*), 14.3 (*Me*), -4.0 (*PhMe*₂*Si*), -4.1 (*PhMe*₂*Si*), -5.2 (*TBS*), -5.3 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₉H₃₄O₂NaSi₂ [M+Na]⁺ 373.1995, found 373.1998.

Synthesis of Weinreb amides

General procedure



Step 1a: DIBAL-H (1M in heptane) (1.5 mmol) was added dropwise to a solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.5 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to warm up and stirred at room temperature for 1-2 h. This complex was cannulated to a solution of lactone (1 mmol) in THF (0.6 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 5 h. At 0 °C, the reaction was quenched with H_2O followed by a 1 M solution of KHSO₄. The resulting mixture was extracted with DCM and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , concentrated under vacuum, and the crude mixture was then used in subsequent protection step without further purification.

Step 1b: To a solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2 mmol) in DCM (2.5 mL) was added dropwise AlMe₃ (2M in hexanes, 2 mmol) at 0°C. To this solution, was then added the lactone (1 mmol) in DCM (3 mL) at 0°C. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 4 h. The reaction was then quenched at 0°C with a solution of HCl 1M. The aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product which was then used in subsequent protection step without further purification.

Step 2 (silylation): To a solution of TBSCl (2 mmol) and imidazole (2 to 3 mmol) in DMF (1 mL) was added a solution of the crude mixture in DMF (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 48 h. Water was then added and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

Step 2 (benzylation): To a solution of silver (I) oxide (2 mmol) and TBAI (0.1 mmol) in DCM (1 mL) was added a solution of the crude mixture in DCM (1.5 mL). Benzyl bromide (2 mmol) was then added and the mixture was shielded from light and stirred for 48 h at room temperature. The crude mixture was filtered through Celite, washed with DCM and concentrated under reduced pressure.

4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*-methylbutanamide 161:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of γ -butyrolactone (3.8 mL, 49.8 mmol), DIBAL-H (1 M in heptane, 75 mL, 75 mmol) and *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (7.332 g, 75.2 mmol) in THF (80 mL) for 5 h at RT. The crude product was submitted to silylation

with a mixture of TBSCl (4.23 g, 28 mmol) and imidazole (2.450 g, 36 mmol) in DMF (100 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20 to 70/30) to afford the title compound as colorless oil (4.51 g, 57 % over 2 steps).

R_f = 0.58 (PE/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2957, 1655, 1098, 907, 727; ¹**H** NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.74-3.50 (m, 5H, *Me*O + *H*₄), 3.12 (s, 3H, *Me*N), 2.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*₂), 1.78 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, *H*₃), 0.83 (s, 9H, *TBS*), 0.01 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C** NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 174.5 (*C*₁), 62.3 (*C*₄), 61.1 (*MeO*), 32.2 (*MeN*), 28.2 (*C*₂), 27.6 (*C*₃), 25.9 (*TBS*), 18.3 (*TBS*), -5.3 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₂H₂₇NO₃SiNa [M+Na]⁺ = 284.1657, found [M+Na]⁺ = 284.1657.

4-(benzyloxy)-N-methoxy-N-methylbutanamide 166:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of γ -butyrolactone (3 mL, 39.3 mmol), DIBAL-H (1 M in heptane, 60 mL, 60 mmol) and *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (5.902 g, 60.5 mmol) in THF (60 mL) for 3 h at RT. The crude product was submitted to benzylation with a mixture of Ag₂O (18.634 g, 80.42 mmol), TBAI (1.433 g, 3.96 mmol) and BnBr (9.4 mL, 79.0 mmol) in DCM (100 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20 to 70/30) to afford the title compound as colorless oil (3.81 g, 41 % over 2 steps).

R_f = 0.22 (DCM/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3676, 3100-2650, 1655, 1500-1345, 1099, 1027, 998, 736, 698; ¹**H** NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38-7.26 (m, 5H, *Bn*), 4.50 (s, 2H, *Bn*), 3.66 (s, 3H, *Me*O), 3.54 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, *H*₄), 3.17 (s, 3H, *Me*N), 2.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*₂), 2.05-1.87 (m, 2H, *H*₃); ¹³**C** NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 174.4 (*C*₁), 138.7 (*Bn*), 128.4 (*Bn*), 127.7 (*Bn*), 127.6 (*Bn*), 72.9 (*Bn*), 69.7 (*C*₄), 61.3 (*MeO*), 32.4 (*MeN*), 28.7 (*C*₂), 24.7 (*C*₃); **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{13}H_{19}NO_3SiNa [M+Na]^+ = 260.12626$, found [M+Na]^+ = 260.1265.

4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*,3-dimethyloctanamide 172:

MeO Chemical Formula: C17H37NO3Si Molecular Weight: 331,57

Synthesized according to general procedure above from a mixture of *trans*-Whiskey lactone (1.099 g, 7.0 mmol), AlMe₃ (2 M in hexanes, 10.5 mL, 21.0 mmol) and *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.055 g, 21.1 mmol) in DCM (40 mL) for 19 h at RT. The crude product was submitted to silylation with a mixture of TBSCl (2.156 g, 14.3 mmol) and imidazole (1.003 g, 14.8

mmol) in DMF (15 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford the title compound as colorless oil (1.63 g, 70 % over 2 steps).

R_f = 0.25 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2956, 2931, 1667, 1462, 1381, 1252, 1076, 834, 772; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.67 (s, 3H, *Me*O), 3.60-3.47 (m, 1H, *H*₄), 3.18 (s, 3H, *Me*N), 2.58-2.39 (m, 1H, *H*₃), 2.35-2.06 (m, 2H, *H*₂), 1.52-1.16 (m, 6H, *Me* + ^{*n*}*Bu*), 1.02-0.79 (m, 15H, *TBS* + ^{*n*}*Bu*), 0.05 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 174.8 (*C*₁), 76.0 (*C*₄), 61.3 (*Me*O), 34.4 (*C*₂), 34.2 (*C*₃), 33.5 (^{*n*}*Bu*), 32.4 (*Me*N), 27.7 (^{*n*}*Bu*), 26.1 (*TBS*), 23.1 (^{*n*}*Bu*), 18.3 (*TBS*), 16.5 (*Me*), 14.2 (*Me*), -4.1 (*TBS*), -4.4 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₇H₃₇NO₃SiNa [M+Na]⁺ = 354.24404, found [M+Na]⁺ = 354.2440.

4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*,3-dimethyloctanamide 173:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of *cis*-Whiskey lactone (714.5 mg, 4.6 mmol), AlMe₃ (2 M in hexanes, 8 mL, 16.0 mmol) and *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.344 g, 13.8 mmol) in DCM (30 mL) for 14 h at RT. The crude product was submitted to silylation with a mixture of TBSCl (1.322 g, 8.8 mmol) and imidazole (639.3 g, 9.4 mmol) in DMF (10 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford the title compound as colorless oil (1.22 g, 81 % over 2 steps).

R_f = 0.25 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2956, 2931, 1668, 1462, 1381, 1251, 1030, 834, 772; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.66 (s, 3H, *Me*O), 3.72-3.54 (m, 1H, *H*₄), 3.18 (s, 3H, *Me*N), 2.55-2.07 (m, 3H, *H*₂ + *H*₃), 1.56-1.17 (m, 6H, *Me* + *ⁿBu*), 0.97-0.78 (m, 15H, *TBS* + *ⁿBu*), 0.04 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 174.6 (*C*₁), 75.5 (*C*₄), 61.2 (*Me*O), 35.4 (*C*₂), 34.0 (*C*₃), 33.7 (*ⁿBu*), 32.5 (*Me*N), 28.3 (*ⁿBu*), 26.1 (*TBS*), 23.0 (*ⁿBu*), 18.3 (*TBS*), 14.2 (*Me*), 14.0 (*Me*), -4.0 (*TBS*), -4.4 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₇H₃₇NO₃SiNa [M+Na]⁺ = 354.24404, found [M+Na]⁺ = 354.2439.

2-(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*-methylbutanamide 174:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of lactone **164** (2.381 g, 12.4 mmol), DIBAL (25 mL, 25 mmol) and *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.423 g, 24.8 mmol) in THF (18 mL) for 5 h. The crude product was submitted to silylation with a mixture of

TBSCl (3.767 g, 25.0 mmol) and imidazole (1.677 g, 24.7 mmol) in DMF (18 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20) to afford the title compound as pale yellow oil (4.04 g, 89 %).

R_f = 0.12 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 300-2750, 2929, 1675, 1462, 1387, 1252, 1093, 998, 832, 775, 734, 697; ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41-7.23 (m, 5H, *Bn*), 4.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, *Bn*), 4.63-4.51 (m, 1H, *H*₂), 4.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, *Bn*), 3.87-3.77 (m, 1H, *H*_{4a}), 3.76-3.67 (m, 1H, *H*_{4b}), 3.59 (s, 3H, *Me*O), 3.20 (s, 3H, *Me*N), 1.97-1.85 (m, 2H, *H*₃), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.04 (s, 3H, *TBS*), 0.04 (s, 3H, *TBS*); ¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 173.8 (*C*₁), 138.0 (*Bn*), 128.4 (*Bn*), 128.2 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 72.3 (*C*₂), 71.8 (*Bn*), 61.4 (*Me*O), 58.9 (*C*₄), 35.8 (*C*₃), 32.6 (*Me*N), 26.0 (*TBS*), 18.3 (*TBS*), -5.3 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₉H₃₃NO₄SiNa [M+Na] ⁺ = 390.20766, found [M+Na] ⁺ = 390.2076.

2-(benzyloxy)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-methoxy-*N*,3,3-trimethylbutanamide 175:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of lactone **165** (3.328 g, 15.1 mmol), AlMe₃ (15 mL, 30 mmol) and *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.990 g, 30.6 mmol) in DCM (75 mL) for 4 h. The crude product was submitted to silylation with a mixture of TBSCl (4.61 g, 30.6 mmol) and imidazole (2.055 g, 30.2 mmol) in DMF (23 mL). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10 to 85/15) to afford the title compound as pale yellow oil (5.34 g, 89 %).

R_f = 0.33 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2956, 2930, 2857, 1671, 1473, 1463, 1390, 1251, 1087, 835, 775, 696; ¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41-7.18 (m, 5H, *Bn*), 4.62 (br s, 1H, *H*₂), 4.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *Bn*), 4.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, *Bn*), 3.71 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, *H*_{4a}), 3.50 (s, 3H, *Me*O), 3.19 (s, 3H, *Me*N), 3.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, *H*_{4b}), 0.98 (s, 3H, *Me*), 0.91 (s, 3H, *Me*), 0.90 (s, 9H, *TBS*), 0.04 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C** NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 173.2 (*C*₁), 138.6 (*Bn*), 128.4 (*Bn*), 127.7 (*Bn*), 127.6 (*Bn*), 76.0 (*C*₂), 72.1 (*Bn*), 69.0 (*C*₄), 61.0 (*Me*O), 40.8 (*C*₃), 32.2 (*Me*N), 26.0 (*TBS*), 21.4 (*Me*), 19.2 (*Me*), 18.3 (*TBS*), -5.3 (*TBS*), -5.4 (*TBS*); HRMS (ESI) Calcd. for C₂₁H₃₇NO₄SiH [M+H] + = 396.25701, found [M+H] + = 396.2578.

Synthesis of enones

General procedure



To a solution of Weinreb amide (1 mmol) in THF (3 mL) at -78 °C was added a 1 M solution of vinylmagnesium bromide in THF (5 mmol). After 2-4 h at this temperature a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added at -78 °C and the mixture was warmed up to room temperature. Water was added followed by extraction with Et_2O . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

6-(tert-butyldimethylsilyloxy)hex-1-en-3-one 124:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of Weinreb amide **161** (0.522 g, 2.00 mmol) and vinyl magnesium bromide (1 M in THF, 8 mL, 8.00 mmol) in Et_2O (12 mL) for 13 h at -80°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 97/3) afforded the title compound as colorless oil (286 mg, 63 %).

R_f = 0.70 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2930, 1683, 1254, 1100, 833, 774 cm⁻¹; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.36 (dd, J = 10.2 Hz, J = 17.4 Hz, 1H, H_2), 6.22 (dd, J = 1.5 Hz, J = 17.7 Hz, 1H, H_{1b}), 5.82 (dd, J = 1.5 Hz, J = 10.2 Hz, 1H, H_{1a}), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H_6), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.90-1.77 (m, 2H, H_5), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.04 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 200.9 (C_3), 136.8 (C_2), 128.0 (C_1), 62.3 (C_6), 36.0 (C_4), 27.1 (C_5), 26.1 (*TBS*), 18.5 (*TBS*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₂H₂₄O₂NaSi [M+Na]⁺ 251.1443, found 251.1443.

6-(benzyloxy)hex-1-en-3-one 176:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of Weinreb amide **166** (1.407 g, 5.9 mmol) and vinyl magnesium bromide (30 mL, 30.0 mmol) in THF (20 mL) for 6 h at -60°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5 to 90/10) to afford the title compound as colorless oil (928 mg, 77 %).
R_f = 0.38 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3000-2850, 1699, 1680, 1615, 1101, 985, 910, 734, 697; ¹**H** NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42-7.21 (m, 5H, *Bn*), 6.37 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 17.6 Hz, 1H, *H*₂), 6.21 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 17.8 Hz, 1H, *H*_{1b}), 5.82 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H, *H*_{1a}), 4.49 (s, 2H, *Bn*), 3.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, *H*₆), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*₄), 2.03-1.86 (m, 2H, *H*₅); ¹³**C** NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 200.4 (*C*₃), 138.5 (*Bn*), 136.6 (*C*₂), 128.4 (*Bn*), 128.0 (*C*₁), 127.6 (*Bn*), 127.6 (*Bn*), 72.9 (*Bn*), 69.3 (*C*₆), 36.2 (*C*₄), 24.0 (*C*₅); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₃H₁₆O₂Na [M+Na]⁺ = 227.1048, found [M+Na]⁺ = 227.1049.

6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhex-1-en-3-one 178:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of Weinreb amide **168** (1.355 g, 4.3 mmol) and vinyl magnesium bromide (17 mL, 17.0 mmol) in Et_2O (15 mL) for 17 h at -60°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as colorless oil (613 mg, 50 %).

R_f = 0.27 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2960-2850, 1700, 1680, 1255, 1097, 983, 902, 833, 774; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.42 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 17.7 Hz, 1H, *H*₂), 6.28 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 17.7 Hz, 1H, *H*_{1b}), 5.78 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, *H*_{1a}), 3.64-3.56 (m, 2H, *H*₆), 3.13-2.98 (m, 1H, *H*₄), 2.01-1.87 (m, 1H, *H*_{5a}), 1.58-1.45 (m, 1H, *H*_{5b}), 1.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, *Me*), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.03 (s, 3H, *TBS*), 0.02 (s, 3H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 204.2 (*C*₃), 135.6 (*C*₂), 128.2 (*C*₁), 60.7 (*C*₆), 39.6 (*C*₄), 36.0 (*C*₅), 26.1 (*TBS*), 18.4 (*TBS*), 16.5 (*Me*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₃H₂₆O₂SiNa [M+Na]⁺ = 265.15998, found [M+Na]⁺ = 265.1601.

6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-1-en-3-one 181:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of Weinreb amide **172** (1.476 g, 4.5 mmol) and vinyl magnesium bromide (22.5 mL, 22.5 mmol) in THF (12 mL) for 23 h at -60°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel with PE/EtOAc (98/2) to afford the title compound as colorless oil (958 mg, 72 %).

R_f = 0.42 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2957, 2931, 1702, 1685, 1399, 1252, 1076, 1049, 834, 773; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.37 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 17.6 Hz, 1H, *H*₂), 6.20 (dd, *J* =

1.8 Hz, J = 17.6 Hz, 1H, H_{1b}), 5.80 (dd, J = 1.8 Hz, J = 10.0 Hz, 1H, H_{1a}), 3.57-3.45 (m, 1H, H_6), 2.70 (dd, J = 4.0 Hz, J = 15.6 Hz, 1H, H_{4a}), 2.35 (dd, J = 9.2 Hz, J = 15.6 Hz, 1H, H_{4b}), 2.27-2.08 (m, 1H, H_5), 1.53-1.15 (m, 6H, ^{n}Bu), 0.94-0.84 (m, 15H, $Me + ^{n}Bu + TBS$), 0.05 (s, 6H, TBS); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 201.2 (C_3), 137.2 (C_2), 128.0 (C_1), 75.9 (C_6), 42.2 (C_4), 34.1 (C_5), 33.5 (^{n}Bu), 27.5(^{n}Bu), 26.1 (TBS), 23.0 (^{n}Bu), 18.3 (TBS), 16.6 (Me), 14.2 (^{n}Bu), -4.1 (TBS), -4.4 (TBS); HRMS (ESI) Calcd. for C₁₇H₃₄O₂SiNa [M+Na]⁺ = 321.22258, found [M+Na]⁺ = 321.2226.

6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-1-en-3-one 182:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of Weinreb amide **173** (1.127 g, 3.4 mmol) and vinyl magnesium bromide (16.5 mL, 16.5 mmol) in THF (10 mL) for 23 h at -60°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as colorless oil (675 mg, 66 %).

R_f = 0.42 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2956, 2931, 1702, 1685, 1400, 1251, 1077, 1027, 834, 772; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.36 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 17.6 Hz, 1H, *H*₂), 6.19 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 17.6 Hz, 1H, *H*_{1b}), 5.79 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H, *H*_{1a}), 3.63-3.50 (m, 1H, *H*₆), 2.74 (dd, *J* = 4.2 Hz, *J* = 16.0 Hz, 1H, *H*_{4a}), 2.40 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 16.0 Hz, 1H, *H*_{4b}), 2.30-2.11 (m, 1H, *H*₅), 1.51-1.15 (m, 6H, ⁿBu), 0.96-0.79 (m, 15H, Me + ⁿBu + TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 201.0 (*C*₃), 137.2 (*C*₂), 127.8 (*C*₁), 75.4 (*C*₆), 42.8 (*C*₄), 33.9 (*C*₅), 33.2 (ⁿBu), 28.4 (ⁿBu), 26.1 (*TBS*), 23.0 (ⁿBu), 18.3 (*TBS*), 14.4 (*Me*), 14.2 (*C*H₃(ⁿBu)), -4.1 (*TBS*), -4.3 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₇H₃₄O₂SiNa [M+Na]⁺ = 321.22258, found [M+Na]⁺ = 321.2222.

4-(benzyloxy)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-1-en-3-one 183:



Chemical Formula: C₁₉H₃₀O₃Si Molecular Weight: 334,53

Synthesized according to general procedure above from a mixture of Weinreb amide **174** (3.653 g, 9.9 mmol) and vinyl magnesium bromide (50 mL, 50.0 mmol) in THF (30 mL) for 5 h at -40°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2 to 95/5) to afford the title compound as colorless oil (1.90 g, 57 %).

R_f = 0.48 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2955, 2928, 1703, 1254, 1091, 833, 775, 732; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38-7.29 (m, 5H, *Bn*), 6.74 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 17.4 Hz, 1H, *H*₂),

6.41 (dd, J = 1.8 Hz, J = 17.4 Hz, 1H, H_{1b}), 5.79 (dd, J = 1.8 Hz, J = 10.4 Hz, 1H, H_{1a}), 4.59 (d, J = 11.6 Hz, 1H, Bn), 4.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H, Bn), 4.30-4.21 (m, 1H, H_4), 3.83-3.67 (m, 2H, H_6), 1.96-1.82 (m, 2H, H_5), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.04 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 201.3 (C_3), 137.8 (Bn), 131.9 (C_2), 129.6 (C_1), 128.6 (Bn), 128.1 (Bn), 128.0 (Bn), 80.7 (C_4), 72.5 (Bn), 58.8 (C_6), 35.7 (C_5), 26.1 (*TBS*), 18.4 (*TBS*), -5.2 (*TBS*), -5.3 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₉H₃₀O₃SiNa [M+Na]⁺ = 357.18619, found [M+Na]⁺ = 357.1859.

4-(benzyloxy)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,5-dimethylhex-1-en-3-one 184:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of Weinreb amide **175** (1.728 g, 4.4 mmol) and vinyl magnesium bromide (22 mL, 22.0 mmol) in THF (12 mL) for 4 h at -40°C. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 98/2) to afford the title compound as colorless oil (1.30 g, 82 %).

R_f = 0.35 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2960-2850, 1696, 1610, 1472, 1397, 1251, 1092, 835, 775, 697; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.39-7.28 (m, 5H, *Bn*), 6.89 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 17.4 Hz, 1H, *H*₂), 6.32 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 17.4 Hz, 1H, *H*_{1b}), 5.64 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, *H*_{1a}), 4.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *Bn*), 4.36 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *Bn*), 3.90 (s, 1H, *H*₄), 3.57 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, *H*_{6a}), 3.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, *H*_{6b}), 0.91 (s, 3H, *Me*), 0.90 (s, 3H, *Me*), 0.89 (s, 9H, *TBS*), 0.03 (s, 3H, *TBS*), 0.02 (s, 3H, *TBS*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 202.4 (*C*₃), 138.1 (*Bn*), 133.4 (*C*₂), 128.5 (*Bn*), 127.9 (*C*₁), 127.9 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 87.6 (*C*₄), 73.1 (*Bn*), 69.0 (*C*₆), 40.3 (*C*₅), 26.1 (*TBS*), 21.7 (*Me*), 20.4 (*Me*), 18.4 (*TBS*), -5.4 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₁H₃₄O₃SiNa [M+Na]⁺ = 385.21749, found [M+Na]⁺ = 385.2172.

Synthesis of 1,4-diketones via the sila-Stetter reaction

General procedure

In a dry Schlenk tube, the thiazolium salt (10-30 mol.%) was dried overnight at 45 °C under vacuum. Under argon, the acylsilane (1-2 mmol) in dry THF (0.6 mL) was added, followed by DBU (10-30 mol.%). A color change from pale yellow to orange was observed. Enone (1 mmol) in THF (0.6 mL) was then added followed by dry *i*-PrOH (4 eq.). The mixture was then stirred for 3-15 h at 75°C. Solvent is then removed under reduced pressure.

1,4-Diketone 127:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (17.4 mg, 0.069 mmol, 15 mol%), acylsilane **126** (256.6 mg, 0.760 mmol) in THF (310 μ L), DBU (11.0 μ L, 0.074 mmol, 15 mol%), enone **124** (115.1 mg, 0.50 mmol) in THF (310 μ L) and *i*PrOH (130 μ L, 1.510 mmol). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2 to 95/5) to afford the title compound as colorless oil (193 mg, 89%).

R_f = 0.19 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2954, 1719, 1641, 1254, 1088, 835, 775; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H, *H*₁ + *H*₁₀), 2.69 (s, 4H, *H*₅ + *H*₆), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, *H*₃ + *H*₈), 1.85-1.71 (m, 4H, *H*₂ + *H*₉), 0.88 (s, 18H, *TBS*), 0.03 (s, 12H, *TBS*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 209.5 (*C*₄ + *C*₇), 62.3 (*C*₁ + *C*₁₀), 39.3 (*C*₅ + *C*₆), 36.2 (*C*₃ + *C*₈), 27.0 (*C*₂ + *C*₈), 26.1 (*TBS*), 18.5 (*TBS*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₂H₄₆O₄Si₂Na [M+Na]⁺ 453.2832, found 453.2829.

Acyloin 128:



Starting from aldehyde **125**: In a dry Schlenk tube, the thiazolium salt **112** (7.5 mg, 0.03 mmol, 15 mol%) was placed and dried under vacuum at 45 °C for 12 h. The aldehyde **125** (37.7 mg, 0.19 mmol, 1 eq.) in THF (0.11 mL) was added under argon, followed by DBU (4 μ L, 0.03 mmol, 15 mol%). The mixture was heated at 75°C for 4 h. Solvent was then removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5) to afford the title compound as colorless oil (19.8 mg, 52 %).

Starting from acylsilane **126**: In a dry Schlenk tube, the thiazolium salt **112** (18.3 mg, 0.07 mmol, 15 mol%) was placed and dried under vacuum at 45 °C for 12 h. The acylsilane **126** (170.8 mg, 0.51 mmol, 1 eq.) in THF (0.31 mL) was added under argon, followed by DBU (11 μ L, 0.07 mmol, 15 mol%) and *i*-PrOH (86 μ L, 1.00 mmol, 2 eq.). The mixture was heated at 75°C for 12 h. Solvent was then removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 98/2 to 95/5) to afford the title compound as colorless oil (41.0 mg, 40 %, 56 % brsm).

R_f = 0.24 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl3) δ (ppm) = 4.24-4.14 (m, 1H, H_5), 3.74-3.58 (m, 5H, $H_1 + H_8 + OH$), 2.57 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H_3), 1.89-1.77 (m, 2H, H_2), 1.73-1.48 (m, 4H, $H_6 + H_7$), 0.89 (s, 9H, *TBS*), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.05 (s, 6H, *TBS*), 0.03 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl3) δ (ppm) = 212.7 (C_4), 76.5 (C_5), 62.8 (C_1 or C_8), 62.1 (C_1 or C_8), 34.4 (C_3), 30.6 (C_6 or C_7), 28.3 (C_6 or C_7), 26.9 (C_2), 26.1 (*TBS*), 18.5 (*TBS*), -5.2 (*TBS*); -5.2 (*TBS*); NMR datas were consistent with those of literature.¹³⁹

1,4-Diketone 185:



Chemical Formula: C₂₄H₃₀O₄ Molecular Weight: 382,49

Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (218.2 mg, 0.87 mmol, 30 mol%), acylsilane **149** (1.781 g, 5.70 mmol) in THF (1.8 mL), DBU (129 μ L, 0.87 mmol, 30 mol%), enone **176** (579.2 mg, 2.84 mmol) in THF (1.8 mL) and *i*PrOH (0.98 mL, 11.4 mmol). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20) to afford the title compound as a white powder (869 mg, 80 %).

R_f = 0.19 (PE/EtOAc 95/5); Mp = 48-50°C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2859, 1709, 1361, 1098, 736, 697; ¹**H** NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42-7.19 (m, 10H, *Bn*), 4.48 (s, 4H, *Bn*), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, *H*₁ + *H*₁₀), 2.65 (s, 4H, *H*₅ + *H*₆), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, *H*₃ + *H*₈), 1.89 (quint, *J* = 6.8 Hz, 4H, *H*₂ + *H*₉); ¹³**C** NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 209.3 (*C*₄ + *C*₇), 138.5 (*Bn*), 128.5 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 127.7 (*Bn*), 72.9 (*Bn*), 69.4 (*C*₁ + *C*₁₀), 39.5 (*C*₅ + *C*₆), 36.2 (*C*₃ + *C*₈), 24.0 (*C*₂ + *C*₉); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₄H₃₀O₄Na [M+Na]⁺ 405.2041, found 405.2038.

1,4-Diketone 186:

$$TBSO \begin{array}{c} 1 & 3 & 0 & 7 & 9 & 11 \\ 2 & 4 & 5 & 0 & 10 & 12 \end{array} OTBS$$

Chemical Formula: C₂₄H₅₀O₄Si₂ Molecular Weight: 458,82

¹³⁹ Heck, R.; Henderson, A. P.; Köhler, B.; Rétey, J.; Golding, B. T. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2623–2627.
180

Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (14.00 mg, 0.055 mmol, 15 mol%), acylsilane **150** (194.0 mg, 0.555 mmol) in THF (370 μ L), DBU (8.2 μ L, 0.055 mmol, 15 mol%), enone **177** (90.0 mg, 0.370 mmol) in THF (370 μ L) and *i*PrOH (132 μ L, 1.48 mmol). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2 to 95/5) to afford the title compound as colorless oil (122 mg, 72 %).

R_f = 0.27 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2955, 1710, 1254, 1098, 834, 729; ¹**H** NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H, *H*₁ + *H*₁₂), 2.63 (s, 4H, *H*₆ + *H*₇), 2.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, *H*₄ + *H*₉), 1.69-1.34 (m, 8H *H*₂ + *H*₃ + *H*₁₀ + *H*₁₁), 0.85 (s, 18H, *TBS*), 0.01 (s, 12H, *TBS*); ¹³**C** NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 209.6 (*C*₅ + *C*₈), 62.9 (*C*₁ + *C*₁₂), 42.6 (*C*₆ + *C*₇), 36.0 (*C*₄ + *C*₉), 32.3 (*C*₁₁ + *C*₂), 26.0 (*TBS*), 20.3 (*C*₃ + *C*₁₀), 18.4 (*TBS*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₄H₅₀O₄NaSi₂ [M+Na]⁺ 481.3145, found 481.3141.

1,4-Diketone 133:



Chemical Formula: C₂₄H₄₀O₄Si Molecular Weight: 420,66

Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (39.6 mg, 0.16 mmol, 30 mol%), acylsilane **132** (329.8 mg, 1.01 mmol) in THF (300 μ L), DBU (22 μ L, 0.15 mmol, 30 mol%), enone **124** (115.7 mg, 0.51 mmol) in THF (300 μ L) and *i*PrOH (172 μ L, 2.00 mmol) after 16 h stirring. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5 to 85/15) to afford the title compound as a pale yellow oil (189 mg, 89 %).

R_f = 0.34 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2960-2850, 1711, 1254, 1097, 834, 775, 735, 698; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.36-7.26 (m, 5H, *Bn*), 4.49 (s, 2H, *Bn*), 3.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, *H*₁), 3.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, *H*₁₁), 2.72-2.62 (m, 4H, *H*₅ + *H*₆), 2.58-2.42 (m, 4H, *H*₃ + *H*₈), 1.84-1.73 (m, 2H, *H*₂), 1.72-1.53 (m, 4H, *H*₉ + *H*₁₀), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.03 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 209.5 (*C*₄ + *C*₇), 138.7 (*Bn*), 128.5 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 127.6 (*Bn*), 73.0 (*Bn*), 70.1 (*C*₁₁), 62.3 (*C*₁), 42.6 (*C*₃ or *C*₈), 39.3 (*C*₃ or *C*₈), 36.2 (*C*₅ or *C*₆), 36.1 (*C*₅ or *C*₆), 29.3 (*C*₉ or *C*₁₀), 27.0 (*C*₂), 26.1 (*TBS*), 20.7 (*C*₉ or *C*₁₀), 18.5 (*TBS*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₄H₄₀O₄SiNa [M+Na]⁺ = 443.25936, found [M+Na]⁺ = 443.2591.

1,4-Diketone 193:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (82.4 mg, 0.30 mmol, 30 mol%), acylsilane **126** (673.2 mg, 2.0 mmol) in THF (650 μ L), DBU (45 μ L, 0.30 mmol, 30 mol%), enone **181** (300.2 mg, 1.0 mmol) in THF (650 μ L) and *i*PrOH (0.34 mL, 4.0 mmol) after 4 h. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 98/2 to 95/5) to afford the title compound as pale yellow oil (453 mg, 90 %).

R_f = 0.27 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2955, 2930, 2858, 1713, 1472, 1463, 1361, 1253, 1092, 938, 834, 773; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, *H*₁₀), 3.55-3.43 (m, 1H, *H*₁), 2.76-2.64 (m, 4H, *H*₅ + *H*₆), 2.59-2.48 (m, 3H, *H*_{3a} + *H*₈), 2.28-2.08 (m, 2H, *H*_{3b} + *H*₂), 1.78 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, *H*₉), 1.49-1.18 (m, 6H, ⁿBu), 0.96-0.82 (m, 24H, *Me* + ⁿBu + TBS), 0.03 (s, 12H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 209.7 (*C*₄), 209.5 (*C*₇), 75.9 (*C*₁), 62.4 (*C*₁₀), 45.3 (*C*₃), 39.4 (*C*₈), 36.9 (*C*₅ or *C*₆), 36.2 (*C*₅ or *C*₆), 33.9 (*C*₂), 33.5 (ⁿBu), 27.6 (ⁿBu), 27.1 (*C*₉), 26.1 (*TBS*), 23.0 (ⁿBu), 18.5 (*TBS*), 18.3 (*TBS*), 16.5 (*Me*), 14.2 (ⁿBu), -4.1 (*TBS*), -4.4 (*TBS*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₇H₅₆O₄Si₂Na [M+Na]⁺ = 523.36149, found [M+Na]⁺ = 523.3615.

1,4-Diketone 194:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (79.8 mg, 0.30 mmol, 30 mol%), acylsilane **126** (673.2 mg, 2.0 mmol) in THF (650 μ L), DBU (45 μ L, 0.30 mmol, 30 mol%), enone **182** (304.7 mg, 1.0 mmol) in THF (650 μ L) and *i*PrOH (0.34 mL, 4.0 mmol) after 4 h. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 98/2 to 95/5) to afford the title compound as pale yellow oil (458 mg, 90 %).

R_f = 0.27 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2956, 2930, 2858, 1713, 1472, 1463, 1361, 1252, 1091, 938, 834, 773; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, *H*₁₀), 3.56-3.48 (m, 1H, *H*₁), 2.72-2.65 (m, 4H, *H*₅ + *H*₆), 2.61 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1H, *H*_{3a}), 2.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, *H*₈), 2.26 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1H, *H*_{3b}), 2.22-2.09 (m, 1H, *H*₂), 1.78 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, *H*₉), 1.46-1.14 (m, 6H, ⁿBu), 0.94-0.84 (m, 21H, ⁿBu + TBS), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, *Me*), 0.06-0.01 (s, 12H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 209.7 (*C*₄), 209.5 (*C*₇), 75.4 (*C*₁), 62.3 (*C*₁₀), 45.9 (*C*₃), 39.3 (*C*₈), 36.8 (*C*₅ or *C*₆), 36.2 (*C*₅ or *C*₆), 34.0 (*C*₂), 33.1 (ⁿBu), 28.3 (ⁿBu), 27.0 (*C*₉), 26.1 (*TBS*), 23.0 (ⁿBu), 18.5 (*TBS*), 18.3 (*TBS*), 14.4 (*Me*), 14.2 (ⁿBu), -4.1 (*TBS*), -4.3 (*TBS*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₇H₅₆O₄Si₂Na [M+Na]⁺ = 523.36149, found [M+Na]⁺ = 523.3616.

1,4-Diketone 195:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (23.7 mg, 0.09 mmol, 15 mol%), acylsilane **126** (303.0 mg, 0.90 mmol) in THF (380 μ L), DBU (13 μ L, 0.09 mmol, 15 mol%), enone **178** (147.5 mg, 0.6 mmol) in THF (380 μ L) and *i*PrOH (0.15 mL, 1.7 mmol). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 96/4 to 90/10) to afford the title compound as clear oil (222 mg, 81 %).

R_f = 0.32 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2929, 1709, 1455, 1361, 1254, 1100, 834, 775; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.60 (t, 4H, *J* = 6.0 Hz, *H*₁ + *H*₁₀), 2.88-2.60 (m, 5H, *H*₃ + *H*₅ + *H*₆), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*₈), 1.93 (hex, *J* = 6.6 Hz, 1H, *H*_{2a}), 1.84-1.73 (m, 2H, *H*₉), 1.57-1.45 (m, 1H, *H*_{2b}), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *Me*), 0.88 (s, 18H, *TBS*), 0.03 (s, 12H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 213.2 (*C*₄), 209.5 (*C*₇), 62.4 (*C*₁), 60.9 (*C*₁₀), 42.9 (*C*₃), 39.4 (*C*₈), 36.1 (*C*₂), 35.9 (*C*₅ or *C*₆), 34.8 (*C*₅ or *C*₆), 27.0 (*C*₉), 26.1 (*TBS*), 18.4 (*TBS*), 16.5 (*Me*), -5.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{23}H_{48}O_4Si_2Na [M+Na]^+ = 467.29889$, found [M+Na]⁺ = 467.2983.

1,4-Diketone 196:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (25.5 mg, 0.10 mmol, 15 mol%), acylsilane **126** (319.3 mg, 0.95 mmol) in THF (600 μ L), DBU (14 μ L, 0.09 mmol, 15 mol%), enone **183** (209.2 mg, 0.63 mmol) in THF (390 μ L) and *i*PrOH (0.16 mL, 1.86 mmol) after 2 h stirring. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5 to 90/10) to afford the title compound as pale yellow oil (251 mg, 75 %).

R_f = 0.41 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3000-2800, 1713, 1253, 1093, 833, 774; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41-7.27 (m, 5H, *Bn*), 4.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, *Bn*), 4.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *Bn*), 4.12-4.04 (m, 1H, *H*₃), 3.80-3.67 (m, 2H, *H*₁), 3.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, *H*₁₀), 2.85-2.76 (m, 2H, *H*₅), 2.75-2.66 (m, 2H, *H*₆), 2.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*₈), 1.99-1.73 (m, 4H, *H*₂ + *H*₉), 0.89 (s, 9H, *TBS*), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.04 (s, 6H, *TBS*), 0.03 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 211.6 (*C*₄), 209.3 (*C*₇), 137.9 (*Bn*), 128.6 (*Bn*), 128.1 (*Bn*), 127.9 (*Bn*), 81.7 (*C*₃), 72.8 (*Bn*), 62.3 (*C*₁₀), 58.9 (*C*₁), 39.3 (*C*₈), 35.9 (*C*₆), 35.6 (*C*₂), 31.9 (*C*₅), 27.1 (*C*₉), 26.1 (*TBS*), 18.5 (*TBS*), 18.4 (*TBS*), -5.2 (*TBS*), -5.3 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₉H₅₂O₅Si₂Na [M+Na]⁺ = 559.32510, found [M+Na]⁺ = 559.3255.

1,4-Diketone 197:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (152.4 mg, 0.60 mmol, 30 mol%), acylsilane **150** (1.403 g, 4.0 mmol) in THF (1.25 mL), DBU (90 μ L, 0.60 mmol, 30 mol%), enone **183** (728.8 mg, 2.0 mmol) in THF (1.25 mL) and *i*PrOH (690 μ L, 8.04 mmol) after 3 h stirring. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 98/2 to 90/10) to afford the title compound as pale yellow oil (828 mg, 76 %).

R_f = 0.46 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2960-2850, 1713, 1253, 1095, 833, 774, 697; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42-7.27 (m, 5H, *Bn*), 4.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *Bn*), 4.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *Bn*), 4.12-4.04 (m, 1H, *H*₃), 3.79-3.68 (m, 2H, *H*₁), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, *H*₁₁), 2.85-2.76 (m, 2H, *H*₅), 2.73-2.64 (m, 2H, *H*₆), 2.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*₈), 1.99-1.78 (m, 2H, *H*₂), 1.74-1.58 (m, 2H, *H*₉), 1.56-1.45 (m, 2H, *H*₁₀), 0.89 (s, 9H, *TBS*), 0.88 (s, 9H, *TBS*), 0.04 (s, 6H, *TBS*), 0.03 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 212.7 (*C*₄), 209.6 (*C*₇), 138.2 (*Bn*), 128.6 (*Bn*), 128.1 (*Bn*), 128.0 (*Bn*), 81.7 (*C*₃), 72.8 (*Bn*), 62.9 (*C*₁₁), 58.9 (*C*₁), 42.7 (*C*₈), 35.8 (*C*₆), 35.6 (*C*₂), 32.4 (*C*₁₀), 31.9 (*C*₅), 26.1 (*TBS*), 26.1 (*TBS*), 20.5 (*C*₉), 18.5 (*TBS*), 18.4 (*TBS*), -5.1 (*TBS*), -5.3 (*TBS*), -5.4 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₃₀H₅₄O₅Si₂Na [M+Na]⁺ = 573.34075, found [M+Na]⁺ = 573.3406.

1,4-Diketone 198:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (157.3 mg, 0.62 mmol, 30 mol%), acylsilane **126** (1.368 g, 4.0 mmol) in THF (1.3 mL), DBU (91 μ L, 0.61 mmol, 30 mol%), enone **184** (730.7 mg, 2.0 mmol) in THF (1.3 mL) and *i*PrOH (690 μ L, 8.04 mmol) after 6 h stirring. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 98/2 to 90/10) to afford the title compound as pale yellow oil (861 mg, 75 %).

R_f = 0.37 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2960-2850, 1709, 1255, 1092, 909, 834, 775, 731; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41-7.27 (m, 5H, *Bn*), 4.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *Bn*), 4.45 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *Bn*), 3.80 (s, 1H, *H*₃), 3.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, *H*₁₀), 3.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, *H*_{1a}), 3.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, *H*_{1b}), 3.00-2.86 (m, 1H, *H*_{5a}), 2.83-2.68 (m, 1H, *H*_{5b}), 2.68-2.59 (m, 2H, *H*₆), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H*₈), 1.85-1.74 (m, 2H, *H*₉), 0.93 (s, 3H, *Me*), 0.90 (s, 3H, *Me*), 0.89 (s, 18H, *TBS*), 0.04 (s, 6H, *TBS*), 0.03 (s, 3H, *TBS*), 0.01 (s, 3H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 212.7 (*C*₄), 209.5 (*C*₇), 138.2 (*Bn*), 128.5 (*Bn*), 127.9 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 88.0 (*C*₃), 73.6 (*Bn*), 69.2 (*C*₁), 62.4 (*C*₁₀), 40.4

 (C_2) , 39.4 (C_8) , 35.8 (C_6) , 35.0 (C_5) , 27.1 (C_9) , 26.1 (TBS), 21.7 (Me), 20.3 (Me), 18.4 (TBS), -5.2 (TBS), -5.4 (TBS); **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{31}H_{56}O_5Si_2Na$ [M+Na]⁺ = 587.3564, found [M+Na]⁺ = 587.3564.

1,4-Diketone 199:



Synthesized according to general procedure above from a mixture of **112** (159.7 mg, 0.63 mmol, 30 mol%), acylsilane **150** (1.403 g, 4.0 mmol) in THF (1.25 mL), DBU (90 μ L, 0.60 mmol, 30 mol%), enone **184** (728.8 mg, 2.0 mmol) in THF (1.25 mL) and *i*PrOH (690 μ L, 8.04 mmol) after 6 h stirring. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2 to 95/5) to afford the title compound as pale yellow oil (1.00 g, 86 %).

R_f = 0.61 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2960-2850, 1708, 1253, 1095, 835, 774, 731; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42-7.23 (m, 5H, *Bn*), 4.61 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *Bn*), 4.45 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, *Bn*), 3.81 (s, 1H, *H*₃), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, *H*₁₁), 3.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, *H*_{1a}), 3.25 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, *H*_{1b}), 3.04-2.55 (m, 4H, *H*₅ + *H*₆), 2.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*₈), 1.76-1.44 (m, 4H, *H*₉ + *H*₁₀), 0.94 (s, 3H, *Me*), 0.91 (s, 3H, *Me*), 0.90 (s, 18H, *TBS*), 0.05 (s, 6H, *TBS*), 0.03 (s, 3H, *TBS*), 0.02 (s, 3H, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 212.7 (*C*₄), 209.6 (*C*₇), 138.2 (*Bn*), 128.5 (*Bn*), 128.0 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 88.1 (*C*₃), 73.6 (*Bn*), 69.2 (*C*₁), 63.0 (*C*₁₁), 42.8 (*C*₈), 40.4 (*C*₂), 35.8 (*C*₆), 35.0 (*C*₅), 32.4 (*C*₁₀), 26.1 (*TBS*), 26.1 (*TBS*), 21.7 (*Me*), 20.5 (*Me*), 20.3 (*C*₉), 18.5 (*TBS*), 18.5 (*TBS*), -5.1 (*TBS*), -5.3 (*TBS*), -5.4 (*TBS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for C₃₂H₅₈O₅Si₂Na [M+Na]⁺ = 601.37205, found [M+Na]⁺ = 601.3718.

1,4-Diketone 211:



In a dry Schlenk tube, the thiazolium salt **112** (75.7 mg, 0.30 mmol , 30 mol.%) was dried overnight at 45 °C under vacuum. Under argon, tetrahydro-2H-pyran-2-ol (190 μ L, 2.0 mmol, 2.0 eq.) in dry THF (0.7 mL) was added, followed by DBU (45 μ L, 0.30 mmol, 30 mol.%). Enone **124** (229.4 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) in THF (0.7 mL) was then added and the mixture was stirred for 4 h at 75°C. Solvent is then removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20) to afford the title compound as colorless oil (238 mg, 72 %).

R_f = 0.52 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2930, 2858, 1710, 1408, 1254, 1096, 834, 771, 731; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.63-3.57 (m, 4H, $H_1 + H_{11}$), 2.74-2.64 (m, 4H, $H_5 + H_6$), 2.57-2.45 (m, 4H, $H_3 + H_8$), 1.93-1.44 (m, 7H, $H_2 + H_9 + H_{10} + OH$), 0.87 (s, 9H, *TBS*), 0.02 (s, 6H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 209.8 (C_4 or C_7), 209.6 (C_4 or C_7), 62.4 (C_1 or C_{11}), 62.3 (C_1 or C_{11}), 42.5 (C_3 or C_8), 39.3 (C_3 or C_8), 36.3 (C_5 or C_6), 36.1 (C_5 or C_6), 32.2 (C_2 or C_9 or C_{10}), 27.0 (C_2 or C_9 or C_{10}), 26.0 (*TBS*), 19.9 (C_2 or C_9 or C_{10}), 18.4 (*TBS*), -5.2 (*TBS*).

Synthesis of bis-spiroketals



General procedure for the synthesis of bis-spiroketals from 1,4-diketones (method A):

To a solution of 1,4-diketone (1 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added camphorsulfonic acid (CSA) (0.5 mmol). The mixture was stirred for 24 h at room temperature and then the solvent was removed under reduced pressure.

General procedure for the synthesis of bis-spiroketals via one-pot sila-Stetter/spiroketalization casacade (method B):

In a dry Schlenk tube, the thiazolium salt (15 mol%) was dried overnight under vacuum at 45°C. The acylsilane (1-2 mmol) in dry THF (0.6 mL) was added, followed by DBU (15 mol.%). Color changes from pale yellow to orange or red could be observed. The enone (1 mmol) in THF (0.6 mL) was then added followed by iPrOH (4 mmol). The mixture was then stirred for 16 h at 75°C. The mixture was then cooled to room temperature and CSA (0.5 mmol) was added. After 20 h stirring at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure.

Bis-spiroketal 221:

Chemical Formula: C₁₅H₂₆O₃ Molecular Weight: 254,3700

Method A: The desired bis-spiroketal was obtained from 1,4-diketone **194** (102.8 mg, 205 μ mol) as a mixture of 3 diastereoisomers (d.r.: 43(d1)/35(d2)/22(d3) ratio measured by GC-MS on the crude mixture). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5 to 90/10) to afford the title compound as a mixture of isomers (27.6 mg, 52 %).

Analysis of d₁ and d₂ (presence of traces of d₃):

R_f = 0.32 (PE/EtOAc 90/10); ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.07-3.36 (m, 3H), 2.33-1.17 (m, 17H), 1.08-0.77 (m, 6H); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 114.8, 114.6, 114.2, 114.1, 86.6, 85.2, 67.5, 67.5, 45.9, 45.1, 38.4, 38.0, 36.7, 35.4, 35.1, 34.6, 34.5, 34.1, 28.5, 28.3, 24.6, 23.0, 17.8, 17.4, 14.2.

Bis-spiroketal 223:

ⁿBu Chemical Formula: C15H26O3

Molecular Weight: 254,3700

Method A: The desired bis-spiroketal was obtained from 1,4-diketone **193** (265.3 mg, 530 μ mol) as a mixture of 3 diastereoisomers (d.r.: 62(d1)/24(d2)/14(d3) ratio measured by GC-MS on the crude mixture). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5) to afford the title compound as a mixture of isomers (84.9 mg, 63 %).

Analysis of d₁ (presence of traces of d₂ and d₃):

R_f = 0.32 (PE/EtOAc 90/10); ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.14-3.71 (m, 3H), 2.46-1.79 (m, 10H), 1.54-1.16 (m, 7H), 0.95-0.81 (m, 6H); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 114.5, 113.6, 81.0, 67.5, 45.3, 36.6, 36.5, 34.9, 34.7, 30.1, 28.7, 24.6, 23.0, 14.2.

Bis-spiroketal 224:

Chemical Formula: C12H20O3 Molecular Weight: 212,29

Method A: The desired bis-spiroketal was obtained from 1,4-diketone **201** (75 mg, 164 μ mol) as a mixture of 4 diastereoisomers (d.r.: 49(d1)/39(d2)/7(d3)/5(d4) ratio measured by GC-MS on the crude mixture). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5) to afford the title compound (10.5 mg, 30 %). From this mixture, a pure sample of major compound d₁ was isolated and fully characterized.

Analysis of d₁:

R_f = 0.43 (PE/EtOAc 90/10); ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.93-3.62 (m, 4H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.76-1.49 (m, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 115.3, 65.3, 39.7, 32.1, 32.1, 13.3.

Bis-spiroketal 225:

ÔBn

Chemical Formula: C₁₇H₂₂O₄ Molecular Weight: 290,35

Method A: The desired bis-spiroketal was obtained from 1,4-diketone **196** (165.7 mg, 309 μ mol) as a mixture of 4 diastereoisomers (d.r.: 8(d1)/59(d2)/7(d3)/26(d4) ratio measured by GC-MS on the crude mixture). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 90/10) to afford the title compound as colorless oil (45 mg, 51 %). From this mixture, pure samples of major compounds d₂ and d₄ were isolated and fully characterized.

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2952, 1784, 1721, 1454, 1350, 1272, 1056, 838, 738, 699. **IR** analysis was performed on the mixture of isomers.

Analysis of d₂ (presence of traces of d₄):

R_f = 0.23 (PE/EtOAc 90/10); ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.36-7.19 (m, 5H), 4.69-4.43 (m, 2H), 4.00-3.71 (m, 5H), 2.62-2.42 (m, 1H), 2.31-1.75 (m, 9H); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.5 (d₂), 138.4 (d₄), 128.6 (d₄), 128.4 (d₂), 127.6 (d₂), 127.6 (d₂), 127.0 (d₄), 116.1 (d₄), 115.9 (d₂), 115.2 (d₂), 83.5 (d₂), 82.5 (d₄), 71.3 (d₂), 71.2 (d₄), 67.7 (d₄), 67.4 (d₂), 65.8 (d₂), 65.6 (d₄), 36.2 (d₄), 36.1 (d₂), 34.8 (d₄), 34.1 (d₂), 30.4 (d₂), 30.3 (d₄), 29.8 (d₂), 24.4 (d₂). **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{17}H_{22}O_4Na$ [M+Na]⁺ = 313.14158, found [M+Na]⁺ = 313.1409.

Analysis of d₄:

R_f = 0.18 (PE/EtOAc 90/10); ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38-7.25 (m, 5H), 4.63 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.19-3.74 (m, 5H), 2.55-2.33 (m, 1H), 2.31-1.74 (m, 9H); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.4, 128.5, 127.7, 127.6, 116.1, 115.2, 82.5, 71.2, 67.7, 65.6, 36.2, 34.8, 30.3, 29.8, 24.5. **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₇H₂₂O₄Na [M+Na]⁺ = 313.14158, found [M+Na]⁺ = 313.1409.

Bis-spiroketal 226:

Chemical Formula: C₁₉H₂₆O₄ Molecular Weight: 318,41

Method A: The desired bis-spiroketal was obtained from 1,4-diketone **198** (106.6 mg, 189 μ mol) as a mixture of 4 diastereoisomers (d.r.: 13(d₁)/68(d₂)/4(d₃)/15(d₄) ratio measured by GC-MS on the crude mixture). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5 to 90/10) to afford the title compound as colorless oil (29 mg, 49 %). From this mixture, pure samples of major compounds d₁ and d₂ were isolated and fully characterized.

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2955, 1723, 1454, 1350, 1009, 837, 737, 697. **IR** analysis was performed on the mixture of isomers.

Analysis of d₁:

 $\mathbf{R}_{f} = 0.58 \text{ (PE/EtOAc 90/10); }^{1}\mathbf{H} \mathbf{NMR} (200 \text{ MHz, CDCl}_{3}) \delta (ppm) = 7.45-7.21 (m, 5H), 4.83 (d, J = 11.8 \text{ Hz}, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 \text{ Hz}, 1H), 4.11-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.63 (d, J = 8.4 \text{ Hz}, 1H), 3.49$

(d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65-2.43 (m, 1H), 2.34-1.82 (m, 7H), 1.04 (s, 6H); ¹³**C** NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.7, 128.4, 127.9, 127.6, 116.5, 115.0, 90.2, 73.1, 67.4, 41.7, 36.1, 34.0, 32.4, 24.5, 24.2, 20.5; HRMS (ESI) Calcd. for C₁₉H₂₆O₄Na [M+Na]⁺ = 341.17288, found [M+Na]⁺ = 341.1728.

Analysis of d₂:

R_f = 0.45 (PE/EtOAc 90/10); ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41-7.28 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.08-3.82 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.56-2.36 (m, 1H), 2.28-1.76 (m, 7H), 1.03 (s, 6H); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.6, 128.5, 127.8, 127.7, 116.5, 114.6, 91.2, 73.5, 67.7, 41.4, 36.1, 35.3, 32.8, 24.6, 23.9, 20.0; **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{19}H_{26}O_4Na$ [M+Na]⁺ = 341.17288, found [M+Na]⁺ = 341.1728.

Bis-spiroketal 227:

Chemical Formula: C18H24O4 Molecular Weight: 304,38

Method A: The desired bis-spiroketal was obtained from 1,4-diketone **197** (273.9 mg, 497 μ mol) as a mixture of 3 diastereoisomers (d.r.: 12(d₁)/62(d₂)/26(d₃) ratio measured by GC-MS on the crude mixture). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 97/3 to 95/5) to afford the title compound as colorless oil (110 mg, 73 %). From this mixture, pure samples of major compounds d₂ and d₃ were isolated and fully characterized.

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2951, 1721, 1454, 1350, 1102, 1027, 834, 733, 697. IR analysis was performed on the mixture of isomers.

Analysis of d₂ (traces of a minor isomer are present):

R_f = 0.41 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (600 MHz, d₆-acetone) δ (ppm) = 7.38-7.25 (m, 5H), 4.63 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.71 (dt, *J* = 3.0 Hz, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.54-1.39 (m, 2H); ¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.4, 128.4, 127.7, 127.6, 116.6, 106.3, 83.4, 71.3, 65.8, 62.2, 36.7, 34.9, 29.7, 29.5, 25.3, 20.2; **HRMS** (ESI) Calcd. for C₁₉H₂₆O₄Na [M+Na]⁺ = 327.37208, found [M+Na]⁺ = 327.3720.

Analysis of d₃:

R_f = 0.32 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (600 MHz, d₆-acetone) δ (ppm) = 7.38-7.25 (m, 5H), 4.63 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.61-1.40 (m, 5H); ¹³**C NMR** (50 MHz, d₆-acetone) δ (ppm) = 139.7, 129.1, 128.4, 128.2, 117.7, 106.4, 83.5, 71.5, 66.0, 62.2, 38.1, 35.3, 30.3, 29.5, 26.0, 20.8; **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{19}H_{26}O_4Na$ [M+Na]⁺ = 327.37208, found [M+Na]⁺ = 327.37208.

Bis-spiroketal 228:



Method A: The desired bis-spiroketal was obtained from 1,4-diketone **198** (176.4 mg, 305 μ mol) as a mixture of 4 diastereoisomers (d.r.: 11(d₁)/46(d₂)/7(d₃)/36(d₄) ratio measured by GC-MS on the crude mixture). The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5 to 90/10) to afford the title compound as colorless oil (64 mg, 69 %). From this mixture, pure samples of major compounds d₁, d₂ and d₄ were isolated and fully characterized.

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2940, 1453, 1080, 1046, 986, 943, 879, 733, 697. IR analysis was performed on the mixture of isomers.

Analysis of d₁:

R_f = 0.33 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (600 MHz, d₆-acetone) δ (ppm) = 7.42-7.34 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.88 (dt, *J* = 3.0 Hz, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.74 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ¹³**C NMR** (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.7, 128.4, 127.7, 127.7, 117.3, 106.1, 90.9, 77.3, 73.4, 62.3, 41.8, 36.7, 35.2, 31.4, 25.4, 24.4, 20.6, 20.3; **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{20}H_{28}O_4$ Na [M+Na]⁺ = 355.18853, found [M+Na]⁺ = 355.1886.

Analysis of d₂:

R_f = 0.25 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42-7.24 (m, 5H), 4.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.03 (dt, *J* = 3.2 Hz, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 3H), 2.44-2.32 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.68-1.42 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139.1, 128.3, 127.5, 113.3, 106.8, 88.0, 77.7, 73.0, 62.2, 39.9, 36.4, 35.3, 34.6, 27.2, 25.4, 21.6, 20.4; **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{20}H_{28}O_4Na$ [M+Na]⁺ = 355.18853, found [M+Na]⁺ = 355.1886.

Analysis of d₄:

R_f = 0.19 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (600 MHz, d₆-acetone) δ (ppm) = 7.42-7.27 (m, 5H), 4.63 (AB system, *J* = 16.5 Hz, 2H), 3.87 (dt, *J* = 3.0 Hz, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.57-1.43 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ¹³**C NMR** (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.6, 128.5, 127.8, 127.7, 117.1, 105.9, 91.2, 77.4, 73.4, 62.4, 41.4, 37.8, 34.7, 31.8, 25.3, 23.8, 20.4, 19.9; **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{20}H_{28}O_4$ Na [M+Na]⁺ = 355.18853, found [M+Na]⁺ = 355.1886.

Compound 234:



To a solution of 1,4-diketone **133** (50.0 mg, 119 μ mol) in MeCN (2 mL) were added successively allyltrimethylsilane (57 μ L, 359 μ mol, 3.0 eq.) and TMSOTf (30 μ L, 166 μ mol, 1.4 eq.). The mixture was stirred for 4 h at room temperature. Then water was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel with pentane/EtOAc (90/10) to afford the title compound as colorless oil (28.5 mg, 73 %).

R_f = 0.26 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2936, 1712, 1453, 1362, 1102, 1050, 914, 736, 698; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.37-7.24 (m, 5H), 5.89-5.65 (m, 1H), 5.14-5.00 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (dt, *J* = 1.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.53-2.38 (m, 4H), 2.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.98-1.52 (m, 10H); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 211.0, 138.7, 134.5, 128.5, 127.8, 127.6, 117.9, 83.7, 73.0, 70.2, 67.8, 43.6, 42.6, 37.6, 34.7, 32.5, 29.4, 26.2, 20.8; **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₁H₃₀O₃Na [M+Na]⁺ = 353.21222, found [M+Na]⁺ = 353.2123.

Compound 239:



To a solution of 1,4-diketone **185** (99.0 mg, 259 μ mol) in DCM (1 mL) were added successively Et₃SiH (168 μ L, 1.05 mmol, 4 eq.) and TMSOTf (24 μ L, 133 μ mol, 0.5 eq.) at 0°C. The mixture was then stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by the addition of sat. aq. NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel with pentane/EtOAc (90/10) to afford the title compound as colorless oil (42.4 mg, 44 %) and as a mixture of two non-separable diastereoisomers (d.r. = 78:22).

R_f = 0.74 (PE/EtOAc 80/20); ¹**H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.37-7.31 (m, 10H, M + m), 4.51 (s, 4H, M + m), 3.97-3.91 (m, 0.45H, m), 3.85-3.78 (m, 1.55H, M), 3.56-3.45 (m, 4H, M + m), 2.07-1.98 (m, 0.45H, m), 1.98-1.89 (m, 1.55H, M), 1.79-1.44 (m, 10H, M + m); ¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.8 (M + m), 128.5 (M + m), 127.7 (M + m), 127.6 (M + m), 79.2 (M), 78.5 (m), 73.0 (M + m), 70.5 (M + m), 32.8 (M), 32.7 (m), 31.1 (M), 31.0 (m), 26.6 (M + m).

Experimental part for chapter III

Synthesis of acylsilane 6

Compound 242:

HOOC.(S) СООН Ēr Chemical Formula: C₄H₅BrO₄

Molecular Weight: 196,98

Preparation and characterization already described in literature.¹⁴⁰

Compound 243:

HO Br Chemical Formula: C₄H₉BrO₂ Molecular Weight: 169,02

Preparation and characterization already described in literature.¹⁴⁰

Compound 244:

12 **0** 11 13 TBDPSO

Chemical Formula: C₂₀H₂₆O₂Si Molecular Weight: 326,51

A solution of diol **243** (3.86 g, 22.83 mmol, 1.0 eq.) in THF (20 mL) was added to a suspension of NaH (60 % in mineral oil, 2.74 g, 68.5 mmol, 3.0 eq.) in THF (30 mL) over a 15 min period at -16°C (NaCl/ice). A solution of TBDPSCl (6.59 g, 23.97 mmol, 1.0 eq.) in THF (15 mL) was then added at - 10°C after 30 min and the cooling bath was removed. After an additional 45 min, H₂O (20 mL) was added carefully at 0 °C followed by sat. aq. NH₄Cl (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as a colorless solid (7.07 g, 95 %).

R_f = 0.51 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2920, 2857, 1958, 1470, 1107, 820, 737; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.71-7.63 (m, 4H, *TBDPS*), 7.45-7.32 (m, 6H, *TBDPS*), 3.87-3.78 (m, 2H, H_{10}), 3.16-3.04 (m, 1H, H_{12}), 2.78 (dd, J = 5.0, J = 4.0 Hz, 1H, H_{13a}), 2.51 (dd, J = 5.0, J = 2.6 Hz, 1H, H_{13b}), 1.77 (q, J = 6.0 Hz, 2H, H_{11}), 1.06 (s, 9H, *TBDPS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135.7

¹⁴⁰ Frick, J.; Klassen, J. B.; Bathe, A.; Abramson, J. M.; Rapoport, H. *Synthesis* **1992**, 621–623.

(*TBDPS*), 133.8 (*TBDPS*), 133.8 (*TBDPS*), 129.8 (*TBDPS*), 127.8 (*TBDPS*), 61.0 (C_{10}), 50.2 (C_{12}), 47.5 (C_{13}), 35.8 (C_{11}), 26.9 (*TBDPS*), 19.2 (*TBDPS*); $[\alpha]^{25}_{D} = +5.78$ (c = 1.75, CHCl₃).

Compound 246:

Chemical Formula: C₂₆H₃₇NO₄Si Molecular Weight: 455,67

A 25-mL round-bottom flask equipped with magnetic stirring, was flushed with nitrogen and charged with 5 mL of THF and diisopropylamine (2.5 mL, 17.85 mmol, 3.0 eq.). At 0°C, *n*-BuLi (2.35 M in hexane, 7.43 mL, 3.0 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 25 min at 0°C and 4-acetylmorpholine (2.30 g, 17.85 mmol, 3.0 eq.) was added. After 25 min stirring at 0°C, the cooling bath was removed and epoxide **244** (1.94 g, 5.95 mmol, 1.0 eq.) was injected. The reaction mixture was then stirred for 12 h at room temperature. The medium was quenched with sat. aq. NH₄Cl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 90/10) to afford the title compound as a colorless oil (2.30 g, 85 %).

R_f = 0.3 (PE/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3744, 2923, 2552, 2063, 1628, 1427, 1110, 733; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.72-7.62 (m, 4H, *TBDPS*), 7.50-7.33 (m, 6H, *TBDPS*), 3.99-3.81 (m, 3H, H_{12} + morpholine), 3.74-3.58 (m, 7H, H_{10} + morpholine), 3.56-3.46 (m, 2H, morpholine + OH), 2.50 (dt, J = 7.2 Hz, J = 2.2 Hz, 2H, H_{14}), 1.96-1.56 (m, 4H, H_{11} + H_{13}), 1.05 (s, 9H, *TBDPS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.1, 135.6, 133.1, 133.0, 130.0, 127.9, 71.1, 67.0, 66.8, 63.5, 46.1, 42.1, 38.8, 32.6, 29.3, 26.9, 19.1; **HRMS** (ESI) Calcd. for C₂₆H₃₇NO₄SiNa [M+Na]+ = 478.23896, found [M+Na]+ = 478.2385; [α]²⁵_D = -7.81 (c = 0.92, CHCl₃).

Compound 247:

Chemical Formula: C₃₂H₅₁NO₄Si₂ Molecular Weight: 569,93

To a solution of TBSCl (1.51 g, 10.1 mmol, 2.0 eq.) and imidazole (0.686 g, 10.1 mmol, 2.0 eq.) in dry DMF (30 mL) was added a solution of alcohol **246** (2.30 g, 5.05 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (20 mL). The mixture was stirred at room temperature over 48 h. Water was then added and the aqueous layer was extracted with Et_2O , the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 80/20) to afford the title compound as a colorless oil (2.64 g, 92 %).

R_f = 0.4 (PE/EtOAc 75/25); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3442, 2856, 1650, 1427, 1252, 1112, 835,701; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.72-7.63 (m, 4H, *TBDPS*), 7.48-7.33 (m, 6H, *TBDPS*), 3.98 (quint, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_{10}), 3.68-3.52 (m, 6H, *morpholine*), 3.49-3.32 (m, 2H, *morpholine*), 2.43-2.26 (m, 2H, H_{14}), 1.95-1.56 (m, 4H, $H_{11} + H_{13}$), 1.06 (s, 9H, *TBDPS*), 0.87 (s, 9H, *TBS*), 0.05 (s, 3H, *TBS*), 0.03 (s, 3H, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.8, 135.6, 133.9, 129.7, 127.7, 68.6, 67.0, 66.7, 60.8, 46.0, 41.9, 39.9, 32.3, 28.6, 27.0, 25.9, 19.2, 18.1, -4.4, -4.5; **HRMS** (ESI) Calcd. for C₃₂H₅₁NO₄Si₂Na [M+Na]+ = 592.32544, found [M+Na]+ = 592.3261; **[α]**²⁵_D = +1.25 (c = 1, CHCl₃).

Compound 6:



A solution of morpholine amide **247** (2.64 g, 4.64 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (20 mL) under nitrogen atmosphere was cooled to -78° C and a solution of dimethylphenylsilyllithium (1 M in THF, 13.9 mL, 13.9 mmol, 3.0 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred for 3 hours. Then it was quenched at -78° C (important to prevent decomposition) by the addition of sat. aq. NH₄Cl (10 mL). The resulting heterogeneous mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred for an additional 30 min. The aqueous phase was then extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as a pale yellow oil (2.29 g, 80 %).

R_f = 0.4 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3366, 2969, 2857, 1644, 1428, 1250, 1110, 834, 699; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.73-7.57 (m, 4H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.44-7.28 (m, 9H), 3.80 (quint, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 2.76-2.43 (m, 2H), 1.72-1.43 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.48 (s, 6H), - 0.05 (s, 3H), - 0.06 (s, 3H); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 245.8, 135.7, 134.6, 134.1, 134.0, 130.0, 129.7, 128.3, 127.7, 68.5, 60.9, 44.7, 40.0, 29.1, 27.0, 26.0, 19.3, 18.1, - 4.4, - 4.6; **HRMS** (ESI) Calcd. for C₃₆H₅₄O₃Si₃Na [M+Na]+ = 641.32785, found [M+Na]+ = 641.3279; **[α]**²⁵_D = +3.82 (c = 1.08, CHCl₃).

Synthesis of enone 5

Approach via an α -hydroxylation of a lactone enolate

Compound 256:

Chemical Formula: C₆H₁₀ Molecular Weight: 130 14

A mixture of δ -valerolactone (930 µL, 10.02 mmol) and H₂SO₄ (53 µL, 0.99 mmol) in MeOH (20 mL) was heated overnight under reflux. Then was added NaHCO₃ by portions and the mixture was filtered and concentrated under vacuum. Dilution with water, extraction with EtOAc (4 x 5 mL), drying over Na₂SO₄, filtration and concentration afforded the corresponding alcohol as a crude oil.

To a solution of oxalyl chloride (940 μ L, 10.96 mmol) in DCM (11 mL) was added DMSO (1.55 mL, 21.82 mmol) at -78°C. After 10 minutes, a solution of crude alcohol in DCM (10 mL) was added. After 30 minutes, Et₃N (6.75 mL, 50.03 mmol) was added and the mixture was slowly warmed to room temperature. Then was added a saturated solution of NH₄Cl (50 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic layer was dried on Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pent/EtOAc 80/20 to 70/30) to afford the title compound as a colorless oil (1.008 g, 78 %).

R_f = 0.57 (PE/EtOAc 70/30); ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.75 (t, J = 1.3 Hz, 1H, H_{22}), 3.66 (s, 3H, Me), 2.51 (dt, J = 7.2 Hz, J = 1.1 Hz, 2H, H_{21}), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_{19}), 2.00-1.86 (m, 2H, H_{20}); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 201.5 (C_{22}), 173.4 (C_{18}), 51.7 (Me), 43.0 (C_{21}), 33.0 (C_{19}), 17.4 (C_{20}).

NMR data were consistent with those described in literature.¹⁴¹

Compound 257:



Chemical Formula: C₈H₁₁BrO₂ Molecular Weight: 219,08

To a solution of 2,3-dibromopropene (1.6 mL, 16.39 mmol) and tin powder (996 mg, 8.39 mmol) in a mixture of Et_2O (9 mL) and H_2O (9 mL), were added aldehyde **256** (728 mg, 5.59 mmol) and HBr (48 % in H_2O , 50 µL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. At that time, the aqueous layer was extracted with Et_2O and the organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and

concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pent/Et₂0.70/30) to afford the title compound as white solid (1.042 g, 85 %).

R_f = 0.75 (DCM/EtOAc 90/10); ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.70-5.62 (m, 1H, H_{41a}), 5.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{41b}), 4.59-4.45 (m, 1H, H_{22}), 2.78 (ddd, J = 14.6 Hz, J = 7.0 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, H_{23a}), 2.63-2.45 (m, 2H, $H_{23b} + H_{19a}$), 2.44-2.28 (m, 1H, H_{19b}), 1.98-1.70 (m, 3H, $H_{21a} + H_{20}$), 1.56-1.35 (m, 1H, H_{21b}); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.0 (C_{18}), 127.6 (C_{24}), 120.3 (C_{41}), 77.4 (C_{22}), 47.2 (C_{23}), 29.2 (C_{19}), 26.8 (C_{21}), 18.1 (C_{20}).

Compound 290a:

$$\label{eq:phi} \begin{split} & \bigwedge_{I}^{\bigwedge} \mathsf{Ph} \\ & \mathsf{SO}_2\mathsf{Ph} \\ \\ & \mathsf{Chemical Formula: } \mathsf{C}_{13}\mathsf{H}_{11}\mathsf{NO}_2\mathsf{S} \end{split}$$

Molecular Weight: 245,30

Preparation and characterization already described in literature.¹⁴²

Compound 287a:

Chemical Formula: C₁₃H₁₁NO₃S Molecular Weight: 261,30

Preparation and characterization already described in literature.¹⁴³

Compound 295:

Chemical Formula: C₆H₁₀O₃ Molecular Weight: 130,14

To a solution of diisopropylamine (225 μ L, 1.60 mmol) in THF (4 mL) was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 600 μ L, 1.5 mmol) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 10 min, and then a solution of δ -hexanolactone (110 μ L, 1.00 mmol) in THF (20 mL) was added, and the reaction

¹⁴² Murphy, J. A.; Mahesh, M.; McPheators, G.; Vijaya Anand, R.; McGuire, T. M.; Carling, R.; Kennedy, A. R. Org. Lett. 2007, 9, 3233-3236.

¹⁴³ Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J. C.; Lal, S.; Reddy, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087-2089.

mixture was stirred for 45 min. Phenylsulfonyloxaziridine **287a** (392 mg, 1.5 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred a further 3 h at -78° C. The reaction mixture was then hydrolyzed with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 70 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (25 mL, pentane/EtOAc 50/50) to afford the desired compound as a yellow oil (54.5 mg, 42 %) and as a mixture of two non separable diastereoisomers (d.r. = 70:30).

R_f = 0.23 (PE/EtOAc 50/50); ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.64-4.44 (m, 1H, H_{19} , M + m), 4.37 (t, J = 9.2 Hz, 0.7H, H_{22} , M), 4.11 (dd, J = 11.3 Hz, J = 6.5 Hz, 0.3H, H_{22} , m), 3.32 (brs, 1H, OH, M + m), 2.55-2.25 (m, 1H, H_{20} or H_{21} , M + m), 2.10-1.87 (m, 1H, H_{20} or H_{21} , M + m), 1.87-1.61 (m, 2H, H_{20} or H_{21} , M + m), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 0.9H, Me, m), 1.38 (d, J = 6.2 Hz, 2.1H, Me, M); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.2 (M), 174.6 (m), 176.2 (M), 79.7 (m), 74.4 (M), 67.8 (m), 65.3 (M), 30.2 (m), 28.0 (m), 28.0 (M), 25.7 (M), 22.0 (m), 21.2 (M).

Compound 298:



To a solution of diisopropylamine (2.95 mL, 21.0 mmol) in THF (15 mL) at -40°C was added *n*BuLi (2.11 M in hexane, 10 mL, 21.1 mmol). After being stirred for 30 min, δ -valerolactone (1.9 mL, 20.5 mmol) in THF (15 mL) and HMPA (3.65 mL, 21.0 mmol) were added successively. This was stirred for 5 min. Then iodomethane (1.4 mL, 22.6 mmol) was introduced and the mixture was stirred for 3 h after which time the reaction was quenched by the addition of sat. aq. NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂0 (4 x 50 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Kugelrohr distillation to afford the title compound as colorless oil (2.193 g, 94 %).

R_f = 0.22 (PE/EtOAc 70/30); ¹**H** NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.31 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, *H*₂₂), 2.69-2.47 (1H, m, *H*₁₉), 2.19-1.99 (1H, m, *H*_{20a}), 1.98-1.82 (2H, m, *H*₂₁), 1.66-1.43 (1H, m, *H*_{20b}), 1.25 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, *Me*); ¹³**C** NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 175.4 (*C*₁₈), 68.6 (*C*₂₂), 34.7 (*C*₁₉), 27.2 (*C*₂₀), 22.1 (*C*₂₁), 16.7 (*Me*).

NMR data were consistent with those described in literature.¹⁴⁴

¹⁴⁴ Oikawa, M.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6237-6254.

Compound 299:



Chemical Formula: C₆H₁₀O₃ Molecular Weight: 130,14

To a solution of diisopropylamine (230 μ L, 1.2 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise *n*-BuLi (2.3 M in hexane, 670 μ L, 1.5 mmol) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 30 min, and then a solution of lactone **298** (116 mg, 1.0 mmol) in THF (9 mL) was added, and the reaction mixture was stirred for 15 min. Phenylsulfonyloxaziridine **287a** (392 mg, 1.5 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred a further 3 h allowing the temperature to warm up to -40°C. The reaction mixture was then hydrolyzed with sat. aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (DCM/EtOAc 95/5 to 80/20) to afford the desired compound as a pale yellow oil (36.8 mg, 28 %).

R_f = 0.20 (DCM/EtOAc 80/20); ¹**H** NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.48-4.31 (2H, m, H_{22}), 3.18 (1H, brs, 0*H*), 2.16-1.91 (4H, m, $H_{20} + H_{21}$), 1.51 (3H, s, *Me*); ¹³**C** NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.6 (C_{18}), 71.0 (C_{19}), 70.8 (C_{22}), 34.1 (C_{20}), 28.4 (*Me*), 21.6 (C_{21}).

Approach via an α -hydroxylation of an amide enolate

Compound 307:

Chemical Formula: C12H16O3 Molecular Weight: 208,25

Preparation and characterization already described in literature.¹⁴⁵

Compound 303:

Chemical Formula: C₁₈H₂₅NO₄ Molecular Weight: 319,40

Oxalyl chloride (1.6 mL, 18.21 mmol, 1.4 eq.) was added dropwise to a solution of acid **307** (2.651 g, 12.73 mmol, 1 eq.) and DMF (12 μ L, 0.15 mmol, 1 mol.%) in toluene (12 mL). Strong degassing was observed during 30 min after which time the reaction mixture was heated at 60°C for 1 h. The acyl chloride thus obtained was concentrated under vacuum.

To a solution of (*S*)-(-)-4-Isopropyl-2-oxazolidinone (1.484 g, 11.49 mmol, 0.9 eq.) in THF (40 mL), *n*BuLi (2.37 M in THF, 6.8 mL, 16.12 mmol, 1.3 eq.) was added at -80°C. The mixture was stirred for 20 min. Then a solution of the above acyl chloride in THF (8 mL) was added *via* syringe pump over 30 min at -80°C. The reaction mixture was allowed to warm up to -20°C over 2 h. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH₄Cl (20 ml). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 40 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10 to 70/30) to afford the title compound as colorless oil (2.339 g, 64 %).

R_f = 0.35 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2960, 2872, 1776, 1699, 1385, 1204, 1098, 735, 697; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41-7.21 (5H, m, *Bn*), 4.50 (2H, s, *Bn*), 4.46-4.37 (1H, m, *H*₂), 4.28-4.15 (2H, m, *H*₃), 3.50 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, *H*₂₂), 3.08-2.82 (2H, m, *H*₁₉), 2.42-2.28 (1H, m, ⁱ*Pr*), 1.84-1.63 (4H, m, *H*₂₀ + *H*₂₁), 0.90 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, ⁱ*Pr*), 0.86 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, ⁱ*Pr*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 173.0 (*C*₁), 154.0 (*C*₁₈), 138.5 (*Bn*), 128.3 (*Bn*), 127.5 (*Bn*), 127.4 (*Bn*), 72.8 (*Bn*), 69.8 (*C*₂₂), 63.2 (*C*₃), 58.3 (*C*₂), 35.1 (*C*₁₉), 29.0 (*C*₂₀ or C₂₁), 28.3 (ⁱ*Pr*), 21.1 (*C*₂₀ or C₂₁), 17.9 (ⁱ*Pr*), 14.6 (ⁱ*Pr*); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₁₈H₂₅NO₄Na Calcd. = 342.16823, found = 342.1681; [α]²⁵_D = +50.89 (c = 1.72, CHCl₃).

Compound 304:



Chemical Formula: C₁₈H₂₅NO₅ Molecular Weight: 335,39

To a solution of NaHMDS (1M in THF, 6.5 mL, 6.5 mmol, 1.3 eq.) in 5 mL THF was added a solution of compound **303** (1.594 g, 4.99 mmol, 1 eq.) in 5 mL THF at -78°C *via* syringe pump over 30 min. After a further 30 min stirring, a solution of 3-phenyl-2-(phenylsulfonyl)oxaziridine (1.960 g, 7.50 mmol, 1.5 eq.) in 10 mL THF was added over 15 min *via* syringe pump at -78°C. The reaction mixture was then stirred for 3 h at -78°C. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH₄Cl (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20 to 60/40) to afford the title compound as colorless oil (905 mg, 54 %).

R_f = 0.15 (PE/EtOAc 80/20); ¹**H** NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.40-7.22 (5H, m, *Bn*), 5.02 (1H, dt, *J* = 7.9 Hz, *J* = 3.6 Hz, *H*₁₉), 4.50 (2H, s, *Bn*), 4.43-4.34 (1H, m, *H*₂), 4.26 (2H, d, *J* = 5.3 Hz, *H*₃), 3.63 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, OH), 3.53 (2H, dt, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.0 Hz, *H*₂₂), 2.50-2.35 (1H, m, ^{*i*}Pr), 2.00-1.58 (4H, m, *H*₂₀ + *H*₂₁), x (6H, 2 d, x, ^{*i*}Pr); ¹³**C** NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 174.6 (*C*₁), 154.1 (*C*₁₈), 138.6 (*Bn*), 128.5 (*Bn*), 127.8 (*Bn*), 127.6 (*Bn*), 73.0 (*Bn*), 70.6 (*C*₁₉), 70.0 (*C*₂₂), 64.2 (*C*₃), 59.0 (*C*₂), 31.0 (*C*₂₀), 28.3 (^{*i*}Pr), 25.6 (*C*₂₁), 18.0 (^{*i*}Pr), 14.6 (^{*i*}Pr).

Compound 305:



Chemical Formula: C₂₄H₃₉NO₅Si Molecular Weight: 449,66

To a solution of alcohol **304** (667.8 mg, 1.99 mmol, 1 eq.) in DCM (3 mL) were added imidazole (204.6 mg, 3.01 mmol, 1.5 eq.) and TBSCl (435.2 mg, 2.89 mmol, 1.5 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH₄Cl (5 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford the title compound as white solid (669.9 mg, 75 %).

R_f = 0.77 (PE/EtOAc 70/30); **Mp**. = 56-58°C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2956, 2858, 1780, 1714, 1372, 1239, 1098, 1045, 836, 777; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.36-7.21 (5H, m, *Bn*), 5.47-5.37 (1H, m, *H*₁₉), 4.49 (2H, s, *Bn*), 4.42-4.30 (1H, m, *H*₂), 4.26-4.19 (2H, m, *H*₃), 3.55-3.49 (2H, m, m)

*H*₂₂), 2.55-2.37 (1H, m, *iPr*), 1.87-1.63 (4H, m, *H*₂₀ + *H*₂₁), 0.96-0.84 (15H, m, *TBS* + *iPr*), 0.07 (3H, s, *TBS*), 0.06 (3H, s, *TBS*); ¹³**C** NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 174.1 (*C*₁), 153.7 (*C*₁₈), 138.7 (*Bn*), 128.4 (*Bn*), 127.7 (*Bn*), 127.5 (*Bn*), 72.8 (*Bn*), 71.0 (*C*₁₉), 70.0 (*C*₂₂), 63.5 (*C*₃), 58.8 (*C*₂), 32.0 (*C*₂₀), 28.1 (*iPr*), 25.9 (*TBS*), 25.7 (*C*₂₁), 18.4 (*TBS*), 18.0 (*iPr*), 14.3 (*iPr*), -4.7 (*TBS*), -5.1 (*TBS*); HRMS (ESI) [M+Na]⁺ C₂₄H₃₉NO₅SiNa Calcd. = 472.24952, found = 472.2495; **[α]**²⁵_D = +27.40 (c = 0.94, CHCl₃).

Approach via diastereoselective allylation of a lactate

Compound 312:



To a solution of methyl lactate (950 μ L, 10.04 mmol) in DMF (15 mL) were added imidazole (1.36 g, 19.98 mmol) and TBSCl (3.01 g, 19.97 mmol). Then water (100 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as oil (2.002 g, 91 %).

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.33 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, *H*₁₉), 3.72 (3H, s, *Me*O), 1.39 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, *Me*), 0.90 (9H, s, *TBS*), 0.09 (3H, s, *TBS*), 0.07 (3H, s, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 174.7 (*C*₁₈), 68.5 (*C*₁₉), 52.0 (*MeO*), 25.8 (*TBS*), 21.5 (*Me*), 18.5 (*TBS*), -4.9 (*TBS*), -5.1 (*TBS*).

NMR data were consistent with those described in literature.¹⁴⁶

Compound 313:



To a solution of ester **312** (2.002 g, 9.17 mmol) in THF (45 mL) was added LiOH (431 mg, 18.00 mmol) in water (45 mL) at 0°C. The reaction was stirred for 4 h at room temperature. Then THF was evaporated under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). A solution of KHSO₄ (1M) was added to reach pH 4 and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 80 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude compound (1.622 g, 87 %) which was used in the next step without further purification.

¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.36 (1H, q, *J* = 6.8 Hz), 1.46 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.94 (9H, s), 0.15 (6H, s).

NMR data were consistent with those described in literature.¹⁴⁷

¹⁴⁶ Chin, Y.-J.; Wang, S.-Y.; Lo, T.-P. Org. Lett. **2009**, *11*, 3674-3676.

¹⁴⁷ Mayer, S. C.; Ramanjulu, J.; Vera, M. D.; Pfizenmayer, A. J.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5192-5205.

Compound 315:

Prepared according to a procedure described in literature.¹⁴⁸



Chemical Formula: C₁₅H₂₉NO₄Si Molecular Weight: 315,48

To a solution of crude carboxylic acid **313** (1.622 g, 7.94 mmol) in DCM (16 mL) were added successively oxalyl chloride and DMF (2 drops) at 0°C. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed in vacuo. The resulting acid chloride was used directly in the next step without further purification.

To a solution of (S)-*i*Pr-oxazolidinone (775 mg, 6.00 mmol) in THF (25 mL) was added LiHMDS (1M in THF, 6.8 mL, 6.8 mmol) at -78°C. After 30 min stirring was added acid chloride in THF (15 mL). The reaction was then slowly warmed to room temperature overnight. Sat. NH₄Cl (20 mL) was then added, followed by Et₂O (15 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford the title compound (848 mg, 45 %).

R_f = 0.26 (PE/EtOAc 90/10); ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.48 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.51-4.19 (m, 3H), 2.56-2.32 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94-0.88 (m, 15H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 174.6, 153.8, 67.6, 63.7, 58.8, 28.2, 26.0, 21.4, 18.2, 14.5, -4.6, -4.9.

Compound 317:

Chemical Formula: C₉H₁₅NO₂ Molecular Weight: 169,2240

Described in literature.149

¹⁴⁸ Qi, J.; Roush, W. R. *Org.Lett.* **2006**, *8*, 2795-2798.

¹⁴⁹ Schmidt, B.; Wildemann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **2002**, 1050–1060.

Approach via self regeneration of stereocenters

Compound 323:



Chemical Formula: C₈H₁₄O₃ Molecular Weight: 158,1970

Preparation and characterization already described in literature.¹⁵⁰

Compound 333:

COOH

Chemical Formula: C₄H₅BrO₄ Molecular Weight: 196,98

Preparation and characterization already described in literature.¹⁴⁰

Compound 334:

Chemical Formula: C₄H₉BrO₂ Molecular Weight: 169,02

Preparation and characterization already described in literature.¹⁴⁰

Compound 335:

 $\overbrace{\begin{array}{c}20\\21\end{array}}^{20} (S), 0$ TsO

Chemical Formula: C₁₁H₁₄O₄S Molecular Weight: 242,29

To a suspension of NaH (60 %wt in oil, 1.71 g, 42.75 mmol, 3 eq.) in THF (20 mL) was added at 0°C a solution of diol **334** (2.474 g, 14.63 mmol, 1 eq.) in THF (15 mL) *via* cannula. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0°C and TsCl (4.2 g, 22.03 mmol, 1.5 eq.) was introduced. The reaction mixture was then stirred for 1 h at 0°C. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH₄Cl (30 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 25 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue

¹⁵⁰ Seebach, D.; Naef, R.; Calderari, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313–1324.

was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20) to afford the title compound as colorless oil (m.p. ~ 17° C, 3.031 g, 85 %).

R_f = 0.14 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2983, 1597, 1357, 1188, 941, 815, 777, 661; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.79 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz, *H*_A*r*), 7.35 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, *H*_A*r*), 4.16 (2H, dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, *H*₂₀), 3.01-2.90 (1H, m, *H*₂₂), 2.75 (1 H, t, *J* = 4.8 Hz, *H*_{23a}), 2.52-2.42 (1H, m, *H*_{23b}), 2.45 (3H, s, *Me*(Ts)), 2.10-1.90 (1H, m, *H*_{21a}), 1.88-1.68 (1H, m, *H*_{21b}); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 145.1 (*C*₀(Ts)), 133.0 (*C*₀(Ts)), 130.1 (*C*H(Ts)), 128.0 (*C*H(Ts)), 67.3 (*C*₂₀), 48.9 (*C*₂₂), 47.1 (*C*₂₃), 32.2 (*C*₂₁), 21.8 (*Me*(Ts)); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₁₁H₁₄O₄NaS Calcd. = 265.0505, found = 265.0512; **[α]²⁵_p = -17.92** (c = 0.95, CHCl₃).

Data were consistent with those described in literature.¹⁵¹

Compound 336:



A solution of epoxide **335** (1.585 g, 6.54 mmol) and NaI (1.079 g, 7.20 mmol) in acetone (20 mL) was stirred overnight under reflux. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with Et_2O and washed with water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20) to afford the title compound as colorless liquid (1.235 g, 95 %). This product could be further purified by kugelrohr distillation (40°C, 0.3 mbar).

¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.25 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, *H*₂₀), 3.08-2.96 (1H, m, *H*₂₂), 2.81 (1H, t, *J* = 4.4 Hz, *H*_{23a}), 2.56 (1H, dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, *H*_{23b}), 2.27-1.92 (2H, m, *H*₂₁); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 52.5 (*C*₂₂), 47.0 (*C*₂₃), 36.5 (*C*₂₁), 0.24 (*C*₂₀).

NMR data were consistent with those described in literature.¹⁵¹

Compound 337:

According to a procedure described in literature.¹⁵²



Chemical Formula: C₁₂H₂₀O₄ Molecular Weight: 228,28

 ¹⁵¹ Boeckman Jr., R. K.; Clark, T. J.; Shook, B. C. *Helvetica Chimica Acta* 2002, *85*, 4532-4560.
 ¹⁵² Tietze, L. F.; Singidi, R. R.; Gericke, K. M. *Chem. Eur. J.* 2007, *13*, 9939 – 9947.

*n*BuLi (2.5M in hexane, 210 µL, 0.53 mmol) was added dropwise at -40°C to a solution of diisopropyl amine (78 µL, 0.55 mmol) in THF (2 mL). After 30 min, the solution was cooled to -80°C. A solution of dioxolanone **323** (79.7 mg, 0.50 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise to the solution. After 15 min, a solution of iodide **336** (49.7 mg, 0.25 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise. After 30 min, the reaction was warmed slowly to -35°C over 2 h and quenched by the addition of a sat. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5) to afford the title compound as colorless oil (24.2 mg, 60 %).

R_f = 0.23 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2962, 1791, 1484, 1362, 1157, 1079, 979; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.18 (1H, s, H_1), 2.99-2.89 (1H, m, H_{22}), 2.77 (1H, t, J = 4.8 Hz, H_{23a}), 2.50 (1H, dd, J = 4.9 Hz, J = 2.7 Hz, H_{23b}), 1.97-1.84 (2H, m, H_{20}), 1.77-1.63 (2H, m, H_{21}), 1.45 (3H, s, Me), 0.95 (9H, s, ^tBu); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 175.5 (C_{18}), 108.6 (C_1), 79.5 (C_{19}), 51.7 (C_{22}), 47.2 (C_{23}), 34.7 (^tBu), 32.2 (C_{20}), 26.9 (C_{21}), 23.4 (Me), 22.7 (^tBu); **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{12}H_{20}O_4$ [M+Na]⁺ = 251.1253, found [M+Na]⁺ = 251.1259.

Compound 343:

 $\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} 20 & (S), \langle O \\ \end{array} \\ TBSO & \begin{array}{c} \begin{array}{c} 22 \\ 22 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 23 \end{array} \end{array} \\ Chemical Formula: C_{10}H_{22}O_2Si \\ Molecular Weight: 202,37 \end{array}$

To a suspension of NaH (60 %wt in oil, 5.4 g, 133.89 mmol) in THF (70 mL) was added at 0°C a solution of diol **334** (7.543 g, 44.63 mmol) in THF (40 mL) *via* cannula. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0°C and TBSCl (10.1 g, 67.0 mmol) was introduced. The reaction mixture was then stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH₄Cl (80 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 80 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford the title compound as a colorless liquid (7.812 g, 86 %).

R_f = 0.67 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2929, 1472, 1254, 1099, 831, 774; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.77 (2H, dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, *H*₂₀), 3.11-2.97 (1H, m, *H*₂₂), 2.77 (1H, t, *J* = 5.0 Hz, *H*_{23a}), 2.50 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 2.2 Hz, *H*_{23b}), 1.88-1.58 (2H, m, *H*₂₁), 0.89 (9H, s, *TBS*), 0.06 (6H, s, *TBS*); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 60.2 (*C*₂₀), 50.2 (*C*₂₂), 47.3 (*C*₂₃), 36.0 (*C*₂₁), 26.0 (*TBS*), 18.4 (*TBS*), -5.3 (*TBS*); **LRMS** (ESI) [2M+Na]⁺ = 427.2; **[α]**²⁵_D = -14.45 (c = 1.21, CHCl₃).

Compound 344:

According to a procedure described in literature.¹⁵³

 $\begin{array}{c} \begin{array}{c} OH \quad TMS \\ \hline \hline z20 \quad & \hline z22 \quad 24 \\ TBSO \quad & \hline z1 \quad (S) \quad & 23 \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} Chemical \ Formula: \ C_{15}H_{34}O_2Si_2 \\ Molecular \ Weight: \ 302,60 \end{array} \end{array}$

(1-bromovinyl)trimethylsilane was purified by bulb to bulb distillation prior to use. A flask was charged with Mg turnings (2.967 g, 122.04 mmol, 6 eq.) and THF (30 mL). The suspension was heated to reflux and 1,2-dibromoethane (100 μ L) was added and stirring carried on for 5 min. (1-bromovinyl)trimethylsilane (4.3 mL, 27.75 mmol, 1.4 eq.) was then added dropwise at room temperature over 20 min at such a rate as to maintain gentle reflux but avoid strong foaming. Once the addition was complete, the mixture was stirred for 30 min at 60 °C. A separate flask was charged with CuCN (179 mg, 2.00 mmol, 10 mol.%), epoxide **343** (4.045 g, 20.00 mmol, 1 eq.) and THF (50 mL). The mixture was cooled to -30°C before the solution of the Grignard reagent was added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature for 1 h. Then sat. aq. NH₄Cl (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to afford the title compound as a colorless oil (5.625 g, 93 %).

R_f = 0.47 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3448, 2953, 1472, 1249, 1086, 832, 775; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.69-5.61 (1H, m, H_{41}), 5.45 (1H, d, J = 3.0 Hz, H_{41}), 4.04-3.69 (3H, m, $H_{20} + H_{22}$), 3.03 (1H, d, J = 2.0 Hz, OH), 2.33 (2H, d, J = 6.6 Hz, H_{23}), 1.80-1.54 (2H, m, H_{21}), 0.90 (9H, s, *TBS*), 0.10 (9H, s, *TMS*), 0.07 (6H, s, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) =149.4 (C_{24}), 127.4 (C_{41}), 69.7 (C_{22}), 62.2 (C_{20}), 44.9 (C_{23}), 38.4 (C_{21}), 26.0 (*TBS*), 18.3 (*TBS*), -1.2 (*TMS*), -5.4 (*TBS*); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺C₁₅H₃₄O₂NaSi₂ Calcd. = 325.1989, found = 325.1979.

Compound 345:

HO 20 E 22 24 HO 21 (S) 23 41 Chemical Formula: C9H20O2Si Molecular Weight: 188,34

To a solution of silyl ether **344** (7 g, 23.1 mmol, 1 eq.) in THF (50 mL) was added aq. HCl (2M, 125 mL, 250 mmol, 11 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched by the slow addition of solid NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 70/30 to 50/50) to afford the title compound as a colorless oil (3.827 g, 88 %).

¹⁵³ Fürstner, A.; Flügge, S.; Larionov, O.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011 – 4029.

R_f = 0.42 (PE/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3341, 2951, 1247, 1052, 928, 832, 756, 689; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.72-5.66 (1H, m, H_{41a}), 5.54-5.50 (1H, m, H_{41b}), 4.01-3.79 (3H, m, $H_{20} + H_{22}$), 2.51-2.19 (4H, m, $H_{23} + 20H$), 1.79-1.65 (2H, m, H_{21}), 0.11 (9H, s, *TMS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.0 (C_{24}), 128.1 (C_{41}), 70.1 (C_{22}), 61.7 (C_{20}), 45.0 (C_{23}), 38.3 (C_{21}), -1.3 (*TMS*); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₉H₂₀O₂NaSi Calcd. = 211.1124, found = 211.1128.

Compound 346:

 $\begin{array}{c} TBSO \\ \overline{20} \\ TSO \\ \underline{22} \\ \underline{24} \\ \underline{41} \end{array}$ Chemical Formula: C22H40O4SSi2 Molecular Weight: 456,79

To a solution of diol **345** (3.356 g, 17.82 mmol, 1 eq.) in DCM (30 mL) were added Et_3N (3.7 mL, 26.55 mmol, 1.5 eq.), DMAP (210 mg, 1.72 mmol, 10 mol.%) and TsCl (3.736 g, 19.60 mmol, 1.1 eq.) at 0°C. The mixture was stirred for 6 h at room temperature. Then were added Et_3N (7.5 mL, 53.81 mmol, 3 eq.) and TBSCl (8.1 g, 53.74 mmol, 3 eq.). The mixture was stirred for 48 h at room temperature. Then water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to afford the compound **346** as a colorless oil (6.569 g, 81 %) and the compound **347** (1.003 g, 14 %, see below).

R_f = 0.36 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2955, 1472, 1249, 1089, 832, 773; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz, *Ts*), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz, *Ts*), 5.60-5.50 (1H, m, *H*_{41a}), 5.38 (1H, d, J = 2.7 Hz, *H*_{41b}), 4.11 (2H, dd, J = 7.5 Hz, J = 5.9 Hz, *H*₂₀), 3.94-3.81 (1H, m, *H*₂₂), 2.50-2.36 (1H, m, *H*_{23a}), 2.43 (3H, s, *Ts*), 2.13 (1H, dd, J = 13.6 Hz, J = 9.3 Hz, *H*_{23b}), 1.86 (1H, dtd, J = 10.9 Hz, J = 7.6 Hz, J = 3.2 Hz, *H*_{21a}), 1.67-1.46 (1H, m, *H*_{21b}), 0.81 (9H, s, *TBS*), 0.06 (9H, s, *TMS*), 0.03 (3H, s, *TBS*), -0.02 (3H, s, *TBS*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.1 (*C*₂₄), 144.7 (*Ts*), 133.3 (*Ts*), 129.9 (*Ts*), 128.0 (*Ts* + *C*₄₁), 67.8 (*C*₂₀ + *C*₂₂), 45.1 (*C*₂₃), 35.4 (*C*₂₁), 25.9 (*TBS*), 21.7 (*Ts*), 18.0 (*TBS*), -1.2 (*TMS*), -4.8 (*TBS*); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₂₂H₄₀O₄NaSSi₂ Calcd. = 479.2078, found = 479.2089; **[**α]²⁵_D = -17.80 (c = 1.12, CHCl₃).

Compound 347:

TBSC Chemical Formula: C21H48O2Si3 Molecular Weight: 416,86

R_f = 0.67 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2955, 1472, 1249, 1088, 832, 772; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.69-5.57 (1H, m, H_{41a}), 5.48-5.37 (1H, m, H_{41b}), 4.06-3.88 (1H, m, H_{22}), 3.68 (2H, dd, J = 5.8 Hz, J = 1.6 Hz, H_{20}), 2.43 (1H, dd, J = 13.6 Hz, J = 5.2 Hz, H_{23a}), 2.23 (1H, dd, J = 13.8 Hz,

 $J = 8.6 \text{ Hz}, H_{23b}, 1.82-1.63 \text{ (1H, m, } H_{21a}, 1.57-1.36 \text{ (1H, m, } H_{21b}), 0.89 \text{ (9H, s, } TBS), 0.89 \text{ (9H, s, } TBS), 0.10 \text{ (9H, s, } TMS), 0.07 \text{ (6H, s, } TBS), 0.04 \text{ (6H, s, } TBS); ^{13}C \text{ NMR (50 MHz, } CDCl_3) \delta \text{ (ppm)} = 148.8 \text{ (} C_{24}, 127.5 \text{ (} C_{41}, 68.4 \text{ (} C_{22}, 60.0 \text{ (} C_{20}, 45.3 \text{ (} C_{23}, 39.8 \text{ (} C_{21}, 26.2 \text{ (} TBS), 26.1 \text{ (} TBS), 18.5 \text{ (} TBS), 18.3 \text{ (} TBS), -1.1 \text{ (} TMS), -3.9 \text{ (} TBS), -4.4 \text{ (} TBS), -5.1 \text{ (} TBS); \text{ HRMS (ESI) [} M+Na]^+ C_{21}H_{48}O_2NaSi_3 \text{ Calcd.} = 439.2854 \text{ ; } [\alpha]^{25} \text{ p} = -18.81 \text{ (c} = 1.00, \text{CHCl}_3).$

Compound 348:



Chemical Formula: C₁₅H₃₃IOSi₂ Molecular Weight: 412,50

A solution of tosylate **346** (5.573 g, 12.20 mmol) and NaI (1.9 g, 12.68 mmol) in acetone (40 mL) was stirred overnight under reflux. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with Et₂O (40 mL) and washed with water (40 mL). The two layers were separated and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 99/1) to afford the title compound as a colorless liquid (4.869 g, 97 %).

R_f = 0.44 (PE); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2954, 1462, 1361, 1248, 1091, 1059, 930, 812, 773; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.63-5.59 (1H, m, H_{41a}), 5.45-5.40 (1H, m, H_{41b}), 3.95-3.79 (1H, m, H_{22}), 3.35-3.12 (2H, m, H_{20}), 2.54-2.40 (1H, m, H_{23a}), 2.22 (1H, dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 9.2 Hz, H_{23b}), 2.13-1.94 (1H, m, H_{21a}), 1.88-1.68 (1H, m, H_{21b}), 0.90 (9H, s, *TBS*), 0.12 (3H, s, *TBS*), 0.11 (9H, s, *TMS*), 0.10 (3H, s, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.3 (C_{24}), 128.0 (C_{41}), 71.3 (C_{22}), 44.7 (C_{23}), 40.4 (C_{21}), 26.1 (*TBS*), 18.2 (*TBS*), 3.6 (C_{20}), -1.1 (*TMS*), -3.8 (*TBS*), -4.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) [M+Na]+ C₁₅H₃₃IONaSi₂ Calcd. = 435.10124, found = 435.1011; **[α]**²⁵_D = -43.98 (c = 0.99, CHCl₃).

Compound 349:

According to a procedure described in literature.¹⁵⁴



(1-bromovinyl)trimethylsilane was purified by bulb to bulb distillation prior to use. A flask was charged with Mg turnings (91 mg, 3.74 mmol, 7.5 eq.) and THF (0.7 mL). The suspension was heated to reflux and one drop of 1,2-dibromoethane was added and stirring continued for 5 min. (1-bromovinyl)trimethylsilane (160 μ L, 1.03 mmol, 2 eq.) was then added dropwise at room

¹⁵⁴ Toelle, N.; Weinstabl, H.; Gaich, T.; Mulzer, J. Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, *53*, 3859–3862.

temperature. Once the addition was complete, the mixture was stirred for 30 min at 60 °C. A separate flask was charged with CuI (20 mg, 0.11 mmol, 22 mol.%) and THF (0.3 mL). The suspension was cooled to -75° C before the solution of the Grignard reagent was added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -75° C for 30 min at which time a solution of epoxide **335** (120 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) in THF (0.5 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm up to -40° C over 2 h. Then sat. aq. NH₄Cl (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20) to afford the title compound as a colorless oil (129 mg, 76 %).

R_f = 0.19 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2954, 1597, 1360, 1247, 1173, 929, 814, 754, 661; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.78 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, *Ts*), 7.33 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, *Ts*), 5.64-5.59 (1H, m, *H*_{41a}), 5.48 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, *H*_{41b}), 4.30-4.10 (2H, m, *H*₂₀), 3.82-3.69 (1H, m, *H*₂₂), 2.43 (3H, s, *Ts*), 2.35 (1H, ddd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 0.6 Hz, *H*_{23a}), 2.16 (1H, dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, *H*_{23b}), 1.94-1.75 (2H, m, *H*_{21a} + OH), 1.75-1.61 (1H, m, *H*_{21b}), 0.08 (9H, s, *TMS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.8 (*C*₂₄), 144.8 (*Ts*), 133.2 (*Ts*), 130.0 (*Ts*), 128.3 (*C*₄₁), 128.0 (*Ts*), 67.9 (*C*₂₀), 65.9 (*C*₂₂), 44.8 (*C*₂₃), 36.1 (*C*₂₁), 21.7 (*Ts*), -1.3 (*TMS*), -1.4 (*TMS*); **HRMS** (FD) [M]·+ C₁₆H₂₆O₄SSi Calcd. = 342.13211, found = 342.13091.

Compound 350:

According to a procedure described in literature.¹⁵²



Dioxolanone **323** was purified by bulb to bulb distillation prior to use. *n*BuLi (1.94M in hexanes, 10 mL, 19.40 mmol, 1.9 eq.) was added dropwise at -40°C to a solution of diisopropyl amine (3.1 mL, 22.06 mmol, 2.2 eq.) in THF (40 mL). After 1 h, the solution was cooled to -80°C. A solution of dioxolanone **323** (3.171 g, 20.05 mmol, 2 eq.) in THF (40 mL) was added to the solution *via* syringe pump over 20 min. After 5 min, a solution of iodide **348** (4.129 g, 10.01 mmol, 1 eq.) in THF (40 mL) was added dropwise. The reaction was warmed slowly to -20°C and quenched after 8 h by the addition of a sat. aq. NH₄Cl (60 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 99/1 to 98/2) to afford the title compound as a colorless oil (3.628 g, 82 % (89 % brsm)).

 $\mathbf{R}_{f} = 0.46 \text{ (PE/EtOAc 99/1); IR (ATR) } \nu_{max} \text{ (cm}^{-1}) = 2956, 1779, 1405, 1248, 1078, 832, 773; {}^{1}\mathbf{H} \text{ NMR}$ $(300 \text{ MHz, CDCl}_{3}) \delta \text{ (ppm)} = 5.65-5.55 \text{ (1H, m, } H_{41a}\text{)}, 5.46-5.36 \text{ (1H, m, } H_{41b}\text{)}, 5.12 \text{ (1H, s, } H_{1}\text{)}, 3.89 3.76 \text{ (1H, m, } H_{22}\text{)}, 2.41 \text{ (1H, dd, } J = 13.5 \text{ Hz}, J = 5.4 \text{ Hz}, H_{23a}\text{)}, 2.21 \text{ (1H, dd, } J = 13.8 \text{ Hz}, J = 8.7 \text{ Hz}, H_{23b}\text{)},$
1.90-1.70 (2H, m, H_{20}), 1.65-1.44 (2H, m, H_{21}), 1.40 (3H, s, Me), 0.94 (9H, s, ^{t}Bu), 0.89 (9H, s, TBS), 0.09 (9H, s, TMS), 0.05 (6H, s, TBS); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.0 (C_{18}), 148.5 (C_{24}), 127.8 (C_{41}), 108.3 (C_{1}), 79.9 (C_{19}), 70.9 (C_{22}), 44.5 (C_{23}), 34.6 (^{t}Bu), 30.8 (C_{20}), 29.7 (C_{21}), 26.0 (TBS), 23.5 (Me), 22.3 (^{t}Bu), 18.2 (TBS), -1.1 (TMS), -4.0 (TBS), -4.4 (TBS); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₂₃H₄₆O₄NaSi₂ Calcd. = 465.28323, found = 465.2835; **[** α]²⁵_D = + 14.68 (c = 1.11, CHCl₃).

Compound 351:

 $| \bigcirc_{N \xrightarrow{18}_{19}} O \xrightarrow{TBSO}_{22} \xrightarrow{TMS}_{22} \xrightarrow{24}_{24} \\ | \bigcirc_{N \xrightarrow{18}_{20}} O H \xrightarrow{119}_{21} \xrightarrow{21}_{23} \xrightarrow{21}_{23} \xrightarrow{41}_{41}$

Chemical Formula: C₂₀H₄₃NO₄Si₂ Molecular Weight: 417,73

Acetal **350** (3.195 g, 7.22 mmol, 1 eq.) was stirred with KOH (810 mg, 14.43 mmol, 2 eq.) in a mixture of MeOH (7 mL) and water (3 mL) at 35°C for 2 h. The reaction mixture was diluted with water and CHCl₃ and acidified with HCl aq. (1M). The aqueous layer was extracted with CHCl₃ and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding α -hydroxyacid in quantitative yield (pure by ¹H NMR). The acid was solubilized in DCM (35 mL) under an inert atmosphere. CDI (1.873 g, 11.55 mmol, 1.6 eq.) was then added by portions and after 10 min, N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.761 g, 18.05 mmol, 2.5 eq.) was introduced. The reaction mixture was stirred overnight at 25°C. The reaction was quenched by addition of HCl aq. (1M, 15 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10 to 85/15) to afford the title compound as a colorless oil (2.191 g, 73 %).

R_f = 0.14 (PE/EtOAc 90/10), 0.42 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2956, 1642, 1472, 1463, 1248, 1175, 1060, 999, 815, 753; ¹**H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.64-5.55 (1H, m, H_{41a}), 5.39 (1H, d, J = 3.0 Hz, H_{41b}), 4.21 (1H, brs, OH), 3.86-3.73 (1H, m, H_{22}), 3.70 (3H, s, *MeO*), 3.25 (3H, s, *MeN*), 2.44-2.17 (2H, m, H_{23}), 1.90-1.75 (2H, m, H_{20}), 1.53-1.28 (2H, m, H_{21}), 1.45 (3H, s, *Me*), 0.88 (9H, s, *TBS*), 0.08 (9H, s, *TMS*), 0.03 (6H, s, *TBS*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 177.2 (C_{18}), 148.6 (C_{24}), 127.7 (C_{41}), 74.7 (C_{19}), 71.4 (C_{22}), 61.0 (*MeO*), 44.4 (C_{23}), 34.6 (C_{20}), 33.8 (*MeN*), 30.3 (C_{21}), 26.1 (*TBS*), 25.3 (*Me*), 18.3 (*TBS*), -1.1 (*TMS*), -4.0 (*TBS*), -4.2 (*TBS*); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₂₀H₄₃NO₄NaSi₂ Calcd. = 440.26284, found = 440.2629; [**α**]²⁵_D = + 15.54 (c = 0.92, CHCl₃).

Compound 352:

 $\| (R) \stackrel{20}{\frown}$ 22 24 19 OTBS

Chemical Formula: C₂₆H₅₇NO₄Si₃ Molecular Weight: 531,99 To a solution of α -hydroxy Weinreb amide **351** (2.191 g, 5.25 mmol, 1 eq.) in DCM (30 mL) were added sequentially 2,6-lutidine (1.75 mL, 15.02 mmol, 3 eq.) and TBSOTF (1.75 mL, 10.00 mmol, 2 eq.) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by the addition of water (30 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 30 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5) to afford the title compound as a colorless oil (2.530 g, 91 %).

R_f = 0.44 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2954, 1667, 1462, 1360, 1248, 1072, 1001, 831, 773; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.63-5.53 (1H, m, H_{41a}), 5.42-5.34 (1H, m, H_{41b}), 3.82-3.71 (1H, m, H_{22}), 3.66 (3H, s, *Me*O), 3.29 (3H, s, *Me*N), 2.37 (1H, dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.1 Hz, H_{23a}), 2.21 (1H, dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 8.4 Hz, H_{23b}), 1.87 (1H, appearing dt, *J* = 12.9 Hz, *J* = 12.3 Hz, *J* = 5.4 Hz, H_{20a}), 1.73 (1H, appearing dt, *J* = 12.9 Hz, *J* = 5.4 Hz, H_{200}), 1.73 (1H, appearing dt, *J* = 12.9 Hz, *J* = 12.9 Hz, *J* = 12.9 Hz, *J* = 12.9 Hz, *J* = 5.4 Hz, H_{200}, 1.173 (1H, appearing dt, *J* = 12.9 Hz, *J*

Compound 5:



Chemical Formula: C₂₆H₅₄O₃Si₃ Molecular Weight: 498,96

A solution of Weinreb amide **352** (2.943 g, 5.5 mmol, 1 eq.) in THF (18 mL) was cooled at -40°C. Vinyl magnesium bromide (1M in THF, 35 mL, 35 mmol, 6 eq.) was then added and the reaction mixture was stirred for 4 h at -40°C. The reaction was quenched by the addition of sat. aq. NH_4Cl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 10 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography to afford the title compound as a colorless oil (1.792 g, 65 % (92 % brsm)).

R_f = 0.55 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2954, 1667, 1462, 1360, 1248, 1072, 1001, 831, 773; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.98 (1H, dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.5 Hz, *H*₁₇), 6.33 (1H, dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, *H*_{16a}), 5.67 (1H, dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 2.1 Hz, *H*_{16b}), 5.60-5.52 (1H, m, *H*_{41a}), 5.42-5.32 (1H, m, *H*_{41b}), 3.79-3.67 (1H, m, *H*₂₂), 2.36 (1H, dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 5.2 Hz, *H*_{23a}), 2.17 (1H, dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, *H*_{23b}), 1.79-1.58 (2H, m, *H*₂₀), 1.47-1.21 (2H, m, *H*₂₁), 1.35 (3H, s, *Me*), 0.90 (9H, s, *TBS*), 0.87 (9H, s, *TBS*), 0.11 (3H, s, *TBS*), 0.07 (12H, brs, *TMS* + *TBS*), 0.03 (6H, s, *TBS*); ¹³**C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 202.6 (*C*₁₈), 148.6 (*C*₂₄), 131.2 (*C*₁₇), 128.6 (*C*₄₁), 127.6 (*C*₁₆), 81.6 (*C*₁₉), 71.4 (*C*₂₂), 44.8 (*C*₂₃), 36.7 (*C*₂₀), 30.4 (*C*₂₁), 26.1 (*TBS*), 24.5 (*Me*), 18.5 (*TBS*), 18.2 (*TBS*), -1.1 (*TMS*),

-1.9 (*TMS*), -2.3 (*TMS*), -4.0 (*TBS*), -4.3 (*TBS*); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₂₆H₅₄O₃NaSi₃ Calcd. = 521.3273, found = 521.3274; $[\alpha]^{25}_{D}$ = +1.10 (c = 1.06, CHCl₃).

Synthesis of 1,4-diketone 4

Compound 4:



DBU was freshly distilled with a Kugelrohr apparatus and 'PrOH was dried over molecular sieve. In a Schlenk tube, 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide **112** (182.3 mg, 0.72 mmol, 30 mol.%) was dried overnight under vacuum at 45 °C. An argon atmosphere was put into the tube and a solution of acylsilane **6** (2.239 g, 3.62 mmol, 1.5 eq.) in THF (3 mL) was added followed by DBU (108 μ L, 0.72 mmol, 30 mol.%). The reaction mixture turned orange and a solution of enone **5** (1.202 g, 2.41 mmol, 1 eq.) in THF (3 mL) was then added followed by 'PrOH (600 μ L, 6.99 mmol, 3 eq.). The mixture was then stirred for 2 h at 75°C. Solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by flash chromatography over silica gel (toluene/EtOAc 98/2) to afford 2.749 g of a mixture of desired product **4** and acylsilane **6** in a 1:0.45 ratio corresponding to 90 % of desired product.

R_f = 0.65 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 2930, 1715, 1472, 1428, 1250, 1112, 1077, 815, 754, 700; ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.73-7.61 (4H, m, *H*_{Ar}), 7.46-7.29 (6H, m, *H*_{Ar}), 5.65-5.56 (1H, m, *H*_{1a}), 5.41 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, *H*_{1b}), 3.93 (1H, quint, *J* = 5.7 Hz, *H*₁₄), 3.85-3.63 (m, 3H, *H*₄ + *H*₁₆), 3.06-2.90 (1H, m, *H*_{9a}), 2.88-2.72 (1H, m, *H*_{9b}), 2.72-2.55 (2H, m, *H*₁₀), 2.50 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, *H*₁₂), 2.40 (1H, dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 5.4 Hz, *H*_{3a}), 2.22 (1H, dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 8.4 Hz, H_{3b}), 1.86-1.53 (6H, m, *H*₁₃ + *H*₁₅ + *H*₆), 1.48-1.21 (2H, m, *H*₅), 1.36 (3H, s, *Me*), 1.07 (9H, s, *TBDPS*), 0.95 (9H, s, *TBS*), 0.91 (9H, s, *TBS*), 0.87 (9H, s, *TBS*), 0.16 (6H, s, *TBS*), 0.10 (9H, s, *TMS*), 0.06 (9H, s, *TBS*), 0.03 (3H, s, *TBS*); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 214.5 (C=0), 209.2 (C=0), 148.6 (*C*₀), 135.7 (*C*_{Ar}), 134.1 (*C*_{Ar}), 133.1 (*C*_{Ar}), 129.7 (*C*_{Ar}), 129.4 (*C*_{Ar}), 127.8 (*C*_{Ar}), 127.8 (*CH*₂), 82.9 (*C*₀), 71.4 (*CH*), 68.5 (*CH*), 60.9 (*CH*₂), 44.8 (*CH*₂), 39.9 (*CH*₂), 38.5 (*CH*₂), 37.1 (*CH*₂), 36.0 (*CH*₂), 32.2 (*CH*₃), -0.0 (*CH*₃), -4.2 (*CH*₃), -4.3 (*CH*₃), -4.5 (*CH*₃); **HRMS** (ESI) [M+H]+ C₅₄H₉₉O₆Si₅ Calcd. = 983.62826, found = 983.6284; **[α]²⁵**p = +0.63 (c = 0.95, CHCl₃).

Experimental part for chapter IV

General procedure for the formation of bis-spiroketals starting from 1,4-diketone 4:

To a solution of 1,4-diketone 7 (1 eq.) in MeCN, MeOH or DCM (0.1M) was added the desired Brönsted or Lewis acid (0.5 eq.). The reaction mixture was stirred for at least 24 h. The solvent was then evaporated and the residue was purified by flash chromatography (pentane/EtOAc).

One-pot sequential procedure:

DBU was freshly distilled with a Kugelrohr apparatus and 'PrOH was dried over molecular sieves. In a Schlenk tube, 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide **112** (10.4 mg, 0.04 mmol, 35 mol.%) was dried overnight under vacuum at 45 °C. A solution of acylsilane **6** (96.5 mg, 0.16 mmol, 1.5 eq.) in THF (0.3 mL) was added in the tube under argon atmosphere followed by DBU (5 μ L, 0.03 mmol, 30 mol.%). The reaction mixture turned orange and a solution of enone **5** (55.8 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) in THF (0.3 mL) was then added followed by 'PrOH (26 μ L, 0.30 mmol, 2.7 eq.). The mixture was stirred for 2 h at 75°C then cooled to room temperature. CSA was then introduced by portions (of 12 mg, 0.06 mmol, 0.5 eq.) until completion of the reaction. Solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc) to afford a mixture of 3 diastereoisomers 25a-c (79.3 mg, 98 %). Further treatment with TBAF (1 M in THF, 0.12 mL, 0.12 mmol, 1.1 eq.) in THF (1 mL) provided products 27a-c in a 2.5:1.5:1 ratio.

Bis-spiroketal 353c:



R_f = 0 .21 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3421, 2931, 1428, 1247, 1111, 998, 835, 699; ¹**H NMR** (600 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 7.82-7.80 (2H, m, H_{Ar}), 7.79-7.76 (2H, m, H_{Ar}), 7.31-7.27 (2H, m, H_{Ar}), 7.27-7.22 (4H, m, H_{Ar}), 5.74-5.72 (1H, m, H_{25a}), 5.48 (1H, d, J = 3.0 Hz, H_{25b}), 4.36-4.30 (1H, m, H_{12}), 4.13-4.07 (1H, m, H_{22}), 3.82-3.76 (1H, m, H_{10a}), 3.73-3.67 (1H, m, H_{10b}), 2.96 (1H, s, OH), 2.60 (1H, dt, J = 12.6 Hz, J = 7.8 Hz, H_{17a}), 2.49 (1H, dd, J = 13.8 Hz, J = 6.6 Hz, H_{23a}), 2.22 (1H, dd, J = 14.4 Hz, J = 6.0 Hz, H_{23b}), 2.17-2.09 (2H, m, H_{16a} + H_{14a}), 2.07 (1H, dt, J = 13.2 Hz, J = 4.5 Hz, H_{20a}), 1.98-1.91 (1H, m, H_{13a}), 1.84-1.79 (2H, m, H_{16b} + H_{14b}), 1.79-1.73 (2H, m, H_{20b} + H_{17b}), 1.69-1.57 (2H, m, H_{11}), 1.53-1.47 (1H, m, H_{21a}), 1.41 (3H, s, Me), 1.40-1.33 (1H, m, H_{21b}), 1.33-1.27 (1H, m, H_{13b}), 1.18 (9H, s, *TBDPS*), 0.13 (9H, s, *TMS*); ¹³**C NMR** (100 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 149.1 (*C*₂₄), 136.1 (*TBDPS*), 136.0 (*TBDPS*), 134.4 (*TBDPS*), 134.1 (*TBDPS*), 130.0 (*TBDPS*), 130.0 (*TBDPS*), 126.6 (*C*₂₅), 116.1 (*C*₁₅), 111.6 (*C*₁₈), 76.1 (*C*₁₂), 69.7 (*C*₂₂), 69.0 (*C*₁₉), 61.3 (*C*₁₀), 42.6 (*C*₂₃), 38.9 (*C*₁₁), 36.3 (*C*₂₀), 35.6 (*C*₁₆ or *C*₁₄), 35.0 (*C*₁₆ or *C*₁₄), 31.2 (*C*₁₇), 30.6 (*C*₂₁), 30.6 (*C*₁₃), 27.2 (*TBDPS*), 21.9 (*Me*), 19.5 (*TBDPS*), -1.2 (TMS); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₃₆H₅₄O₅NaSi₂ Calcd. = 645.3402, found = 645.3401.

Bis-spiroketal 355:

Transoïd diastereoisomer 355-d1



R_f = 0.18 (toluene/acetone 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3422, 2929, 1444, 1385, 1338, 1247, 1054, 998, 835; ¹**H NMR** (600 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 5.74-5.69 (1H, m, H_{25a}), 5.48 (1H, d, J = 3.0 Hz, H_{25b}), 4.14-4.05 (2H, m, $H_{12} + H_{22}$), 3.57-3.46 (2H, m, H_{10}), 2.94 (1H, s, *OH*), 2.54 (1H, dt, J = 13.0 Hz, J = 7.8 Hz, H_{17a}), 2.48 (1H, dd, J = 14.4 Hz, J = 7.2 Hz, H_{23a}), 2.22 (1H, dd, J = 14.4 Hz, J = 6.0 Hz, H_{23b}), 2.15-2.00 (3H, m, $H_{16a} + H_{14a} + H_{20a}$), 1.85-1.70 (5H, m, $H_{16b} + H_{17b} + H_{14b} + H_{13a} + H_{20b}$), 1.56-1.45 (2H, m, $H_{11a} + 0H$), 1.45-1.31 (2H, m, $H_{11b} + H_{21}$), 1.39 (3H, s, Me), 1.24-1.16 (1H, m, H_{13b}), 0.13 (9H, s, *TMS*); ¹³**C NMR** (100 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 149.0 (C_{24}), 126.6 (C_{25}), 116.2 (C_{15}), 111.7 (C_{18}), 77.4 (C_{12}), 69.8 (C_{22}), 69.1 (C_{19}), 60.4 (C_{10}), 42.6, 38.1 (C_{23}), 36.3, 35.4, 35.0, 31.2, 30.6, 21.8 (Me), -1.2 (*TMS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺ = 407.22297, found [M+Na]⁺ = 407.2232.

Cisoïd diastereoisomer 355-d2



Chemical Formula: C₂₀H₃₆O₅S Molecular Weight: 384,58

R_f = 0.25 (toluene/acetone 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3422, 2929, 1444, 1385, 1338, 1247, 1054, 998, 835; ¹**H NMR** (600 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 5.97-5.92 (1H, m, H_{25a}), 5.60 (1H, d, J = 3.0 Hz, H_{25b}), 4.30-4.23 (1H, m, H_{22}), 3.97-3.91 (1H, m, H_{12}), 3.75-3.67 (2H, m, H_{10}), 2.69 (dd, J = 14.4

Hz, J = 5.4 Hz, H_{23a}), 2.47-2.39 (1H, m, H_{16a}), 2.34 (1H, dd, J = 14.4 Hz, J = 7.2 Hz, H_{23b}), 2.19-2.14 (1H, m, OH), 2.14-2.06 (1H, m, H_{17a}), 1.88-1.74 (3H, m, $H_{20a} + H_{17b} + H_{11a}$), 1.71-1.61 (4H, m, $H_{16b} + H_{20b} + H_{14a} + OH$), 1.60-1.48 (4H, m, $H_{13} + H_{21a} + H_{11b}$), 1.43-1.32 (2H, m, $H_{21b} + H_{14b}$), 1.32 (3H, s, Me), 0.18 (9H, s, TMS); ¹³**C NMR** (100 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 148.7 (C_{24}), 125.3 (C_{25}), 117.0 (C_{15}), 110.6 (C_{18}), 79.8 (C_{12}), 69.7 (C_{22}), 69.6 (C_{19}), 61.1 (C_{10}), 41.7 (C_{3}), 39.5 (C_{11}), 37.7 (C_{14}), 36.4 (C_{20}), 34.6 (C_{16}), 31.5 (C_{17}), 31.1 (C_{13}), 30.2 (C_{21}), 21.5 (Me), -1.3 (TMS); **HRMS** (ESI) Calcd. for [M+Na]⁺ = 407.22297, found [M+Na]⁺ = 407.2227.

Bis-spiroketal 356:

Transoïd diastereoisomer 356-d1



Chemical Formula: C₂₆H₅₀O₅Si₂ Molecular Weight: 498,84

R_f = 0.23 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3399, 2958, 1462, 1247, 1161, 1039, 833, 771; ¹**H NMR** (600 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 5.75-5.73 (1H, m, H_{25a}), 5.50 (1H, d, J = 3.0 Hz, H_{25b}), 4.36-4.30 (1H, m, H_{12}), 4.04-3.98 (1H, m, H_{22}), 3.71-3.62 (2H, m, H_{110}), 2.47 (1H, dd, J = 13.8 Hz, J = 6.6 Hz, H_{23a}), 2.36 (1H, dt, J = 12.0 Hz, J = 7.9 Hz, H_{17a}), 2.27-2.16 (3H, m, $H_{23b} + H_{16a} + H_{20a}$), 2.10-2.01 (2H, m, $H_{14a} + H_{13a}$), 1.98-1.90 (2H, m, OH + H_{16b}), 1.82-1.74 (1H, m, H_{14b}), 1.67-1.63 (1H, m, H_{17b}), 1.63-1.58 (1H, m, H_{11a}), 1.57-1.53 (1H, m, H_{20b}), 1.52-1.47 (1H, m, H_{21a}), 1.47-1.42 (1H, m, H_{11b}), 1.37-1.28 (2H, m, $H_{21b} + H_{13b}$), 1.32 (3H, s, Me), 1.10 (9H, s, TBS), 0.22 (3H, s, TBS), 0.17 (3H, s, TBS), 0.14 (9H, s, TMS); ¹³**C NMR** (50 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 149.1 (C_{24}), 127.0 (C_{25}), 116.3 (C_{15}), 110.6 (C_{18}), 78.2 (C_{12}), 73.0 (C_{19}), 69.2 (C_{22}), 61.1 (C_{10}), 42.3 (C_{23}), 38.7 (C_{11}), 37.2 (C_{14}), 34.9 (C_{20}), 34.1 (C_{16}), 30.8 (C_{17}), 30.5 (C_{21}), 30.0 (C_{13}), 26.3 (TBS), 25.0 (Me), 18.6 (TBS), -1.3 (TMS), -1.7 (TBS), -1.6 (TBS); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₂₆H₅₀O₅NaSi₂ Calcd. = 521.30945, found = 521.3096.

Cisoïd diastereoisomer 356-d2



Chemical Formula: C₂₆H₅₀O₅Si₂ Molecular Weight: 498,84 **R**_f = 0.15 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3399, 2958, 1462, 1247, 1161, 1039, 833, 771; ¹**H NMR** (600 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 5.99-5.95 (1H, m, H_{25a}), 5.62 (1H, d, J = 3.0 Hz, H_{25b}), 4.44-4.37 (1H, m, H_{22}), 4.01-3.94 (1H, m, H_{12}), 3.79-3.73 (2H, m, H_{10}), 2.79 (1H, dd, J = 14.4 Hz, J = 5.4 Hz, H_{23a}), 2.55 (1H, brs, OH), 2.42-2.35 (2H, m, H_{23b} + H_{16a}), 2.26-2.17 (2H, m, H_{20a} + H_{14a}), 2.16-2.10 (1H, m, H_{17a}), 1.89-1.79 (3H, m, H_{16b} + H_{17b} + H_{11a}), 1.79-1.72 (1H, m, H_{13a}), 1.70-1.64 (1H, m, H_{13b}), 1.63-1.51 (4H, m, H_{14b} + H_{20b} + H_{21a} + H_{11b}), 1.42-1.34 (1H, m, H_{21b}), 1.30 (3H, s, Me), 0.98 (9H, s, TBS), 0.20 (9H, s, TMS), 0.13 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS); ¹³**C NMR** (100 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 149.0 (C_{24}), 127.1 (C_{25}), 117.0 (C_{15}), 110.3 (C_{18}), 80.0 (C_{12}), 74.0 (C_{19}), 69.4 (C_{22}), 61.4 (C_{10}), 41.8 (C_{23}), 39.5 (C_{11}), 37.3 (C_{14} or C_{20}), 35.0 (C_{16}), 34.5 (C_{14} or C_{20}), 31.6 (C_{17}), 31.5 (C_{13}), 30.0 (C_{21}), 26.3 (TBS), 24.7 (Me), 18.5 (TBS), -1.2 (TMS), -1.7 (TBS); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₂₆H₅₀O₅NaSi₂ Calcd. = 521.30945, found = 521.3094.

Bis-spiroketal 358:



To -40°C stirred solution of bis-spiroketal **353c** (27.7 mg, 0.044 mmol) in MeCN (0.4 mL) were added Ac₂O (12 μ L, 0.132 mmol) and Sc(OTf)₃ (2.2 mg, 0.004 mmol). The resulting mixture was stirred for 6 h at room temperature. The reaction was quenched by the addition of sat. aq. NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude ¹H NMR indicated a diastereoisomeric ratio of 50:40:10.

LRMS (ESI) [M+Na]⁺ = 491.2.

Bis-spiroketal 359:



A precooled (-78°C) solution of Br₂ in DCM (1M, 0.13 mL, 0.13 mmol) was added dropwise to a solution of bis-spiroketal **353c** (64.7 mg, 0.10 mmol) in DCM (0.2 mL) at -78°C. The resulting mixture was stirred at this temperature for 5 min before MeOH (0.3 mL) and Na₂SO₃ (7 mg) were added. The mixture was stirred for a further 5 min. Then it was poured into a separating funnel containing aq. Na₂SO₃ (10 %). The aqueous layer was extracted quickly with DCM shielded from light. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (0.2 mL). Then was added a precooled solution of MeONa in MeOH (1M, 0.15 mL, 0.15 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched by the addition of water. The aqueous layer was extracted quickly with DCM. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5 to 90/10) to afford the title compound as colorless oil (21.6 mg, 33%).

R_f = 0.27 (PE/EtOAc 90/10); ¹**H NMR** (600 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 7.83-7.76 (4H, m, H_{Ar}), 7.32-7.21 (6H, m, H_{Ar}), 5.38-5.35 (2H, m, H_{25}), 4.38-4.31 (1H, m, H_{12}), 4.23-4.16 (1H, m, H_{22}), 3.82-3.77 (1H, m, H_{10a}), 3.73-3.67 (1H, m, H_{10b}), 2.84 (1H, s, 0*H*), 2.56 (1H, dt, *J* = 12.7 Hz, *J* = 7.6 Hz, H_{17a}), 2.43 (1H, dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 8.6 Hz, H_{23a}), 2.24-2.17 (2H, m, $H_{23b} + H_{16a}$), 2.17-2.09 (1H, m, H_{14a}), 2.04-1.92 (2H, m, $H_{20a} + H_{13a}$), 1.84-1.77 (2H, m, $H_{16b} + H_{14b}$), 1.74-1.57 (4H, m, $H_{20b} + H_{17b} + H_{11} + H_{21a}$), 1.34 (3H, s, *Me*), 1.34-1.24 (2H, $H_{21b} + H_{13b}$), 1.18 (9H, s, *TBDPS*); ¹³**C NMR** (100 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 136.1 (*TBDPS*), 136.0 (*TBDPS*), 134.4 (*TBDPS*), 134.1 (*TBDPS*), 131.4 (C_{24}), 130.0 (*TBDPS*), 130.0 (*TBDPS*), 111.3 (C_{16}), 76.1 (C_{12}), 68.8 (C_{22}), 67.9 (C_{19}), 61.3 (C_{10}), 47.5 (C_{23}), 38.9 (C_{11}), 36.2 (C_{20}), 35.6 (C_{16} or C_{14}), 34.8 (C_{16} or C_{14}), 31.1 (C_{17}), 30.6 (C_{21}), 30.0 (C_{13}), 27.2 (*TBDPS*), 21.7 (*Me*), 19.4 (*TBDPS*); **HRMS** (ESI) Calcd. for $C_{33}H_{45}O_5^{79}BrNaSi$ [M+Na]⁺ = 651.21173, found [M+Na]⁺ = 651.2112.

Bis-spiroketal 360:



A precooled (-78°C) solution of Br₂ in DCM (1M, 0.22 mL, 0.22 mmol) was added dropwise to a solution of bis-spiroketal **356-d1**, **d2 and d3** (84.4 mg, 0.17 mmol) in DCM (0.3 mL) at -78°C. The resulting mixture was stirred at this temperature for 5 min before MeOH (0.3 mL) and Na₂SO₃ (12 mg) were added. The mixture was stirred for a further 5 min. Then it was poured into a separating funnel containing aq. Na₂SO₃ (10 %). The aqueous layer was extracted quickly with DCM shielded from light. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (0.3 mL). Then was added a precooled solution of MeONa in MeOH (1M, 0.35 mL, 0.35 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched by the addition of water. The aqueous layer was extracted quickly with DCM. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated and concentrated under reduced pressure. The residue was quenched by the addition of water. The aqueous layer was extracted quickly with DCM. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 95/5) to afford the title compound as colorless oil (37.1 mg, 43 %).

Analysis of major diastereoisomer 360-d1

R_f = 0.21 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (200 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 5.40-5.31 (2H, m, H_{25}), 4.41-4.05 (2H, m, $H_{12} + H_{22}$), 3.72-3.60 (2H, m, H_{10}), 2.43 (1H, dd, J = 14.4 Hz, J = 8.7 Hz, H_{23a}), 2.35-1.27 (16H, m, $H_{17} + H_{23b} + H_{16} + H_{20} + H_{14} + H_{13} + OH + H_{11} + H_{21}$), 1.25 (3H, s, Me), 1.10 (9H, s, TBS), 0.22 (3H, s, TBS), 0.15 (3H, s, TBS); ¹³**C NMR** (50 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 131.3 (C_{24}), 118.6 (C_{25}), 116.4 (C_{15}), 110.5 (C_{18}), 78.3 (C_{12}), 72.8 (C_{19}), 67.0 (C_{22}), 61.1 (C_{10}), 48.0 (C_{23}), 38.6 (C_{11}), 37.1 (C_{14}), 34.7 (C_{20}), 34.2 (C_{16}), 30.8 (C_{17}), 30.1 (C_{21}), 30.0 (C_{13}), 26.2 (TBS), 24.9 (Me), 18.5 (TBS), -1.4 (TBS), -1.7 (TBS); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ $C_{23}H_{41}O_5^{79}$ BrNaSi Calcd. = 527.18043, found = 527.1806.

Bis-spiroketal 361:



To a solution of alcohol **360-d1**, **d2 and d3** (36.9 mg, 0.073 mmol) in DCM (0.7 mL) were added pyridine (35 μ L) and DMP (61.9 mg, 0.146 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched by the addition of sat. aq. NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as colorless oil (31.5 mg, 86 %).

R_f = 0.28 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H** NMR (200 MHz, benzene-d6) δ (ppm) = 9.60 (t, *J* = 1.9 Hz, 0.5H); 9.53-9.49 (m, 0.3H), 9.43-9.39 (m, 0.2H), 5.80-5.75 (m, 0.4H), 5.51 (m, 0.6H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 1H), 4.37-4.05 (m, 3H), 2.80-1.09 (m, 14H), 1.29 (s, 0.6H), 1.24 (s, 0.9H), 1.21 (s, 1.5H), 1.05 (s, 2.7H), 0.99 (s, 1.8H), 0.96 (s, 0.45H), 0.20-0.03 (m, 6H); **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ $C_{23}H_{39}O_5^{79}BrNaSi Calcd. = 525.18072, found = 525.1805.$

Experimental part for perspectives

Compound 363:

According to a procedure described in literature.¹⁵⁵



To a solution of diethyl malonate (2.4 mL, 15.73 mmol) in butanone (20 mL) were added (*E*)-1,3dibromobut-2-ene (2.11 g, 9.87 mmol), K_2CO_3 (4.08 g, 29.52 mmol) and NaI (149 mg, 0.99 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 16 h. The reaction was quenched by the addition of sat. aq. NH₄Cl (30 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2 to 95/5) to afford the title compound as colorless oil (2.00 g, 69 %).

R_f = 0.34 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.80 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 4.20 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.60 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 2.24 (3H, s), 1.26 (6H, t, *J* = 6.9 Hz); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.7, 127.5, 122.6, 61.8, 51.3, 28.9, 23.5, 14.2.

Compound 364:

According to a procedure described in literature.¹⁵⁵



Chemical Formula: C₁₅H₂₃BrO₄ Molecular Weight: 347,25

To a solution of compound **363** (2.00 g, 6.83 mmol) in butanone (15 mL) were added 1-bromo-3butene (763 μ L, 7.51 mmol), K₂CO₃ (2.83 g, 20.49 mmol) and NaI (102 mg, 0.68 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 3 days after which time no complete consumption of starting material was observed. The reaction was quenched by the addition of sat. aq. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 99/1) to afford the title compound as colorless oil (1.26 g, 53 %, 86 % brsm).

R_f = 0.45 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.86-5.69 (2H, m), 5.09-4.93 (2H, m), 4.18 (4H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.61 (2H, dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 0.8 Hz), 2.22 (3H, d, *J* = 1.2 Hz), 1.99-1.93 (4H, f = 1.2 Hz), 1.99-1.93 (4Hz)

¹⁵⁵ Verendel, J. J.; Li, J.-Q.; Quan, X.; Peters, B.; Zhou, T.; Gautun, O. R.; Govender, T.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6507–6513.

m), 1.25 (6H, t, J = 7.1 Hz); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.0, 137.4, 126.2, 122.6, 115.4, 61.5, 57.0, 32.9, 31.9, 28.6, 23.6, 14.2; **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₁₅H₂₃O₄⁷⁹BrNa Calcd. = 369.06774, found = 369.0678.

Compound 372:

OTIPS OTIPS Chemical Formula: C24H50O2Si2 Molecular Weight: 426,82

Preparation and characterization already described in literature.¹⁵⁶

Compound 373:

OTIPS OTIPS Chemical Formula: C₃₀H₅₈O₄Si₂

Molecular Weight: 538,95

To a solution of 3-methylenetetrahydro-2H-pyran-2-one (39.6 mg, 0.35 mmol) and diene **372** (88.1 mg, 0.21 mmol) in DCM was added Et₂AlCl (1M in heptane, 0.3 mL, 0.3 mmol) dropwise at -50°C. The reaction mixture was stirred for 2 h at -30°C. Then the reaction was quenched by the addition of sat. aq. NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 98/2 to 95/5 with 0.5 % Et₃N) to afford the title compound as white crystals (78.6 mg, 71 %, r.d. > 95:5, recrystallized from pentane).

R_f = 0.32 (PE/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.61-4.48 (1H, m), 4.32-4.18 (1H, m), 3.77-3.62 (2H, m), 2.49-2.28 (2H, m), 2.16-1.99 (3H, m), 1.99-1.87 (2H, m), 1.71 (3H, s), 1.60-1.44 (2H, m), 1.19-0.97 (42H, m); ¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.2, 144.8, 107.4, 65.9, 63.3, 49.9, 42.0, 28.8, 27.3, 26.5, 18.2, 18.1, 13.3, 12.1; **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ C₃₀H₅₈O₄NaSi₂ Calcd. = 561.37714, found = 561.3766.

¹⁵⁶ Abbasov, M. E.; Hudson, B. M.; Tantillo, D. J.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4492–4495. **224**

Compound 375:



To a solution of lactone **373** (107.5 mg, 0.20 mmol) in DCM was added DIBAL (1M in DCM, 0.24 mL, 0.24 mmol) dropwise at -78°C. After 1 h stirring at this temperature, 1 mL of Et_2O was added, followed by 10 µL of aq. NaOH 15% and 25 µL of water. The mixture was vigorously stirred for 15 min at room temperature. Then MgSO₄ was added and the mixture was stirred for a further 15 min. After filtration over Celite, the reaction mixture was concentrated and the crude lactol was used in the next step without further purification.

To a solution of the lactol in THF (2 mL) was added allyl magnesium chloride (1.3 M in THF, 0.23 mL, 0.30 mmol) at -78°C. After 2 h stirring at this temperature, the reaction was quenched by the addition of sat. aq. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5 to 90/10) to afford the title compound as a mixture of isomers (47.3 mg, 41 %, d.r. = 70:30).

R_f = 0.09 (DCM/EtOAc 95/5); ¹**H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.02-5.90 (m, 1H, M + m), 5.06 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, M + m), 5.01 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, M + m), 4.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.7H, M), 4.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.3H, m), 2.38-2.20 (m, 2H, M + m), 2.14-1.90 (m, 3H, M + m), 1.70 (s, 2.1H, M), 1.67 (s, 1.2H, m), 1.65-1.28 (m, 6H, M + m), 1.20-0.99 (m, 45H, M + m); ¹³**C NMR** (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 145.1, 144.8, 138.0, 138.0, 115.6, 115.4, 109.1, 108.9, 77.3, 74.5, 64.3, 63.9, 63.8, 63.4, 50.6, 48.1, 41.3, 41.1, 36.0, 35.6, 30.0, 28.5, 27.2, 23.3, 18.2, 18.1, 16.7, 13.3, 11.9; **HRMS** (ESI) [M+Na]⁺ $C_{33}H_{66}O_4NaSi_2$ Calcd. = 605.43974, found = 605.4396.

Liste des produits synthétisés











Experimental part



















