



HAL
open science

Nouvelles approches vers les lactones sesquiterpéniques

Christelle Serba

► **To cite this version:**

Christelle Serba. Nouvelles approches vers les lactones sesquiterpéniques. Autre. Université de Strasbourg, 2015. Français. NNT : 2015STRAF017 . tel-01674187v1

HAL Id: tel-01674187

<https://theses.hal.science/tel-01674187v1>

Submitted on 2 Jan 2018 (v1), last revised 19 Jan 2018 (v2)

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires – UMR 7006

Département de Chimie organique – Université de Genève

Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives – UMR 7199

THÈSE présentée par

Christelle SERBA

soutenue le 8 juin 2015

pour obtenir le grade de **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline : CHIMIE

**NOUVELLES APPROCHES VERS LES
LACTONES SESQUITERPENIQUES**

THÈSE dirigée par :

M. WINSSINGER Nicolas

Professeur, université de Strasbourg – université de Genève

M. WAGNER Alain

Directeur de recherche, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. BAUDOIN Olivier

Professeur, université Claude Bernard Lyon 1

M. MAZET Clément

Professeur associé, université de Genève

EXAMINATEUR :

M. MORAN Joseph

Maître de conférences associé, université de Strasbourg

A la mémoire de mon père

Remerciements

Je voudrais adresser mes premiers remerciements au Professeur Nicolas Winssinger pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse au sein de son laboratoire et de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur des projets passionnants. Je le remercie pour l'autonomie et la confiance qu'il m'a accordées tout au long de ma thèse ainsi que pour ses précieux conseils.

Je remercie également le Docteur Alain Wagner de l'Université de Strasbourg pour avoir accepté de co-encadrer ma thèse suite au déménagement du laboratoire du Professeur Nicolas Winssinger à l'Université de Genève.

Je tiens également à remercier les membres de mon jury, le Professeur Olivier Baudoin, le Professeur Clément Mazet et le Docteur Joseph Moran, pour avoir accepté de juger mon travail.

Mes remerciements s'adressent ensuite au Docteur Sofia Barluenga pour sa disponibilité, sa gentillesse et ses conseils avisés.

Un merci tout particulier au Docteur Alexandre Novoa pour son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils tout au long de ma thèse et lors de la rédaction de ce manuscrit.

Merci également au Docteur Vincent Duplan, Docteur José Garcia, Docteur Roman Lagoutte et Docteur Gaëlle Valot pour leur aide et leurs conseils dans les projets où nous avons été impliqués ensemble.

Je voudrais remercier Mélanie Hoerlé et le Professeur Muriel Cuendet ainsi que Daniel Abegg et le Professeur Alexander Adibekian de l'Université de Genève pour avoir accepté d'effectuer les tests biologiques sur les composés qui ont été synthétisés au cours des différents projets présentés dans cette thèse.

Merci également à Marion Pupier pour avoir réalisé les analyses RMN des analogues de la déoxyéléphantopine.

Je voudrais aussi remercier tous les membres du laboratoire d'hier et d'aujourd'hui, de Strasbourg et de Genève : Marcello Anzola, Ines Below-Lutz, Annia Bertrand, Isabelle Borsenberger, Dr. Dalila Chouikfi, Dr. Mihai Ciobanu, Dr. Jean-Pierre Daquer, Dr. Som Dutt, Dr. Subrata Dutta, Dr. Katarzina Gorska, Mireille Heimendinger, Dr. Heraklidia Ioannidou, Dr. Ganesan Karthikeyan, Dr. Eric Lindberg, Takuya Machida, Daniela Masi, Dr. Pierre Morieux, Dr. Frédérick Nuter, Dr. Igor Oleinich, Kreena Ramasawmy, Patrick Romanens, Dr. Manuel Röthlingshöfer, Jacques Saarbach, Dr. Kalyan Sadhu, Dr. Gaomai Yang, Claudio Zambaldo. Votre bonne humeur quotidienne et votre gentillesse m'ont été des plus précieuses durant ces quatre années.

Enfin, je ne remercierai jamais assez mes parents, mes grands-parents, ma sœur et toute ma famille pour m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études.

Table des matières

Abréviations	1
---------------------------	----------

Introduction générale.....	5
-----------------------------------	----------

I. Développement de bibliothèques inspirées par les produits naturels.....	7
1. Différentes stratégies.....	7
2. En route vers la synthèse divergente	8
II. Stratégies de synthèse divergente dirigées vers des produits naturels	9
III. Stratégies de synthèse divergente pour la diversité structurale.....	14
1. Différentes approches.....	14
2. Stratégies basées sur les réactifs.....	14
3. Stratégies basées sur les substrats	18
IV. Conclusion et objectifs	21

Chapitre 1 – Synthèse divergente inspirée par la biosynthèse des lactones sesquiterpéniques.....	23
---	-----------

I. Synthèse divergente d'inhibiteurs covalents	25
1. Les lactones sesquiterpéniques, une famille de puissants inhibiteurs covalents..	25
2. Biosynthèse des lactones sesquiterpéniques	27
3. Stratégie de synthèse	28
II. Première phase – Synthèse du squelette (poly)cyclique	30
1. Synthèse du substrat de cyclisation.....	30
2. Cyclisation vers diverses structures (poly)cycliques	34
III. Deuxième phase – Fonctionnalisation du squelette	37
1. Vers une collection de produits naturels	37
2. Vers une bibliothèque d'analogues potentiellement actifs.....	40
3. Activité biologique de la bibliothèque d'analogues.....	43
IV. Conclusion	45

Chapitre 2 – Nouvelles méthodologies vers les lactones sesquiterpéniques 47

I.	Vers les α -méthylène- γ -butyrolactones	49
1.	Différentes approches.....	49
2.	A partir de dérivés séléniés	52
3.	A partir de dérivés soufrés	54
II.	Vers le noyau hydroazulène	57
1.	Un motif naturel important.....	57
2.	A partir d'une cycloaddition [4+3].....	60
3.	Application à un substrat plus fonctionnalisé	62
4.	Etude de la diastéréosélectivité de la réaction de cycloaddition [4+3]	66
5.	Application à un substrat diméthylé.....	72
III.	Conclusion	73

Chapitre 3 – Synthèse divergente pour l'étude de la déoxyéléphantopine.. 75

I.	La déoxyéléphantopine, une nouvelle voie contre le cancer.....	77
1.	La déoxyéléphantopine et ses propriétés biologiques	77
2.	Vers l'étude du mode d'action de la déoxyéléphantopine	83
II.	Première approche - Cyclisation par allylation	84
1.	Cyclisation par allylation induite par le groupement triméthylsilane	84
2.	Cyclisation selon une réaction de Barbier.....	89
III.	Deuxième approche - Cyclisation par métathèse	97
1.	Métathèse cyclisante en 6-7 ou 7-8.....	97
2.	Métathèse cyclisante en 4-5 après carbonylation.....	100
3.	Métathèse cyclisante en 4-5 avant carbonylation.....	107
IV.	Etude du mode d'action de la déoxyéléphantopine.....	113
1.	Stratégie d'étude.....	113
2.	Synthèse de la bibliothèque d'analogues	114
3.	Premiers tests biologiques.....	116
V.	Conclusion	119

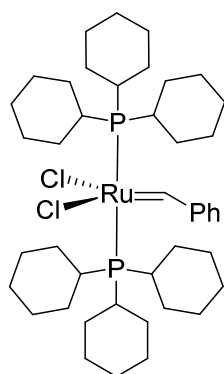
Chapitre 4 – Synthèse en phase solide de <i>S</i>-glycopeptides à partir de carbohydrates non protégés	121
I. Les <i>S</i> -glycopeptides, intérêts et synthèses.....	123
1. Des analogues stables et faciles d'accès	123
2. Exemples de méthodologies reportées dans la littérature	123
3. Nouvelle approche par activation de carbohydrates non protégés.....	126
II. L'activation de Shoda appliquée à la synthèse de <i>S</i> -glycopeptides	130
1. Optimisation en phase homogène	130
2. Synthèse en phase solide de <i>S</i> -glycopeptides courts.....	133
3. Application à la glycosylation d'un fragment de la mucine.....	135
III. Conclusion.....	137
 Conclusion générale	 139
 Partie expérimentale	 143
Indications générales	145
Chapitre 1.....	147
Chapitre 2.....	212
Chapitre 3.....	247
Chapitre 4.....	335
 Annexes.....	 357
 Publications et communications.....	 371
 Bibliographie.....	 375

Abréviations

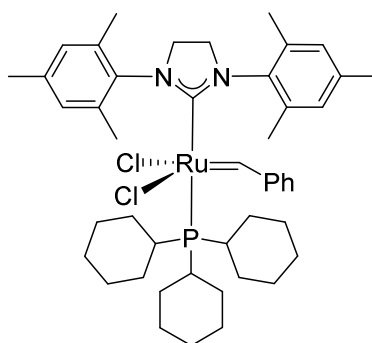
Ac	acétyle
ADN	acide désoxyribonucléique
Alloc	allyloxycarbonyle
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Asc	ascorbate
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -butyle
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -butyle
Bz	benzoyle
C-Ar	carbone aromatique
CSA	acide camphorsulfonique
cod	cycloocta-1,5-diène
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
Cp	cyclopentadiényle
<i>m</i>-CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
C quat	carbone quaternaire
CuAAC	<i>copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i>
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DET	déoxyéléphantopine
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrane
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropylcarbodiimide
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMAP	<i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine
DMC	chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium
DMDO	diméthylldioxirane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
dmgH	diméthylglyoxime
DMI	1,3-diméthyl-2-imidazolidinone
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
DOS	<i>diversity-oriented synthesis</i>
DPAP	2,2-diméthoxy-2-phénylacétophénone
dppb	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
équiv	équivalent
ESI	ionisation par électronébulisation

Et	éthyle
Fmoc	9-fluorénylméthoxycarbonyle
Gal	galactose
Glc	glucose
HATU	hexafluorophosphate de 3-oxyde-1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinium
HDAC	histone déacétylase
Hex	hexanoyle
HFIP	hexafluoroisopropanol
HMBC	<i>heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>
HMPT	hexaméthylphosphotriamide
HOBt	<i>N</i> -hydroxybenzotriazole
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
HSQC	<i>heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy</i>
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
IC₅₀	concentration inhibitrice de 50%
IκB	<i>nuclear factor of kappa-light-polypeptide-gene-enhancer in B cells inhibitor</i>
IKK	IκB kinase
iPr	isopropyle
LC/MS	chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
LDA	diisopropylamidure de lithium
LPS	lipopolysaccharide
MALDI	désorption/ionisation laser assistée par matrice
Me	méthyle
Met	méthacryloyle
Mmt	4-méthoxytrityle ou (4-méthoxyphényl)diphénylméthyle
MOM	méthoxyméthyle
Ms	mésyle ou méthanesulfonyle
MTT	bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium
NADP	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
1-Nap	1-naphthyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
n.d.	non déterminé
NF-κB	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
NOESY	<i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>
iNOS	oxyde nitrique synthase inductible
Ns	nosyle ou (4-nitrophényl)sulfonyle
Oct	octanoyle
OPP	pyrophosphate
Pbf	2,2,4,6,7-pentaméthyl-dihydrobenzofuran-5-sulfonyle
PCC	pyridinium de chlorochromate
PEDA	cascade photoénolisation-cycloaddition de Diels-Alder
Ph	phényle
PPAR	<i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>

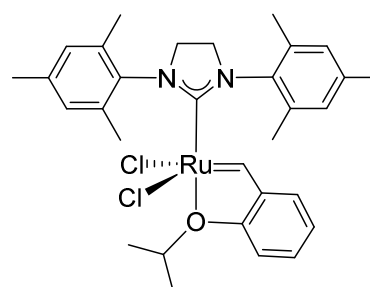
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
Py	pyridine
quant.	rendement quantitatif
Red-Al[®]	bis(2-méthoxyéthoxy)hydruroaluminat de sodium
R_f	rapport frontal
RCM	métathèse cyclisante
RMN	résonance magnétique nucléaire
SILAC	<i>stable isotope labeling by amino acids in cell culture</i>
SPPS	synthèse peptidique en phase solide
t.a.	température ambiante
TAMRA	tétraméthylrhodamine
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAHS	hydrogénosulfate de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBTA	tris[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]amine
TCEP	tris(2-carboxyéthyl)phosphine
TES	triéthylsilyle
Tf	triflyle ou trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyranyle
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TOF	détecteur à temps de vol
TOS	<i>target-oriented synthesis</i>
Trt	trityle ou triphénylméthyle
Ts	tosyle ou <i>para</i> -toluènesulfonyle
UDEFT	<i>uniform driven equilibrium Fourier transform</i>
U.V.	rayonnement ultraviolet
Vazo44	dihydrochlorure de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane]
% v/v	pourcentage en volume
% wt	pourcentage en masse



catalyseur de Grubbs I



catalyseur de Grubbs II



catalyseur de Hoveyda-Grubbs II

Introduction générale

I. Développement de bibliothèques inspirées par les produits naturels

1. Différentes stratégies

Les dernières décennies ont vu une remarquable évolution dans le domaine de la synthèse organique, que ce soit celle des produits naturels, de nouvelles molécules à potentiel thérapeutique ou de nouvelles sondes pour la biochimie.^[1] Jusqu'à la fin du siècle dernier, les efforts se concentraient sur le développement de stratégies de synthèse dans le but d'isoler une cible bien déterminée (*target-oriented synthesis*, TOS), souvent un produit naturel biologiquement actif ou représentant un défi pour la synthèse totale.^[2] En parallèle, la chimie combinatoire a ouvert la voie à la synthèse et à la commercialisation de vastes bibliothèques de composés en vue d'étudier leurs activités biologiques et d'isoler de nouveaux médicaments potentiels. Cette stratégie permet en effet de combiner plusieurs réactifs pour synthétiser à haut débit des milliers, voire des millions de composés, souvent similaires, en un seul processus. Mais le tournant du siècle s'est réalisé avec la création de bibliothèques basée sur des chemins de synthèse privilégiant un haut degré de diversité structurale, ouvrant ainsi la voie à la stratégie de synthèse divergente (*diversity-oriented synthesis*, DOS, Figure 1).^[3,4]

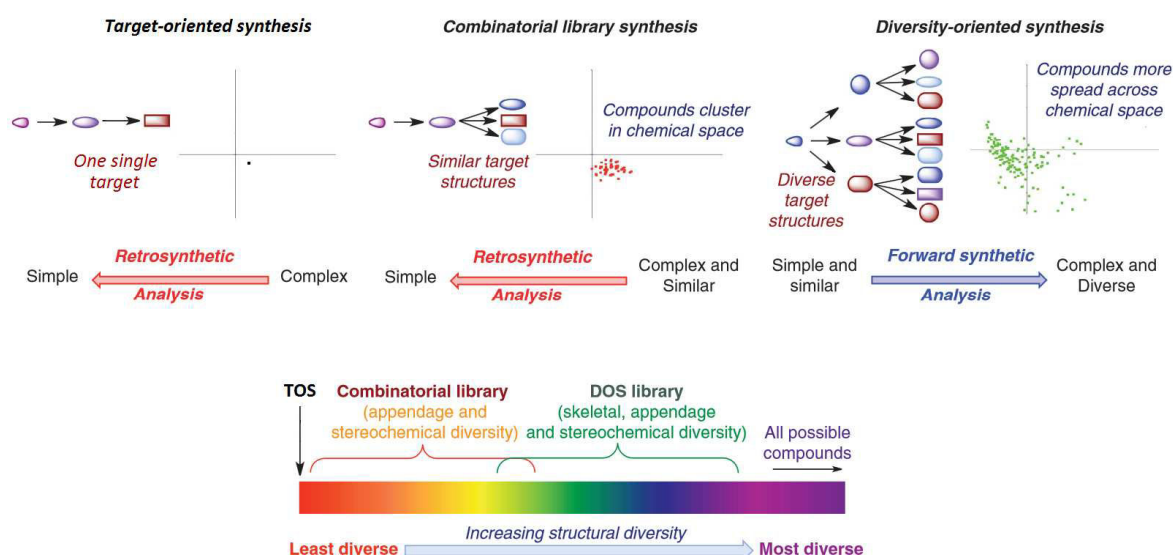


Figure 1. Différentes stratégies de synthèse possibles avec une représentation de l'espace chimique qu'elles couvrent et le degré de complexité qu'elles atteignent.^[4] TOS = *target-oriented synthesis* ; DOS = *diversity-oriented synthesis*.

2. En route vers la synthèse divergente

Si la chimie combinatoire s'est révélée être un tournant dans l'histoire du médicament, elle ne répond pas à toutes les exigences. En effet, cette stratégie se basant sur la variation des substituants d'un squelette de base, souvent plan, rigide et manquant de chiralité, elle ne permet pas un large balayage de l'espace chimique. Or les produits naturels « validés » par l'évolution possèdent une structure en trois dimensions, complexe et comportant plusieurs centres stéréogènes qui leur permettent d'effectuer des interactions efficaces et spécifiques avec leur cible biologique.^[5-7] De tels composés devraient être des sources d'inspiration pour le développement de nouvelles sondes ou molécules à portée thérapeutique.^[8,9] Un remarquable exemple de synthèse divergente offert par la nature est la biosynthèse des terpènes qui présente notamment deux phases-clés.^[10] La première comprend la cyclisation d'une chaîne linéaire en une multitude de composés polycycliques qui sont ensuite diversifiés dans une deuxième phase à travers des réactions d'oxydation.

Ainsi, de nouvelles synthèses divergentes ont été reportées dans la littérature pour accéder non plus à un composé en particulier mais à plusieurs membres d'une même famille de produits naturels ainsi qu'à leurs analogues et ce, à partir d'un unique intermédiaire de synthèse. D'autres stratégies ont pour objectif de produire en quelques étapes un maximum de squelettes différents, naturels ou non, afin d'aller toujours plus loin et au-delà de ce que la nature peut produire. La remarquable évolution de la synthèse divergente (DOS) a été rendue possible notamment grâce au développement des réactions à plusieurs composants (*multicomponent reaction*)^[11] et des réactions en cascade^[12,13] qui représentent des outils de choix pour créer de la diversité rapidement. Quelques exemples qui nous ont inspirés dans nos travaux sont reportés ci-après.^[14] Les premiers montrent l'évolution de la synthèse totale par application des principes de synthèse divergente menant non plus à une seule cible précise mais à de nombreux membres d'une même famille. La seconde série d'exemples présentent des stratégies de synthèse ayant pour but d'accéder à la plus grande diversité structurale possible, en s'inspirant parfois de motifs naturels biologiquement actifs.

II. Stratégies de synthèse divergente dirigées vers des produits naturels

Un premier exemple de synthèse divergente appliquée à la formation de produits naturels a été publié par Nicolaou *et al.* développant une stratégie permettant d'accéder à différents hamigéranes naturels et leur analogues (Schéma 1).^[15-17] Cette famille de composés présente d'intéressantes activités antivirales contre l'herpès et la poliomyélite^[18,19] mais restent rares et difficiles à extraire des sources naturelles. La stratégie développée est basée sur une cascade photoénolisation-cycloaddition de Diels-Alder (PEDA) menant au noyau benzocyclohexane (**6** et **7**) présent dans de nombreuses substances bioactives, incluant les hamigéranes. Bien que cette réaction ait été découverte il y a une cinquantaine d'années,^[20] son application en synthèse totale n'a pas été plus approfondie jusqu'à ce que l'équipe de Nicolaou l'utilise en version intermoléculaire pour accéder à l'hybocarphone.^[21] Ce succès les a conduit à étudier sa généralité et notamment son application en version intramoléculaire, les menant à publier le premier exemple de PEDA intramoléculaire avec une chaîne entièrement carbonée. La synthèse du substrat pour cette photocyclisation débute avec l'amide **1** et l'époxyde énantiopur (*S*)-**2** qui mènent à l'intermédiaire **3** en 4 étapes. L'alcool est ensuite fonctionnalisé pour conduire à l'aldéhyde **4** en 8 étapes au cours desquelles l'hydroxyle est remplacé par un groupement isopropyle. La PEDA fournit ensuite le tricycle **6** diastéréosélectivement mais avec la configuration du carbone C-5 inversée par rapport à celle des produits naturels. La PEDA est alors réalisée sur le substrat **5** ayant conservé l'alcool mais protégé par un groupement méthoxyméthyle. La photocyclisation mène au tricycle **7** qui possède un hydroxyle pouvant être oxydé en cétone et donnant ainsi la possibilité d'épimériser en C-5 avant d'ajouter le groupement isopropyle pour conduire au produit **8**. Ce dernier suit ensuite deux voies différentes pour mener aux épimères **9** et **10**. L'épimère **9** est converti en la débromohamigéranane A qui peut ensuite donner naissance à quatre hamigéranes par bromination (hamigéranane A), décarboxylation oxydante (hamigéranane B), seconde bromination (4-bromohamigéranane B) et clivage oxydant (hamigéranane E). La même méthodologie a été appliquée aux diastéréoisomères **6** et **10** pour conduire à une série d'analogues diastéréoisomériques. Cette stratégie utilise une réaction originale de photocyclisation pour former les intermédiaires-clés **6** et **7** possédant le squelette du produit naturel qui est ensuite fonctionnalisé pour accéder avec succès à divers hamigéranes naturels et leurs analogues.

MacMillan *et al.* ont reporté une remarquable synthèse divergente de la strychnine et de ses analogues naturels par l'emploi d'une cascade énantiosélective organocatalysée (Schéma 2).^[22,23] La strychnine a toujours représenté un défi pour la synthèse totale avec la première synthèse reportée par R. B. Woodward en 1954.^[24] Plusieurs synthèses^[25-27] ont été publiées par la suite avec la plus courte, une synthèse racémique, comportant seulement six étapes.^[28] Inspirés par l'efficacité avec laquelle la nature est capable de former une large variété de molécules complexes à travers des réactions en cascade,^[29] MacMillan *et al.* ont mis au point une cascade impliquant une cycloaddition de Diels-Alder énantiosélective, une élimination et une addition conjuguée, le tout catalysé par l'imidazolidinone **12**.^[30] Cette réaction appliquée au substrat **11** fournit l'intermédiaire-clé **13** qui est ensuite fonctionnalisé pour conduire à divers alcaloïdes naturels. Ainsi, le tétracycle **13a** est converti en l'ester **14** en trois étapes avant d'être alkylé avec deux bromures d'allyle différents conduisant à **15** et **16**. La cyclisation de Heck appliquée au composé **15** suivie d'une étape de déprotection permet d'isoler l'aldéhyde de Wieland-Gumlich, un précurseur connu de la (-)-strychnine (réaction avec l'acide malonique). En parallèle, la cyclisation de Heck appliquée au composé **16** conduit à la (-)-akuammicine. Le tétracycle **13a** est ensuite converti en trois étapes en composé **17** qui subit une cycloaddition avec la phénylvinylnsulfone. Des conditions réductrices en présence de Nickel de Raney permettent simultanément une désulfonation, une réduction de la double liaison et une déprotection de l'amine secondaire pour isoler finalement la (-)-kopsinine. Cette dernière mène à la (-)-kopsanone par hydrolyse acide et chauffage. De manière analogue, l'énantiomère **13b** est obtenu en utilisant le catalyseur **12b**. Une séquence de trois étapes permet d'isoler le tétracycle **18** qui subit une cyclisation de Heck avant d'être réduit pour mener à la (+)-aspidospermidine. Cette dernière est convertie en la (+)-vincadifformine à travers une oxydation de Swern et une méthyoxycarbonylation. Cette synthèse divergente est remarquable pour sa sélectivité et sa concision (9 à 12 étapes) lui permettant d'isoler sept alcaloïdes naturels énantio-purs à partir d'un intermédiaire-clé (**13**). En outre, il s'agit de la synthèse asymétrique de la (-)-strychnine la plus courte jamais reportée.^[31]

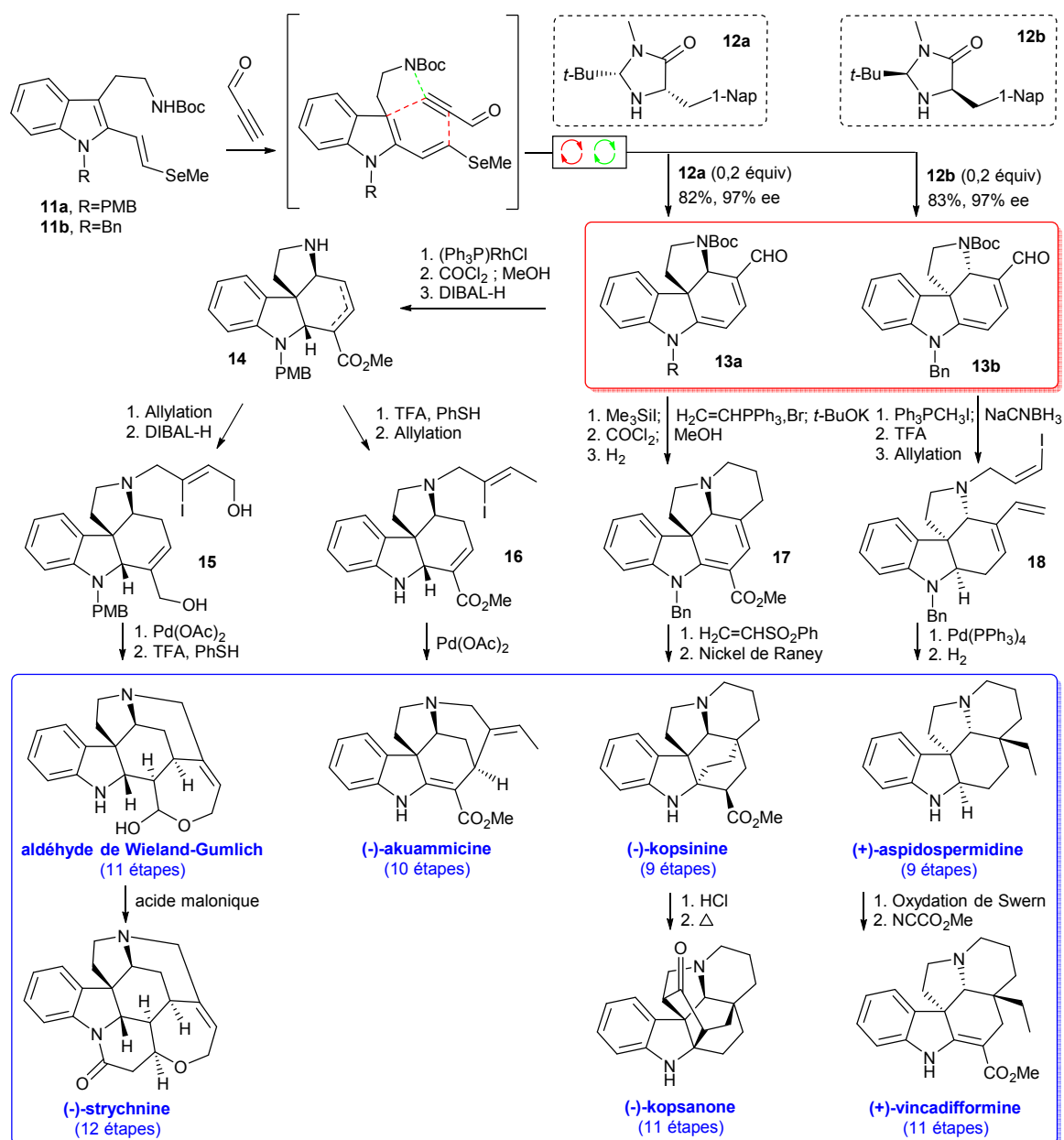


Schéma 2. Synthèse divergente vers des alcaloïdes naturels à partir d'un intermédiaire-clé **13** obtenu par organocatalyse énantiosélective.^[22] Boc = *tert*-butoxycarbonyle ; Bn = benzyle ; *t*-Bu = *tert*-butyle ; DIBAL-H = hydrure de diisobutylaluminium ; 1-Nap = 1-naphthyle ; PMB = *para*-méthoxybenzyle ; TFA = acide trifluoroacétique.

Baran *et al.* sont allés encore plus loin en reportant une admirable synthèse divergente vers cinq familles différentes de sesquiterpènes à partir d'un seul intermédiaire, l'époxy-germacrénol **20** (Schéma 3).^[32] De manière analogue à la biosynthèse des terpènes, la synthèse commence avec le farnésol converti en l'époxy-germacrénol **20** en quatre étapes, incluant une macrocyclisation catalysée au palladium. Cet intermédiaire-clé est ensuite converti en divers germacrènes. Parmi eux, le (-)-4-hydroxyallohedycaryol et la

(+)-acoragermacrone sont connus pour mener aux composés de type cadinane^[33] ainsi qu'à ceux de type élémmane et sélinane/eudesmane,^[34,35] respectivement. Le germacrane (+)-shiomool et son acétate peuvent mener quant à eux à différents guaïanes et à un bicyclic à 4 et 8 chaînons en variant l'acide employé pour initier la cyclisation. Ainsi, cinq familles différentes de sesquiterpènes naturels sont accessibles rapidement à partir d'un seul intermédiaire-clé, **20**, synthétisé en seulement quatre étapes à grande échelle.

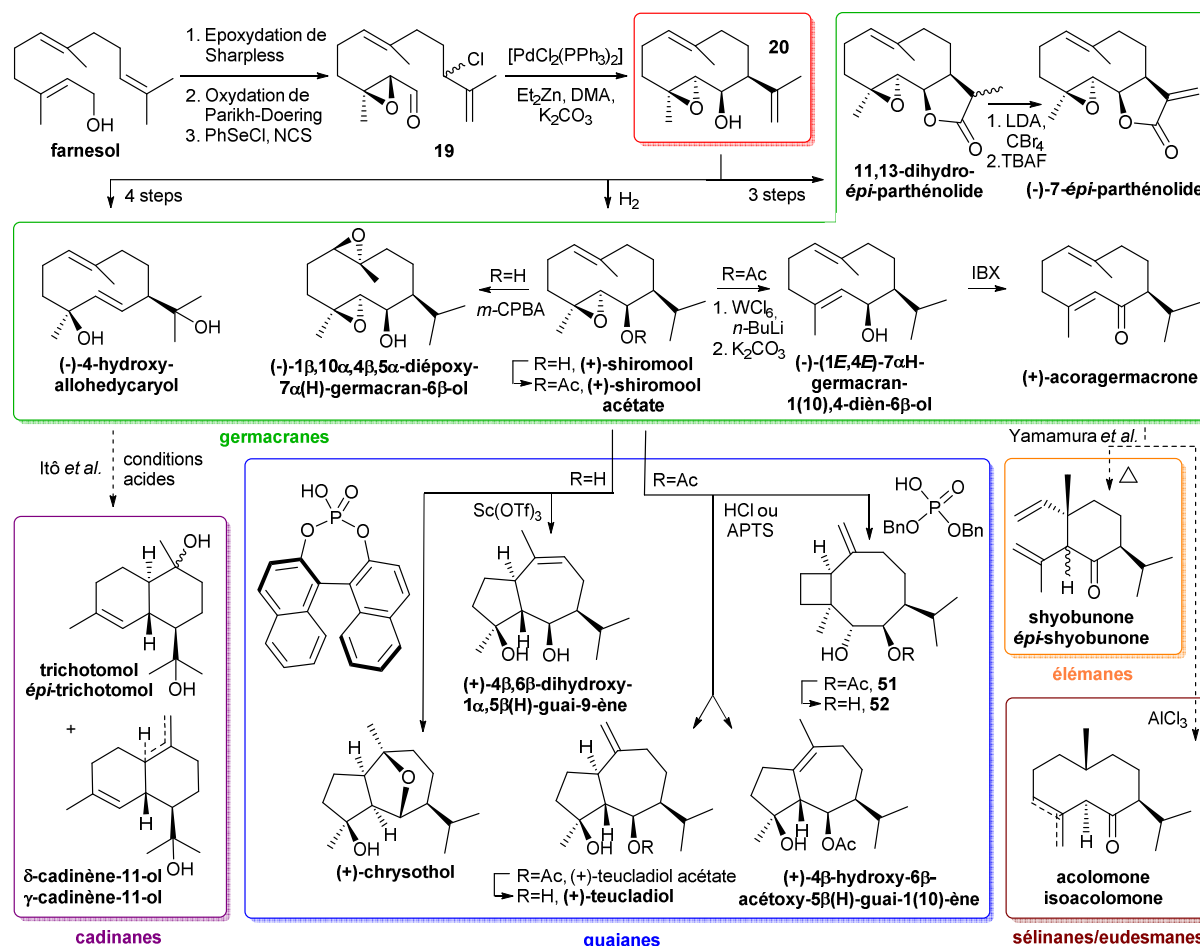


Schéma 3. Synthèse divergente vers cinq différentes familles de sesquiterpènes. APTS = acide *para*-toluènesulfonique ; *n*-Bu = *n*-butyle ; *m*-CPBA = acide *mé*ta-chloroperbenzoïque ; DMA = *N,N*-diméthylacétamide ; IBX = acide 2-iodoxybenzoïque ; LDA = diisopropylamidure de lithium ; NCS = *N*-chlorosuccinimide ; TBAF = fluorure de tétra-*n*-butylammonium.

La nature est ainsi une source d'inspiration intarissable et la synthèse divergente est également un outil de choix pour explorer l'espace chimique au-delà de ce qui est accessible par la biosynthèse.

III. Stratégies de synthèse divergente pour la diversité structurale

1. Différentes approches

Il existe deux stratégies principales pour accéder à des structures diverses : la stratégie se basant sur les réactifs (*reagent-based strategy*) et celle se basant sur les substrats (*substrate-based strategy*) (Schéma 4).^[4,36,37] Dans la première, un même substrat est soumis à différents réactifs pour conduire à différentes structures. Cette stratégie est souvent utilisée dans la nature comme dans la synthèse des terpènes mais également par les chimistes, comme développé plus haut dans les précédents exemples de synthèse totale de produits naturels. Deux sous-classes peuvent être discernées : celle où une chaîne est cyclisée en diverses structures (poly)cycliques et celle où le squelette est réarrangé de manière significative avec ou sans extension de celui-ci. Dans la seconde stratégie, des substrats différents sont soumis aux mêmes réactifs et mêmes conditions pour atteindre la diversité.^[38]

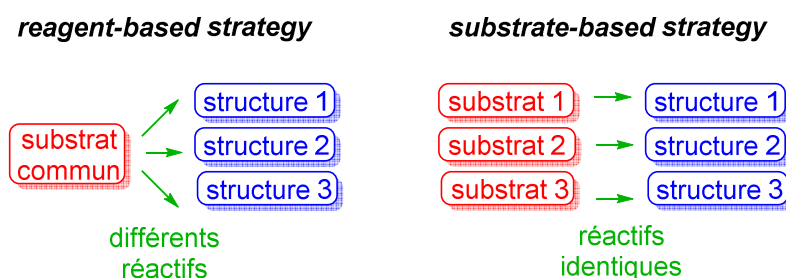


Schéma 4. Stratégies basées sur les réactifs ou sur les substrats.

2. Stratégies basées sur les réactifs

Une publication qui a marqué un tournant dans le développement de la synthèse divergente est celle de Schreiber *et al.* démontrant le potentiel d'un intermédiaire-clé **24** qui peut être converti en 15 nouvelles structures en utilisant la stratégie *build-couple-pair*, autrement dit construire-coupler-apparier (Schéma 5).^[39] Les composés **21**, **22** et **23** préalablement obtenus (*build*) sont couplés par une réaction de Petasis^[40,41] à trois composants suivie d'une propargylation de l'amine (*couple*). Ainsi, l'intermédiaire **24** est soumis à différents catalyseurs et réactifs pour mener à différentes structures (**25-31**), qui sont elle-mêmes de

nouveaux modifiées en une ou deux étapes (**32-39**) et ce, à travers des réactions de métathèse, de Pauson-Khand ou de Diels-Alder (*pair*). Cette approche ingénieuse rassemble différents groupes réactionnels dans l'intermédiaire **24** : une triple liaison terminale, une amine allylique et un cyclopropane qui sont prêts à réagir facilement et de façons différentes face à des catalyseurs au ruthénium, à l'or, au palladium ou à des conditions oxydantes.

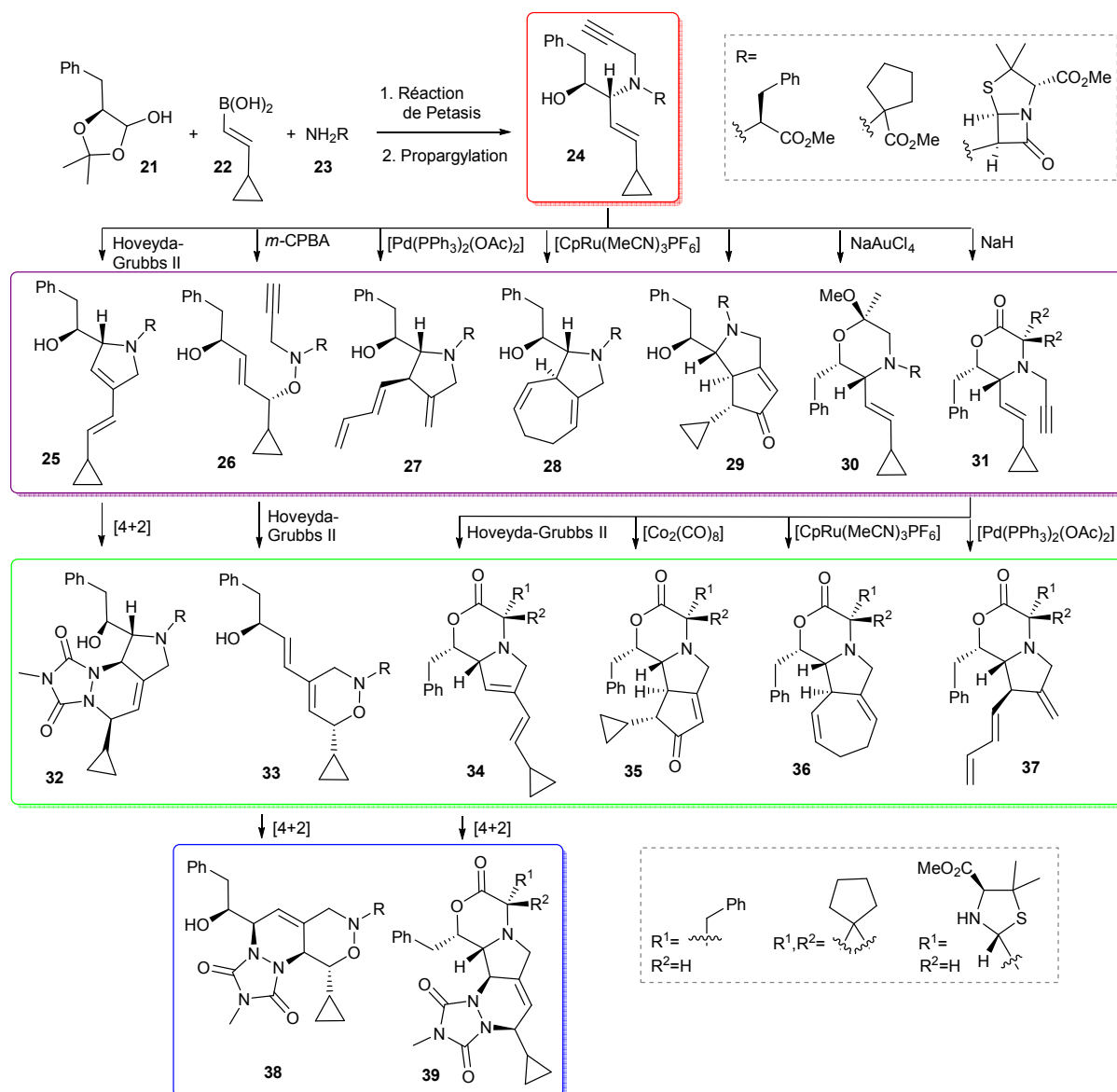


Schéma 5. Synthèse divergente de divers hétérocycles utilisant la stratégie *build-couple-pair*.^[39] *m*-CPBA = acide *mé*ta-chloroperbenzoïque ; Cp = cyclopentadiényle.

Marcaurrelle *et al.* ont reporté une synthèse divergente planifiée vers des macrocycles de diverses tailles,^[42] notamment de tailles moyennes qui sont parmi les plus compliqués à former mais qui peuvent présenter des propriétés thérapeutiques intéressantes^[43] (Schéma 6). Comme précédemment, ils utilisent la stratégie *couple-build-pair*.^[44,45] La première phase est la « construction » des quatre stéréoisomères **41** qui sont ensuite « couplés » à l'un ou l'autre des énantiomères de **42** pour former l'intermédiaire-clé **43**. Chacun des 8 diastéréoisomères est fonctionnalisé (**44-47**) pour subir l'étape d'« appariement », ou de cyclisation, menant à divers macrocycles de tailles différentes. Les cycles à 8 et 9 chaînons (**48-49**) sont obtenus par substitution nucléophile aromatique, les cycles à 12 et 13 chaînons par cycloaddition [3+2] de Huisgen (**50-51**) et enfin, les cycles à 14 chaînons (**52**) par métathèse cyclisante. Les 48 macrocycles ainsi obtenus sont fonctionnalisés plus avant pour mener à une bibliothèque de plus de 30 000 composés en utilisant la synthèse en phase solide. Cette bibliothèque a ensuite été testée contre l'histone déacétylase (HDAC).^[46,47] Les macrocycles obtenus par métathèse ont montré les meilleurs résultats et des analyses secondaires ont mené à la synthèse d'une deuxième bibliothèque d'analogues (**56**). Deux de ces analogues se sont révélés des inhibiteurs de la HDAC *in cellulo* : **56a** ($2,7 < IC_{50} < 6,6 \mu M$) et **56b** ($1,5 < IC_{50} < 4,4 \mu M$). Cette stratégie de synthèse bien pensée part d'un intermédiaire-clé **43** dont tous les diastéréoisomères ont été isolés pour être ensuite convenablement fonctionnalisés afin de réaliser les cyclisations voulues. La synthèse en phase solide a permis de grandement augmenter la taille de la bibliothèque et faciliter l'isolation de deux inhibiteurs de la HDAC.

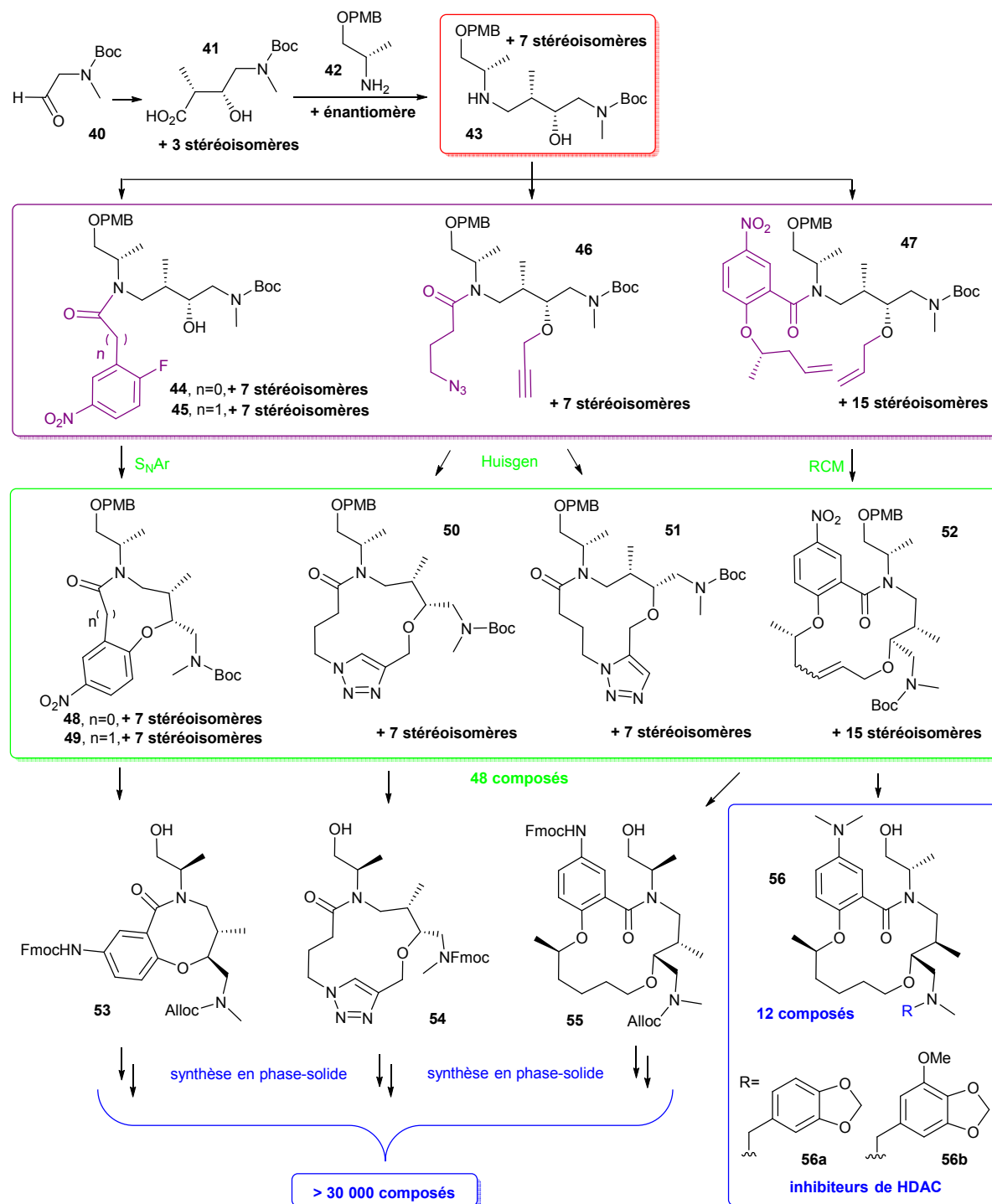


Schéma 6. Synthèse divergente de divers macrocycles utilisant la stratégie *build-couple-pair* menant à la découverte de nouveaux inhibiteurs de la HDAC.^[42] Alloc = allyloxycarbonyle ; Boc = *tert*-butoxycarbonyle ; Fmoc = 9-fluorénylméthoxycarbonyle ; HDAC = histone déacétylase ; PMB = *para*-méthoxybenzyle.

Porco, Snyder *et al.* ont eu l'ingénieuse idée de partir d'un produit naturel, le fumagillol, et de remodeler son squelette pour fournir une collection de nouvelles structures (Schéma 7).^[48] Le fumagillol possède deux groupements réactifs, des époxydes, qui peuvent être ouverts par une amine primaire et ce, sélectivement suivant le métal utilisé comme catalyseur. Deux structures sont alors isolées (**57** et **58**). Dans le cas où l'ouverture d'époxyde s'est effectuée par attaque d'un aminoacide, le composé **58** subit ensuite une lactonisation pour conduire à **59** et **60**. Dans le cas où une *ortho*-éthynylaniline a ouvert l'époxyde, le composé **58** subit une cyclisation intramoléculaire initiée par un sel de lanthane (**61**). Cette stratégie originale utilise un produit naturel fonctionnalisé de manière adéquate pour subir un remodelage facile et donner rapidement accès à de nouveaux squelettes.

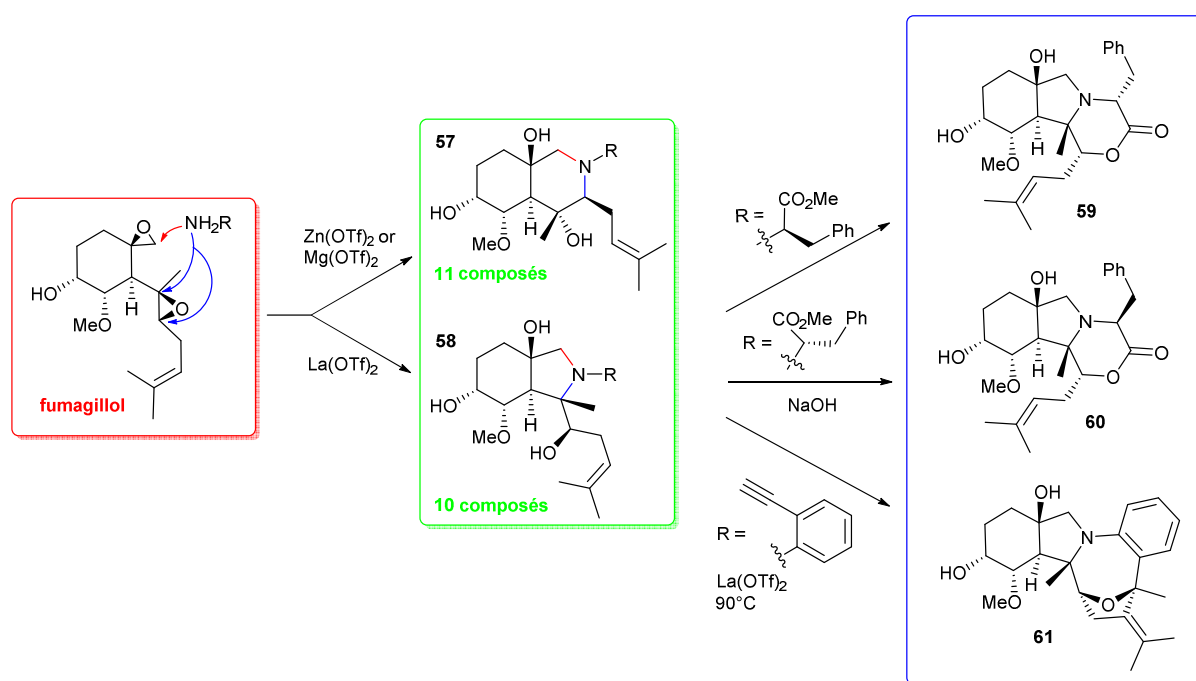


Schéma 7. Remodelage du produit naturel fumagillol.^[48] Tf = triflyle.

3. Stratégies basées sur les substrats

Oguri *et al.* ont publié une synthèse divergente de composés polycycliques^[49] dans le but de découvrir un nouveau médicament contre la trypanosomiase humaine africaine (ou maladie du sommeil), une maladie trop souvent négligée^[50,51] (Schéma 8). La structure polycyclique est inspirée de celle de l'artémisinine,^[52] un produit naturel qui montre une activité biologique contre le parasite. Ainsi, trois chaînes sont introduites sur la cyclohexénone **62** selon différentes configurations relatives (*trans-trans*, *cis-trans*, *cis-cis*) dans le but de produire

plusieurs substrats (**63-68**). Tous ces composés subissent ensuite une métathèse cyclisante pour former le noyau à trois cycles (**69-75**). Seulement les structures **69** et **71** montrent une activité anti-trypanosomiale ($IC_{50}=0,55$ et $1,1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectivement). Afin d'améliorer ce résultat, ces structures sont isomérisées pour isoler les *cis*-diènes correspondants (**76-80**) qui peuvent ensuite être engagés dans une cycloaddition [4+2] avec divers diénophiles pour mener aux composés **81-87**. Les peroxydes **81** et **82** montrent les activités anti-trypanosomiales les plus élevées avec $IC_{50}=0,38$ et $0,16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectivement. Ce remarquable résultat a été obtenu par le développement d'une stratégie divergente orientée vers un motif naturel connu pour ses propriétés biologiques, celui de l'artémisinine.

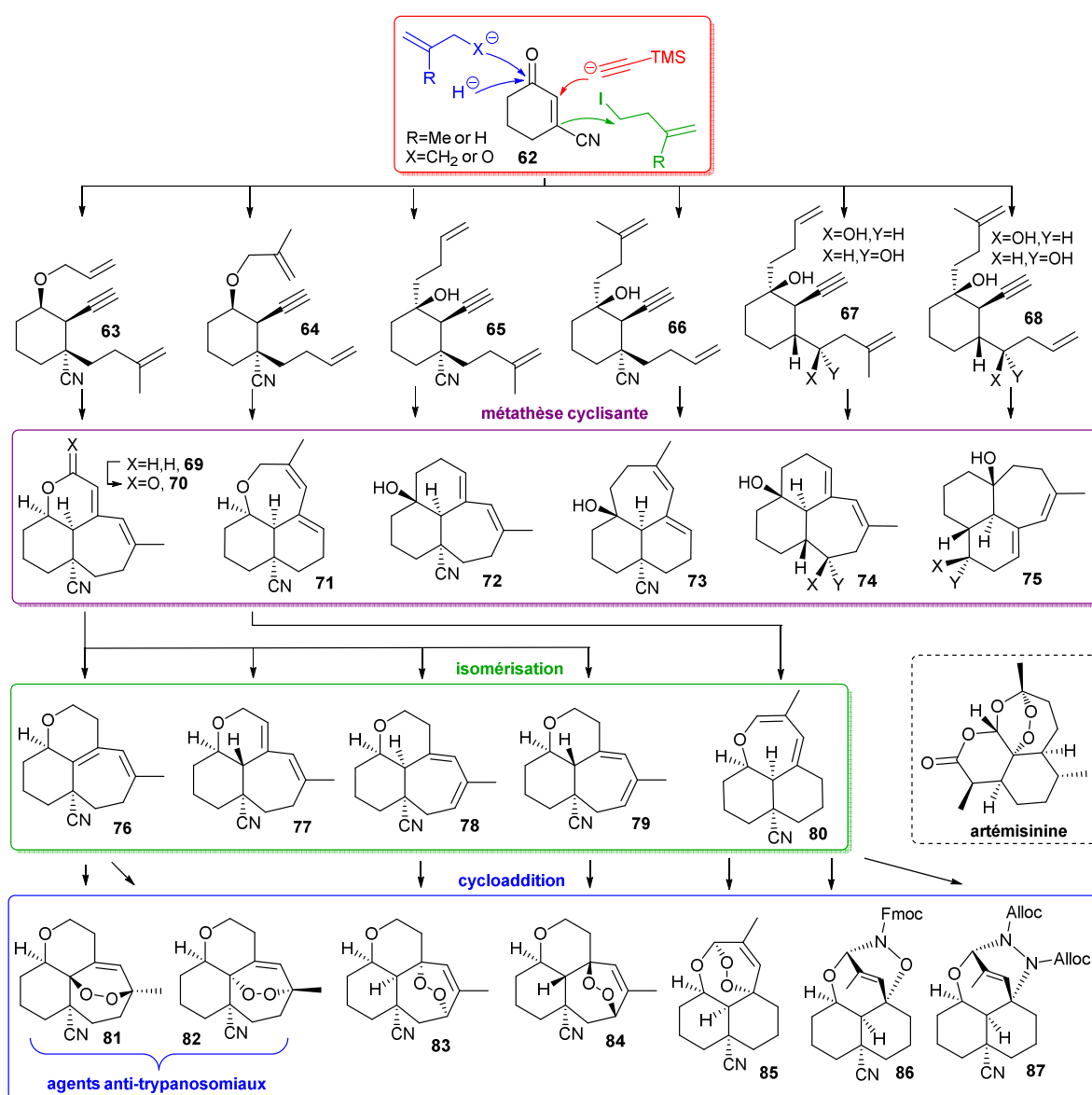


Schéma 8. Synthèse divergente vers diverses structures polycycliques menant à la découverte d'agents anti-trypanosomiaux.^[49] Alloc = allyloxy-carbonyl ; Fmoc = 9-fluorénylméthoxycarbonyl ; TMS = triméthylsilyl.

Nelson *et al.* ont reporté une impressionnante synthèse divergente de plus de 80 structures différentes basée sur une remarquable combinaison de métathèses cyclisantes (Schéma 9).^[53] La stratégie comporte cinq étapes : propagation, déacétylation, couplage, métathèse et clivage. Tout d'abord, les éléments de propagation **89** sont attachés à un agent de liaison marqué au fluor^[54] **88** puis déacétylés pour conduire à **90**. Les éléments **91** sont ensuite couplés à **90** pour mener à diverses chaînes **92** porteuses de plusieurs liaisons multiples. Ces substrats cyclisent dans les conditions de métathèse pour délivrer plus de 80 structures différentes (**93**) avec élimination de l'agent de liaison marqué au fluor et clivage des éthers silylés. En outre, la mise en place de cette stratégie est grandement facilitée par l'utilisation d'un dérivé fluoré^[55] qui offre une purification très simple des intermédiaires et qui est astucieusement éliminé lors de la métathèse cyclisante.

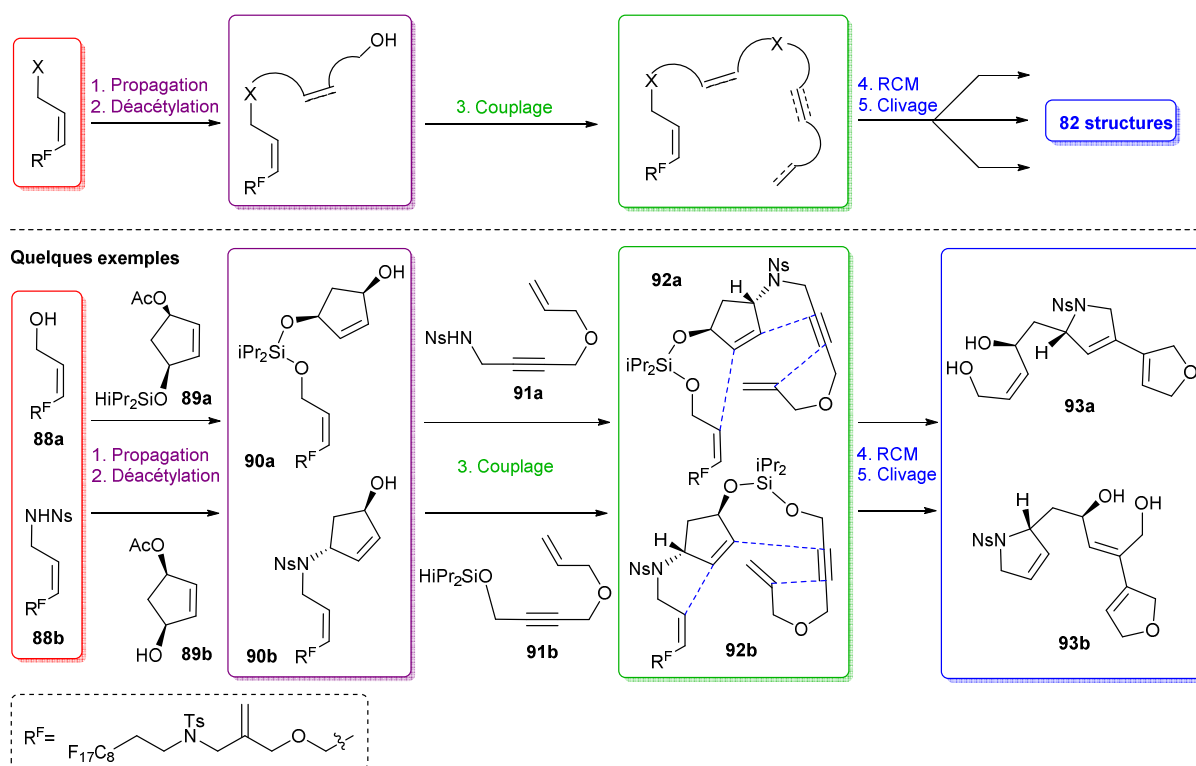


Schéma 9. Synthèse de 82 structures différentes à travers une cascade de métathèses cyclisantes.^[53] iPr = isopropyle ; Ns = nosyle ; Ts = tosylo.

IV. Conclusion et objectifs

Les quelques exemples décrits plus haut démontrent l'évolution dans la synthèse totale de produits naturels qui est aujourd'hui plus que jamais corrélée au développement de la synthèse divergente (DOS). Les efforts se concentrent actuellement sur l'élaboration de nouvelles méthodologies rapides et efficaces pour accéder à des collections de composés aux structures et fonctionnalisations diverses et variées. Les produits naturels constituent alors des sources d'inspiration extrêmement efficaces qui continuent encore et toujours d'animer les efforts de la communauté scientifique.

Mon travail de thèse s'est alors concentré sur une famille particulière de produits naturels, les lactones sesquiterpéniques. L'objectif principal a été le développement de séquences réactionnelles divergentes, concises et performantes pour mener à divers membres de cette famille et à leurs analogues. Mon premier projet, réalisé en collaboration avec Dr. Gaëlle Valot, Dr. José Garcia et Dr. Vincent Duplan, porte sur la réactivité multiple d'un substrat linéaire face à divers catalyseurs afin d'obtenir différentes structures polycycliques rencontrées parmi les sesquiterpènes (*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5391-5394). Cette stratégie a été étendue à la production d'une bibliothèque d'analogues synthétisés à partir de sesquiterpènes naturels auxquels ont notamment été ajoutés des accepteurs de Michael (*Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 370-375). Le projet suivant, que j'ai porté seule, s'intéresse au développement de nouvelles méthodologies pour accéder aux γ -butyrolactones, une fonctionnalité prépondérante dans les lactones sesquiterpéniques, ainsi qu'aux noyaux hydroazulène contenus dans les guaianolides et pseudoguaianolides. Enfin, j'ai également mis au point une synthèse divergente courte et efficace vers des analogues de la déoxyéléphantopine, un sesquiterpène anti-cancéreux des plus prometteurs, afin de moduler son activité et étudier son mode d'action encore non déterminé. En parallèle de ces travaux sur les sesquiterpènes, j'ai eu l'opportunité d'explorer, en collaboration avec Dr. Alexandre Novoa, une autre chimie visant à réaliser la glycosylation de cystéines avec des sucres non protégés (*Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 7608-7310).

Chapitre 1 – Synthèse divergente inspirée par la biosynthèse des lactones sesquiterpéniques

*Ce travail a été réalisé en collaboration avec Dr. Gaëlle Valot, Dr. José Garcia et
Dr. Vincent Duplan.*

I. Synthèse divergente d'inhibiteurs covalents

1. Les lactones sesquiterpéniques, une famille de puissants inhibiteurs covalents

Les lactones sesquiterpéniques forment une famille de composés naturels constitués de squelettes (poly)cycliques à 15 atomes de carbone comportant une ou plusieurs γ -butyrolactones (Figure 2). Ces composés se retrouvent dans diverses plantes et herbes médicinales, dont certaines sont utilisées depuis des centaines d'années pour leurs propriétés thérapeutiques.^[56] Les lactones sesquiterpéniques présentent en effet une large gamme d'activités biologiques. Par exemple, la thapsigargine inhibe l'adénosine-triphosphatase Ca^{2+} du réticulum sarco/endoplasmique,^[57] l'hélénaline inhibe le facteur de transcription NF- κB ,^[58] la santonine a longtemps été utilisée comme vermifuge^[59] et de récentes études ont montré que la déoxyéléphantopine inhibe la croissance de la tumeur primaire et des métastases aux poumons dans le cas du cancer du sein.^[60]

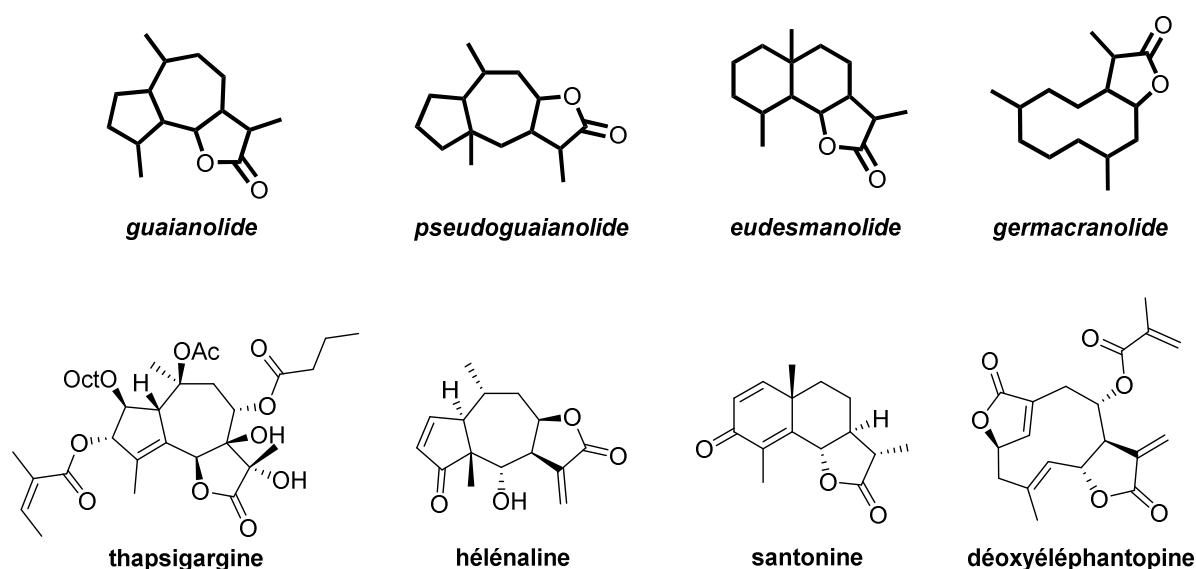


Figure 2. Exemples de lactones sesquiterpéniques et leur sous-famille. Oct = octanoyle.

Une importante caractéristique partagée par tous ces composés est la présence d'esters α,β -insaturés. Ces accepteurs de Michael peuvent ainsi réagir avec un nucléophile convenablement positionné sur une protéine cible, formant une liaison covalente et désactivant la cible de manière permanente. En outre, ces ligands covalents se révèlent très

utiles en biochimie pour le marquage de protéines. Une bibliothèque basée sur les lactones sesquiterpéniques incluant des analogues non naturels devrait offrir une collection intéressante de composés pour permettre d'identifier des inhibiteurs covalents ainsi que d'étudier leur relation structure-activité.

Dans la suite de notre étude, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'inhibition covalente du facteur de transcription NF- κ B, impliqué dans la réponse inflammatoire (Schéma 10).^[58] Il s'agit d'une protéine constituée de deux sous-unités, p65 et p50, résidant dans le cytoplasme sous une forme inactive, complexée à la protéine I κ B. L'activation du facteur de transcription se traduit par une phosphorylation de la protéine I κ B par une I κ B kinase (IKK), suivie d'une ubiquitination qui mène à la dégradation de cette protéine par le protéasome. Ainsi libérée, la protéine NF- κ B est transportée vers le noyau pour activer la transcription de gènes codant pour des protéines nécessaires à la réponse inflammatoire, comme l'oxyde nitrique synthase iNOS, la cyclooxygénase-II, des cytokines, ou des immunorécepteurs. La protéine NF- κ B active également la transcription de gènes anti-apoptotiques et joue donc un rôle dans la survie des cellules.

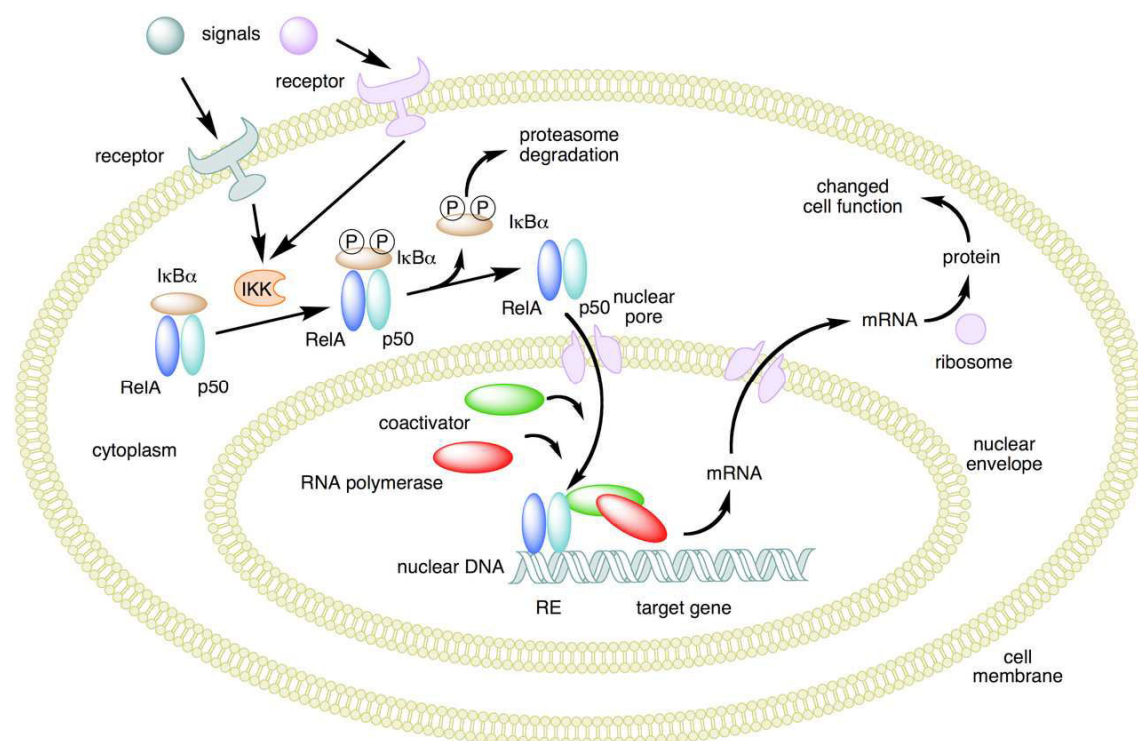


Schéma 10. Mécanisme d'action du facteur de transcription NF- κ B.^[61]

Un exemple d'inhibiteur covalent naturel de NF- κ B est l'hélénaline. Merfort *et al.* ont étudié son mode d'action et montré, entre autres, qu'en remplaçant la cystéine 38 de la sous-unité p65 de NF- κ B par une sérine, l'hélénaline perdait totalement son activité inhibitrice.^[62,63] Ce résultat conforte l'hypothèse que la cystéine 38 vient s'additionner sur l'ester α,β -insaturé de l'hélénaline, créant une liaison covalente. L'hélénaline ainsi fixée à la protéine empêche toute interaction avec l'ADN. Cette interaction devenant impossible, la transcription de gènes induite par la protéine NF- κ B est inhibée.

Une réponse inflammatoire excessive donnant lieu à de nombreuses maladies comme l'allergie, l'asthme ou le rhumatisme, des inhibiteurs efficaces du facteur de transcription NF- κ B seraient des plus prometteurs pour soigner ces maladies. Encore plus intéressant, de récentes études ont montré que NF- κ B serait une cible de choix pour traiter le cancer, notamment dans le cas du myélome multiple des os.^[64] En effet, il a été prouvé qu'un dérèglement de la protéine et de sa voie d'activation serait impliqué dans la progression et le développement du cancer. De plus, son contrôle sur la survie des cellules serait utilisé par les cellules malignes pour développer une résistance aux chimio- et radiothérapies. Ainsi, contrôler l'activité du facteur de transcription NF- κ B pourrait être une nouvelle voie d'approche pour lutter contre la progression du cancer et les lactones sesquiterpéniques, comme l'hélénaline, serait une source d'inspiration pour la synthèse divergente d'analogues et la découverte de nouveaux inhibiteurs covalents.

2. Biosynthèse des lactones sesquiterpéniques

L'objectif étant de développer une synthèse divergente vers les lactones sesquiterpéniques, il est intéressant d'étudier tout d'abord leur biosynthèse. Celle-ci est en effet capable de produire une large gamme de composés naturels possédant des structures très variées à partir d'un seul élément-clé, le farnésyl pyrophosphate (Schéma 11).^[65-67] Cette synthèse peut être divisée en deux phases principales. Dans une première phase, le farnésyl pyrophosphate est cyclisé en germacrène par une germacrène synthase. Puis, ce squelette subit des oxydations successives pour installer la lactone et former un premier groupe, les germacranolides. Le squelette ainsi obtenu subit une succession de réarrangements cationiques pour donner naissance à divers autres structures (poly)cycliques, comme les élémanolides, eudesmanolides, cadinanolides ou guaianolides qui peuvent se réarranger en pseudoguaianolides. Puis, dans une deuxième phase, les squelettes obtenus sont oxydés et

fonctionnalisés pour mener aux lactones sesquiterpéniques naturelles, comme l'hélénaline ou la déoxyéléphantopine (Figure 2).

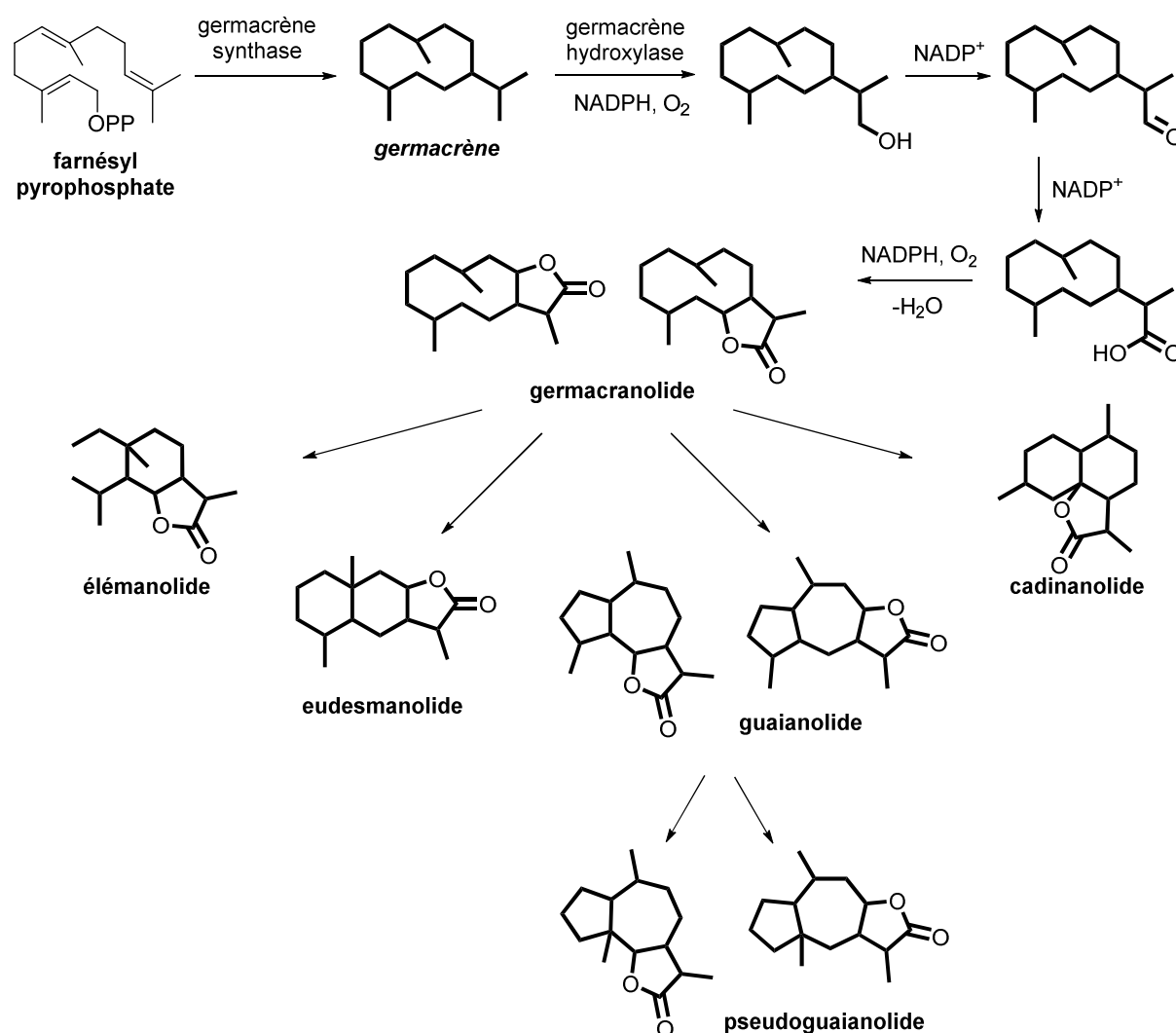


Schéma 11. Biosynthèse des lactones sesquiterpéniques (seule la structure de base est représentée). NADP = nicotinamide adénine dinucléotide phosphate ; OPP = pyrophosphate.

3. Stratégie de synthèse

Dans le but de développer des séquences réactionnelles divergentes, rapides et efficaces pour mener à diverses lactones sesquiterpéniques naturelles et leurs analogues, nous nous sommes inspirés de la biosynthèse de ces composés qui est capable de produire une grande variété de composés naturels à partir d'un seul élément-clé, le farnésyl pyrophosphate (Schéma 11). Cependant, les étapes de cyclisation impliquent des réarrangements cationiques complexes^[68] difficiles à reproduire en laboratoire.^[69,70] C'est pourquoi, nous avons décidé de reproduire le

principe de biosynthèse en deux phases des lactones sesquiterpéniques mais en nous affranchissant de ces réactions complexes (Schéma 12).^[71]

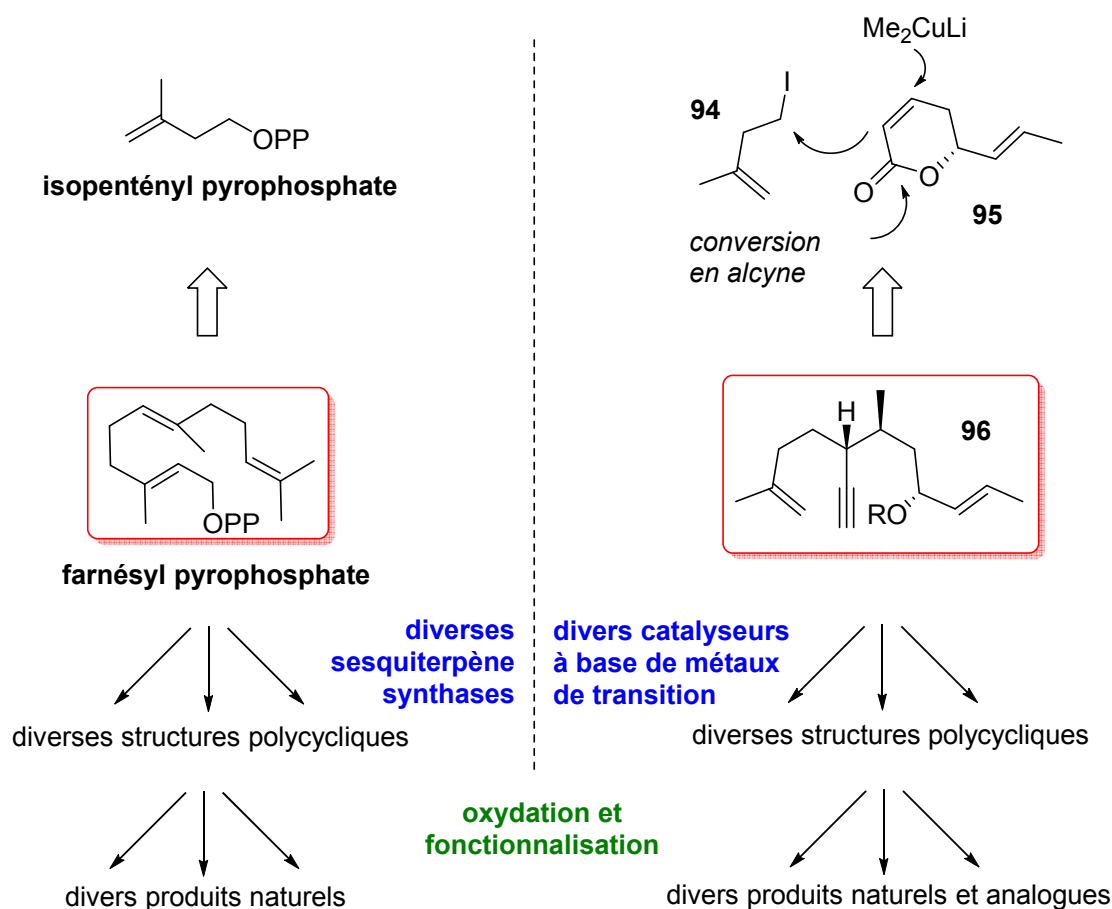


Schéma 12. Synthèse divergente de structures polycycliques inspirée de la biosynthèse des lactones sesquiterpéniques. OPP = pyrophosphate.

Ainsi, une bibliothèque de produits naturels et d'analogues pourraient être obtenue à partir d'une phase de fonctionnalisation de structures diverses, elles-mêmes obtenues lors d'une première phase de cyclisation où une chaîne linéaire **96**, porteuse de plusieurs liaisons multiples, serait soumise à différents catalyseurs à base de métaux de transition. Le composé acyclique **96** peut être obtenu à partir de l'addition conjuguée de Me₂CuLi sur la lactone **95** et capture de l'énolate par l'iodure **94**, suivie d'une conversion du carbonyle en triple liaison.

De manière analogue à la biosynthèse, cette stratégie de synthèse a été réalisée avec succès en deux phases : synthèse du noyau (poly)cyclique et fonctionnalisation de ce dernier.

II. Première phase – Synthèse du squelette (poly)cyclique

1. Synthèse du substrat de cyclisation

La synthèse de l'intermédiaire-clé **96** passe tout d'abord par la formation de la lactone **95** (Schéma 13).^[71,72] Deux voies démarrant avec le crotonaldéhyde **97** sont possibles.

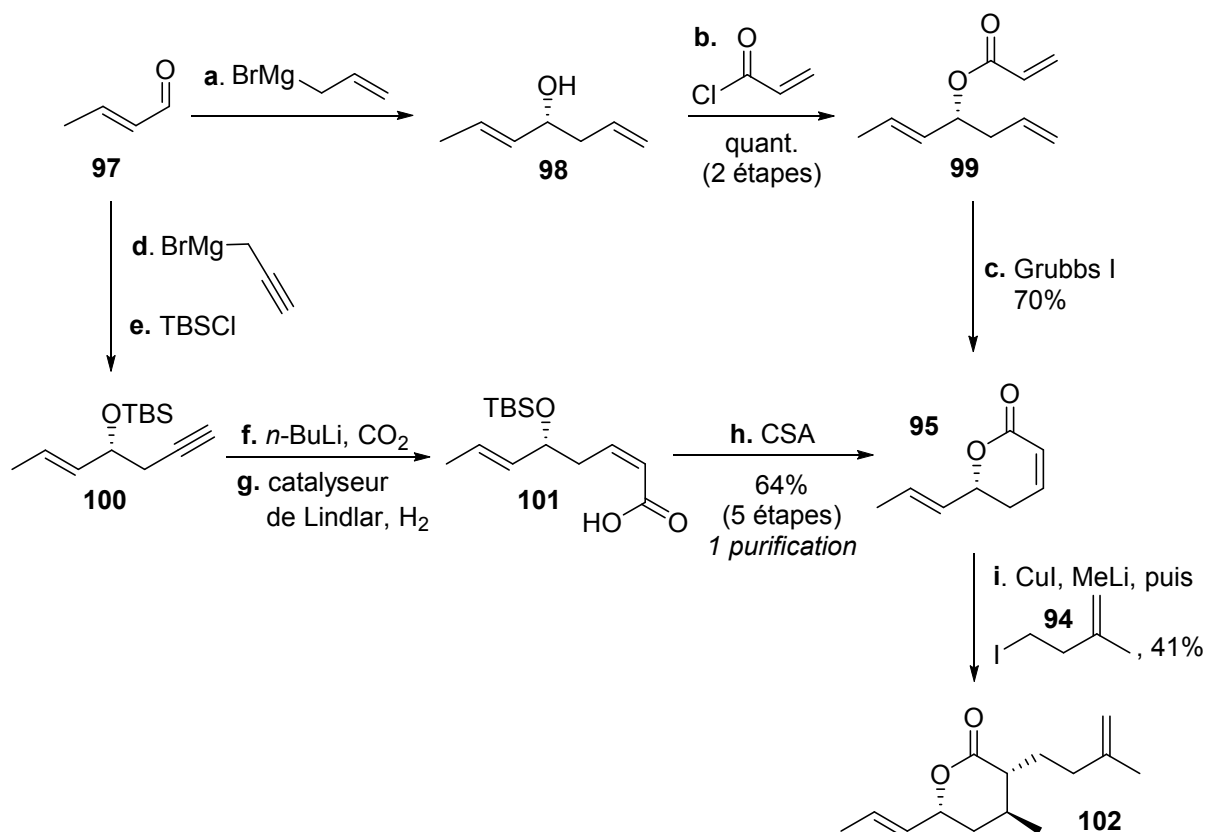


Schéma 13. Synthèse de la lactone **102**. a. Bromure d'allylmagnésium, Et₂O, t.a., 12 h ; b. Chlorure d'acryloyle, Et₃N, Et₂O, t.a., 12 h, quant. (2 étapes) ; c. Grubbs I, CH₂Cl₂, reflux, 12 h, 70% ; d. Bromure de propargyle, Mg, HgCl₂, I₂, Et₂O, reflux vers t.a., 2 h, puis crotonaldéhyde **97**, -78 °C vers t.a., 12 h ; e. TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, t.a., 12 h ; f. *n*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 45 min, puis carboglace, -78 °C vers t.a., 1 h ; g. Catalyseur de Lindlar, quinoléine, H₂, EtOAc, t.a., 8 h ; h. CSA, CH₂Cl₂/MeOH (4/1), t.a., 12 h, 64% (5 étapes) ; i. CuI, MeLi, Et₂O, 0 °C, 1 h, puis 1-iodo-3-méthylbut-3-ène, THF/HMPT, t.a., 2 h, 41%. *n*-Bu = *n*-butyle ; CSA = acide camphorsulfonique ; HMPT = hexaméthylphosphotriamide ; TBDPS = *tert*-butyldiphénylsilyle ; TBS = *tert*-butyldiméthylsilyle.

La lactone **95** peut être synthétisée en trois étapes par attaque nucléophile du bromure d'allylmagnésium sur le crotonaldéhyde **97** commercial, suivie d'une acylation et d'une métathèse cyclisante.^[73] Cette séquence rapide n'est malheureusement pas adaptée à la

synthèse à large échelle du fait du coût élevé du catalyseur de Grubbs I et de la volatilité des produits. Une deuxième synthèse plus robuste et plus économique a alors été mise en place. Elle commence par une attaque nucléophile du bromure de propargylmagnésium sur le crotonaldéhyde **97** commercial, suivie d'une protection de l'alcool résultant par le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle. L'alcyne **100** est ensuite déprotoné pour réagir avec le dioxyde de carbone^[74,75] avant d'être réduit en alcène de stéréochimie *Z* par le catalyseur de Lindlar en présence de dihydrogène.^[74] Des conditions acides permettent ensuite de déprotéger l'alcool **101** et de former la lactone **95** en une seule et même étape.^[76] Cette séquence est comparable en termes de rendement global à la précédente tout en comprenant 5 étapes dont une seule purification, à la fin, pour isoler la lactone **95**.

La lactone **95** subit ensuite une addition conjuguée du diméthylcuprate de lithium et l'énolate résultant **95'** est capturé par l'iodure **94** pour former stéréosélectivement le composé **102** (Schéma 14).^[77,78] Le contrôle de la stéréosélectivité commence par l'attaque du méthyle qui s'effectue à l'opposé du groupement propényle jouant le rôle d'ancre conformationnelle pour obtenir un état de transition de type chaise, le plus bas en énergie.^[79] Puis l'iodure est additionné à l'opposé du méthyle pour minimiser la gêne stérique.

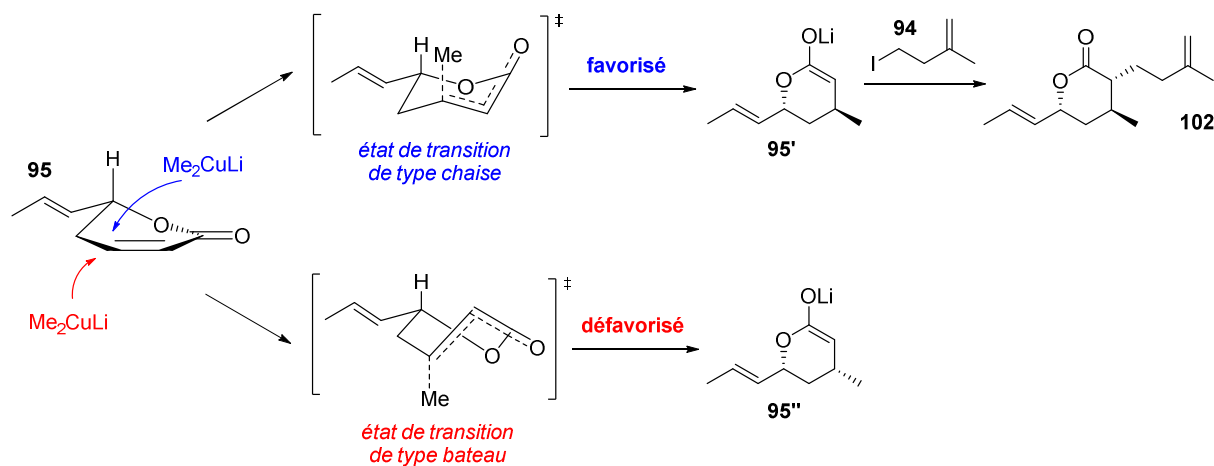


Schéma 14. Stéréosélectivité de l'addition conjuguée du diméthylcuprate de lithium sur la lactone **95**.

La lactone **102** est ensuite convertie en l'intermédiaire-clé **96** (Schéma 15). Une première voie de synthèse débute par une réduction complète de la lactone **102**, suivie d'une protection sélective de l'alcool primaire en un éther silylé afin de pouvoir protéger l'alcool secondaire avec un groupement orthogonal, le groupement benzoyle. Le diol ainsi protégé **103** est déprotégé sélectivement pour mener à l'alcool primaire qui est ensuite oxydé en aldéhyde par le périodinate de Dess-Martin. Une réaction de Corey-Fuchs permet de transformer

l'aldéhyde en triple liaison fournissant ainsi le composé **96a'**. Ce dernier peut être protégé pour conduire à l'intermédiaire silylé **96a** qui est alors obtenu en 8 étapes depuis la lactone **102**.

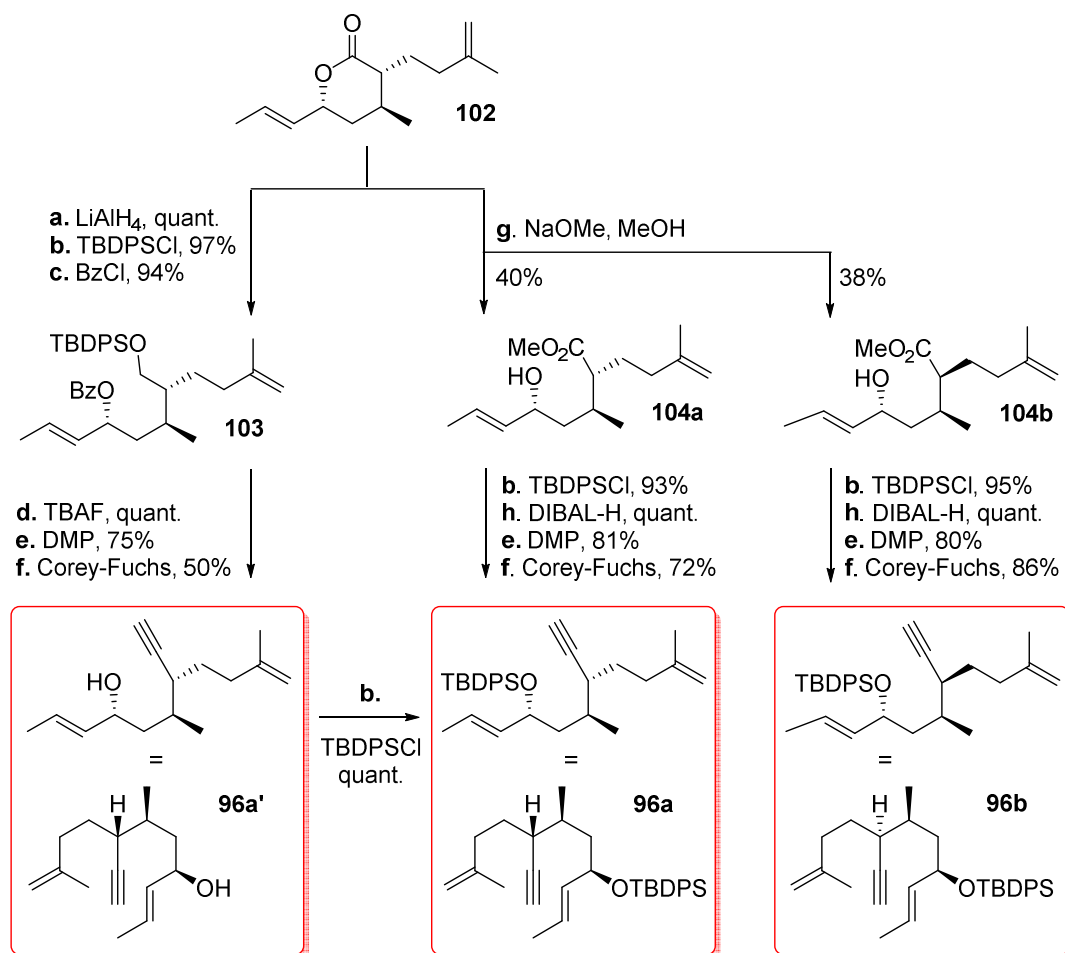
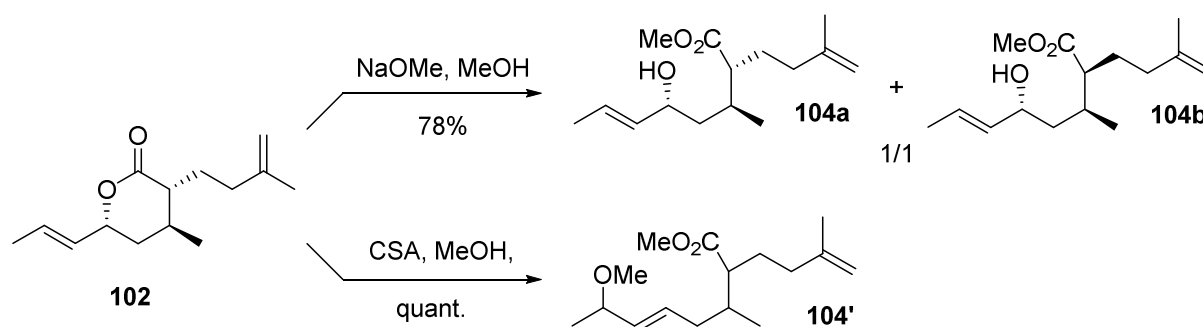


Schéma 15. Synthèse du substrat de cyclisation **96**. a. LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, quant. ; b. TBDPSCI, imidazole, CH_2Cl_2 , t.a., 12 h, **102-II** 97%, **96a** quant, **104a-I** 93%, **104b-I** 95% ; c. BzCl, pyridine, CH_2Cl_2 , t.a., 3 h, 94% ; d. TBAF, THF, t.a., 12 h, quant. ; e. DMP, CH_2Cl_2 , t.a., 4-5 h, **103-II** 75%, **104a-III** 81%, **104b-III** 80% ; f. PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min ; $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, **96a'** 50%, **96a** 72%, **96b** 86% (2 étapes) ; g. NaOMe, MeOH, t.a., 12 h, **104a** 40%, **104b**, 38% ; h. DIBAL-H, toluène, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, **104a-II** quant, **104b-II** quant. Bz = benzoyle ; DIBAL-H = hydrure de diisobutylaluminium ; DMP = périodinane de Dess-Martin ; TBAF = fluorure de tétra-*n*-butylammonium ; TBDPS = *tert*-butyldiphénylesilyle.

Une deuxième voie de synthèse plus courte (6 étapes) a été envisagée et commence par une ouverture de la lactone **102** en milieu basique^[80] avec épimérisation en α du carbonyle, conduisant ainsi à la formation de deux épimères **104a** et **104b** en proportions égales. Les deux composés étant séparables pas chromatographie sur colonne et pouvant mener tous deux à des produits naturels, cette épimérisation s'est révélée un atout pour accentuer la divergence

de la synthèse. La suite de la synthèse a alors été conduite sur les deux épimères séparément. Le composé **104** obtenu a été protégé en éther silylé, puis le groupement ester réduit en alcool pour être oxydé en aldéhyde. Finalement, une réaction de Corey-Fuchs a permis de convertir l'aldéhyde en l'alcyne **96**.

Cependant, dans le cas où un épimère serait à privilégier, des études ont été menées sur l'ouverture de la lactone **102** afin de savoir s'il était possible d'éviter cette épimérisation (Tableau 1). En présence d'acide camphorsulfonique,^[81] l'ouverture de la lactone est complète mais mène à l'addition de méthanol pour conduire au sous-produit **104'** (entrée 1). L'analyse par chromatographie sur couche mince indique que l'ouverture de la lactone a lieu avant l'addition du méthanol. La réaction a alors été conduite à 0 °C. Le produit désiré apparaît alors mais est rapidement suivi par la formation de l'épimère et du sous-produit (entrée 2). Le *para*-toluènesulfonate de pyridinium^[82] conduit directement à une épimérisation (entrée 3). Enfin, en l'absence de catalyseur, l'ouverture de la lactone se produit lentement à température ambiante sans épimérisation (entrée 4). Une augmentation de la température conduit à la formation de l'épimère en ratio 3/1 (entrée 5).



Entrée	Conditions	Conversion	Produits
1	CSA, MeOH, t.a., 12 h	quant.	104'
2	CSA, MeOH, 0 °C, 3 h	44%	6/3/1 104a/104b/104'
3	PPTS, MeOH, t.a., 4 h	6%	1/1 104a/104b
4	MeOH, t.a., 72 h	10%	104a
5	MeOH, 50 °C, 48 h	50%	3/1 104a/104b

Tableau 1. Etude de l'ouverture de la lactone **102**. CSA = acide camphorsulfonique ; PPTS = *para*-toluènesulfonate de pyridinium.

Aucune condition n'a été trouvée pour obtenir le produit **104a** sans épimérisation et avec un bon rendement. La procédure initiale a donc été conservée.

2. Cyclisation vers diverses structures (poly)cycliques

L'intermédiaire acyclique (protégé **96a** ou non protégé **96a'**) ainsi obtenu a été soumis à plusieurs catalyseurs à base de métaux de transition afin d'obtenir une variété de structures, connues ou inédites (Schéma 16).^[71]

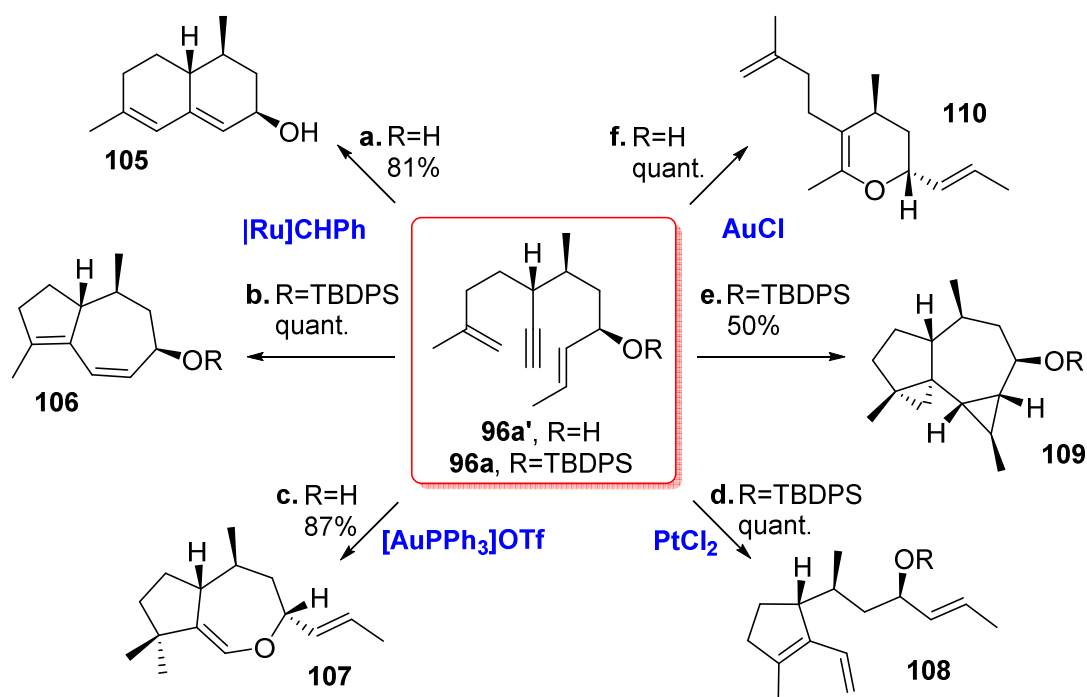


Schéma 16. Synthèse divergente vers diverses structures polycycliques. a. Grubbs II, toluène, reflux, 12 h, 81% ; b. Grubbs II, toluène, reflux, 12 h, quant. ; c. $[AuPPh_3]OTf$, CH_2Cl_2 , t.a., 20 min, 87% ; d. $PtCl_2$, toluène, 50 °C, 2 h, quant. ; e. $AuCl$, CH_2Cl_2 , t.a., 20 min, 50% ; f. $AuCl$, CH_2Cl_2 , t.a., 20 min, quant. Tf = triflyle ; TBDPS = *tert*-butyldiphénylsilyle.

Il est intéressant d'observer l'importance du groupement protecteur dont la présence peut mener à une structure complètement différente du cas où il est absent. Ainsi, l'intermédiaire **96a** soumis au catalyseur de Grubbs II donne lieu à un bicyclic [5.3.0] **106** avec le catalyseur se liant d'abord à l'alcyne puis cyclisant sur la double liaison 1,1-disubstituée, la moins encombrée. Inversement, en l'absence de groupement protecteur, le catalyseur se lie à l'hydroxyle et cyclise tout d'abord sur la liaison 1,2-disubstituée donnant lieu à un bicyclic [4.4.0] **105** (Schéma 17).^[83]

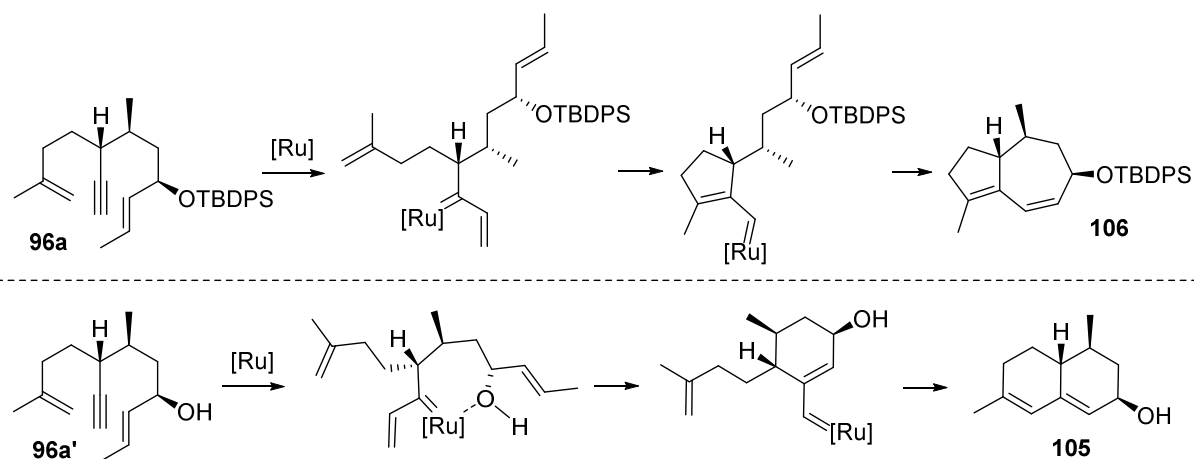


Schéma 17. Schémas réactionnels proposés pour la formation des bicycles **105** et **106** par action du catalyseur de Grubbs II.

Le chlorure d'or (I) est également très sensible à la présence de groupement protecteur (Schéma 18). Avec groupement protecteur, l'or initie une cyclisation 5-exo-dig conduisant à une première cyclopropanation^[84] puis une cyclisation 7-exo-trig forme le deuxième cycle et l'or s'élimine en formant un deuxième cyclopropane. La stéréochimie du composé **109** ainsi obtenu a été vérifiée par NOESY. En revanche, en l'absence de groupement protecteur, l'hydroxyle vient s'ajouter sur la triple liaison menant au cycle à 6 chaînons par une cyclisation 6-exo-dig. Puis une protodémétallation suivie d'une isomérisation conduit au produit **110**.

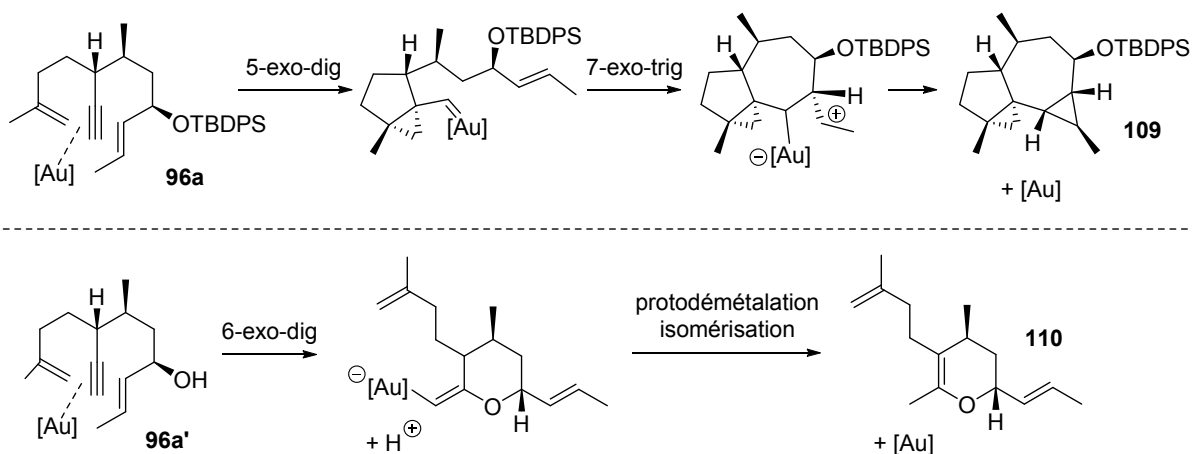
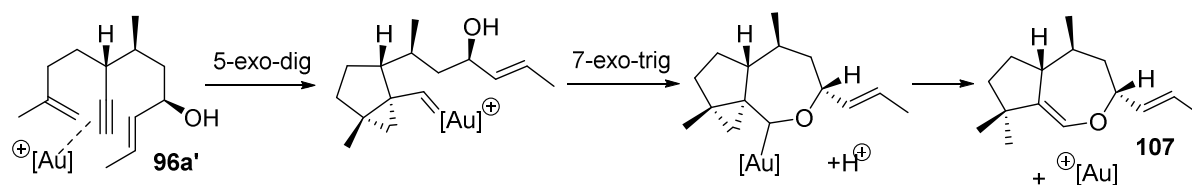
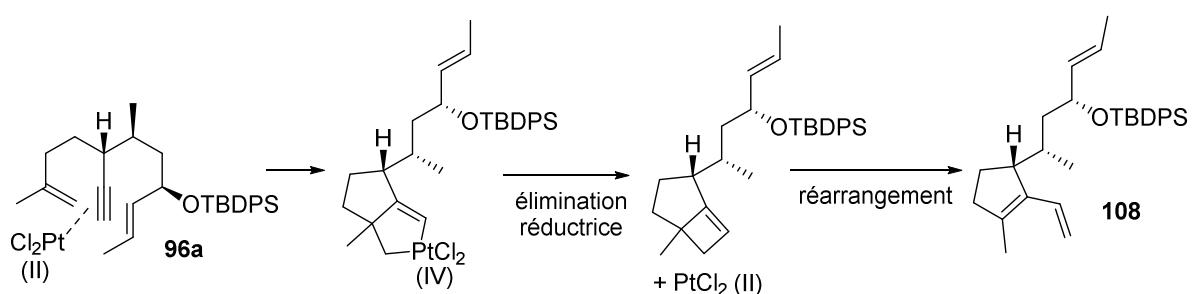


Schéma 18. Schémas réactionnels proposés pour la formation de **109** et **110** par action de AuCl.

La cyclisation avec $[\text{AuPPh}_3]\text{OTf}$ commence également par une cyclopropanation^[84] puis l'hydroxyle vient cycliser en α de l'or par une cyclisation 7-exo-trig et l'or s'élimine en ouvrant le cyclopropane et fournissant le composé **107** (Schéma 19).

Schéma 19. Schéma réactionnel proposé pour la formation de **107** par action de $[\text{AuPPh}_3]\text{OTf}$.

Enfin, la cyclisation par PtCl_2 commence par la formation d'un platinacyclopentène suivie d'une élimination réductrice et finalement accompagnée d'une ouverture du cyclobutène vers le produit **108** (Schéma 20).^[85]

Schéma 20. Schéma réactionnel proposé pour la formation de **108** par action de PtCl_2 .

Des catalyseurs à base de palladium (0) et (II) se sont révélés inactifs tandis que les catalyseurs $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3]\text{OTf}$ et $[\text{CpRu}(\text{cod})]\text{Cl}$ ont donné des mélanges complexes. L'argent (I) présente une réactivité similaire à l'or (I) mais fournit les produits avec des rendements plus faibles. L'intermédiaire-clé **96** a ainsi pu être cyclisé en six différentes structures, dont quatre sont très communes au sein des produits naturels (**105**, **106**, **108**, **110**) et deux inédites (**107**, **109**).

III. Deuxième phase – Fonctionnalisation du squelette

1. Vers une collection de produits naturels

Pour valider notre stratégie, nous avons poursuivi l'analogie avec la biosynthèse des lactones sesquiterpéniques (Schéma 12) et avons entrepris de fonctionnaliser une des structures précédemment obtenues, le noyau hydroazulène **106** qui se retrouve dans les guaianolides et pseudoguaianolides (Schéma 16).^[72] Ainsi, les deux épimères **96a** et **96b** ont été cyclisés par le catalyseur de Grubbs II (Schéma 21). Il est intéressant de noter que l'épimère **96a** a été cyclisé de façon quantitative tandis que l'autre (**96b**) n'a été isolé qu'à 43% de rendement. En effet, un bicycle [4.4.0] a été formé également, montrant la grande sensibilité de la réaction de métathèse cyclisante face à la stéréochimie du substrat.

Les produits naturels (\pm)-isoclavukerine A^[86] et (\pm)-clavukerine A^[87,88] ont été obtenus par déoxygenation du bicycle **106a** et **106b**, respectivement (Schéma 21). La séquence comprend trois étapes : déprotection, acétylation et déoxygenation.^[89] Une séquence plus complexe a permis d'isoler la (\pm)-déoxygeigerine et la (\pm)-geigerine à partir du bicycle **106a** (Schéma 21). Ce dernier a d'abord subi une oxydation allylique par le chromate de sodium^[90,91] suivie d'une déprotection de l'alcool secondaire. Inspirée par les précédents travaux de Deprés *et al.*,^[92] une addition conjuguée de l'éther d'énol silylé **112a** catalysée par le perchlorate de lithium suivie d'une lactonisation a permis d'isoler le composé **113a**. Cependant, contrairement aux résultats publiés par Deprés *et al.*, la réaction s'est révélée stéréosélective grâce à l'hydroxyle qui dirige l'attaque de l'énolate sur la face supérieure du bicycle. Le méthyle se place à l'extérieur du bicycle pour minimiser la gêne stérique, quel que soit la stéréochimie de l'éther d'énol silylé. Il est à noter que la réaction ne se produit pas si l'alcool est protégé. Puis le composé **113a** est placé en milieu acide pour mener à la (\pm)-déoxygeigerine^[93] ou en milieu oxydant pour obtenir la (\pm)-geigerine.^[92,94] Dans cette dernière réaction, l'époxydation a lieu sur la face inférieure du bicycle, la moins encombrée, puis l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé libère l'alcool secondaire, formé de manière stéréosélective.

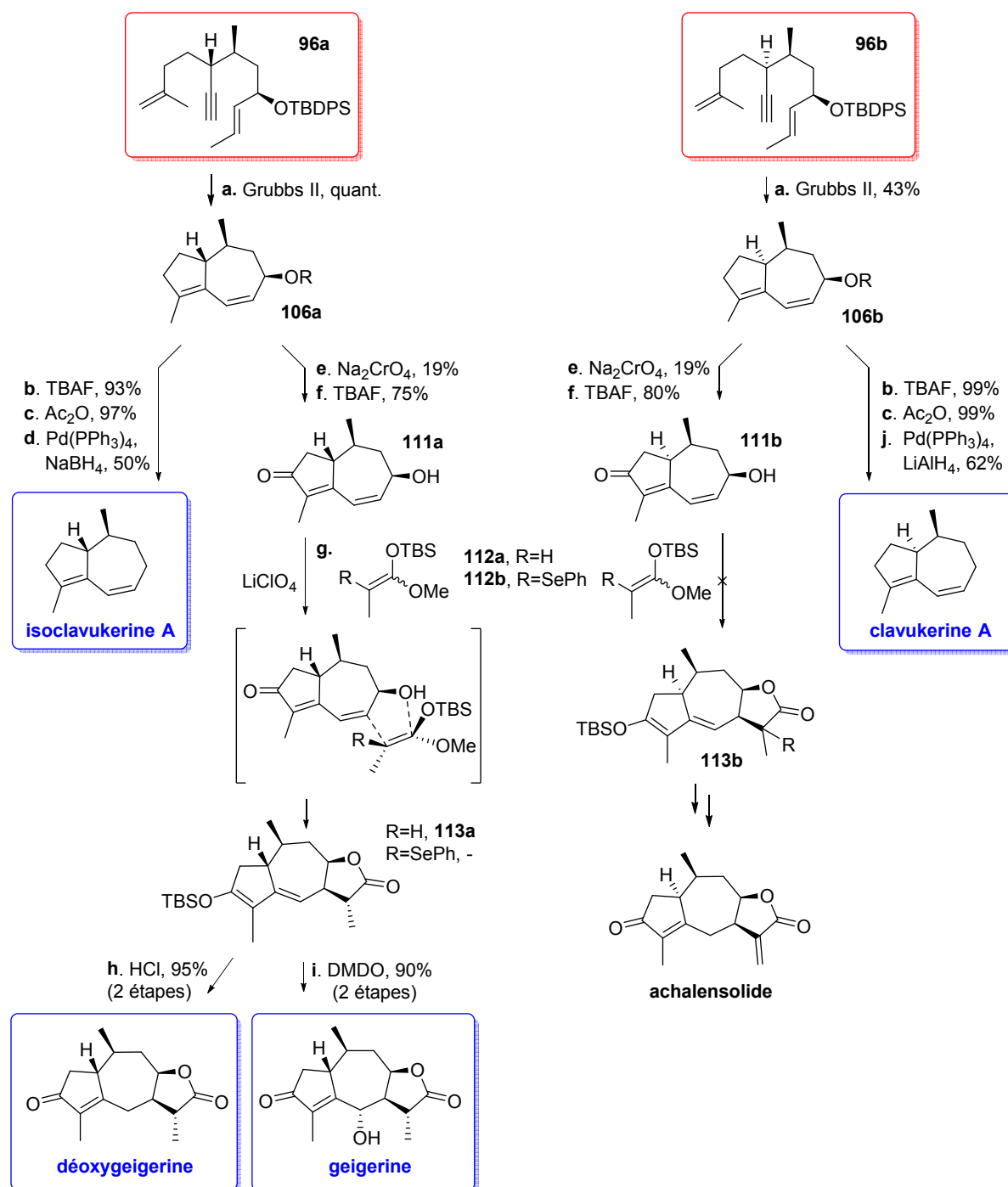


Schéma 21. Fonctionnalisation du noyau hydroazulène **106**. a. Grubbs II, toluène, reflux, 12 h, **106a** quant, **106b** 43% ; b. TBAF, THF, t.a., 12 h, **106a-I** 93%, **106b-I** 99% ; c. Ac₂O, pyridine, 12 h, **106a-II** 97%, **106b-II** 99% ; d. Pd(PPh₃)₄, THF, t.a., 30 min, puis NaBH₄, 2 h, 50% ; e. Na₂CrO₄, AcOH, Ac₂O, NaOAc, benzène, 70 °C, 12 h, **106a-III** 19%, **106b-III** 19% ; f. TBAF, THF, t.a., 12 h, **111a** 75%, **111b** 80% ; g. LiClO₄, **112a**, CH₂Cl₂, reflux, 5 h ; h. 1 M HCl, EtOAc, t.a., 2 h, 95% (2 étapes) ; i. DMDO, acétone, -90 °C, 10 min ; SiO₂, EtOAc, t.a., 12 h, 90% (2 étapes) ; j. Pd(PPh₃)₄, THF, t.a., 15 min, puis LiAlH₄, t.a., 1 h, 62%. DMDO = diméthyldioxirane ; TBAF = fluorure de tétra-*n*-butylammonium ; TBDPS = *tert*-butyldiphénylesilyle.

La même séquence a tenté d'être appliquée à l'épimère **106b** afin d'accéder à une autre variété de produits naturels, comme l'achalensolide. Le composé **111b** a bien été isolé mais s'est révélé inactif face à l'éther d'énol silylé **112a**. En observant les modélisations des deux épimères, une seule différence notable apparaît, l'orientation de l'hydroxyle. Dans le cas de l'épimère **111a**, il est perpendiculaire au plan moyen de la molécule alors que dans l'épimère **111b**, il est dans le plan moyen (Figure 3). Dans ce dernier cas, il serait alors incapable de diriger correctement l'attaque de l'éther d'énol silylé.

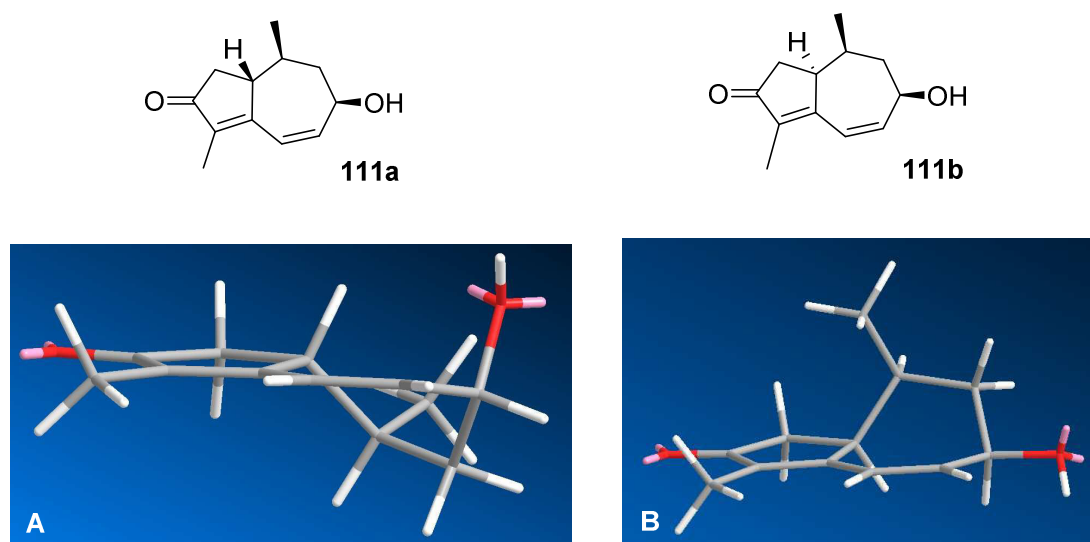
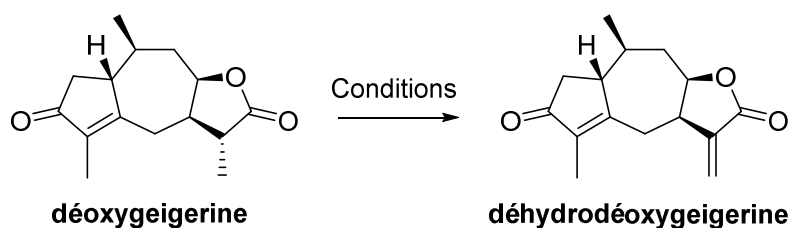


Figure 3. Modélisations des deux épimères **111a** (A) et **111b** (B) dans leur conformation la plus stable (Chem3D Pro 13.0, méthode MM2).

Etant donné le rôle prépondérant des accepteurs de Michael dans l'activité biologique des lactones sesquiterpéniques, nous avons entrepris d'installer une α -méthylène- γ -butyrolactone à partir de l'épimère **111a** par addition de l'éther d'énol silylé **112b** (Schéma 21). L'oxydation du sélénium suivie de son élimination pourrait fournir l'ester α,β -insaturé désiré. Cependant, les substrats **111a** et **111b** n'ont donné lieu à aucune réaction. Il a alors été entrepris d'oxyder la (\pm)-déoxygeigerine en testant diverses méthodes afin d'obtenir la lactone insaturée (Tableau 2). La (\pm)-déoxygeigerine est restée inactive face à l'IBX (entrées 1 et 2).^[95,96] Si l'addition de phénylsélényle semblait donner le produit désiré, l'oxydation par le peroxyde d'hydrogène n'a mené qu'à des dégradations (entrées 3-5).^[97-99] Enfin, l'oxydation de Saegusa-Ito^[100] n'a fourni que le substrat épimérisé en α de l'ester (entrée 6).



Entrée	Conditions	Résultats
1	IBX, DMSO, 80 °C	-
2	IBX-NMO, DMSO, t.a.	-
3	LDA, PhSeCl, THF, -78 °C vers t.a.	-
4	LDA, PhSeBr, THF, -78 °C ; H ₂ O ₂	dégradations
5	LDA, PhSeSePh, THF, -78 °C ; H ₂ O ₂	dégradations
6	TMSOTf, Et ₃ N ; Pd(OAc) ₂ , t.a.	épimérisation

Tableau 2. Tentatives d'oxydation vers une α -méthylène- γ -butyrolactone. IBX = acide 2-iodobenzoïque ; LDA = diisopropylamidure de lithium ; NMO = *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine ; Tf = triflyle ; TMS = triméthylsilyle.

En définitive, cette phase de fonctionnalisation a ainsi permis d'isoler quatre produits naturels ainsi que des intermédiaires-clés qui pourront être transformés en analogues potentiellement actifs par ajout d'accepteurs de Michael.

2. Vers une bibliothèque d'analogues potentiellement actifs

Guidé par l'importance des esters α,β -insaturés dans l'activité biologique des lactones sesquiterpéniques, nous avons dérivé la (\pm)-geigerine et l'intermédiaire-clé **106a** en leur ajoutant des accepteurs de Michael ou un dérivé chloré afin de former une première série d'analogues (Schéma 22).^[72] Pour cela, le composé **96a'** est protégé par un groupement benzoyle et cyclisé par action du catalyseur de Grubbs II pour obtenir le bicyclic **106a'** tandis que **106a** est obtenu à partir de l'éther silylé **96a**, comme décrit précédemment (Schéma 21). Le composé **106a'** est ensuite époxydé pour conduire à **114**. L'ouverture de l'époxyde en milieu acide fournit le diol **116**, dont la structure cristallographique a permis de confirmer la stéréochimie du composé et la stéréosélectivité des réactions précédentes. Dans un deuxième temps, le groupement benzoate de l'époxyde **114** est éliminé par saponification, puis remplacé par un acrylate, accepteur de Michael, pour conduire à l'analogue **115a**. En parallèle, le

bicycle **111a** obtenu à partir de **106a** est mis à réagir avec différents chlorures d'acyle (**117**) et la (\pm)-geigerine est acylée par le chlorure d'acryloyle (**118a**).

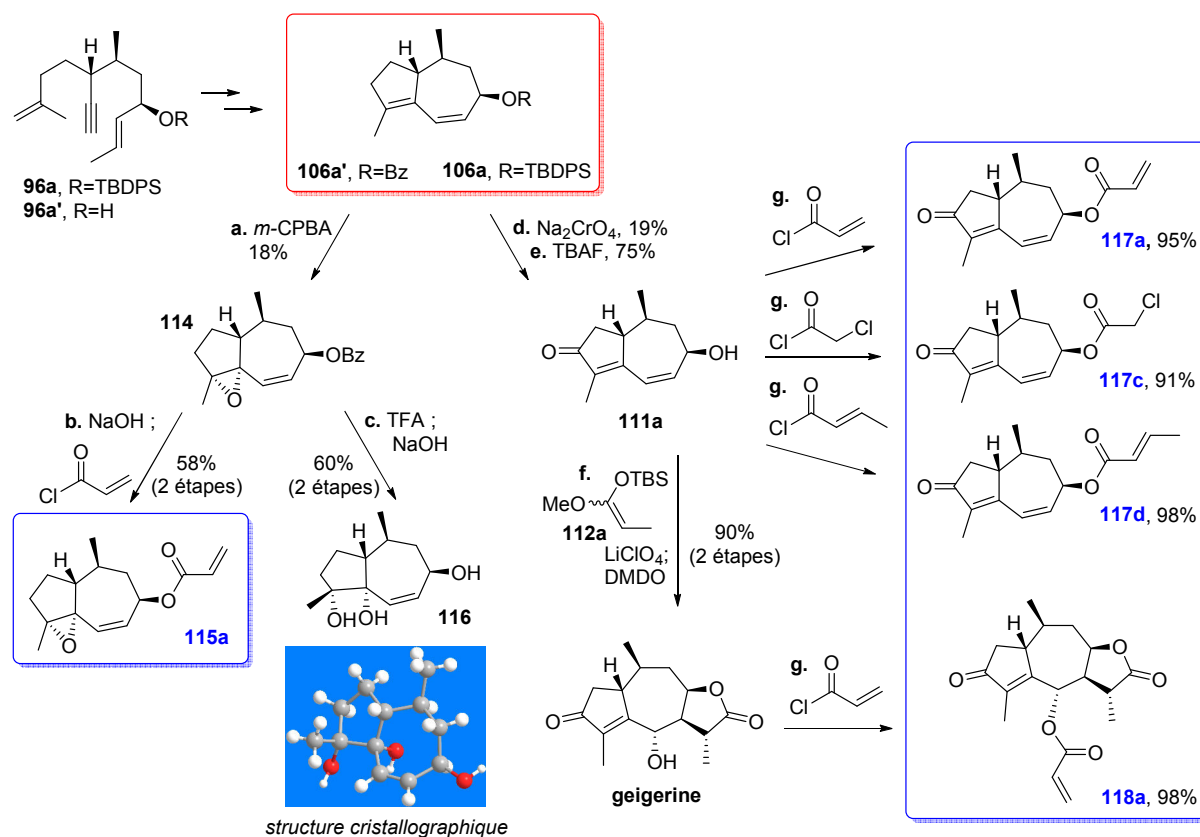


Schéma 22. Synthèse d'analogues. a. m -CPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 h, 18% ; b. NaOH, MeOH, t.a., 6 h ; Chlorure d'acryloyle, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a., 12 h, 58% (2 étapes) ; c. TFA, CH_2Cl_2 , t.a., 1 h ; NaOH, MeOH, t.a., 6 h, 60% (2 étapes) ; d. Na_2CrO_4 , AcOH, Ac_2O , NaOAc, benzène, 70 °C, 12 h, 19% ; e. TBAF, THF, t.a., 12 h, 75% ; f. LiClO_4 , **112a**, CH_2Cl_2 , reflux, 5 h ; DMDO, acétone, -90 °C, 10 min, 90% (2 étapes) ; g. RCOCl, Et_3N , Et_2O , t.a., 12 h, **117a** 95%, **117c** 91%, **117d** 98%, **118a** 98%. Bz = benzoyle ; m -CPBA = acide *mé*ta-chloroperbenzoïque ; DMDO = diméthylidioxirane ; TBAF = fluorure de tétra-*n*-butylammonium ; TBDPS = *tert*-butyldiphénylesilyle ; TBS = *tert*-butyldiméthylesilyle ; TFA = acide trifluoroacétique.

Afin d'étendre cette stratégie, une deuxième bibliothèque a été synthétisée en dérivant des produits naturels commerciaux, produits en large quantité : la (+)-nootkatone, sesquiterpène utilisé dans les insecticides ou comme additif alimentaire ; l'acide gibbéréllique, diterpène et hormone végétale ; la (-)- α -santonine, sesquiterpène et ancien agent anti-parasitaire (Schéma 23).

Dans un premier temps, la (+)-nootkatone est réduite en alcool **119** dans les conditions de Luche puis acylé (**120**) tandis que l'acide gibbéréllique est estérifié (**121**), puis acylé (**122**). La (-)- α -santonine, quant à elle, subit des modifications plus importantes. Tout d'abord, une ouverture de la lactone en milieu acide^[101,102] conduit au composé **123**. Un réarrangement en milieu acide pour former un noyau benzénique,^[103] suivie d'une saponification et d'une amidation conduit au produit **124**. Enfin, une acylation fournit les analogues **125**. En parallèle, la lactone de la (-)- α -santonine est ouverte par attaque nucléophile d'une amine secondaire ou d'une amine primaire (**126**) portant une triple liaison terminale qui est ensuite couplée à un azide par une cycloaddition de Huisgens (**127**). Les alcools **126** et **127** ainsi formés sont acylés pour conduire aux composés **128-134**.

La fonctionnalisation orientée d'intermédiaires-clés de la synthèse divergente développée précédemment et celle de produits naturels commerciaux a ainsi mené à une collection d'analogues porteurs d'esters α,β -insaturés dont l'activité biologique a ensuite été testée pour valider notre stratégie.

3. Activité biologique de la bibliothèque d'analogues

Les analogues précédemment obtenus ont été testés par nos collaborateurs biologistes (Mélanie Hoerlé, Pr. Muriel Cuendet, Université de Genève) sur une cible d'intérêt croissant pour la chimie thérapeutique, le facteur de transcription NF- κ B qui est impliqué dans la réponse inflammatoire et jouerait potentiellement un rôle dans le cancer humain.^[64] Ils ont ainsi mesuré l'inhibition du facteur de transcription NF- κ B ainsi que l'inhibition de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) dont l'expression est initiée par NF- κ B (Tableau 3).^[72] Le produit naturel commercial, hélénaline, a également été testé comme référence.

L'étude des résultats montre une corrélation directe entre l'inhibition du facteur de transcription NF- κ B et celle de l'oxyde nitrique synthase, comme attendu. Le dérivé de l'acide gibbéréllique **122a** et le dérivé de la santonine **132a** sont les plus actifs avec un IC₅₀ à peine moins de 5 fois plus élevé que celui de l'hélénaline (IC₅₀ = 6,4 \pm 1,3 μ M et 5,7 \pm 0,6 μ M, respectivement) et avec une meilleure viabilité cellulaire. Parmi les dérivés **115a**, **117** et **118a**, seulement **117a** s'est révélé actif avec un IC₅₀ de 21,3 \pm 3,8 μ M. Les dérivés **125** n'étant pas supérieurs aux composés **128-130**, leur étude n'a pas été poussée plus avant du fait

de la plus grande sensibilité des esters phénoliques face à leurs homologues dérivés d'alcools secondaires.

Entrée	Composés	NF-κB		iNOS	
		IC ₅₀ [μM]	Viabilité à 20 μg/mL	IC ₅₀ [μM]	Viabilité à 20 μg/mL
1	hélénaline	1,3 ± 0,6	36,0 ± 14,1	0,6 ± 0,2	61,0 ± 9,1
2	117a	21,3 ± 3,8	65,0 ± 20,6	21,2 ± 3,8	89,7 ± 11,9
3	122a	6,4 ± 1,3	47,2 ± 32,5	5,2 ± 2,3	58,8 ± 11,9
4	128a	23,4 ± 2,9	59,3 ± 1,5	20,4 ± 3,6	97,1 ± 2,1
5	128b	>50	-	>50	-
6	129a	8,8 ± 3,0	18,3 ± 4,0	5,5 ± 0,8	88,9 ± 5,5
7	129b	>50	-	>50	-
8	129c	8,3 ± 2,8	54,3 ± 8,3	9,4 ± 0,6	82,0 ± 3,5
9	130a	11,6 ± 0,6	50,1 ± 0,0	9,0 ± 0,6	87,5 ± 9,0
10	130b	>50	-	>50	-
11	130c	27,7 ± 8,7	68,0 ± 18,3	25,0 ± 3,8	97,5 ± 1,7
12	131a	11,7 ± 1,6	32,1 ± 10,0	9,5 ± 0,8	61,9 ± 3,9
13	131c	14,7 ± 1,3	38,6 ± 9,0	8,2 ± 1,2	60,0 ± 15,8
14	132a	5,7 ± 0,6	50,5 ± 2,4	5,4 ± 1,2	70,8 ± 3,2
15	133a	9,3 ± 2,7	33,7 ± 10,3	7,5 ± 1,4	35,2 ± 5,6
16	133b	20,5 ± 2,9	50,1 ± 7,3	17,8 ± 3,5	83,0 ± 16,8
17	133c	25,8 ± 0,0	59,2 ± 5,8	29,8 ± 2,2	96,7 ± 1,5
18	134a	8,8 ± 1,5	43,0 ± 2,8	5,2 ± 0,9	36,7 ± 10,6
19	134c	7,1 ± 1,1	37,2 ± 3,2	6,2 ± 0,3	83,0 ± 3,0

Tableau 3. Mesures de l'inhibition du facteur de transcription NF-κB et de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) ainsi que celles de la viabilité cellulaire.

Il est intéressant de noter que les dérivés cinnamiques sont inactifs ou beaucoup moins actifs, possiblement dû à la gêne stérique plus importante sur le site électrophile (**128a vs. 128b** ; **129a vs. 129b** ; **130a vs. 130b**). Il est également intéressant de noter que le groupement chloroacétyle peut présenter une activité comparable à celle de l'acryloyle (**129a vs. 129c** ; **131a vs. 131c** ; **134a vs. 134c**). Enfin, la présence d'une activité inhibitrice parmi ces composés alors que leurs composés-parents n'en possèdent pas démontrent le rôle prépondérant des accepteurs de Michael dans leur activité biologique et valide notre stratégie de synthèse.

IV. Conclusion

Afin de répondre au besoin de balayer l'espace chimique pour découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques, nous nous sommes inspirés de la nature, maîtresse en l'art de la synthèse divergente. Mimant la biosynthèse en deux phases des lactones sesquiterpéniques, un intermédiaire acyclique a alors été soumis à différents métaux de transition catalysant diverses réactions de cyclisation pour mener à la formation de six structures (poly)cycliques, connues ou inédites. La structure possédant un noyau hydroazulène a été fonctionnalisée pour mener à quatre guaïanes naturels et à des analogues acylés (Schéma 24). Cette bibliothèque a été complétée par la fonctionnalisation succincte de produits naturels commerciaux, à travers l'ajout d'accepteurs de Michael afin d'augmenter leur activité biologique. Certains analogues ont montré un effet inhibiteur notable face au facteur de transcription NF- κ B alors que les produits commerciaux dont ils sont issus n'en montrent pas, démontrant ainsi le rôle prépondérant des accepteurs de Michael dans leur activité biologique. Aucun composé n'est supérieur à l'hélénaline mais ces analogues sont bien plus faciles à obtenir que le produit naturel qui pour l'instant n'est isolé que par extraction de plantes. Les composés les plus prometteurs pourront être étudiés plus en détails pour améliorer leur performance. Ces résultats valident l'intérêt de notre démarche dans la synthèse courte et performante de composés biologiquement actifs ainsi que dans la compréhension de leur mode d'action. Ce travail répond ainsi à une forte demande en termes de synthèses divergentes rapides et efficaces vers des structures polycycliques diverses dans le but de moduler leurs propriétés biologiques et physicochimiques au-delà de ce qui est accessible par la nature.

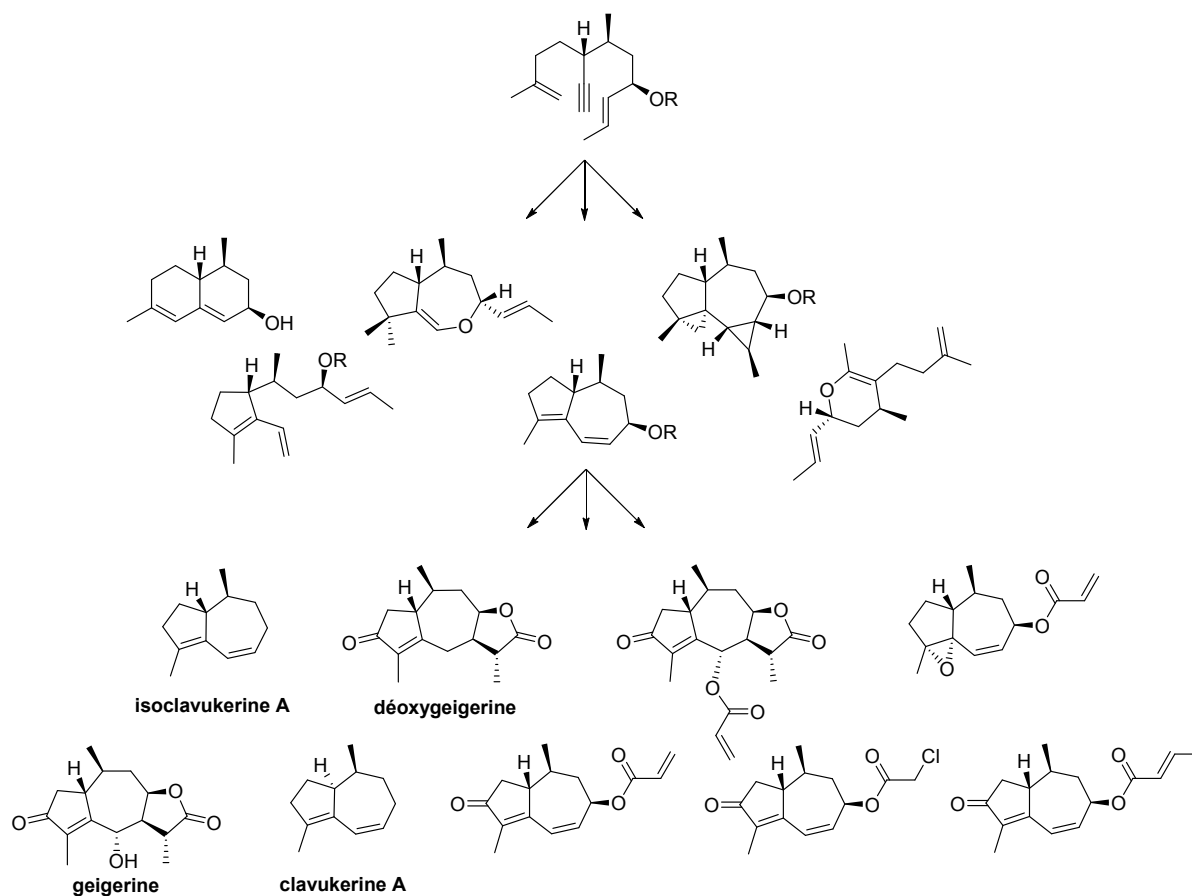


Schéma 24. Produits naturels et analogues synthétisés à partir d'un seul intermédiaire-clé acyclique.

Chapitre 2 – Nouvelles méthodologies vers les lactones sesquiterpéniques

Les lactones sesquiterpéniques sont une source d'inspiration importante pour la synthèse de bibliothèques de composés potentiellement actifs (Chapitre 1, Figure 2). La clé de leur activité biologique est la présence de α -méthylène- γ -butyrolactones supportées par un noyau (poly)cyclique. Afin de développer une stratégie concise et performante vers les lactones sesquiterpéniques et leurs analogues, différentes méthodologies ont été étudiées pour construire les différents éléments-clés de leur structure.

I. Vers les α -méthylène- γ -butyrolactones

1. Différentes approches

Les α -méthylène- γ -butyrolactones se retrouvent dans de nombreuses lactones sesquiterpéniques bioactives et peuvent être vues comme des accepteurs de Michael privilégiés pour des inhibiteurs covalents. Une synthèse rapide et efficace pour ajouter ce groupement serait des plus attractifs. Diverses méthodologies vers cette structure ont déjà été publiées (Schéma 25).^[104,105] Ramachandran *et al.*^[106,107] ont par exemple approfondi la méthodologie de Hall^[108] pour former des α -méthylène- γ -butyrolactones **136** par allylation de dérivés borés **135** sur un aldéhyde suivie d'une lactonisation. La même idée est développée par Nelson *et al.* qui ont remplacé le dérivé boré par un bromure d'allyle (**138**) en présence de zinc pour former un analogue (**139**) d'un puissant opioïde, l'étorphine.^[109] Encore plus intéressant, Taylor *et al.* ont utilisé l'ylure de Bestmann pour former la lactone **141** en une seule étape à partir d'une γ -hydroxyénone **140**.^[110] L'hydroxyle vient d'abord attaquer le cétène pour former un ester, puis l'ylure de phosphore attaque en 1,4 la cétone conjuguée pour installer la lactone. Une prototropie vient régénérer l'ylure de phosphore qui peut réagir avec le formaldéhyde pour installer le groupement méthylène et former **141**.

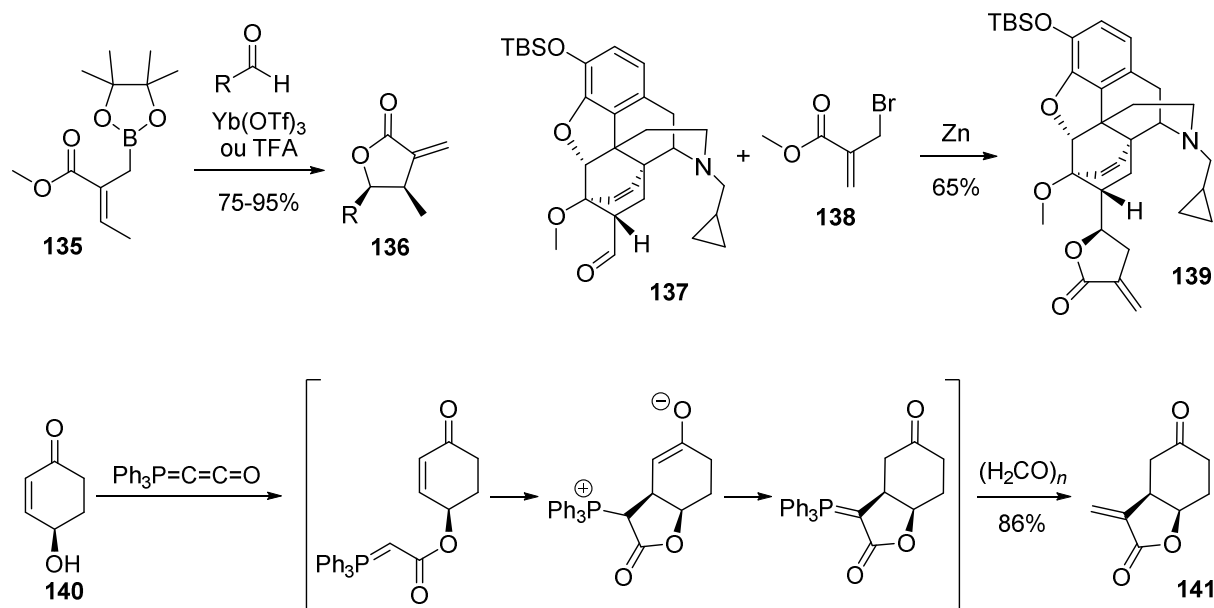


Schéma 25. Exemples de synthèse de α -méthylène- γ -butyrolactones par allylation ou addition conjuguée. Tf = triflyle ; TFA = acide trifluoroacétique ; TBS = *tert*-butyldiméthylsilyle.

D'autres stratégies utilisent des métaux pour réaliser la cyclisation (Schéma 26). Tabatabaian *et al.* ont fait appel à une cyclisation radicalaire initiée par un complexe de cobalt pour former le tétrahydrofurane **143** à partir de l'alcyne **142**.^[111] L'oxydation qui suit est une méthode classique pour former les α -méthylène- γ -butyrolactones à partir de tétrahydrofuranes et permet d'isoler la lactone **144**. Les lactones peuvent aussi être obtenues par carbonylation. Généralement, cette méthode implique l'utilisation de monoxyde de carbone très toxique et délicat à manipuler mais plusieurs complexes carbonylés ont été mis au point pour pallier ce problème. Chandrasekharam *et al.* ont réalisé une carbonylation initiée par un complexe de tungstène pour synthétiser la lactone **146** à partir de l'alcool propargylique **145**.^[112] Les étapes suivantes mènent à l'élimination du tungstène et l'addition sur un aldéhyde pour former **147** qui est ensuite converti en la (-)-méthylénolactocine, un agent anti-tumoral. Encore plus intéressant, Semmelhack *et al.* ont utilisé un complexe de nickel pour isoler la lactone **149** avec un excellent rendement en une seule étape à partir de l'alcool homoallylique **148**.^[113]

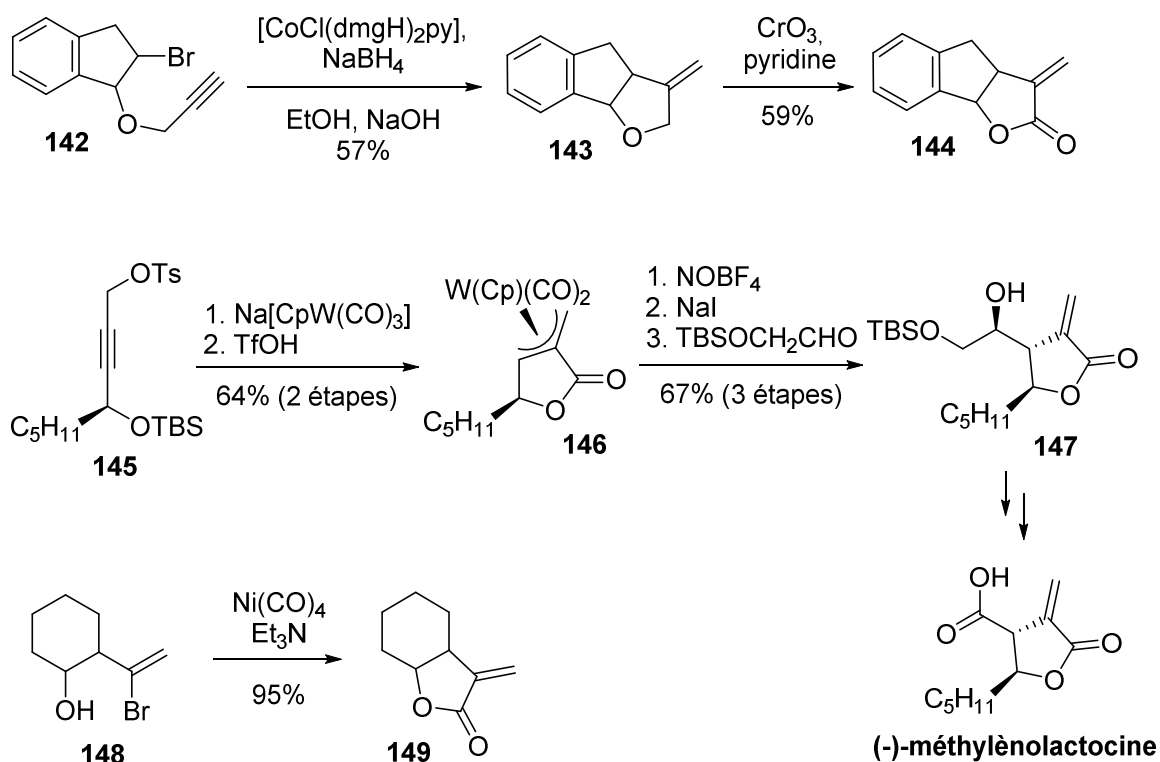


Schéma 26. Exemples de synthèses de α -méthylène- γ -butyrolactones initiées par des métaux. Cp = cyclopentadiényle ; dmgH = diméthylglyoxime ; py = pyridine ; TBS = *tert*-butyldiméthylsilyle ; Tf = triflyle.

Ces approches originales permettent d'accéder avec succès à différentes α -méthylène- γ -butyrolactones mais elles nécessitent de fonctionnaliser correctement le substrat. Une idée est alors d'ajouter un dérivé acétylé à un alcène pour former la γ -butyrolactone en une seule étape puis d'obtenir le groupement méthylène par élimination d'un oxyde de sélénium ou de soufre (Schéma 27).^[114–118] Etant donné que nombre de structures polycycliques possèdent des double liaisons, cette méthodologie serait très intéressante pour diversifier simplement des substrats complexes.

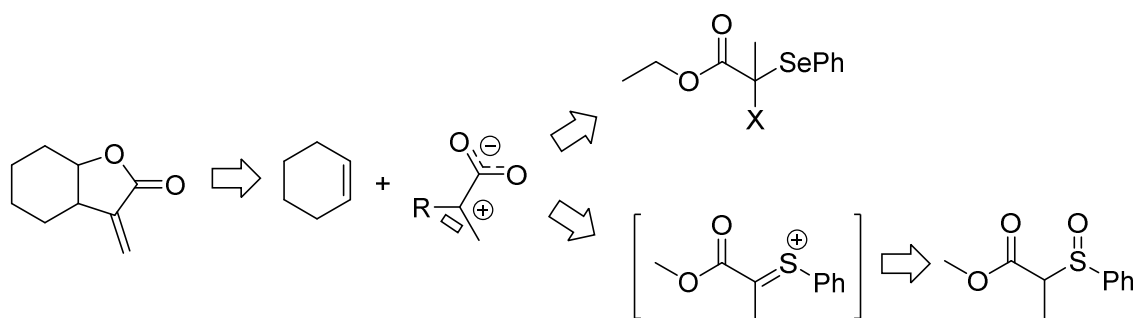


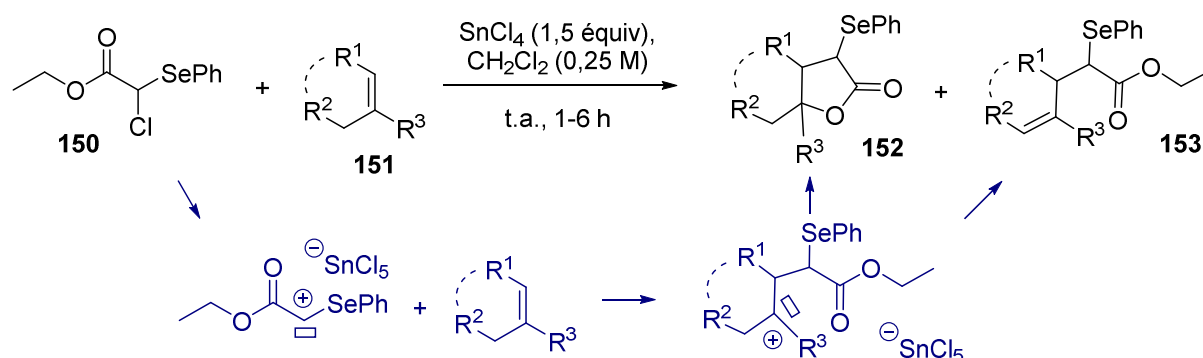
Schéma 27. Addition de dérivés acétylés sur des alcènes pour accéder aux α -méthylène- γ -butyrolactones.

Deux familles de dérivés acétylés ont été étudiées. Tout d'abord, le dérivé acétylé pourrait provenir d'un 2-halogéno-2-(phénylsélanyl)acétate, comme décrit dans les publications de Silveira *et al.*^[114,119] Le sélénium stabilisant les charges en α , un acide de Lewis permettrait de promouvoir le départ de l'halogène, fournissant ainsi un carbocation. Deuxièmement, le dérivé acétylé pourrait être un ion thionium issu d'un sulfoxyde activé, selon une réaction de type Pummerer.^[120]

2. A partir de dérivés sélénés

a. Des premiers résultats prometteurs

Silveira *et al.* ont décrit la formation de lactones à partir d'alcènes en exploitant la capacité du sélénium à stabiliser un carbocation en α d'un carbonyle.^[121] Cette méthodologie a été optimisée et appliquée à divers alcènes (Tableau 4).^[114]



Entrée	Produit de départ	R1	R2	R3	Rendement (152)	Rendement (153)
1	151a	H	CH ₃	CH ₃	56%	34%
2	151b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	64%	23%
3	151c	H	CH ₃ CH ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉	52%	17%
4	151d	-CH ₂ CH ₂ -		CH ₃	31%	31%
5	151e	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	44%	43%
6	151f	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		CH ₃	52%	32%
7	151g	-CH ₂ CH(<i>t</i> -Bu)CH ₂ CH ₂ -		CH ₃	48%	40%

Tableau 4. Formation de lactones à partir d'alcènes cycliques et acycliques.

Le mécanisme comprend l'activation de l'ester **150** par un acide de Lewis pour former un carbocation par départ du chlore. La double liaison nucléophile de l'alcène **151** peut ensuite venir attaquer le carbocation. Deux voies possibles s'ouvrent ensuite : soit l'oxygène de l'ester vient attaquer le carbocation nouvellement formé pour obtenir la lactone **152**, soit une élimination en α du carbocation vient fournir l'ester **153**.

Une application reportée par les auteurs est la synthèse de la dihydroactinidolide, un composant d'une phéromone produite par *Solenopsis invicta*, une famille de fourmis très agressive (Schéma 28).^[119] A partir de la cyclohexanone **154**, les auteurs ont isolé le cyclohexène **155** qui mis en présence de l'ester **150** et de tétrachlorure d'étain fournit la lactone **156**. Une élimination du sélénium conduit à la dihydroactinidolide.

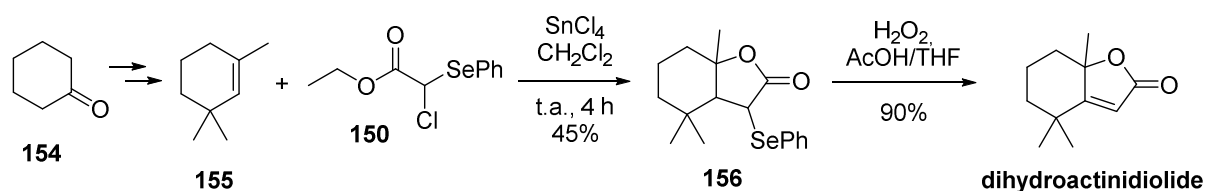


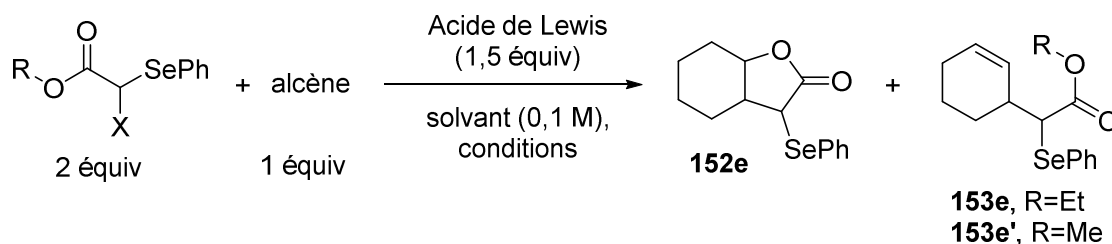
Schéma 28. Synthèse de la dihydroactinidolide par l'utilisation de dérivés séléniés.

Cette méthodologie permet d'ajouter en une étape une lactone à un alcène. L'oxydation et l'élimination du sélénium permettent ensuite de former un ester α,β -insaturé.

b. Tentatives d'optimisation

Inspiré par cette procédure prometteuse, l'addition sur le cyclohexène a tenté d'être reproduite et améliorée (Tableau 5). Différents esters ont été testés (R=Me, Et ; X=Cl, Br) ainsi que différents acides de Lewis (SnCl₄, BF₃, AgOTf) en conditions thermiques (t.a. ou reflux) ou photochimique (lampe à mercure).

Il n'a malheureusement pas été possible de reproduire, ni d'améliorer cette méthodologie bien que diverses conditions et réactifs aient été tentés. Cependant, la formation du produit bien qu'en faible quantité a encouragé à poursuivre dans le même esprit mais en remplaçant l'atome de sélénium par un atome de soufre.



Entrée	Alcène	X	R	Acide de Lewis	Solvant	Conditions	Rendement 152e	Ratio 152/153
1	Cyclohexène	Cl	Et	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂	t.a.	n.d.	1/2,5
2	Cyclohexène	Cl	Me	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂	t.a.	15%	1/1,4
3	Cyclohexène	Cl	Et	SnCl ₄	CD ₂ Cl ₂	reflux	27%	1/2
4	Cyclohexène	Cl	Et	SnCl ₄	CD ₂ Cl ₂	U.V.	29%	1/2
5	Cyclohexène	Br	Et	SnCl ₄	CD ₂ Cl ₂	t.a.	n.d.	1/1
6	Cyclohexène	Br	Et	SnCl ₄	CD ₂ Cl ₂	U.V.	n.d.	1/1
7	Cyclohexène	Cl	Et	SnCl ₄	DMF	t.a.	-	-
8	Cyclohexène	Cl	Et	BF ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	-	-
9	Cyclohexène	Cl	Et	AgOTf	CD ₂ Cl ₂	t.a.	15%	1/1,5
10	Cyclohexène	Cl	Et	AgOTf	CD ₂ Cl ₂	U.V.	31%	1/0,05
11	4-Phényl-but-1-ène	Cl	Et	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂	t.a.	-	-
12	Styrène	Cl	Et	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂	t.a.	-	-

Tableau 5. Etude de la formation de lactones à partir de dérivés séléniés sur divers alcènes. n.d. = non déterminé ; Tf = triflyle ; U.V. = rayonnement ultraviolet (lampe à mercure).

3. A partir de dérivés soufrés

Le soufre est également un élément très intéressant capable de stabiliser des carbocations en α pour former un ion thionium qui peut ensuite réagir selon des réactions de type Pummerer.^[120] De manière analogue à la chimie du sélénium, un ester possédant un soufre en α devrait

pouvoir s'additionner sur une double liaison. Cet ester a été synthétisé à partir d'un α -bromoester de méthyle **157** par substitution du brome par le thiophénol suivie d'une oxydation sélective en sulfoxyde pour mener au substrat **158** (Schéma 29).^[122] L'hexafluoroisopropanol permet en effet d'activer le peroxyde d'hydrogène et de diminuer fortement la nucléophilie du sulfoxyde généré par formation de liaisons hydrogène. Le sulfoxyde est alors généré en quelques minutes et n'est pas oxydé en sulfone. Plusieurs conditions ont été analysées pour réaliser la cyclisation à partir de l'ester **158** mais la lactone n'a pu être isolée.

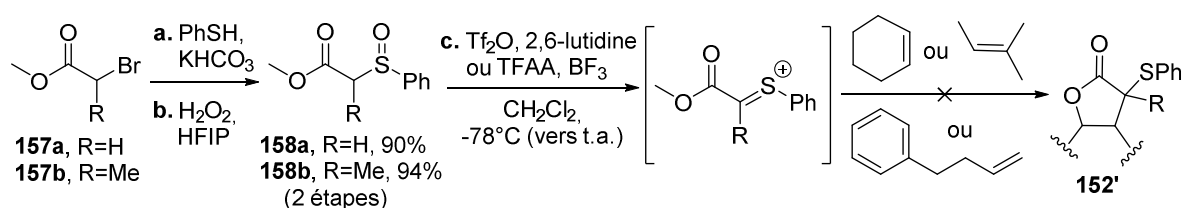


Schéma 29. Tentatives de cyclisation à partir de dérivés soufrés vers les γ -butyrolactones. a. PhSH, KHCO_3 , DMF, t.a., 12 h, **157a-I** 90%, **157b-I** 97% ; b. H_2O_2 , HFIP, t.a., 30 min, **158a** quant, **158b** 97%. HFIP = hexafluoroisopropanol ; Tf = triflyle ; TFAA = anhydride trifluoroacétique.

En parallèle, cette méthodologie a tenté d'être appliquée à la formation de cyclopentanones qui se retrouvent également dans de nombreuses lactones sesquiterpéniques (Schéma 30). L'éther d'énol **161** nécessaire a été synthétisé par substitution du bromure de propargyle par le thiophénol, suivie d'une oxydation du soufre en sulfoxyde et de l'addition d'éthanol.^[123] Un mélange de régioisomères a ainsi été obtenu. L'éther d'énol silylé **164** correspondant a également été préparé par substitution de la chloroacétone par le thiophénol, suivie de l'oxydation du soufre en sulfoxyde et de la formation de l'énolate capturé par le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle. Ces différents énols ont été mis en présence d'un alcène, d'anhydride triflique et de 2,6-lutidine sans pourtant qu'aucune réaction de cyclisation ne se produise.

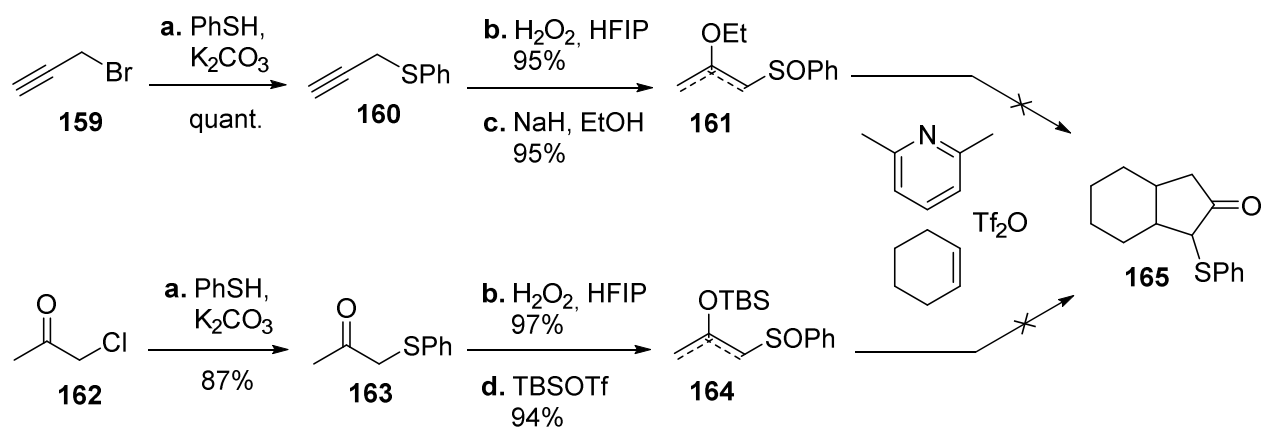


Schéma 30. Tentatives de cyclisation à partir de dérivés soufrés vers des cyclopentanones. a. PhSH, K_2CO_3 , acétone, t.a., 12 h, **160** quant, **163** 87% ; b. H_2O_2 , HFIP, t.a., 30 min, **160-I** 95%, **163-I** 97% ; c. NaH, THF/EtOH, t.a., 30 min, 95% ; d. TBSOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a., 12 h, 94%. HFIP = hexafluoroisopropanol ; TBS = *tert*-butyldiméthylsilyle ; Tf = triflyle.

Ainsi, l'absence de réaction avec la chimie du soufre et les faibles rendements obtenus avec la chimie du sélénium sur de simples substrats suggèrent que la stratégie ne saurait être compatible avec la fonctionnalisation de substrats plus complexes dans le cadre de la synthèse de lactones sesquiterpéniques. La chimie du soufre a alors tenté d'être appliquée à la synthèse du squelette des guaianolides et pseudoguaianolides par une cycloaddition [4+3].

II. Vers le noyau hydroazulène

1. Un motif naturel important

Le noyau hydroazulène se retrouve dans de nombreuses familles de sesquiterpènes comme les guaianes ou daucanes (Schéma 31) dont les membres présentent diverses activités biologiques intéressantes et prometteuses comme décrits dans le Chapitre 1 (Figure 2). Une approche courte et efficace pour accéder au squelette permettrait de construire facilement une bibliothèque de produits naturels et d'analogues afin de moduler et d'étudier leurs activités biologiques.

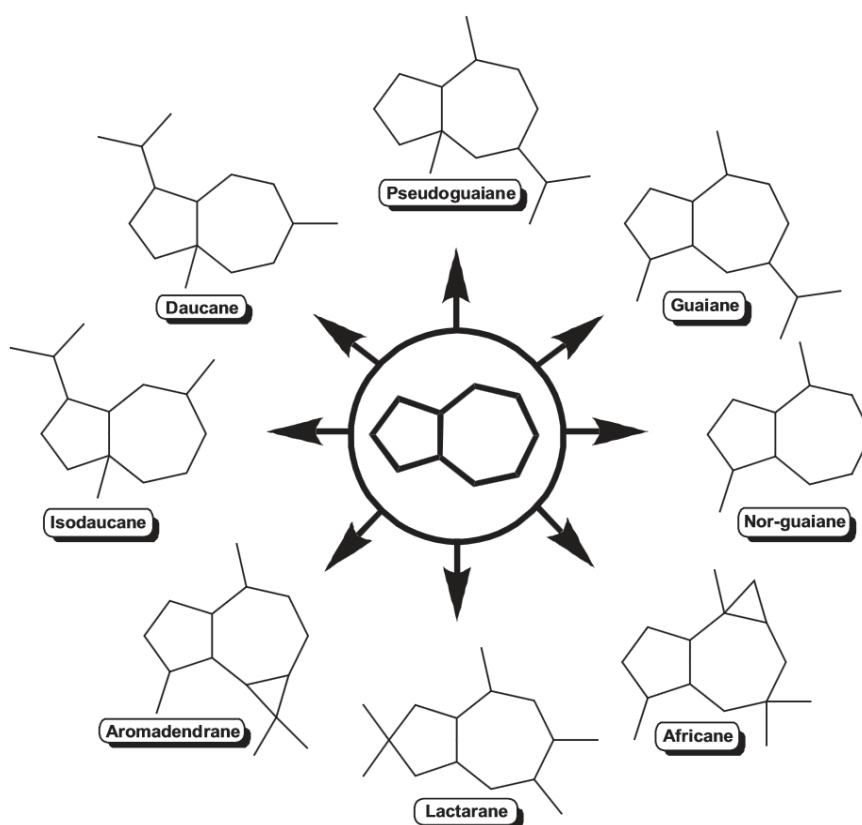


Schéma 31. Les différentes familles de sesquiterpènes possédant un noyau bicyclo[5.3.0]décane.^[124]

Une première approche mettant en jeu une métathèse cyclisante à été étudiée au Chapitre 1 (Schéma 21). Elle a mené avec succès à l'isolation de certains guaianes naturels comme la clavukerine A ou la geigerine mais elle ne permet pas d'accéder aux pseudoguaianolides ou daucanes. C'est pourquoi il a été tenté de développer une nouvelle voie vers le noyau

hydroazulène. Plusieurs stratégies ont déjà été reportées dans la littérature dont certaines permettent d'accéder rapidement au noyau hydroazulène et offrent l'opportunité d'une fonctionnalisation du substrat ou du produit vers des sesquiterpènes naturels.^[124] Il est classiquement possible de former le bicyclo en cyclisant à partir d'un cyclopentane par aldolisation, métathèse cyclisante, couplage organométallique, etc. mais aussi par des réactions originales (Schéma 32). Rhee *et al.* ont proposé une cyclisation innovante catalysée par de l'or pour former sélectivement **167** à travers une première cyclisation par attaque nucléophile de l'oxygène sur la triple liaison, suivie d'une transposition sigmatropique [3,3], de l'élimination du métal et de l'hydrolyse de l'éther d'énol résultant.^[125] Davies *et al.* ont quant à eux proposé une cyclisation à travers une cyclopropanation suivie d'une transposition de Cope pour conduire à **170**, mélange de seulement deux diastéréoisomères.^[126]

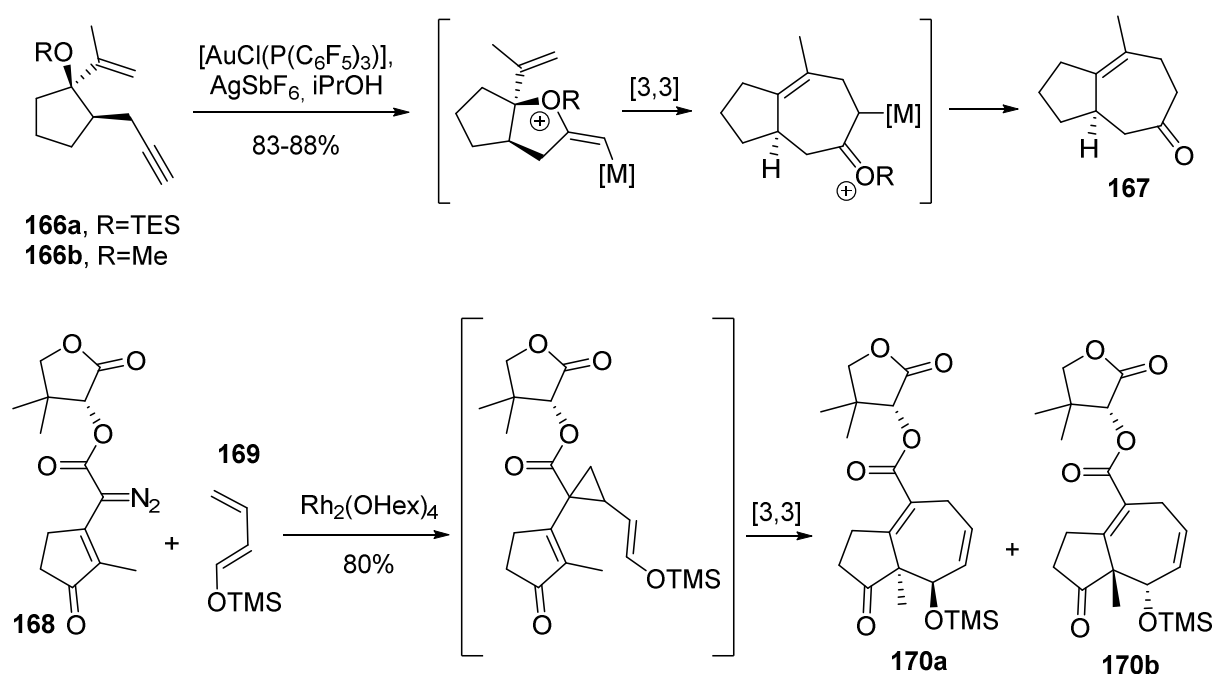


Schéma 32. Synthèses de bicyclo[5.3.0]décanes à partir de cyclopentanes. Hex = hexanoyle ; iPr = isopropyle ; TES = triéthylsilyle ; TMS = triméthylsilyle.

Il est également possible de former le bicyclo[5.3.0]décane par réarrangement de cycles préexistants (Schéma 33). Nemoto *et al.* sont partis d'un cyclobutane substitué **171** qui mis en présence de palladium cyclise et se réarrange pour former le noyau hydroazulène **172**.^[127] Une réaction classique a été utilisée par Piers *et al.* pour former **174** à partir d'un dérivé de la α -santonine **173** sous irradiation et en présence d'une solution aqueuse d'acide acétique. Le composé **174** est ensuite réduit pour conduire au produit naturel, α -bulnesène.^[128,129]

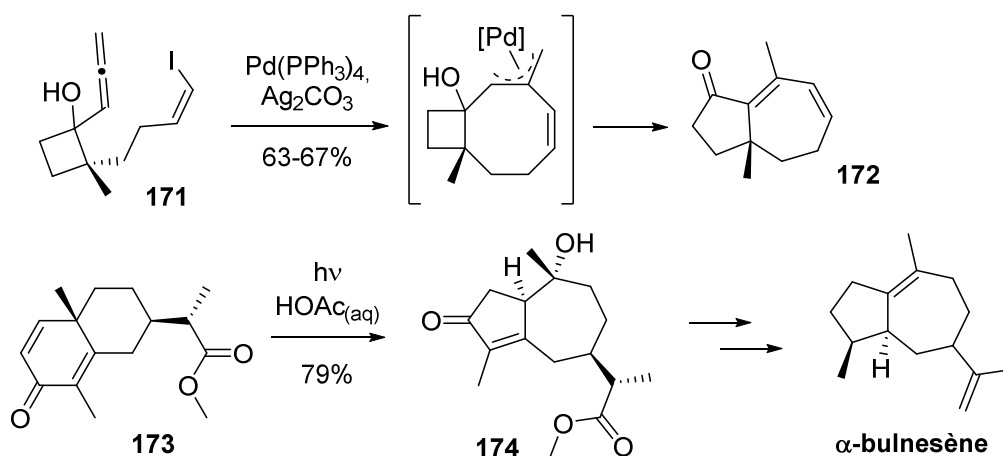


Schéma 33. Synthèses de bicyclo[5.3.0]décane par réarrangement de bicycles.

Une stratégie directe pour accéder au noyau hydroazulène est l'utilisation de cycloadditions (Schéma 34). Ainsi, Deprés *et al.* ont réalisé une cycloaddition [2+2] à partir du cation tropylium commercial **175** et du dichlorocétène formé *in situ* pour obtenir le bicyclic **176** qui a ensuite été élargi par action du diazométhane pour isoler **177**.^[92] Ce composé conduit ensuite au guaianolide naturel, (±)-geigerine. Vandewalle *et al.* ont reporté la synthèse du (+)-daucène grâce à la cycloaddition du cyclobutène **178** sur la (-)-pipéritone. Le tricyclic résultant **179** est ensuite chauffé pour initier une rétrocycloaddition suivie d'une cyclisation, puis hydrolysé pour conduire au bicyclic **180**.^[130]

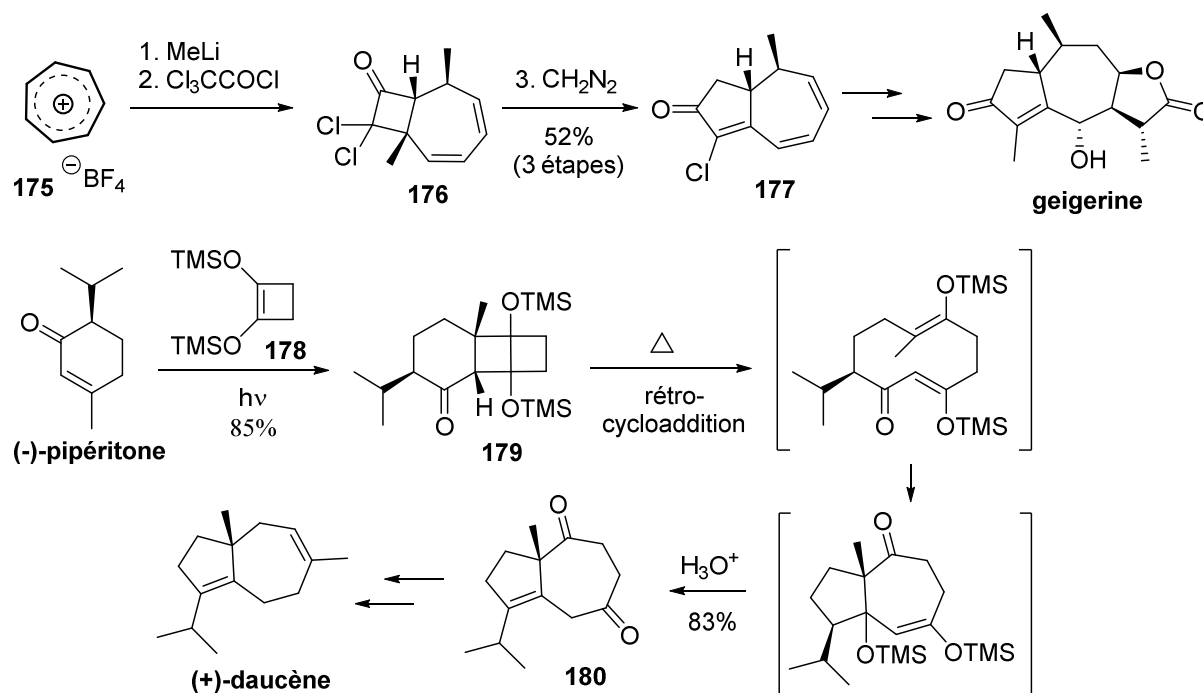


Schéma 34. Synthèses de bicyclo[5.3.0]décane par cycloaddition [2+2]. TMS = triméthylsilyle.

Trost *et al.* ont fait appel à une cycloaddition formelle [3+2] intramoléculaire suivie d'une isomérisation initiée par la DBU pour former l'hydroazulène **182** à partir du composé acyclique **181** (Schéma 35).^[131] L'intermédiaire bicyclique est ensuite réduit pour conduire à l'isoclavukérine A.

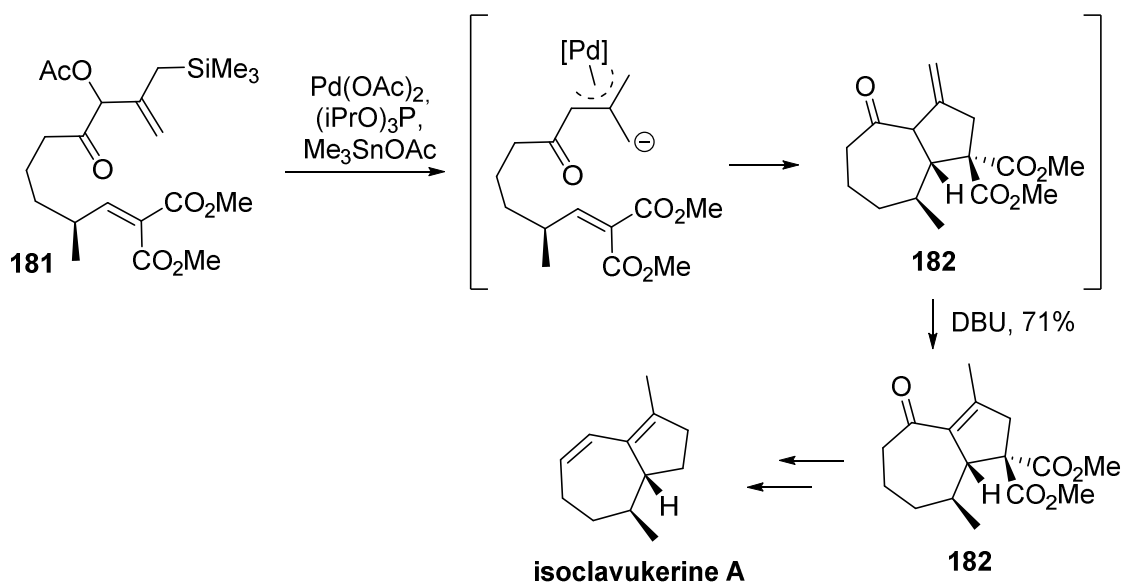


Schéma 35. Synthèses de bicyclo[5.3.0]décanes par cycloaddition formelle [3+2]. iPr = isopropyle.

Parmi les quelques exemples de cyclisation présentés ci-dessus, les cycloadditions sont très attractives par la rapidité et l'élégance de la mise en place du bicyclic. C'est cette stratégie qui a été choisie pour la suite de l'étude.

2. A partir d'une cycloaddition [4+3]

Dans l'espoir de découvrir une approche rapide et performante pour accéder au noyau hydroazulène de certaines lactones sesquiterpéniques, une méthodologie publiée par Harmata *et al.* utilisant une cycloaddition [4+3] intramoléculaire a été étudiée (Schéma 36).^[132,133] Le diénophile est générée dans les conditions du réarrangement de Pummerer, par triflation du sulfoxyde suivie de l'élimination du groupement triflate pour générer l'ion thionium. La cycloaddition [4+3] peut ensuite prendre place avec de bons rendements, fortement influencés par la nature du diène. En effet, le rendement et la stéréosélectivité semblent augmenter avec la nucléophilie et la rigidité du diène (**184** vs. **186**).

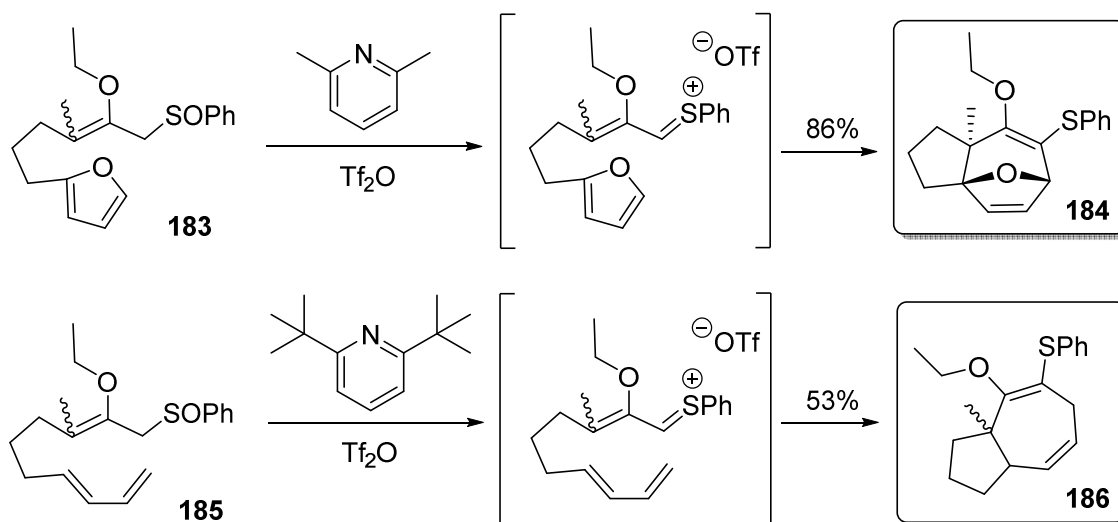


Schéma 36. Synthèse du noyau hydroazulène par Harmata *et al.* selon une cycloaddition [4+3].

En outre, la synthèse du précurseur requiert seulement 8 étapes (Schéma 37). Tout d'abord, l'iodure d'alkyle **188** est synthétisé à partir du sorbate d'éthyle **187** en quatre étapes : isomérisation, réduction, méthylation et substitution.^[134] Il subit ensuite une substitution par le 3-oxobutanoate de méthyle **189** déprotoné, suivie d'une décarboxylation de Krapcho pour former la cétone **190**. L'addition du 1-éthoxyvinylolithium généré *in situ* fournit l'éther d'énol **192**. L'alcool déprotoné réagit ensuite avec le chlorure de thiophényle pour former l'ester sulfénique correspondant. Un réarrangement sigmatropique [2,3]^[135] permet d'isoler le substrat **193** qui est prêt à subir la cycloaddition en présence de 2,6-di-*tert*-butylpyridine et d'anhydride triflique pour fournir **195**. Afin de tester le potentiel de cette méthodologie, la synthèse a été reproduite pour confirmer la reproductibilité des résultats publiés. Le bicyclic **194** a ainsi été obtenu en 9 étapes avec un rendement global de 2,3% (l'éther d'énol **195** n'a pu être isolé) tandis que Harmata *et al.* ont obtenu le bicyclic **195** avec 5,9% de rendement global. La procédure décrite par Harmata *et al.* a été entièrement respectée à l'exception de la décarboxylation qui a été réalisée en présence de NaOH dans un mélange THF/MeOH. La formation de **193** s'est révélée également plus difficile que prévue car la réaction entre **192** et PhSCl n'est pas complète et le produit de départ a été recouvré à hauteur de 60%.

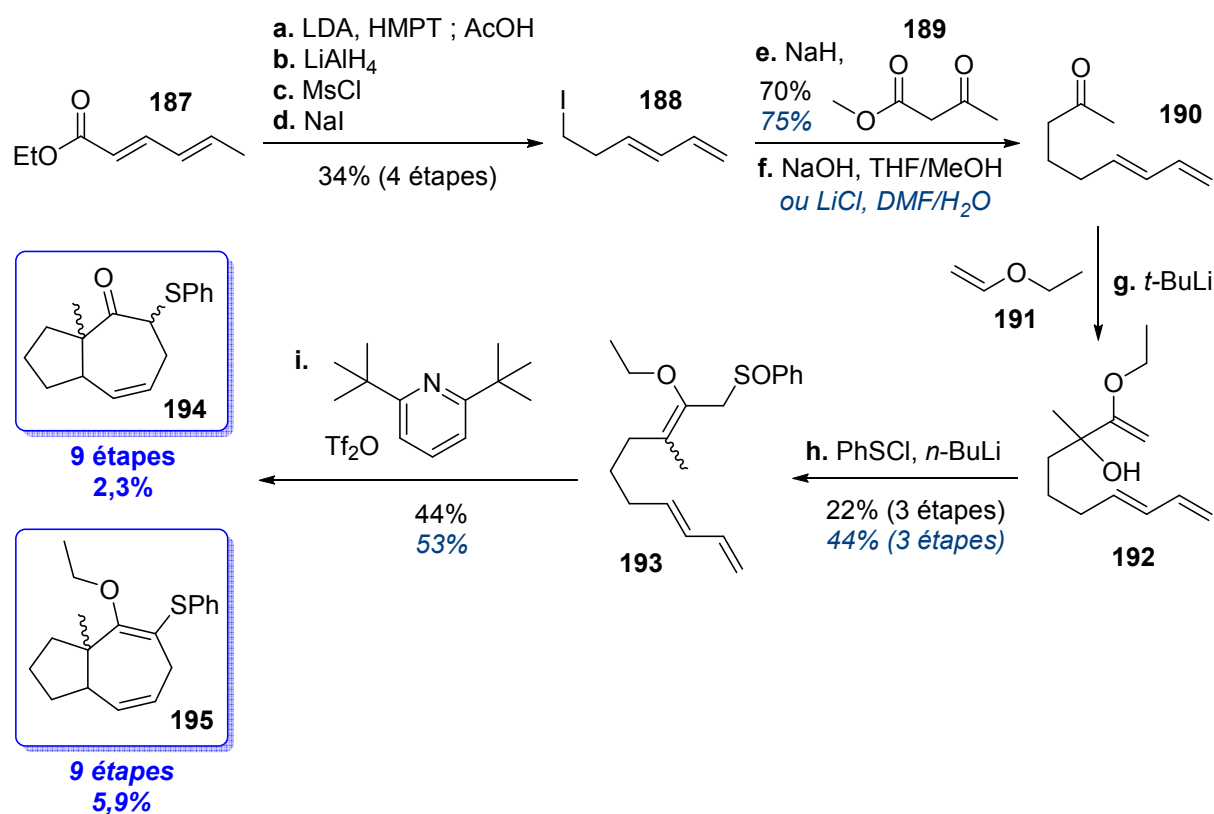


Schéma 37. Synthèse du noyau hydroazulène. En bleu italique, les résultats publiés par Harmata *et al.* a. LDA, HMPT, THF, -78 °C, 1 h ; b. LiAlH₄, Et₂O, 0 °C, 7 h, 64% (2 étapes) ; c. MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 2 h ; d. NaI, Cu, acétone, reflux, 5 h, 53% (2 étapes) ; e. **189**, NaH, THF, reflux, 12 h, 70% ; f. 5% aq. NaOH, THF/MeOH, reflux, 30 min ; g. Ethyl vinyl éther, *t*-BuLi, THF, -78 °C, 45 min, 73% (2 étapes) ; h. PhSCL, *n*-BuLi, THF, t.a., 4 h, 30% ; i. 2,6-Di-*tert*-butylpyridine, Tf₂O, CH₂Cl₂, t.a., 4 h, 44%. HMPT = hexaméthylphosphotriamide ; LDA = diisopropylamidure de lithium ; Ms = mésyle ; *t*-Bu = *tert*-butyle ; Tf = triflyle.

Devant la reproductibilité de cette synthèse et les possibilités d'adaptation, cette méthodologie prometteuse a été étudiée plus avant pour l'utilisation de substrats plus fonctionnalisés.

3. Application à un substrat plus fonctionnalisé

La méthodologie de Harmata *et al.* pourrait permettre d'accéder aux membres de la famille des guaianolides et pseudoguaianolides qui possèdent de nombreux composés biologiquement actifs, comme l'hélénaline, inhibiteur du facteur de transcription NF- κ B,^[3] la thapsigargine, inhibiteur de l'adénosine-triphosphatase Ca²⁺ du réticulum sarco/endoplasmique,^[57] l'aguerine B qui empêche la prolifération des cellules cancéreuses^[136] ou encore la lactucine aux propriétés anti-malariales^[137] (Figure 4).

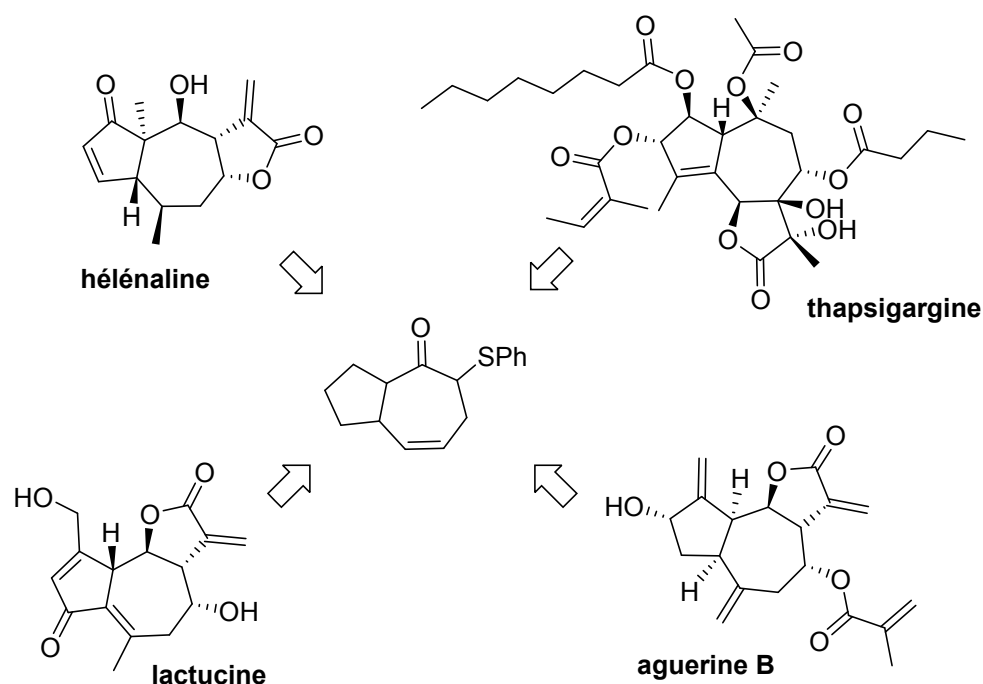


Figure 4. Exemples de pseudoguaianolides et guaianolides biologiquement actifs.

Pour limiter les étapes de fonctionnalisation ultérieure, la cycloaddition a été appliquée à un substrat plus complexe. De nombreux (pseudo)guaianolides possédant un oxygène sur le cycle à 5 chaînons, le substrat **201** a tenté d'être synthétisé (Schéma 38).

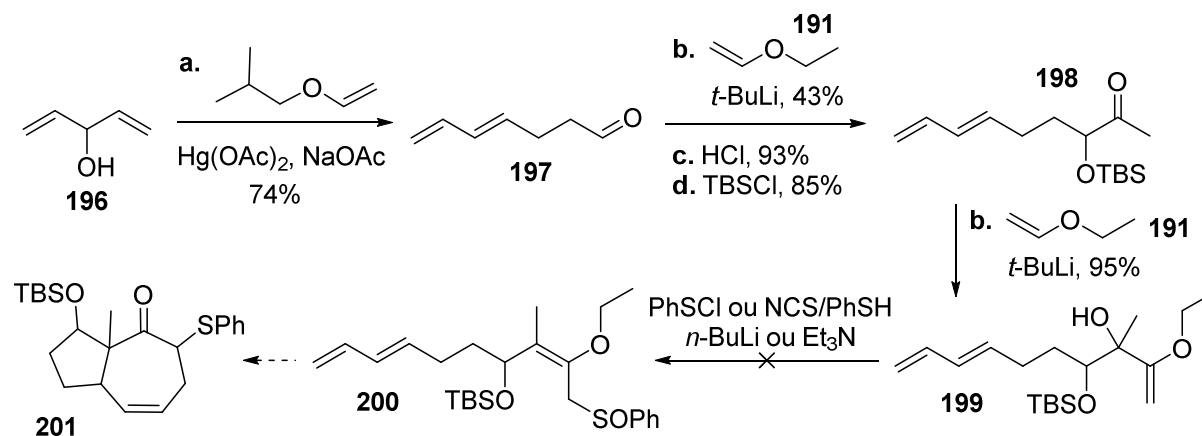


Schéma 38. Tentative de synthèse du substrat fonctionnalisé **200**. a. $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, NaOAc , isobutyl vinyl ether, reflux, 12 h, 74% ; b. Ethyl vinyl éther, $t\text{-BuLi}$, THF, -78°C , 45 min, **197-I** 43%, **199** 95% ; c. 1 M HCl , THF, t.a., 2 h, 93% ; d. TBSCl , imidazole, CH_2Cl_2 , t.a., 72 h, 85%. $n\text{-Bu}$ = n -butyle ; $t\text{-Bu}$ = $tert$ -butyle ; NCS = N -chlorosuccinimide ; TBS = $tert$ -butyldiméthylsilyle.

La première étape implique l'éthérisation du penta-1,4-diène-3-ol **196** dans l'isobutyl vinyl éther suivie d'une transposition de Claisen pour former l'aldéhyde **197**.^[138] L'addition de 1-

éthoxyvinylolithium généré *in situ* est suivie d'une hydrolyse en milieu acide pour générer la cétone. L'alcool est ensuite protégé pour mener à **198** qui subit une nouvelle fois l'addition du 1-éthoxyvinylolithium pour mener à l'éther d'énol **199**. Différentes conditions ont ensuite été testées pour sulfoner l'alcool tertiaire, en vain. Cette réaction s'étant déjà révélée difficile dans le cas précédent (Schéma 37), une deuxième voie de synthèse a été étudiée où l'éther d'énol serait formé en utilisant la séquence oxydation du sulfure/addition d'éthanol^[122,123] développée précédemment pour tenter de synthétiser des cyclopentanones (Schéma 30).

Le substrat **204** a alors été synthétisé selon la séquence décrite dans le Schéma 39, en variant le groupement protecteur dont l'impact sur la cycloaddition sera étudié ultérieurement. La synthèse commence par l'addition de l'alcyne **160** sur l'aldéhyde **197**. Une oxydation sélective en sulfoxyde est suivie de la protection de l'alcool secondaire en éther silylé **203a**. Une voie encore plus rapide implique la protection *in situ* de l'alcoolate obtenu après addition de l'alcyne. L'alcool protégé par un groupe benzyle ou méthyle est ensuite oxydé en sulfoxyde pour mener à **203b** et **203c**, respectivement. L'addition d'éthanol sur l'alcyne **203** mène finalement à l'éther d'énol **204**, substrat pour la cycloaddition [4+3].

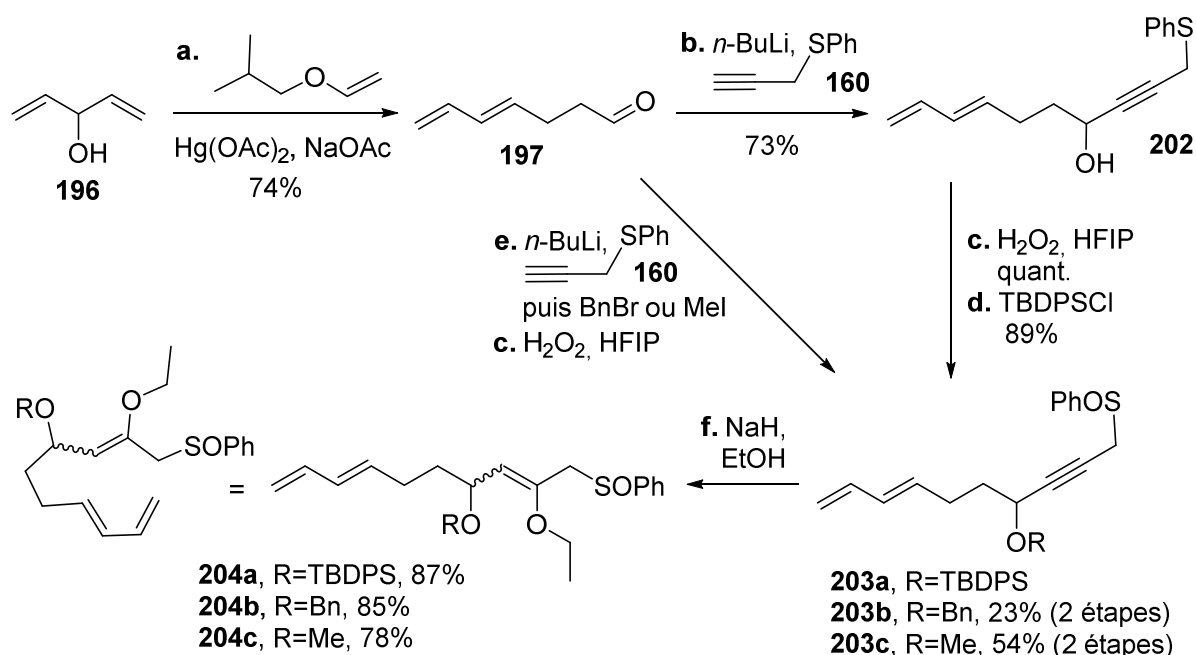
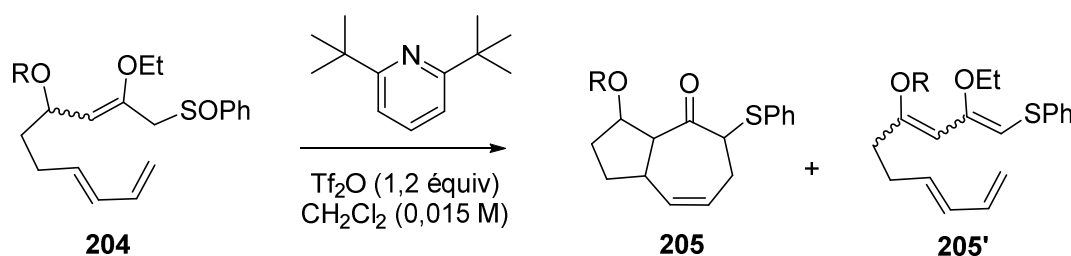


Schéma 39. Synthèse du substrat fonctionnalisé **204**. a. Hg(OAc)₂, NaOAc, isobutyl vinyl ether, reflux, 12 h, 74% ; b. Alcyne **160**, *n*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 2 h, 73% ; c. H₂O₂, HFIP, t.a., 30 min, **202-I** quant., **203b** 76%, **203c** quant. ; d. TBDPSCI, imidazole, CH₂Cl₂, t.a., 12 h, 89% ; e. Alcyne **160**, *n*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 2 h, puis BnBr ou MeI, t.a. 12-24 h, **197b-I** 30%, **197c-I** 54% ; f. NaH, THF/EtOH, t.a., 30 min, **204a** 87%, **204b** 85%, **204c** 78%. *n*-Bu = *n*-butyle ; HFIP = hexafluoroisopropanol ; TBDPS = *tert*-butyldiphénylsilyle ; Bn = benzyle.

Les substrats **204a-c** ont été mis en présence de 2,6-di-*tert*-butylpyridine (1 à 10 équivalents) et d'anhydride triflique (1,2 équivalents) dans le dichlorométhane (0,015 M) à différentes températures (Tableau 6). La réaction a tout d'abord été optimisée avec le groupement protecteur *tert*-butyldiphénylsilyle. Il s'est très vite révélé que deux réactions secondaires prenaient place, la déprotection de l'alcool et une réaction d'élimination menant à **205'**. L'augmentation du nombre d'équivalents de base permet de diminuer la déprotection mais augmente l'élimination (entrée 6). Un compromis a été trouvé avec 3 équivalents de base (entrée 5). D'autre part, l'augmentation de la température favorisant les deux réactions secondaires, les meilleurs résultats ont été obtenus pour une température de -78 °C (entrées 2-5). Cependant, même dans ces conditions, le substrat protégé avec le groupement benzyle ou méthyle ne donne aucun produit de cycloaddition (entrées 7 et 8).



Entrée	R	Equivalent de base	Conditions	Rendement
1	TBDPS	1,0	0 °C vers t.a.	-
2	TBDPS	2,0	0 °C	9%
3	TBDPS	2,0	0 °C vers t.a.	18%
4	TBDPS	2,0	reflux	4%
5	TBDPS	3,0	-78 °C	37-49%
6	TBDPS	10	-78 °C	36%
7	Bn	2,0	-78 °C	-
8	Me	2,0	-78 °C	-

Tableau 6. Optimisation de la réaction de cycloaddition [4+3] à partir du substrat **204**. Bn = benzyle ; TBDPS = *tert*-butyldiphénylsilyle ; Tf = triflyle.

Le produit cyclisé a ainsi pu être obtenu à l'échelle du gramme en seulement 6 étapes et un rendement global de 11-14%. Suite à ce résultat encourageant, la fonctionnalisation du bicyclic a été poursuivie par une oxydation du sulfure en sulfoxyde suivie d'une élimination

pour conduire à la cétone conjuguée **206** (Schéma 40). L'addition du cuprate de diméthyle a été réalisée avec succès mais la protonation s'est effectuée en α et non en γ comme attendu, compliquant ainsi la synthèse vers les produits naturels. Un groupement méthyle a également tenté d'être additionné en α du carbonyle^[139] mais sans succès, probablement dû à l'encombrement stérique du carbanion tertiaire ainsi généré (Schéma 40).

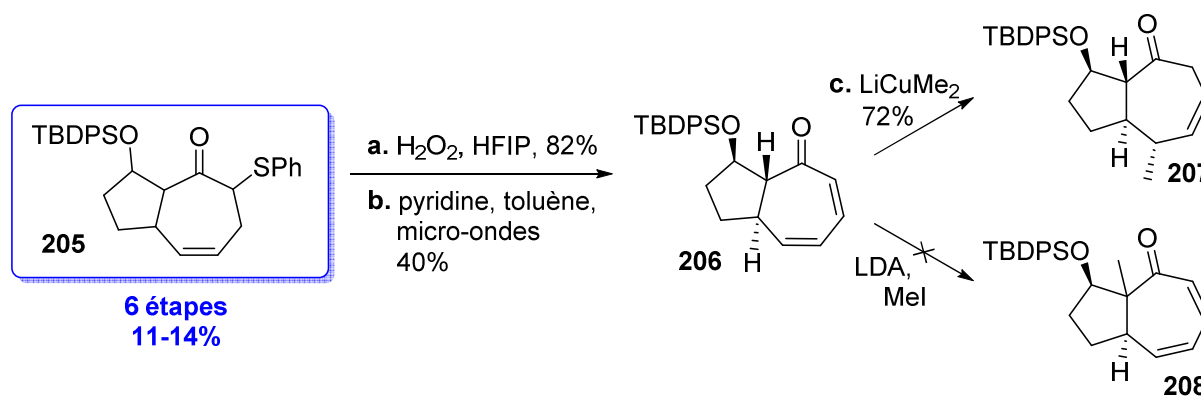


Schéma 40. Fonctionnalisation du noyau hydroazulène **205**. a. H_2O_2 , HFIP, t.a., 30 min, 82% ; b. Pyridine, toluène, micro-ondes, 100 °C, 10 min, 40% ; c. MeLi, CuI, Et_2O , 1 h, 0 °C, 72%. HFIP = hexafluoroisopropanol ; LDA = diisopropylamide de lithium ; TBDPS = *tert*-butyldiphénylsilyle.

Il est attendu que les composés **206** et **207** se présentent comme un mélange de plusieurs diastéréoisomères. Cependant, les spectres RMN ^1H et ^{13}C de ces composés indiqueraient la présence d'un couple d'énantiomères nettement majoritaire. Des études plus approfondies ont alors été menées pour déterminer la stéréochimie relative de ces composés.

4. Etude de la diastéréosélectivité de la réaction de cycloaddition [4+3]

Les spectres NOESY des composés **206** et **207** ont été étudiés (Annexes I et II). Le composé **206** présente trois centres asymétriques en 3, 3a et 8a et le composé **207**, quatre en 3, 3a, 8 et 8a dont les configurations relatives sont à déterminer (Schéma 41).

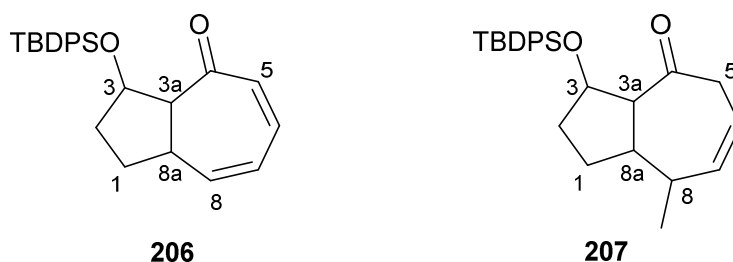


Schéma 41. Structures des composés **206** et **207**.

La Figure 5 représente les diastéréoisomères possibles du diène **206** (un énantiomère de chaque couple est représenté) qui présente une jonction de cycle *cis* (C-a/b) ou *trans* (T-a/b).

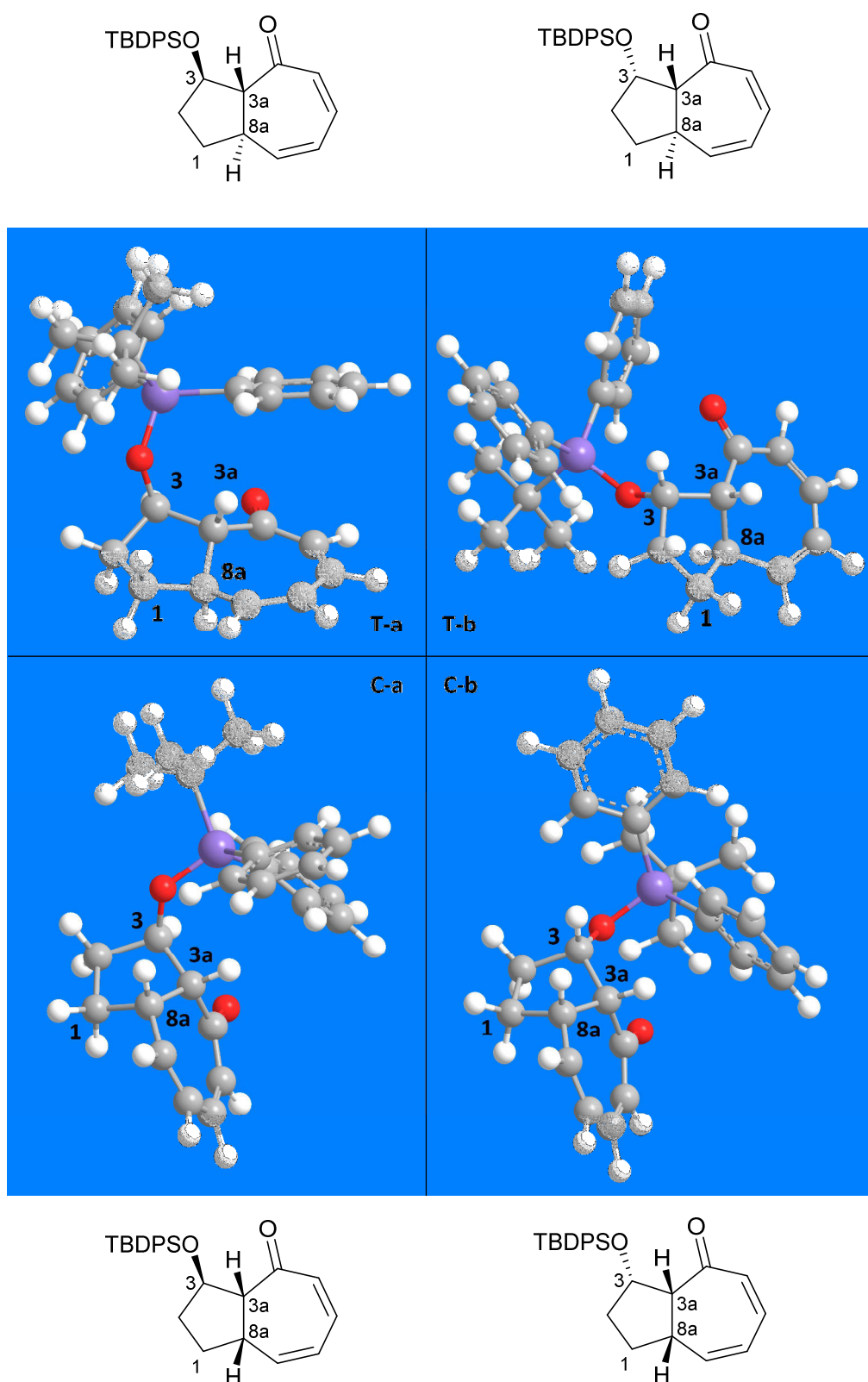


Figure 5. Modélisations des diastéréoisomères possibles de **206** (un énantiomère de chaque couple est représenté) (Chem3D Pro 13.0, méthode MM2).

Le spectre NOESY du diène **206** montre une corrélation entre le proton 3a et un proton 1. Or, dans le cas d'une jonction de cycle *cis*, il semble peu probable que les protons 3a et 1 puissent corrélérer puisqu'ils pointent dans des directions opposées (C-a/b, Figure 5). De plus, le spectre RMN ^1H de **206** fournit les constantes de couplage suivantes pour le proton 3a : dd, $J=7,2, 4,2$ Hz. D'après l'équation de Karplus, ces données ne correspondent pas à une jonction *cis* où le proton 3a est orienté entre 45° et 90° avec ces protons voisins, et où donc deux faibles valeurs de couplages sont attendues. Ces premières données du composé **206** favorisent une jonction de cycle *trans* (T-a/b).

Dans le spectre NOESY du composé méthylé **207**, une corrélation apparaît entre les protons du groupe méthyle, 8-CH₃, et le proton 8a qui se situent donc du même côté du cycle. Parmi les 8 diastéréoisomères possibles, un énantiomère de chaque couple est représenté Figure 6 qui présente une jonction de cycle *cis* (C'-a/b) ou *trans* (T'-a/b). De même que pour le composé **206**, il semble peu probable que les protons 3a et 1 puissent corrélérer dans C'-a/b puisqu'ils pointent dans des directions opposées. En outre, le spectre RMN ^1H de **207** fournit les constantes de couplage suivantes pour le proton 8a : dtd, $J=12,1, 10,9, 6,8$ Hz. D'après l'équation de Karplus, ce proton couplerait donc avec 3 protons en *trans* ou *cis* et, à nouveau, cette conformation ne se retrouve que dans le cas d'une jonction de cycle *trans* (T-a'/b').

Si le rapport *trans* entre les protons 3a et 8a semble confirmé, il convient maintenant de déterminer le rapport entre les protons 3a et 3. Le proton 3 ne présente pas de corrélation avec les protons 1. Or, dans le cas du diastéréoisomère T-b', le proton 3 est proche spatialement d'un proton 1 et un couplage serait attendu alors que dans le diastéréoisomère T-a', le proton 3 ne peut corrélérer avec aucun proton 1. De plus, le spectre RMN ^1H de **207** fournit les constantes de couplage suivantes pour le proton 3a : dd, $J=10,6, 2,2$ Hz. D'après l'équation de Karplus, ce proton couple avec le proton 8a (selon $J=10,6$ Hz) qui est en *trans* du proton 3a dans T-a' et T-b'. Le proton 3a couple donc avec une constante de couplage de 2,2 Hz avec le proton 3. Or, ce résultat est incohérent avec la configuration T-b' où les protons 3 et 3a sont en *cis* et où une constante de couplage bien plus importante serait attendue. Ainsi, le produit *trans* T-a' serait formé préférentiellement, ce qui correspond également à la configuration la moins énergétique. Cette configuration est également en accord avec une attaque du cuprate de diméthyle sur la face opposée au groupement TBDPS, très encombrant (T-a vs. T-b, Figure 5).

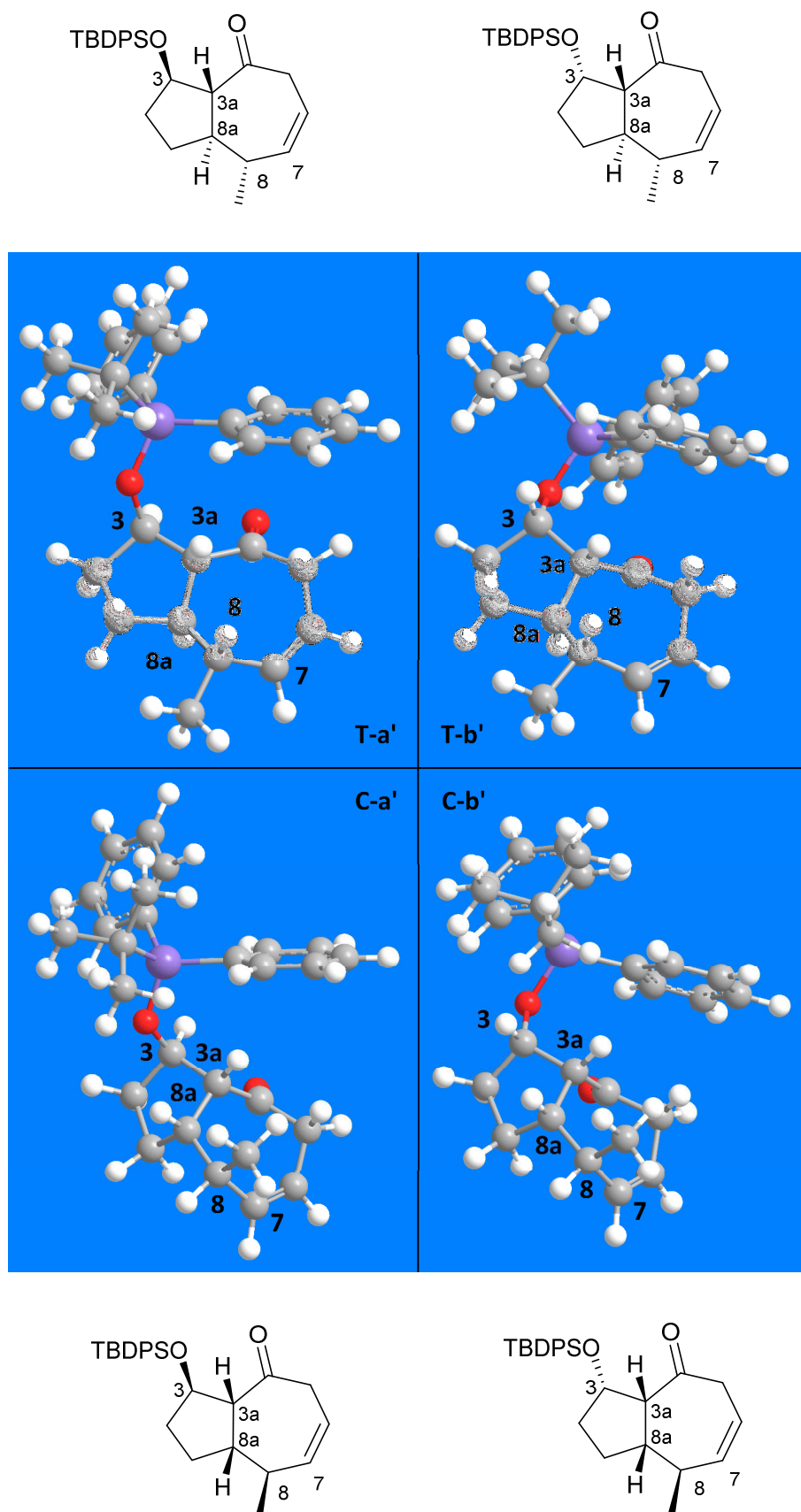


Figure 6. Modélisations des diastéréoisomères possibles de **207** (un énantiomère de chaque couple est représenté) (Chem3D Pro 13.0, méthode MM2).

Comment expliquer alors le rapport *trans* entre les protons 3, 3a et 8a ? Le rapport *trans* entre les protons 3 et 3a pourrait provenir du groupement TBDPS, très encombrant, qui se placerait à l'opposé du diène pour minimiser la gêne stérique durant la réaction de cycloaddition [4+3]. En ce qui concerne le rapport *trans* entre les protons 3a et 8a, les résultats d'Harmata montrent qu'il n'y a pas de sélectivité *cis/trans* pour la jonction de cycle dans le cas d'un diène simple (Schéma 36). Pour confirmer ce résultat, la Figure 7 représente les diastéréoisomères possibles de **205** (un énantiomère de chaque couple est représenté). En se reportant au spectre RMN ^1H , le composé **205** présente deux paires d'énantiomères majoritaires. Le proton 3a couple avec les protons 3 et 8a et il présente un signal différent dans chaque diastéréoisomère : dd, $J=10,2, 2,1$ Hz et t, $J=6,0$ Hz. D'après l'équation de Karplus, le proton 3a est, dans le premier cas, en *trans* ou *cis* avec un proton (3 ou 8a) et perpendiculaire avec le deuxième proton (8a ou 3). Dans le deuxième cas, l'orientation par rapport aux protons 3 et 8a est sensiblement la même. En observant les modélisations des différents stéréoisomères possibles (Figure 7), le premier cas correspond à l'isomère de jonction de cycle *trans* où le proton 3a est en *trans* avec 8a et perpendiculaire avec 3 (T- α/β). Le deuxième cas correspond à l'isomère de jonction de cycle *cis* où le proton 3a est orienté autour de 45° par rapport aux protons 3 et 8a (C- α/β). La présence des deux diastéréoisomères de jonction de cycle *trans* et *cis* confirme la non-sélectivité de la cycloaddition [4+3] au niveau de la jonction de cycle.

Une possibilité pour expliquer la stéréochimie du composé **206** est alors que la sélectivité s'opère lors de l'élimination du sulfoxyde qui s'effectue par abstraction d'un hydrogène en *cis*. Le cycle à jonction *cis* ne permet probablement pas une conformation où le sulfoxyde peut s'éliminer, expliquant ainsi le rendement modeste de cette réaction qui ne fournit que le diastéréoisomère *trans* de **206**.

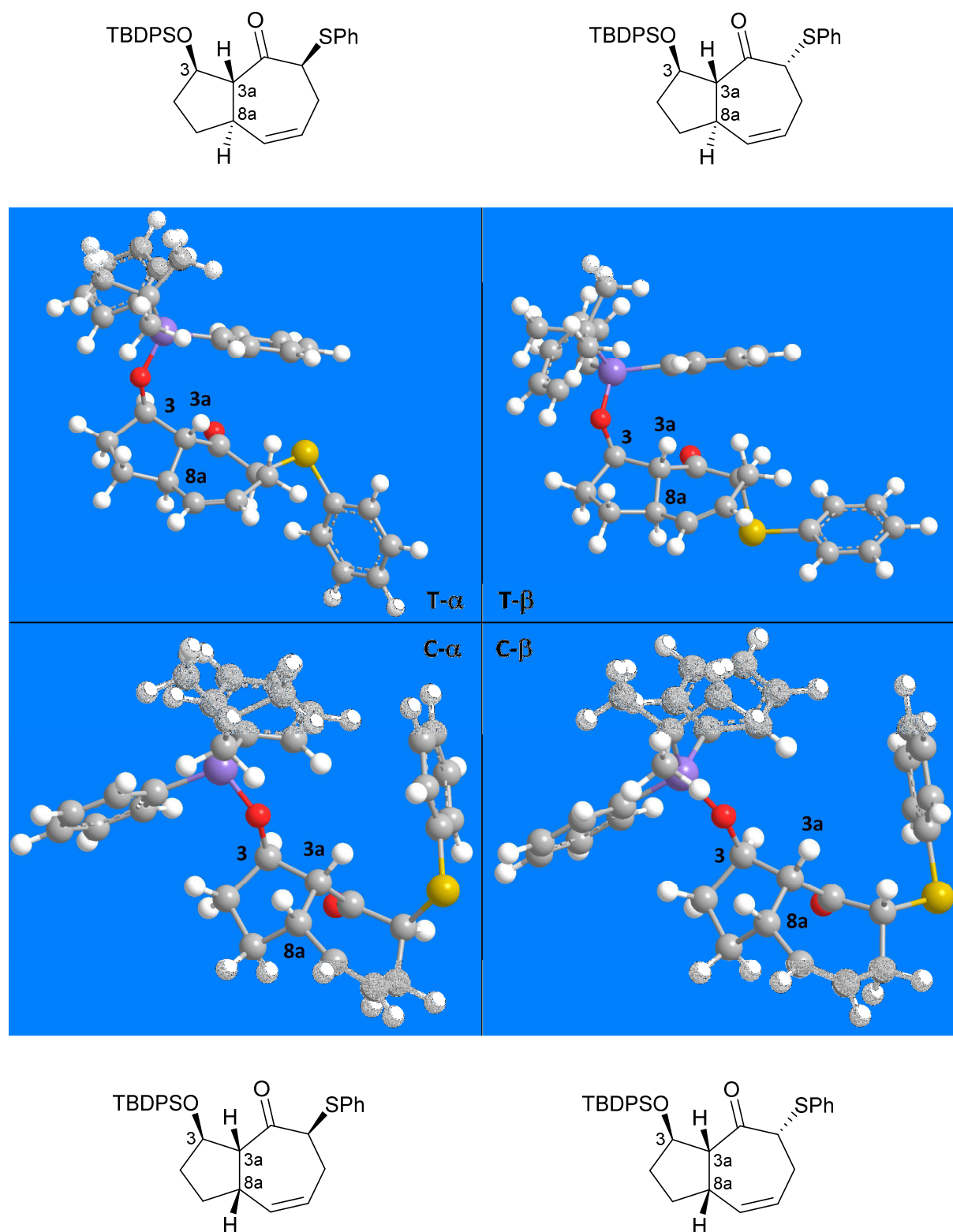


Figure 7. Modélisations des diastéréoisomères possibles de **205** (un énantiomère de chaque couple est représenté) (Chem3D Pro 13.0, méthode MM2).

5. Application à un substrat diméthylé

La fonctionnalisation du substrat **205** ayant été jugée trop longue pour être efficace, un substrat de départ plus fonctionnalisé, portant deux groupements méthyle supplémentaires, a été envisagé (**215**, Schéma 42). Une réaction de métathèse croisée entre la hex-5-èn-2-one **209** et la méthacroléine **210** suivie d'une réaction de Wittig permet d'isoler la cétone **211**. L'addition de l'alcyne **160** fournit le sulfure **212** qui est ensuite oxydé en sulfoxyde. L'alcool tertiaire est resté inactif face au chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle mais a pu être protégé par le chlorure de triéthylsilyle fournissant le composé **213**. L'addition d'éthanol a finalement permis d'isoler l'éther d'énol **214**. Malheureusement, la cyclisation n'a pas lieu sur le substrat plus complexe, ce qui a coupé court à notre intérêt pour cette méthodologie, jugée trop dépendante du substrat pour être appliquée à la synthèse de bibliothèques.

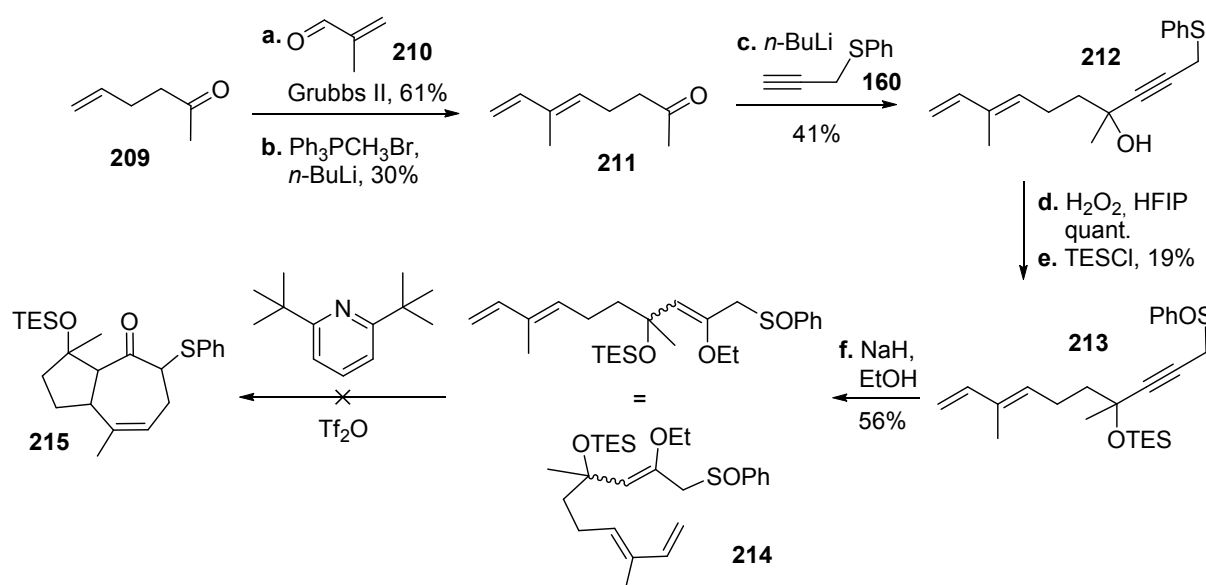


Schéma 42. Tentative de cycloaddition d'un substrat plus fonctionnalisé. a. Méthacroléine **210**, Grubbs II, CH_2Cl_2 , reflux, 4 h, 61% ; b. $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$, *n*-BuLi, THF, reflux, 12 h ; 30% ; c. Alcyne **160**, *n*-BuLi, THF, -78°C , 30 min, 41% ; d. H_2O_2 , HFIP, t.a., 30 min, quant. ; e. TESCl, imidazole, CH_2Cl_2 , t.a., 12 h, 19% ; f. NaH, THF/EtOH, t.a., 30 min, 56%. *n*-Bu = *n*-butyle ; HFIP = hexafluoroisopropanol ; TES = triéthylsilyle.

Une dernière tentative a également été étudiée, une cycloaddition [3+2] pour former le bicyclic à 5 et 7 chaînons (Schéma 43). Le bromure d'alkyle **216** a été converti en iodure pour subir une substitution par l'alcool propargylique **217** déprotoné. L'hydroxyle converti en mésylate a été substitué par le thiophénol pour former le sulfure **218** qui a été oxydé en sulfoxyde. L'addition d'éthanol a mené à l'éther d'énol **219** qui n'a pas cyclisé quelques soient les conditions testées, thermiques ou photochimiques.

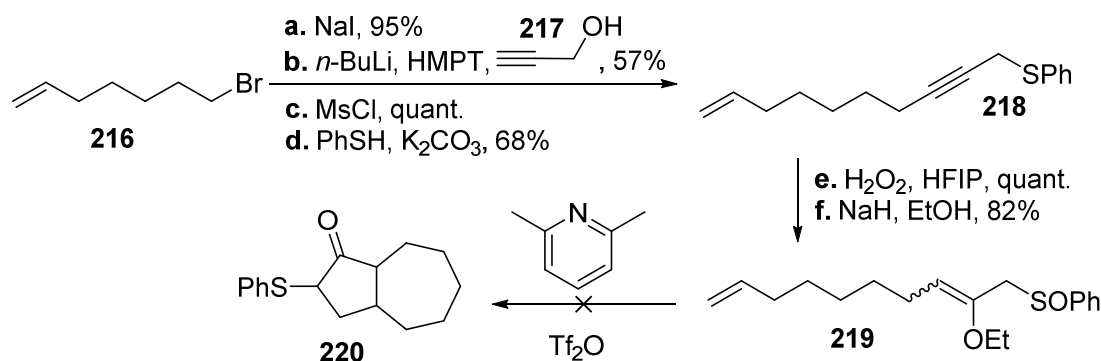


Schéma 43. Tentative de cycloaddition [3+2] pour mener au noyau hydroazulène. a. NaI, Cu, acétone, reflux, 2 h, 95% ; b. Alcyne **217**, *n*-BuLi, HMPT, t.a., 2 h, 57% ; c. MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a., 2 h, quant. ; d. PhSH, K_2CO_3 , acétone, t.a., 12 h, 68% ; e. H_2O_2 , HFIP, t.a., 30 min, quant. ; f. NaH, THF/EtOH, t.a., 30 min, 82%. *n*-Bu = *n*-butyle ; HFIP = hexafluoroisopropanol ; HMPT = hexaméthylphosphotriamide ; Ms = mésyle.

III. Conclusion

La capacité du sélénium et du soufre à stabiliser un carbocation en α a été appliquée aux réactions de cycloaddition pour construire les différents éléments des lactones sesquiterpéniques. Bien que l'addition d'un dérivé acétylé sur un alcène n'a donné lieu qu'à de faibles rendements, une cycloaddition [4+3] intramoléculaire a permis de fournir le squelette des (pseudo)guaianolides à l'échelle du gramme et en 6 étapes seulement. La fonctionnalisation longue de ce noyau et l'impossibilité de réaliser la cycloaddition sur des substrats plus complexes se sont révélées des limitations trop importantes pour continuer cette étude et l'appliquer à la synthèse divergente de bibliothèques basées sur le motif des lactones sesquiterpéniques.

Chapitre 3 – Synthèse divergente pour l'étude de la déoxyéléphantopine

I. La déoxyéléphantopine, une nouvelle voie contre le cancer

1. La déoxyéléphantopine et ses propriétés biologiques

a. La famille des « éléphantopines »

La déoxyéléphantopine est un germacranolide isolé pour la première fois par Lee *et al.* en 1975 à partir de *Elephantopus carolinianus*, une plante conne pour son activité inhibitrice contre le carcinosarcome chez les rats (Walker 256).^[140] La déoxyéléphantopine se trouve être également l'un des principes actifs d'autres plantes du genre *Elephantopus* utilisées comme herbes médicinales traditionnelles pour traiter diverses pathologies comme les ulcères, l'eczéma, les rhumatismes ou pour réduire la fièvre et éliminer les calculs urinaires. Ces herbes contiennent la déoxyéléphantopine mais aussi des analogues naturels biologiquement actifs comme l'isodéoxyéléphantopine, la scabertopine, l'isoscabertopine, l'éléphantopine ou encore l'isoéléphantopine (Figure 8). La structure de base de ces composés est un cycle à 10 atomes de carbone possédant deux lactones α,β -insaturées ainsi qu'une chaîne latérale portant un troisième ester conjugué. D'autres analogues ont également été isolés, différenciés par la réduction d'un des esters conjugués.

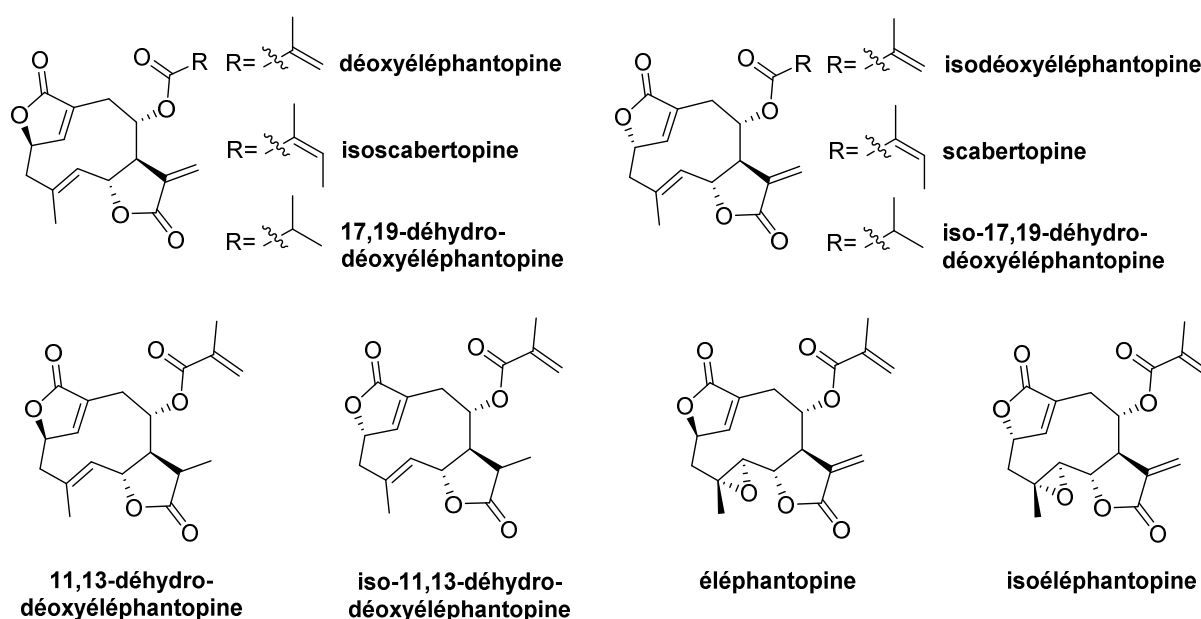


Figure 8. Structure de la déoxyéléphantopine et de certains de ses analogues naturels.

L'intérêt de ces composés vient de leurs propriétés biologiques qu'ils confèrent aux plantes dont ils proviennent et qui ont été utilisées depuis des centaines d'années comme herbes médicinales.

b. Propriétés biologiques

De récentes études ont démontré les propriétés anti-cancéreuses de la déoxyéléphantopine et de ses analogues sur diverses lignées cellulaires.^[141] Parmi les études les plus prometteuses, notons celle de Shyur *et al.*^[60] qui ont démontré la supériorité de la déoxyéléphantopine face au paclitaxel (Taxol[®]), célèbre médicament anti-cancéreux et référence dans la lutte contre le cancer.

Il a tout d'abord été démontré que la déoxyéléphantopine diminue la viabilité des cellules mammaires cancéreuses TS/A, MDA-MB-231 et MCF-7 ($IC_{50}=2,9-5,8 \mu M$) mais pas celle des cellules mammaires normales, M10 et CCD966SK (Figure 9).

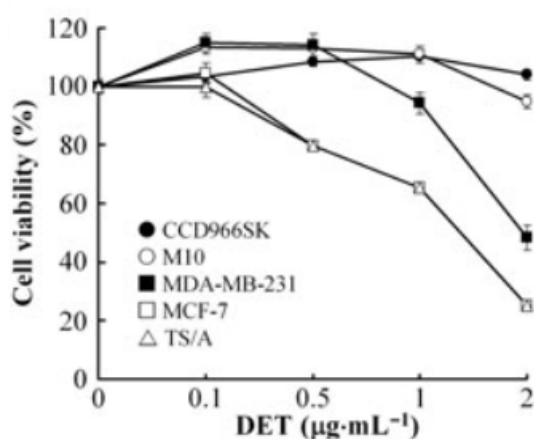


Figure 9. Viabilité des cellules mammaires cancéreuses (TS/A, MDA-MB-231 et MCF-7) et normales (M10 et CCD966SK) en présence de déoxyéléphantopine à 37 °C pendant 48 h, déterminée par un test MTT. DET = déoxyéléphantopine ; MTT = bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium.^[60]

De même que le paclitaxel, la déoxyéléphantopine inhibe la croissance, la migration et la réparation des cellules cancéreuses mais à plus forte concentration (Figure 10).

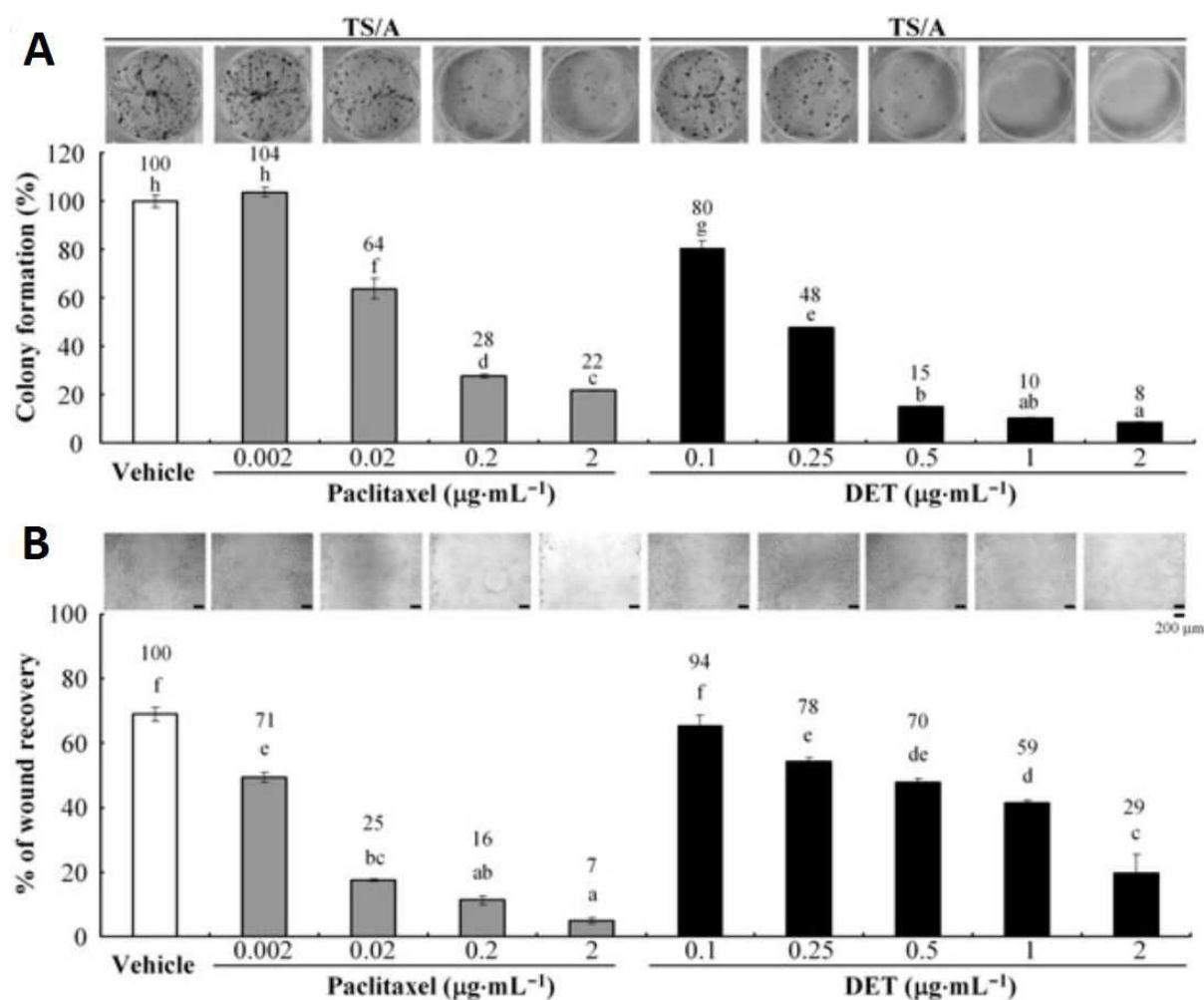


Figure 10. (A) Prolifération de cellules mammaires cancéreuses TS/A en présence de paclitaxel ou de déoxyéléphantopine, déterminée par un test clonogénique. (B) Cicatrisation des cellules mammaires cancéreuses TS/A traitées avec paclitaxel ou déoxyéléphantopine à 37 °C pendant 48 h.^[60]

Les tests suivants ont ensuite été réalisés *in vivo*, sur des tumeurs orthotopiques mammaires sur des souris BALB/c. Les souris ont été prétraitées avec 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$ de paclitaxel (pre-paclitaxel-5 ; 5,9 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$) ou avec 1 ou 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$ de déoxyéléphantopine (pre-DET-1 ou pre-DET-10 ; 2,9 ou 29 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jour}^{-1}$) pendant 14 jours avant inoculation de la tumeur (jour 0) et pendant les 28 jours suivants. En présence de ces composés, la croissance de la tumeur a été réduite de 64% avec pre-paclitaxel-5, 68% avec pre-DET-1 et 99% avec pre-DET-10, montrant la supériorité de la déoxyéléphantopine deux fois plus efficace que le paclitaxel (A, Figure 11). La même expérience a été réalisée mais sans prétraitement cette fois. Dans ce cas-là, seul DET-10 montre une diminution significative de la croissance tumorale, par 61% (B, Figure 11).

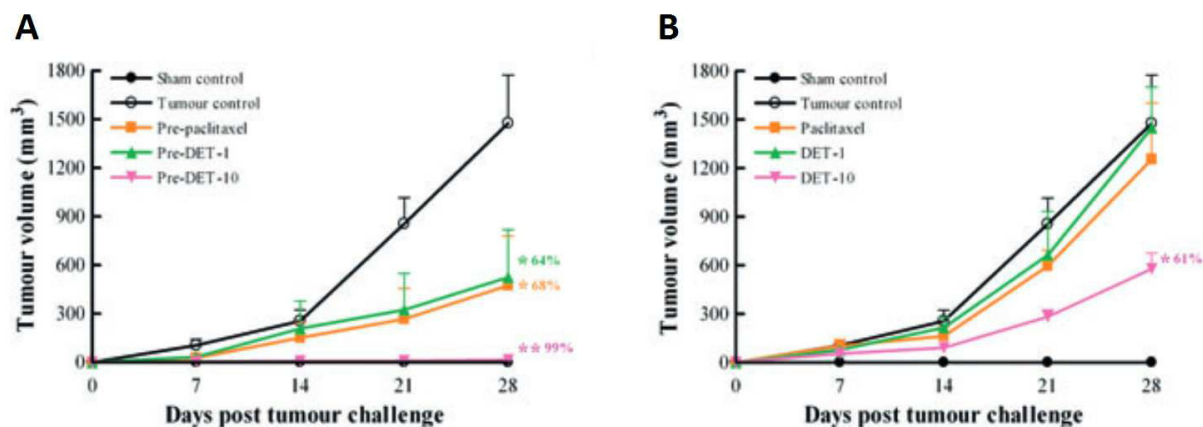


Figure 11. Suivi de la croissance de la tumeur mammaire TS/A une fois par semaine sur 28 jours sur des souris femelles BALB/c après administration intra-péritonéale de déoxyéléphantopine ou de paclitaxel, avec ou sans prétraitement de 14 jours (A ou B, respectivement).^[60]

Les mêmes expériences ont été réalisées avec administration par voie orale et la déoxyéléphantopine semble perdre de son activité, n'arrivant à égaler le (pre)-paclitaxel-5 qu'avec (pre)-DET-10 (Figure 12). Cette différence peut provenir d'une absorption incomplète de la déoxyéléphantopine ou d'une métabolisation.

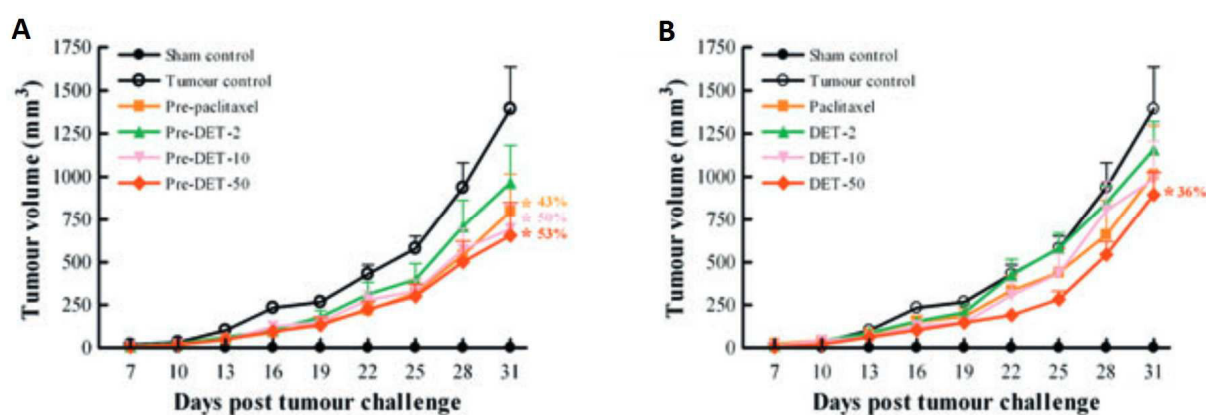


Figure 12. Suivi de la croissance de la tumeur mammaire TS/A une fois par semaine sur 28 jours sur des souris femelles BALB/c après administration par voie orale de déoxyéléphantopine ou de paclitaxel, avec ou sans prétraitement de 14 jours (A ou B, respectivement).^[60]

L'effet de ces composés a ensuite été testé sur la suppression des métastases aux poumons et la survie des animaux tests. Ces derniers ont reçu une injection intraveineuse de cellules cancéreuses TS/A et une administration intra-péritonéale de paclitaxel ou déoxyéléphantopine commencée avant ou après inoculation de la tumeur (A et B, respectivement, Figure 13). Avec prétraitement, pre-paclitaxel-5 ($5,9 \mu\text{mol.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$, 37 ± 4 jours, A) représente le traitement le moins efficace pour la survie des animaux, avec pre-DET-2 montrant des

résultats légèrement supérieurs ($5,8 \mu\text{mol.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$, 41 ± 5 jours) et pre-DET-10 ($29 \mu\text{mol.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$) permettant une survie supérieure à 90 jours. Par contre, sans prétraitement, seulement DET-10 montre une survie supérieure à celle du contrôle (31 ± 2 jours vs. 27 ± 2 jours, B).

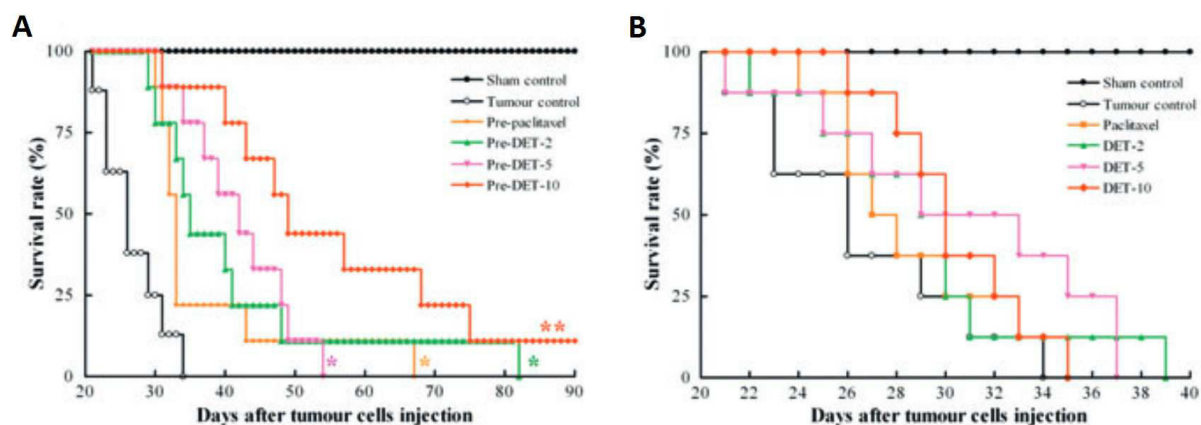


Figure 13. Détermination de la survie de souris inoculées par des cellules cancéreuses TS/A et avec administration intra-péritonéale de déoxyéléphantopine ou de paclitaxel, avec ou sans prétraitement (A ou B, respectivement).^[60]

La déoxyéléphantopine permet également de réduire le nombre de métastases aux poumons dans ces mêmes souris (Figure 14), (pre)-paclitaxel-5 et (pre)-DET-2 montrant des résultats similaires.

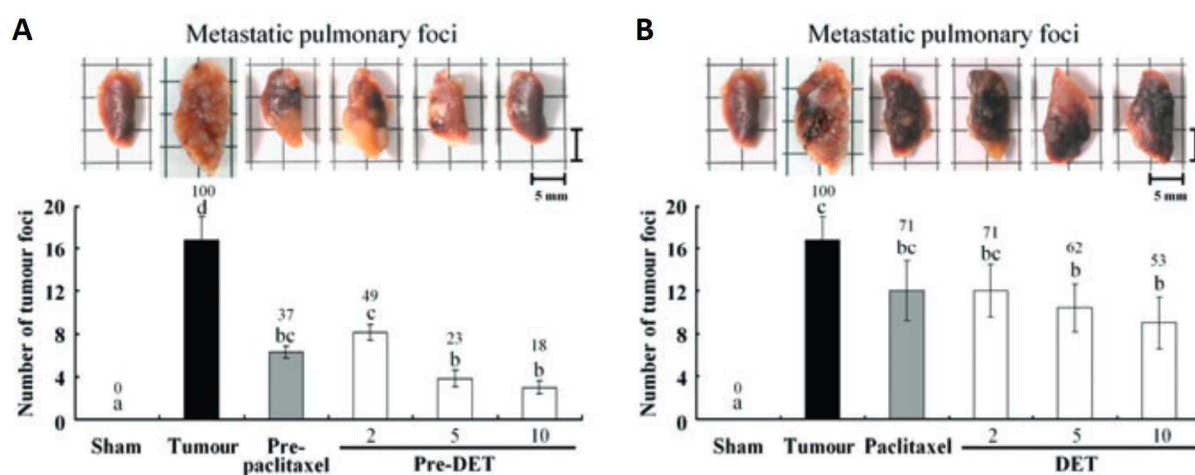


Figure 14. Nombre de foyers tumoraux dans le poumon gauche des souris inoculées par des cellules cancéreuses TS/A et avec administration intra-péritonéale de déoxyéléphantopine ou de paclitaxel, avec ou sans prétraitement (A ou B, respectivement).^[60]

Ainsi, la déoxyéléphantopine, tout comme le paclitaxel, permet de réduire les métastases aux poumons mais est plus efficace pour réduire la croissance des tumeurs orthotopiques et augmenter la survie des souris tests. Dans toutes ces expériences, il a été démontré qu'un prétraitement par la déoxyéléphantopine ou le paclitaxel permet d'améliorer les résultats. Ainsi, la déoxyéléphantopine pourrait être utilisée à un stade très précoce du cancer du sein afin de limiter la croissance de la tumeur et des métastases.

Shyur *et al.* ont également démontré que la déoxyéléphantopine inhibe l'activité du facteur de transcription NF- κ B qui est bien connu pour participer à l'angiogenèse des tumeurs et des métastases. Ce résultat a été confirmé par Shen et Guo^[142] qui ont observé également la diminution de la croissance tumorale et l'induction de l'apoptose par la déoxyéléphantopine. Ils ont également reporté que la déoxyéléphantopine est un agoniste partiel de PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ*). Or plusieurs agonistes de PPAR γ ont déjà été reportés dans la littérature pour induire la diminution de la croissance tumorale : CDDO contre le cancer du sein^[143], MCC-555 contre le cancer de la prostate^[144,145], GW1929 contre le neuroblastome (Figure 15).^[146]

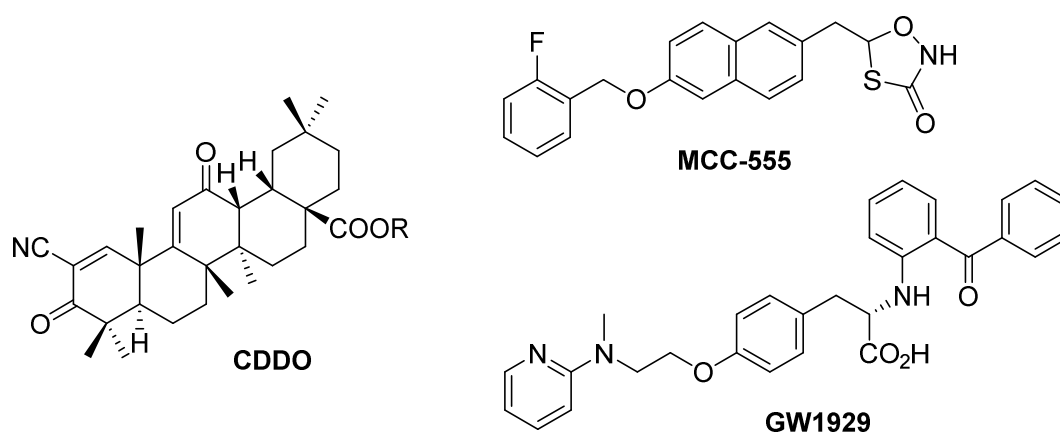


Figure 15. Exemples d'agonistes de PPAR γ avec des activités anti-tumorales.

L'effet anti-cancéreux de la déoxyéléphantopine pourrait alors provenir de l'inhibition du facteur du facteur de transcription NF- κ B ou de son interaction avec PPAR γ . Ces deux voies proposées pour l'instant demandent à être confirmées.

2. Vers l'étude du mode d'action de la déoxyéléphantopine

Aucune synthèse totale n'a encore été reportée sur la déoxyéléphantopine et ses analogues qui sont pour l'instant obtenus par extraction de plantes. La déoxyéléphantopine est par exemple facilement extraite de l'*Elephantopus scaber* à raison d'environ 0,1 g pour 1 kg de plante.^[147] Cependant, le mode d'action de la déoxyéléphantopine n'étant pas encore déterminé, une synthèse rapide, efficace et modulable de la déoxyéléphantopine permettrait d'obtenir également une bibliothèque d'analogues dont l'étude améliorerait notre compréhension de la relation structure-activité de ce potentiel agent anti-cancéreux : quel(s) accepteur(s) de Michael est essentiel ? Lequel des deux modes d'action proposés jusqu'à maintenant est valide ? D'autres modes d'action sont-ils envisageables ? Quelles sont les cibles de ce composé ? etc.

La déoxyéléphantopine est constituée d'un cycle à 10 atomes de carbone portant deux γ -butyrolactones et un groupement méthacrylate (Figure 16). L'élément structural le plus compliqué à obtenir est *a priori* le cycle à 10 chaînons qui est parmi les plus difficiles à former. Deux principales approches pour sa création ont été étudiées: une cyclisation par allylation et une par métathèse cyclisante (*ring-closing metathesis*, RCM).

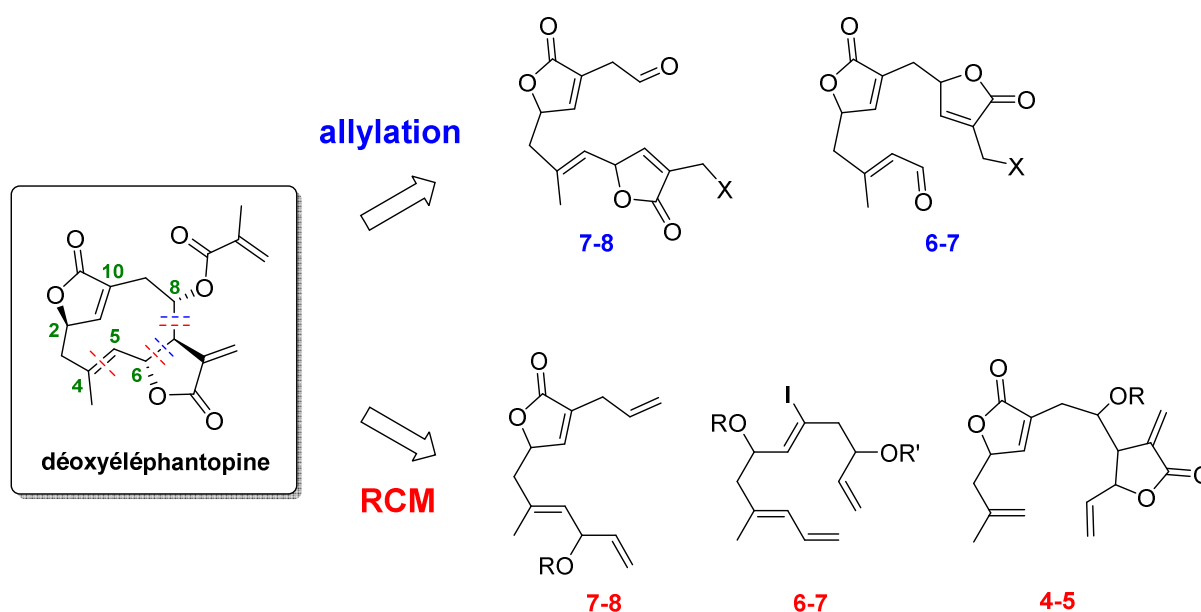


Figure 16. Structure de la déoxyéléphantopine et les deux rétrosynthèses étudiées. Les paires de numéros indiquent les atomes de carbone entre lesquelles s'effectue la déconnexion.

II. Première approche - Cyclisation par allylation

1. Cyclisation par allylation induite par le groupement triméthylsilane

a. Cyclisation en 7-8

La première cyclisation par allylation envisagée s'effectue entre les atomes de carbone 7 et 8 (Schéma 44). Les deux lactones peuvent être obtenues par carbonylation d'halogénures de vinyle qui eux-mêmes proviendraient d'une addition de LiAlH_4 sur le dialcyne correspondant **223** suivie d'une oxydation par un dérivé halogéné. L'intermédiaire **223** peut être formé par deux additions d'alcynes vrais sur le composé **224** qui proviendrait lui-même d'une addition de bromure de vinylmagnésium sur la 4,4-diméthoxybutan-2-one **227** commerciale suivie d'un réarrangement oxydant.

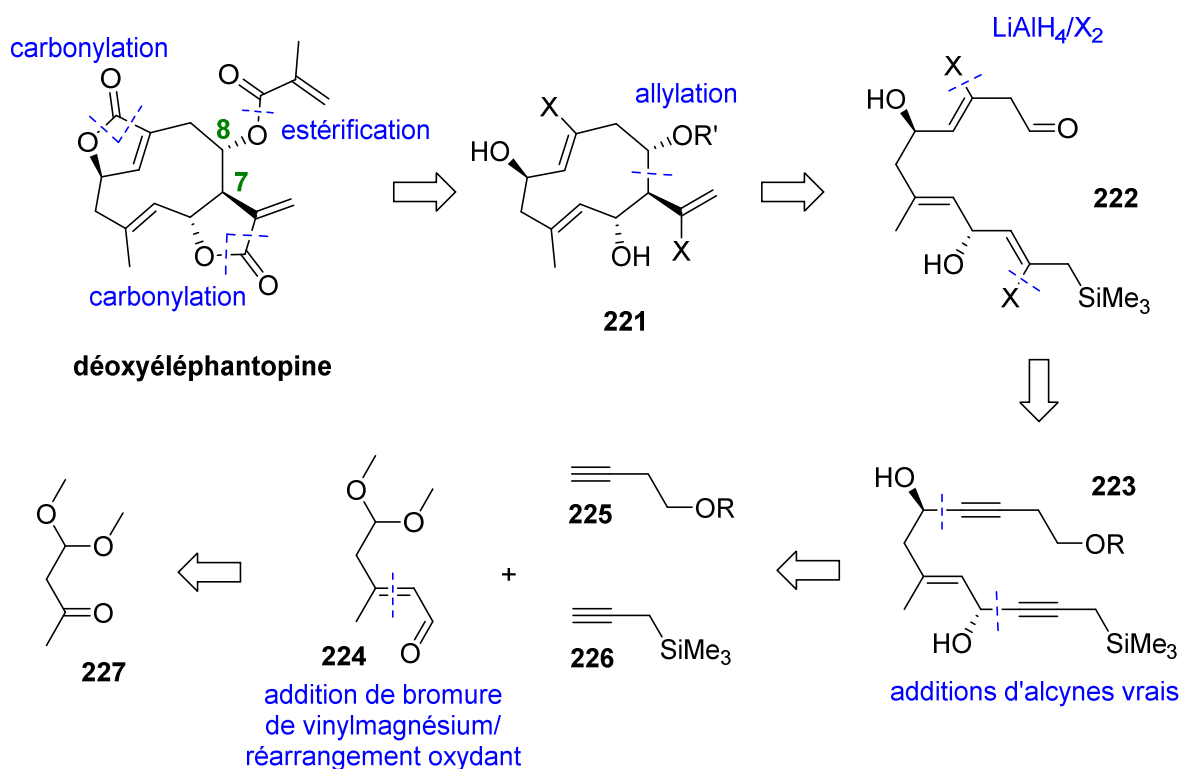


Schéma 44. Rétrosynthèse de la cyclisation par allylation en 7-8.

La synthèse (Schéma 45) commence par l'addition du bromure de vinylmagnésium sur la 4,4-diméthoxybutan-2-one **227** commerciale. Un réarrangement oxydant permet d'isoler l'aldéhyde conjugué **224**^[148] composé d'un mélange de diastéréoisomères *Z* et *E*, inséparables

à cette étape. Puis, le triméthyl(propargyl)silane **226** commercial déprotoné par le *n*-butyllithium s'additionne sur l'aldéhyde et une purification par chromatographie sur colonne permet d'isoler le diastéréoisomère *E* dont la configuration a été confirmée par NOESY. Il convient ensuite de déprotéger l'acétal en aldéhyde. L'utilisation d'acide *para*-toluènesulfonique conduit à la déprotection accompagnée d'une isomérisation partielle et de produits de dégradation. Une procédure alternative utilise le triflate de triméthylsilyle en présence de 2,6-lutidine^[149] pour déprotéger l'acétal sans isomérisation et protéger l'alcool secondaire en une seule étape. Un mécanisme proposé passe par l'activation de l'acétal par le triflate de triméthylsilyle permettant l'addition de la 2,6-lutidine suivie de la perte d'un groupement méthoxy. L'intermédiaire ainsi obtenu est hydrolysé pour conduire à l'aldéhyde. Le deuxième alcyne vrai **225** est ensuite additionné et l'alcool secondaire déprotégé en présence de carbonate de potassium dans le méthanol pour conduire au dialcyne **223**.

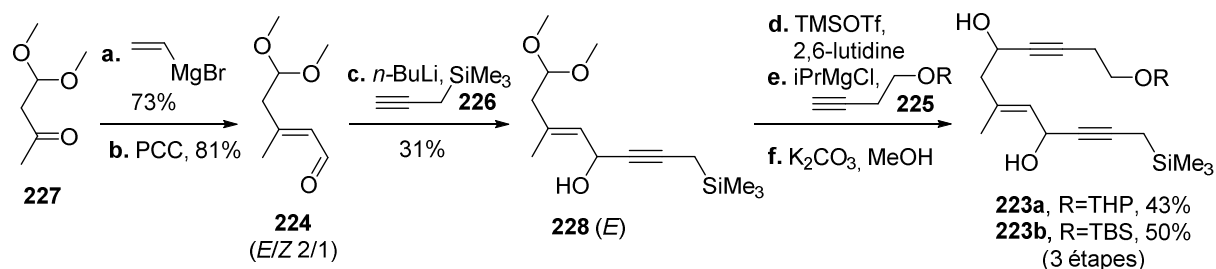


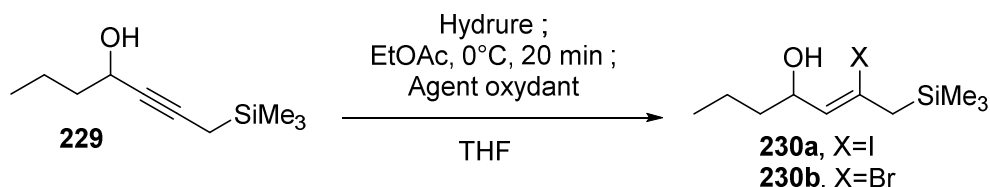
Schéma 45. Synthèse de l'intermédiaire **223**. a. Bromure de vinylmagnésium, THF, -78 °C, 2 h, 73% ; b. PCC, CH₂Cl₂, t.a., 48 h, 81% ; c. Alcyne **226**, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, 31% ; d. TMSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, puis H₂O, 0 °C, 15 min ; e. Alcyne **225**, *i*PrMgCl, THF, -78°C, 1 h ; f. K₂CO₃, MeOH, t.a., 30 min, **223a** 43%, **223b** 50% (3 étapes). *n*-Bu = *n*-butyle ; *i*Pr = isopropyle ; PCC = chlorochromate de pyridinium ; Tf = triflyle ; TMS = triméthylsilyle.

L'étape suivante consiste en l'addition d'un hydrure d'aluminium sur la triple liaison orientée par les fonctions alcool, suivie de l'addition de l'organoaluminium ainsi généré sur un donneur d'halogénure.^[150]

b. Etude de l'addition d'hydrure d'aluminium sur l'alcool propargylique

La difficulté de cette réaction étant la présence du groupement triméthylsilane, labile en présence d'hydrure, plusieurs conditions ont été testées sur un substrat modèle (**229**, Tableau 7). Le Red-Al[®] ne donne lieu qu'à des produits de dégradations, se révélant apparemment trop réactif (entrées 1 et 2). Il a ensuite été remplacé par LiAlH₄ (entrées 3-6). Le produit d'addition a pu être observé dans le THF et la réaction est complète après 3 heures à reflux. A

la fin de l'addition, l'excès d'hydrure est détruit par ajout d'acétate d'éthyle anhydre à 0 °C. Après 20 minutes, du *N*-bromosuccinimide ou du diiode est ajouté à 0 °C. Après 1 heure, l'iodure de vinyle est isolé avec un rendement modeste de 45% (entrée 8) alors que le bromure correspondant n'est isolé qu'à 28% au bout de 3 heures (entrée 7).



Entrée	Hydruire (équiv)	Conditions	Agent oxydant (équiv)	Conditions	Rendement (conversion)
1	Red-Al® (2,0)	0 °C à t.a.	-	-	dégradations
2	Red-Al® (2,0)	-78 °C à 0 °C	-	-	-
3	LiAlH ₄ (2,0)	0 °C à t.a., 48 h	-	-	(50%)
4	LiAlH ₄ (2,0)	0 °C à t.a., 12 h	-	-	-
5	LiAlH ₄ (6,0)	0 °C à t.a., 12 h	-	-	(50%)
6	LiAlH ₄ (3,0)	reflux, 3 h	-	-	(quant)
7	LiAlH ₄ (3,0)	reflux, 3 h	NBS (2,0)	0 °C, 3 h	28%
8	LiAlH ₄ (3,0)	reflux, 3 h	I ₂ (3,0)	0 °C, 1 h	45%

Tableau 7. Optimisation de l'addition de LiAlH₄ sur un alcool propargylique porteur d'un groupement triméthylsilane **229**. NBS = *N*-bromosuccinimide ; Red-Al® = bis(2-méthoxyéthoxy)hydruroaluminate de sodium.

La procédure employant le diiode a donc été conservée par la suite. La RMN ¹H confirme la régiosélectivité de la réaction et la stéréosélectivité a été confirmé par NOESY, ainsi que par le succès des réactions de carbonylation effectuées plus loin sur des substrats plus complexes.

c. Vers le substrat de cyclisation

Les conditions de l'addition d'hydrure d'aluminium ainsi optimisées ont été appliquées au dialcyne **223** (Schéma 46). Seul le composé protégé par un groupement tétrahydropyranyle **223a** a conduit à l'iodure de vinyle **222**, celui protégé par un éther silylé **223b** s'est dégradé

au cours de la réaction. En utilisant la même stratégie que pour la déprotection de l'acétal, l'alcool primaire est ensuite déprotégé tout en protégeant les alcools secondaires par action du triflate de triéthylsilyle en présence de 2,4,6-triméthylpyridine.^[151] L'oxydation de l'alcool primaire n'a cependant pas conduit au produit désiré, l'une des réactions parasites étant une élimination de type Peterson.^[152] Afin de résoudre ce problème, il a été tenté d'effectuer la carbonylation avant cyclisation afin de modifier les propriétés électroniques de l'alcool allylique. Généralement, les réactions de carbonylation sont effectuées en présence de palladium et de monoxyde de carbone gazeux, qui est extrêmement toxique et donc délicat à manipuler. La carbonylation a alors été tentée en présence de $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, connu pour conduire à la lactone à partir d'alcool homoallylique (Chapitre 2, Schéma 26) dans le tétrahydrofurane à reflux. Cependant, pour isoler la lactone à partir de l'alcool allylique **222**, il a fallu augmenter la température et réaliser la réaction dans le toluène à reflux pour isoler le produit carbonylé souhaité **233**.^[113] Néanmoins, la déprotection de l'alcool primaire n'a pu s'effectuer sans dégradation.

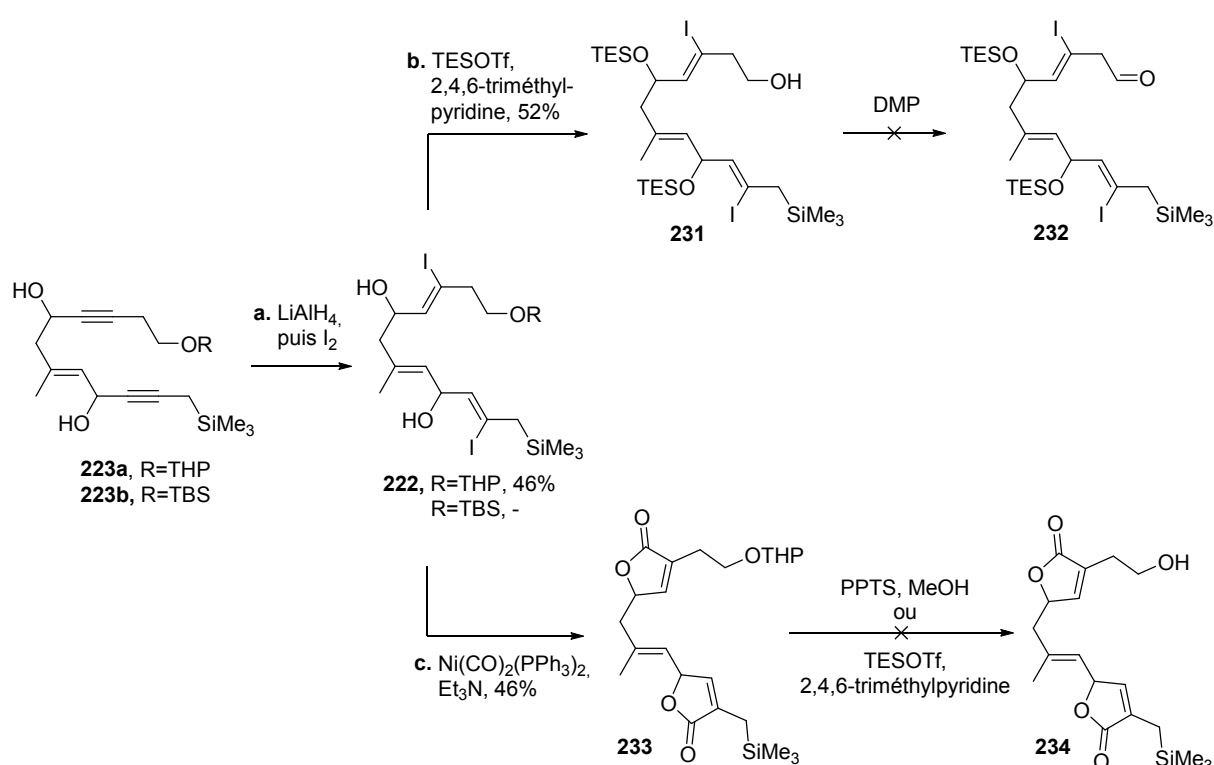


Schéma 46. Tentatives de synthèse du substrat de cyclisation. a. LiAlH_4 , THF, reflux, 3 h, puis EtOAc , 0°C , 15 min, puis I_2 , 0°C , 1 h, 46%. b. TESOTf, 2,4,6-triméthylpyridine, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, puis H_2O , 0°C , 15 min, 52% ; c. $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_3N , toluène, reflux, 1 h, 46%. DMP = périodinate de Dess-Martin ; PPTS = *para*-toluènesulfonate de pyridinium ; TBS = *tert*-butyldiméthylsilyle ; TES = triéthylsilyle ; THP = tétrahydropyranyle ; Tf = triflyle.

En parallèle de la synthèse du substrat pour la cyclisation, la réaction d'allylation a été étudiée sur un substrat modèle dans un cadre intermoléculaire, plus facile d'accès qu'un cadre intramoléculaire.

d. Etude du potentiel de la réaction d'allylation induite par le groupement triméthylsilane

L'allylation intermoléculaire a été testée sur des substrats modèles, avant ou après carbonylation (Schéma 47). Les substrats **237** et **239** ont été synthétisés en trois étapes à partir du 3-méthylbut-2-ène commercial en utilisant exactement la même méthodologie que développée précédemment. Plusieurs catalyseurs ont été testés mais aucun n'a permis d'isoler le produit désiré. Les conditions appliquées à la lactone **237** et impliquant TiCl_4 et BF_3 ont mené à des produits de dégradations et celles utilisant APTS, TFA ou TBAF à l'absence de réactions. TiCl_4 et BF_3 appliqués au substrat **239a** ont mené à de la dégradation et APTS et LiClO_4 à une élimination de Peterson. Pour diminuer la labilité de l'éther silylé, les mêmes conditions ont été reproduites sur le produit **239b**. Les conditions impliquant TiCl_4 , BF_3 , APTS ont mené à de la dégradation et dans le cas de LiClO_4 , le produit de départ a été recouvré.

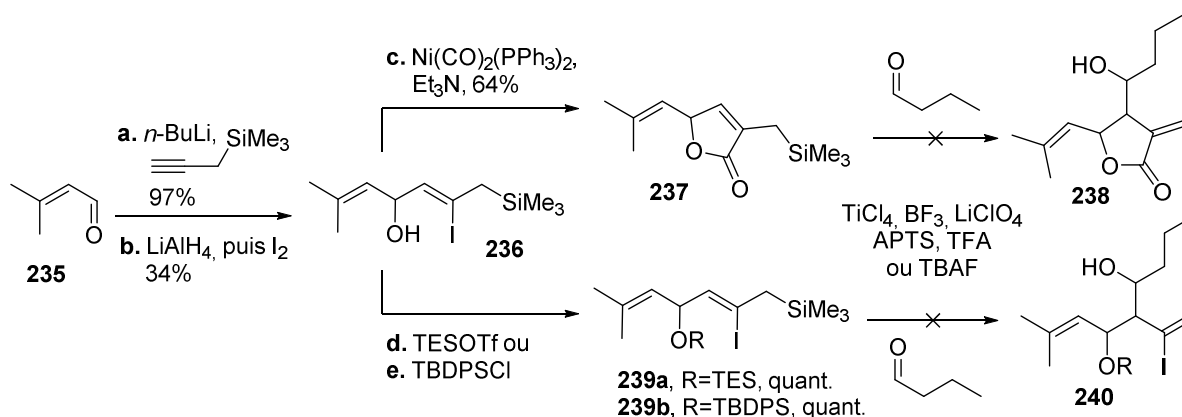


Schéma 47. Tentatives d'allylation intermoléculaire sur des substrats modèles. a. Triméthyl(propargyl)silane, $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C , 1 h, 97% ; b. LiAlH_4 , THF, reflux, 3 h, puis EtOAc , 0°C , 15 min, puis I_2 , 0°C , 1 h, 34% ; c. $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_3N , toluène, reflux, 15 min, 64% ; d. TESOTf, 2,4,6-triméthylpyridine, DMF, 0°C , 1 h, **239a** quant. ; e. TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , t.a., 12 h, **239b** quant. APTS = acide *para*-toluènesulfonique ; $n\text{-Bu}$ = *n*-butyle ; TBAF = fluorure de tétra-*n*-butylammonium ; TBDPS = *tert*-butyldiphénylsilyle ; TES = triéthylsilyle ; TFA = acide trifluoroacétique.

La difficulté d'obtenir le substrat pour l'allylation intramoléculaire et l'absence de résultats pour l'allylation intermoléculaire, ont mené à développer une nouvelle stratégie où le groupement triméthylsilane serait remplacé par un halogénure afin d'éviter l'élimination parasite de Peterson.

2. Cyclisation selon une réaction de Barbier

a. Stratégie de synthèse

En remplaçant le groupement triméthylsilyl par un halogénure, l'allylation s'opère alors par une réaction de type Barbier. Cette méthodologie a été décrite par Xu *et al.* (Schéma 48).^[153] Les auteurs reportent l'addition de la bromolactone **241** sur un aldéhyde aliphatique ou aromatique en présence de zinc ou d'indium. La réaction est régiosélective car le métal forme un complexe avec la bromolactone et l'aldéhyde qui favorise une seule voie d'approche. Il serait alors possible d'adapter cette réaction à une allylation intramoléculaire. Dans ce cas, l'aldéhyde approcherait de la face la moins encombrée de la lactone et engendrerait la stéréosélectivité souhaitée, celle que l'on retrouve dans la déoxyéléphantopine.

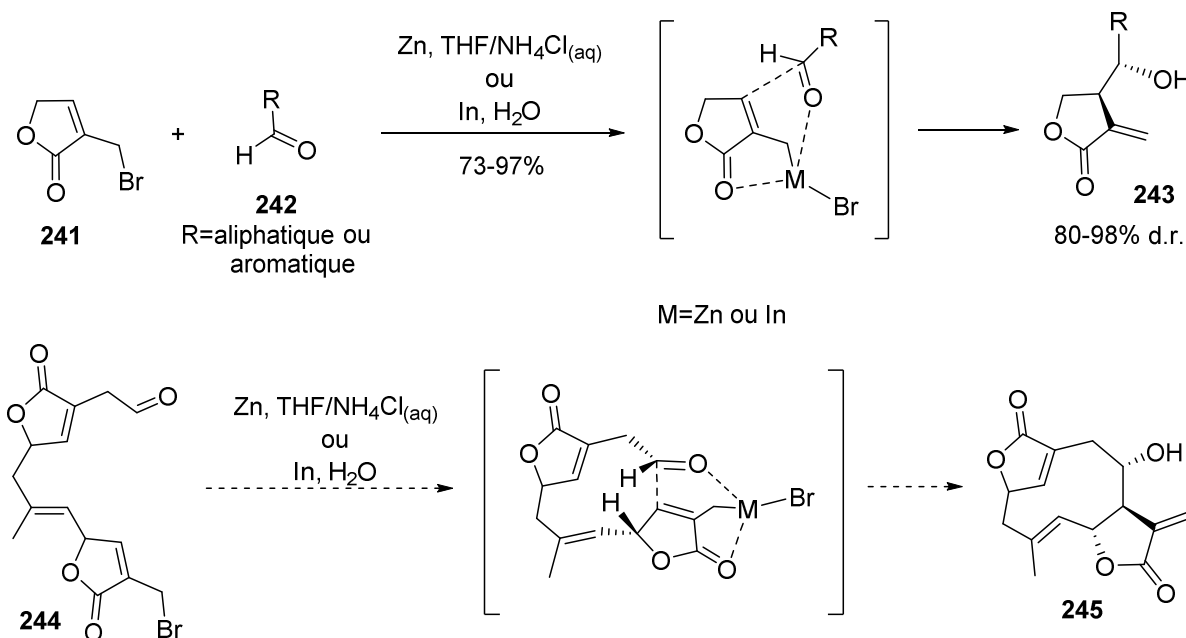


Schéma 48. Réaction de Barbier entre la bromolactone **241** et un aldéhyde aliphatique ou aromatique **242**.^[153] Proposition d'explication à la stéréosélectivité observée et à celle attendue pour une bromolactone substituée.

Il convient alors de développer tout d'abord une méthodologie pour accéder rapidement aux bromolactones substituées.

b. Méthodologie vers les bromolactones substituées

Plusieurs tentatives ont été lancées pour synthétiser un substrat modèle **246**, bromé ou iodé (Schéma 49).

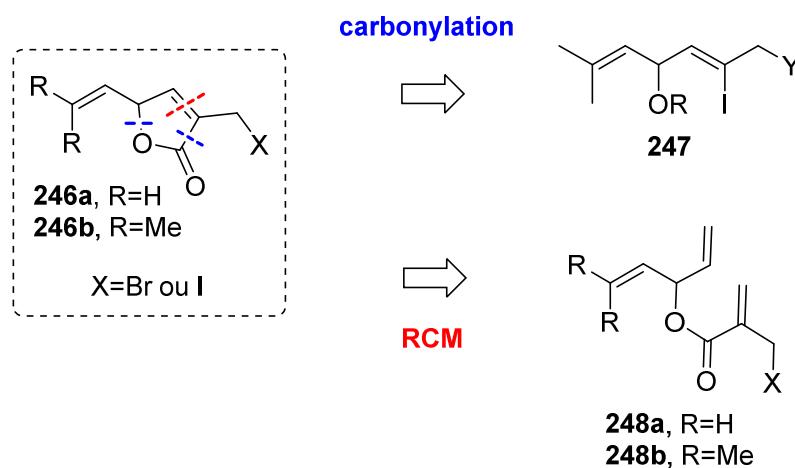


Schéma 49. Les deux voies d'approche étudiées pour la synthèse de l'halogénéolactone modèle **246**.

Dans la première stratégie (Schéma 50), l'intermédiaire **250a** est obtenu par addition du 2-(3-butynyloxy)tétrahydro-2*H*-pyrane **249a** sur le 3-méthylbut-2-èneal **235**. L'addition de LiAlH_4 sur **250a** ne menant qu'à des produits de dégradations, le réactif a été remplacé par Red-Al[®] donnant le produit désiré **247a** avec un bon rendement. La carbonylation du produit **247a** ne donnant lieu à aucune réaction, l'halogène a tenté d'être additionné avant carbonylation. Le substrat **247a** est alors protégé/déprotégé en une seule étape pour conduire à l'alcool primaire **247b**. Ce dernier placé en présence de NBS/ PPh_3 ou PBr_3 pour convertir l'hydroxyle en brome ne conduit pas au produit désiré et se dégrade. Du diiode est alors ajouté à l'allène **251**, formé par action de Red-Al[®] sur l'alcyne chloré **250b**,^[154] pour fournir avec succès le produit diiodé **247d**.^[155] Cependant, les conditions de carbonylation n'ont donné lieu à aucune réaction.

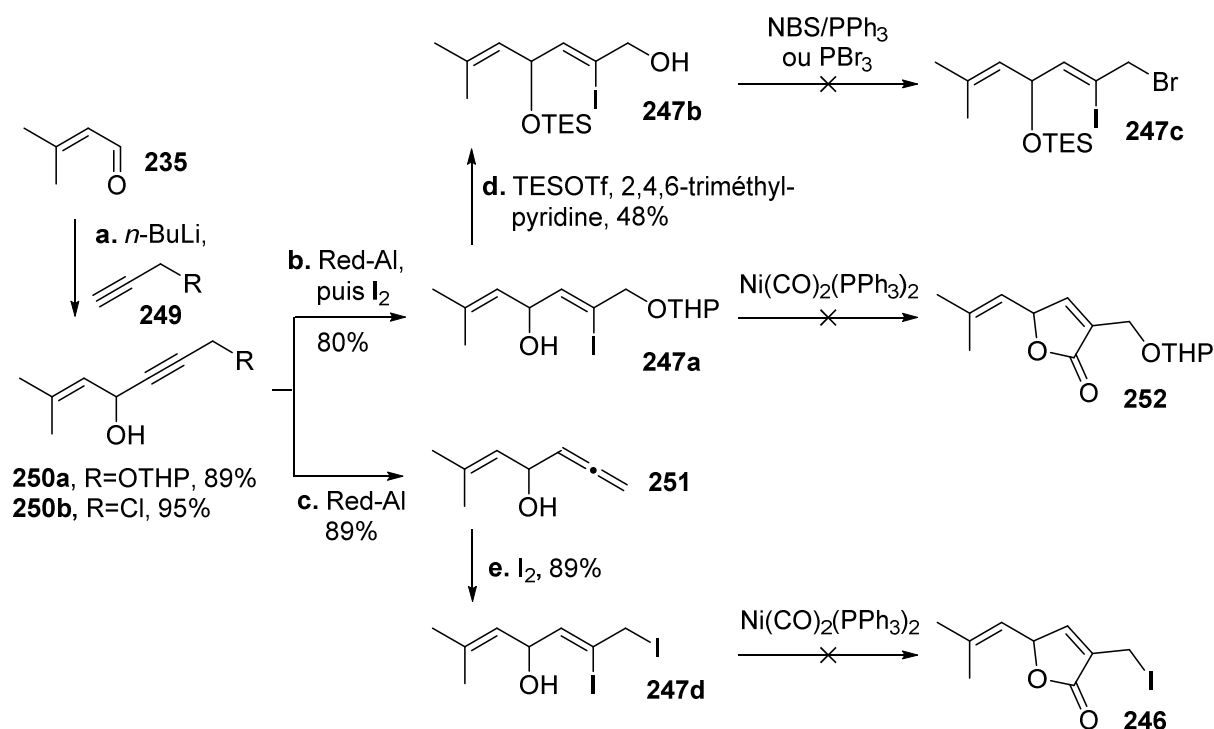


Schéma 50. Tentatives de synthèse de la bromolactone fonctionnalisée **246**. a. Alcyne **249**, *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, **250a** 89%, **250b** 95% ; b. Red-Al[®], THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min, puis EtOAc, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min, puis I₂, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 80% ; c. Red-Al[®], THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min, 89% ; d. TESOTf, 2,4,6-triméthylpyridine, CH₂Cl₂, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, puis H₂O, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min, 48% ; e. I₂, THF, t.a., 2 h, 89%. *n*-Bu = *n*-butyle ; NBS = *N*-bromosuccinimide ; Red-Al[®] = bis(2-méthoxyéthoxy)hydruroaluminat de sodium ; TES = triéthylsilyle ; Tf = triflyle ; THP = tétrahydropyranyle.

Une autre approche a alors été développée où la lactone n'est plus formée par carbonylation mais par métathèse cyclisante (Schéma 49). La voie la plus rapide pour synthétiser le substrat de métathèse est d'estérifier l'alcool diallylique **196** par l'acide (2-bromométhyl)acrylique **253a** ou le dérivé chloré **253b** (Schéma 51). L'estérification a d'abord été tentée par activation de l'acide **253a** dans les conditions de Yamaguchi, Steglich ou en présence d'acide sulfurique. L'acide a également été converti en chlorure d'acyle **253b** et mis en présence de différentes bases avec ou sans catalyseurs nucléophiles pour promouvoir l'estérification de l'alcool **196**. Cependant, toutes ces conditions utilisant l'activation de l'acide ont mené à sa dégradation. L'autre voie est alors d'activer non plus l'acide, mais l'alcool.

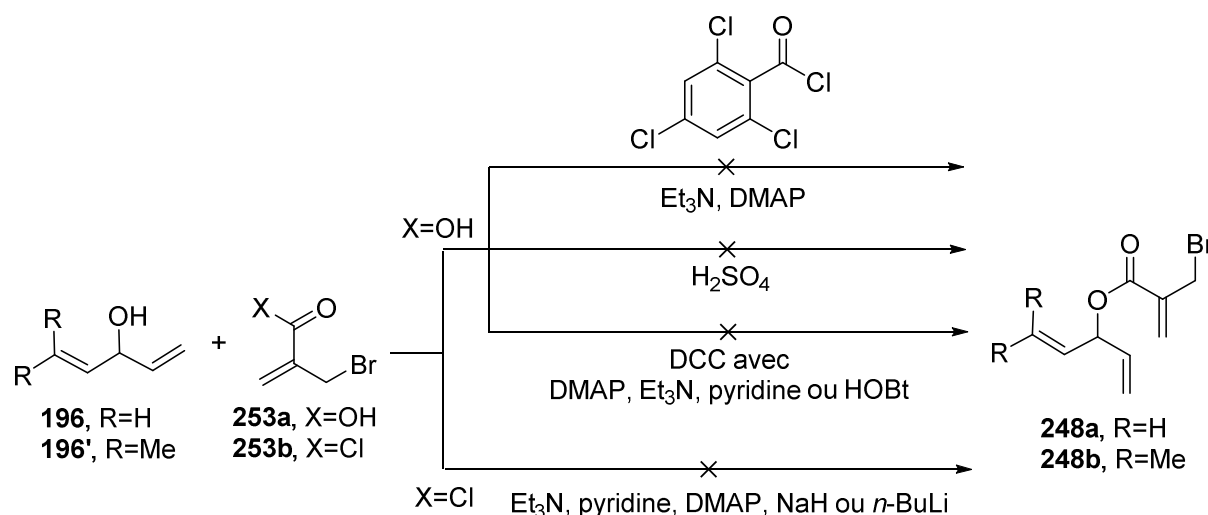


Schéma 51. Tentatives d'estérification par activation de l'acide. *n*-Bu = *n*-butyle ; DCC = *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide ; DMAP = *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine ; HOBT = *N*-hydroxybenzotriazole.

L'activation de l'alcool diallylique **196** dans les conditions de Mitsunobu^[156] mène effectivement à une estérification mais selon un réarrangement allylique (Schéma 52). Plusieurs conditions ont été étudiées mais aucune ne permet d'éviter ce réarrangement.

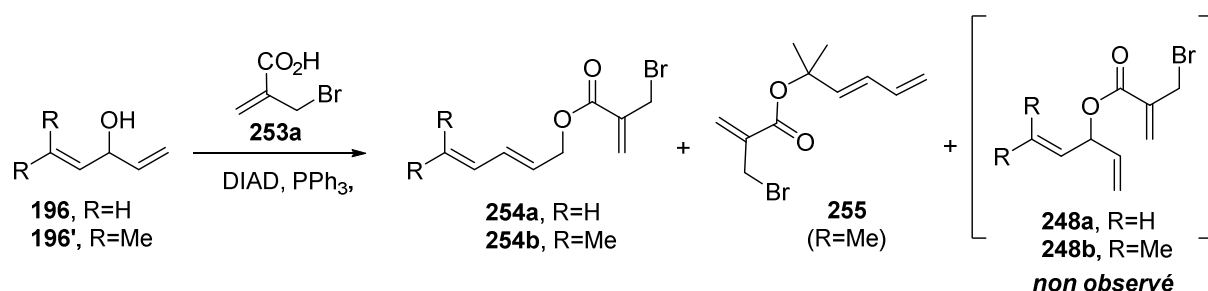


Schéma 52. Tentatives d'estérification par activation de l'alcool **196**.

Les conditions ont alors été appliquées à un alcool allylique simple, le oct-1-èn-3-ol **256** commercial, qui conduit à l'ester désiré avec un rendement modeste (Schéma 53).

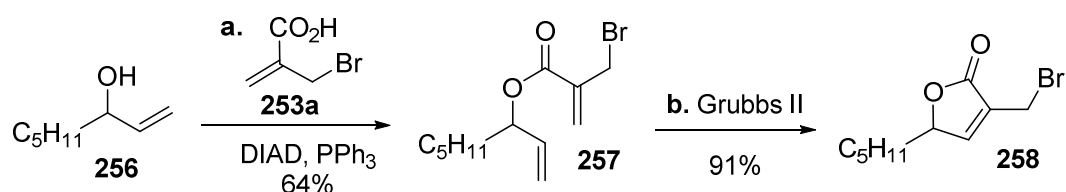


Schéma 53. Méthodologie en 2 étapes vers les bromolactones substituées appliquée à un substrat modèle. a. Acide (2-bromométhyl)acrylique **253a**, DIAD, PPh₃, Et₂O, t.a., 12 h, 64% ; b. Grubbs II, CH₂Cl₂, reflux, 2 h, 91%. DIAD = azodicarboxylate de diisopropyle.

La métathèse cyclisante permet ensuite d'isoler la lactone **258** avec un excellent rendement, validant ainsi la méthodologie développée pour accéder aux bromolactones substituées.

Les alcools diallyliques ne pouvant être estérifiés dans les conditions de Mitsunobu, la stratégie de synthèse doit être modifiée et la réaction de Barbier doit s'effectuer entre les atomes de carbone 6 et 7 (Figure 16).

c. Cyclisation par allylation en 6-7

La stratégie de synthèse développée pour accéder à la déoxyéléphantopine est présentée Schéma 54. La 2-furanone peut toujours être obtenue par carbonylation et la deuxième lactone par ouverture de celle présente dans le produit **259** puis lactonisation sur l'alcool voisin. Le cycle est donc formé par allylation en 6-7 à partir de l'intermédiaire **260**. La bromolactone est formée par estérification et métathèse cyclisante. L'iodure de vinyle et l'aldéhyde peuvent être obtenus en utilisant la méthodologie développée précédemment, c'est-à-dire par addition de LiAlH_4 suivie d'une oxydation et par réarrangement oxydant, respectivement. L'intermédiaire **262** est formé par addition de l'alcyne **263** et du bromure de vinylmagnésium sur l'acétal **227**.

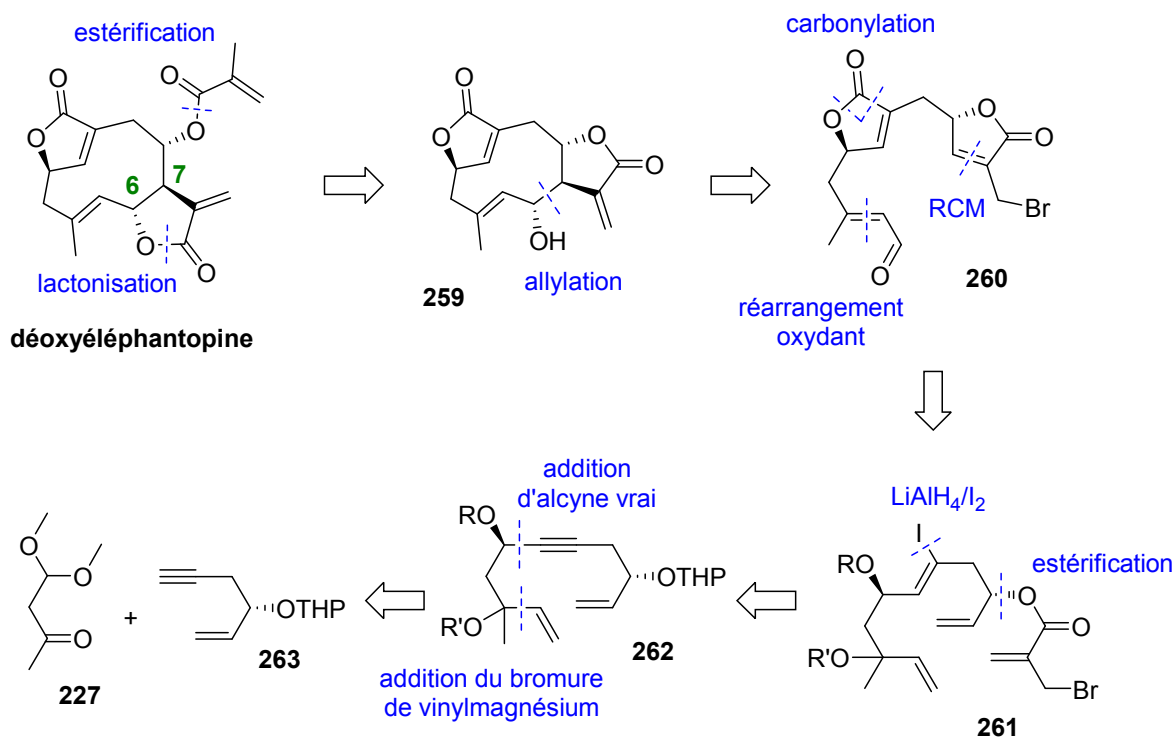


Schéma 54. Rétrosynthèse de la cyclisation par allylation en 6-7. THP = tétrahydropyranyle.

La synthèse suivie est décrite dans le Schéma 55.

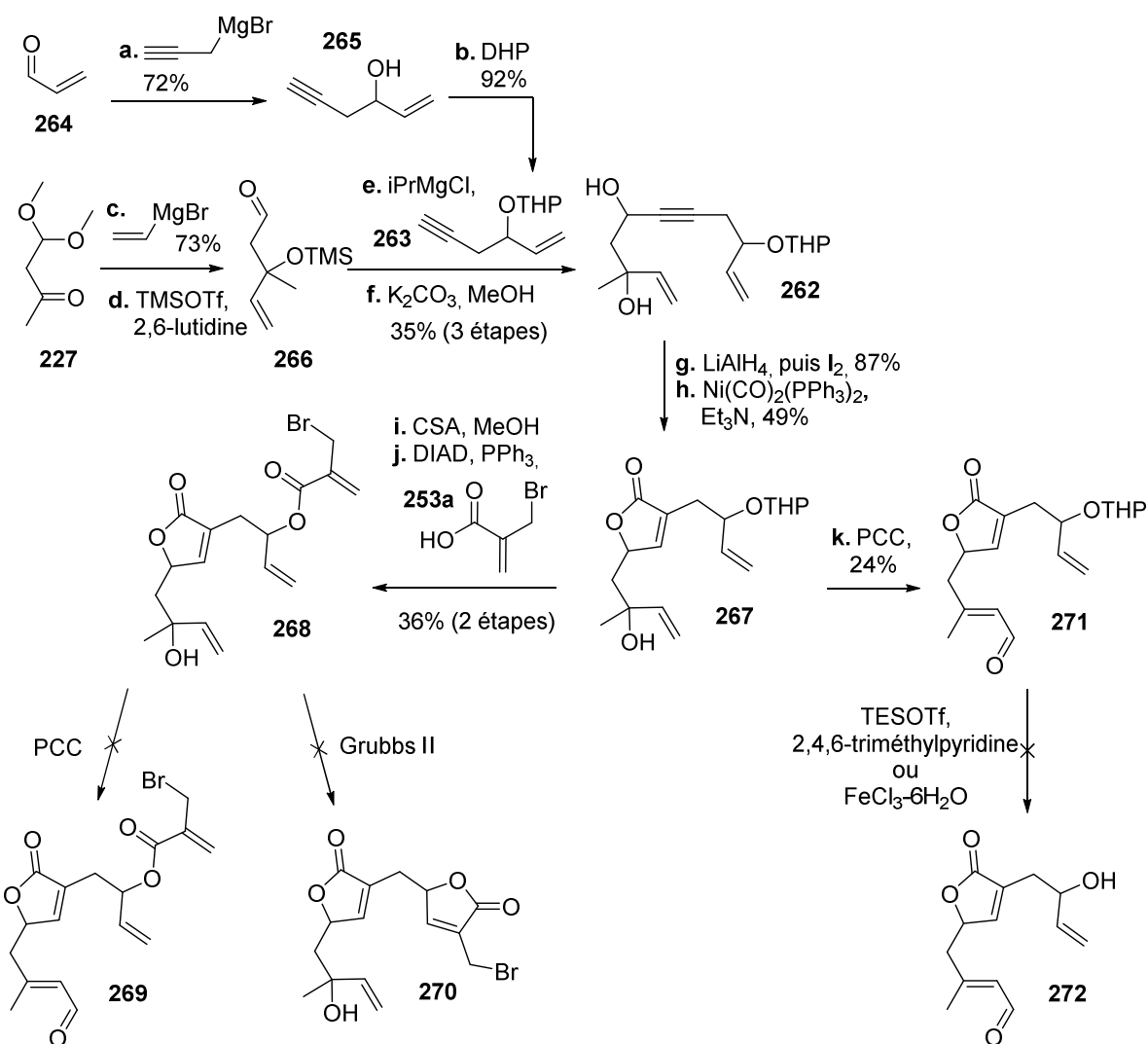


Schéma 55. Tentatives de synthèse du substrat de cyclisation pour l'allylation en 6-7. a. Bromure de propargyle, Mg, HgCl₂, I₂, Et₂O, reflux vers t.a., 2 h, puis acroléine **264**, -78 °C, 1 h, 72% ; b. DHP, PPTS, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, 92% ; c. Bromure de vinylmagnésium, THF, -78 °C, 2 h, 73% ; d. TMSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, puis H₂O, 0 °C, 15 min, 56% ; e. Alcyne **263**, *i*PrMgCl, THF, -78°C, 1 h, 72% ; f. K₂CO₃, MeOH, t.a., 30 min, 88% ; g. LiAlH₄, THF, reflux, 3 h, puis EtOAc, 0 °C, 15 min, puis I₂, 0 °C, 1 h, 87% ; h. Ni(CO)₂(PPh₃)₂, Et₃N, toluène, reflux, 15 min, 49% ; i. CSA, MeOH, t.a., 2 h, 83% ; j. Acide (2-bromométhyl)acrylique **253a**, DIAD, PPh₃, Et₂O, t.a., 12 h, 43% ; k. PCC, CH₂Cl₂, t.a., 72 h, 24%. CSA = acide camphorsulfonique ; DHP = 3,4-dihydro-2*H*-pyrane ; DIAD = azodicarboxylate de diisopropyle ; *i*Pr = isopropyle ; PCC = chlorochromate de pyridinium ; PPTS = *para*-toluènesulfonate de pyridinium ; TES = triéthylsilyle ; Tf = triflyle ; TMS = triméthylsilyle.

Comme précédemment, la 4,4-diméthoxybutan-2-one **227** commerciale subit l'addition du bromure de vinylmagnésium. Puis, l'acétal est déprotégé avec protection simultanée de l'alcool tertiaire en présence de triflate de triméthylsilyle et de 2,6-lutidine pour conduire à

l'aldéhyde **266**. L'alcyne **263** est synthétisé en deux étapes à partir de l'acroléine **264**, puis déprotoné par le chlorure d'isopropylmagnésium et additionné à l'aldéhyde **266**. Une déprotection de l'alcool tertiaire par le carbonate de potassium dans le méthanol permet d'isoler **262**. L'addition de LiAlH_4 suivie d'une oxydation par le diiode et d'une carbonylation catalysée au nickel conduisent à la lactone **267**. La déprotection de l'alcool secondaire, suivie de l'estérification de Mitsunobu fournit l'ester **268** mais le réarrangement oxydant en présence de PCC et la méthathèse cyclisante ne conduisent qu'à la dégradation du produit de départ. Il a alors été tenté de former l'aldéhyde avant de créer la bromolactone mais l'aldéhyde **271** ne résiste pas aux conditions de clivage du groupement tétrahydropyranyle.

La synthèse du substrat de cyclisation conduisant à la déoxyéléphantopine semble demander un long effort d'optimisation. Afin de valider cet effort, le potentiel de la cyclisation par réaction de Barbier a été évalué.

d. Synthèse d'un analogue simplifié

Une stratégie très similaire a été menée en parallèle sur un substrat plus simple pour tester le potentiel de l'allylation intramoléculaire (Schéma 56). Le pentan-1,5-diol **273** commercial est protégé par un équivalent de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle, puis l'alcool libre est oxydé en aldéhyde pour subir l'addition de l'alcyne **274** déprotoné par le *n*-butyllithium. Le composé **276** est ensuite déprotégé en présence de fluorure de tétra-*n*-butylammonium, puis la séquence addition de LiAlH_4 /oxydation/carbonylation fournit la lactone **277**. L'alcool libre est oxydé en aldéhyde pour être mis en présence de bromure de vinylmagnésium et fournir l'alcool **278**. L'estérification de Mitsunobu par l'acide (2-bromométhyl)acrylique **253a** est suivie d'une métathèse cyclisante pour former la deuxième lactone. L'acétal est ensuite déprotégé en présence de chlorure de fer (III)^[157] pour conduire au substrat de cyclisation **279**. Ce dernier a été mis en présence de zinc ou d'indium, dans différents solvants et à différentes températures mais le produit cyclisé n'a jamais été isolé, ne laissant place qu'à des produits de dégradation.

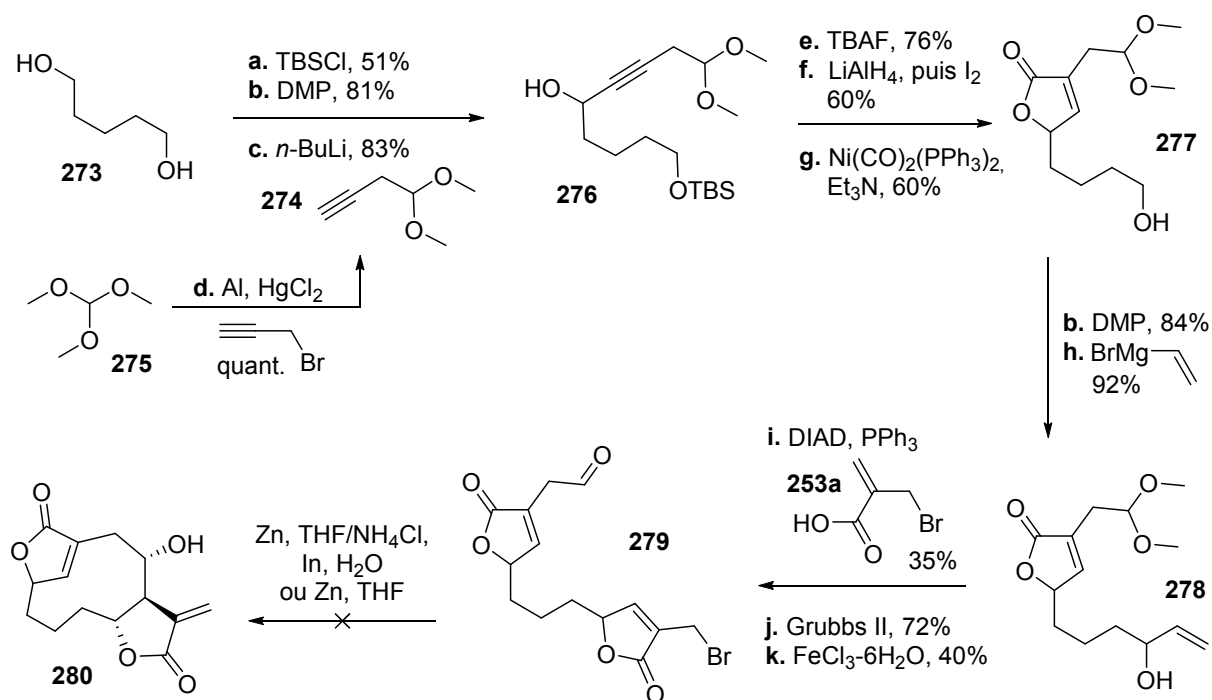


Schéma 56. Tentative d'allylation intramoléculaire sur un substrat simplifié. a. TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, t.a., 12 h, 51% ; b. DMP, CH₂Cl₂, t.a., 2 h, **273-II** 81%, **277-I** 84% ; c. Alkyne **274**, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, 83% ; d. Bromure de propargyle, Al, HgCl₂, I₂, Et₂O, reflux vers t.a., 1 h, puis **275**, -78 °C, 2 h, quant. ; e. TBAF, THF, t.a., 4 h, 76% ; f. LiAlH₄, THF, reflux, 3 h, puis EtOAc, 0 °C, 15 min, puis I₂, 0 °C, 1 h, 60% ; g. Ni(CO)₂(PPh₃)₂, Et₃N, toluène, reflux, 15 min, 60% ; h. Bromure de vinylmagnésium, THF, -78 °C vers t.a., 2 h, 92% ; i. Acide (2-bromométhyl)acrylique **253a**, DIAD, PPh₃, Et₂O, t.a., 12 h, 35% ; j. Grubbs II, CH₂Cl₂, reflux, 1 h, 72% ; k. FeCl₃-6H₂O, CH₂Cl₂, t.a., 30 min, 40%. *n*-Bu = *n*-butyle ; DIAD = azodicarboxylate de diisopropyle ; DMP = périodinane de Dess-Martin ; TBAF = fluorure de tétra-*n*-butylammonium ; TBS = *tert*-butyldiméthylsilyle.

L'absence de résultat positif pour la cyclisation intramoléculaire sur le substrat simplifié et la complexité de la synthèse de l'intermédiaire **260** pour accéder à la déoxyéléphantopine ont amené à modifier la stratégie de cyclisation pour se tourner vers une métathèse cyclisante.

III. Deuxième approche - Cyclisation par métathèse

1. Métathèse cyclisante en 6-7 ou 7-8

a. Rétrosynthèse

La première stratégie comprend une cyclisation par métathèse pour former un alcool allylique dont l'époxydation sélective permettrait l'introduction de la γ -butyrolactone par ouverture de l'époxyde par un éther d'énol suivie d'une lactonisation (Schéma 57). Deux intermédiaires, **281** et **284**, sont alors envisageables. Dans les deux cas, la deuxième lactone serait introduite par carbonylation d'un iodure de vinyloxy^[113] formé par l'addition de LiAlH_4 et l'oxydation par le diiode, suivant la stratégie développée plus haut (Tableau 7). La triple liaison serait introduite par l'addition d'un alcyne vrai sur l'acétal **224** déprotégé. L'alcyne vrai (**283** ou **263**) porterait une des doubles liaisons terminales nécessaires à la métathèse cyclisante et la deuxième double liaison serait introduite soit par addition de bromure de vinylmagnésium, soit par une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **224**.

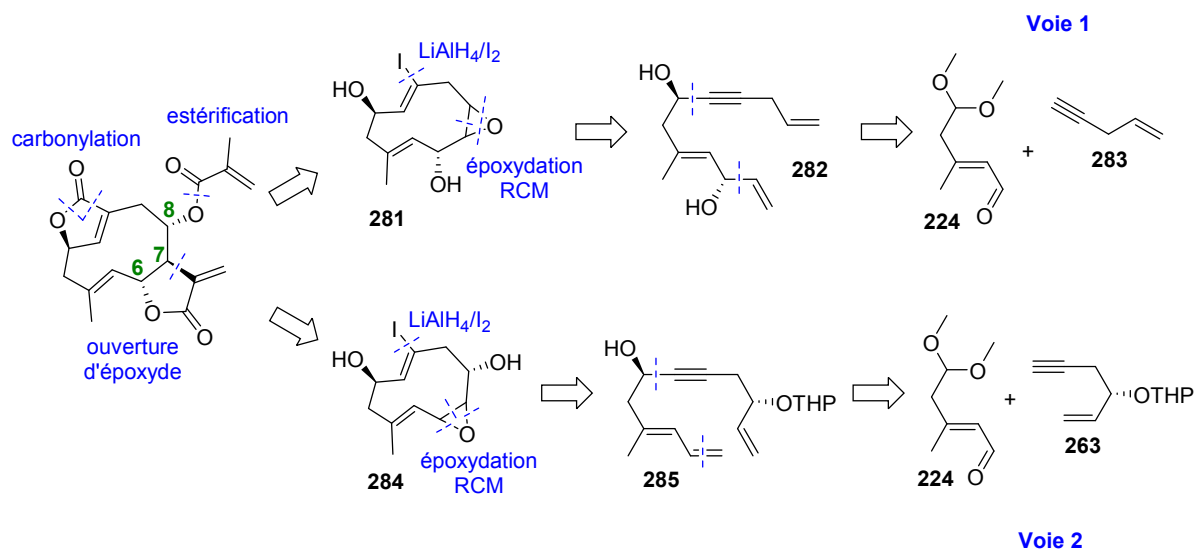


Schéma 57. Rétrosynthèse de la cyclisation par métathèse en 6-7 ou 7-8.

b. Première voie

La première voie (Schéma 58) commence par la synthèse de l'aldéhyde **224**, comme développée précédemment, auquel est additionné le bromure de vinylmagnésium. Le produit

de configuration *E* est alors isolé. L'acétal est ensuite déprotégé en présence de triflate de triméthylsilyle et de 2,6-lutidine avec protection simultanée de l'alcool secondaire. L'aldéhyde **286** ainsi obtenu subit l'addition de l'alcyne **283** déprotoné par le chlorure d'isopropylmagnésium. L'alcool secondaire est ensuite déprotégé en présence de carbonate de potassium dans le méthanol pour conduire au composé **282**. La séquence impliquant l'addition de LiAlH_4 suivie de l'oxydation par le diiode permet de former sélectivement l'iodure de vinyle **288**. Ce composé ainsi que ses formes protégée **289** et carbonylée **291** ont été soumis à différents catalyseurs de métathèse, dans différents solvants (CH_2Cl_2 , toluène) et à différentes températures (t.a., reflux). Ces conditions n'ont pas mené au produit cyclisé mais à une absence de réaction, une dimérisation ou une dégradation.

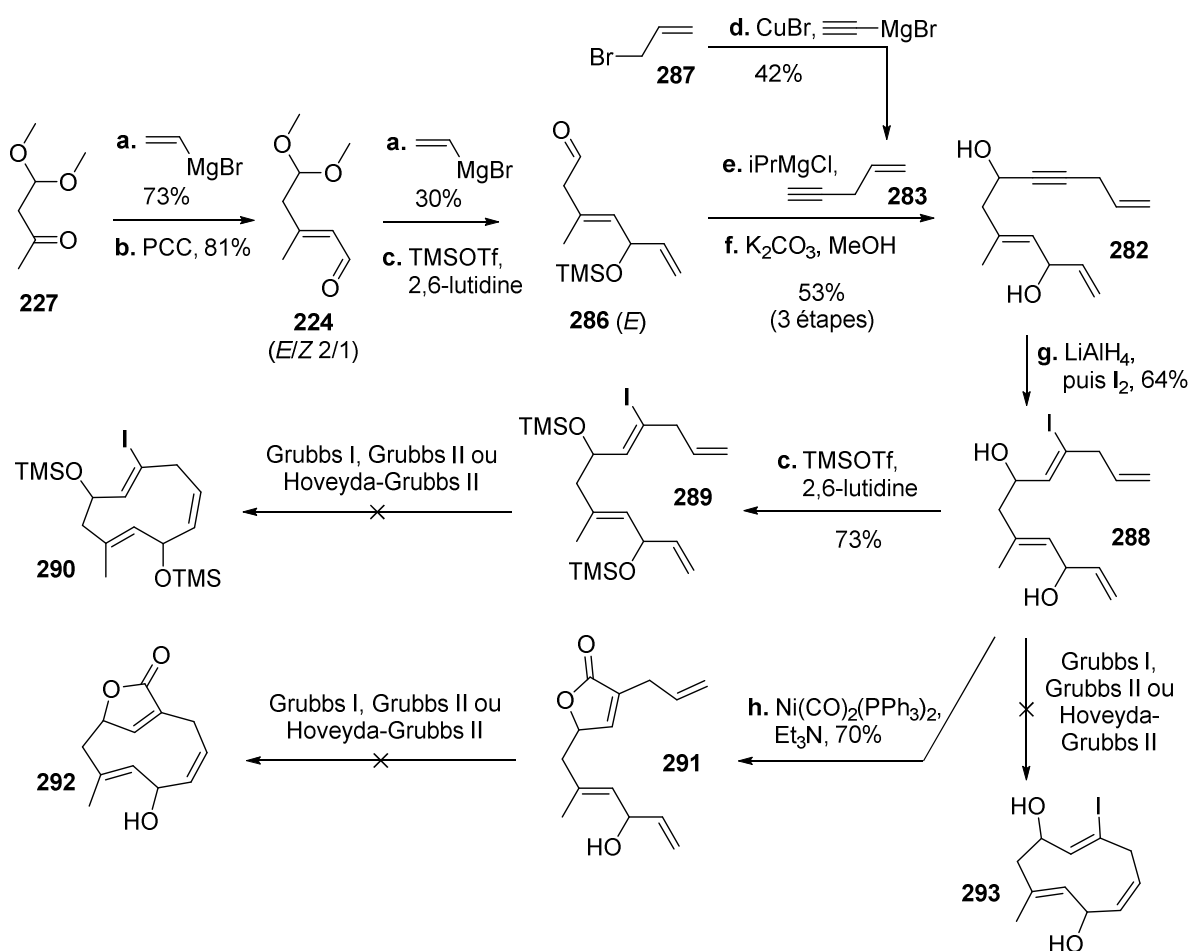


Schéma 58. Première tentative de cyclisation par métathèse. a. Bromure de vinylmagnésium, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, **227-I** 73%, **224-I** 30% ; b. PCC, CH_2Cl_2 , t.a., 48 h, 81% ; c. TMSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, puis H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, **289** 73% ; d. Bromure d'éthynylmagnésium, CuBr, THF, t.a., 2 h, 42% ; e. Alcyne **283**, iPrMgCl, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 60% (2 étapes) ; f. K_2CO_3 , MeOH, t.a., 30 min, 89% ; g. LiAlH_4 , THF, reflux, 3 h, puis EtOAc, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, puis I_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 64% ; h. $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_3N , toluène, reflux, 15 min, 70%. iPr = isopropyle ; PCC = chlorochromate de pyridinium ; TMS = triméthylsilyle ; Tf = triflyle.

Au vue de ces résultats non concluants, la deuxième voie de synthèse a été étudiée (Schéma 57).

c. Deuxième voie

La deuxième voie de synthèse a été entreprise (Schéma 59). L'aldéhyde **224** est soumis à une réaction de Wittig pour installer la double liaison terminale, puis l'acétal est déprotégé pour réagir avec l'alcyne **263**. L'alcyne **295** est ensuite transformé en l'iodure de vinyle **296** qui, soumis à différentes conditions de métathèse, n'a pas permis d'isoler le produit désiré.

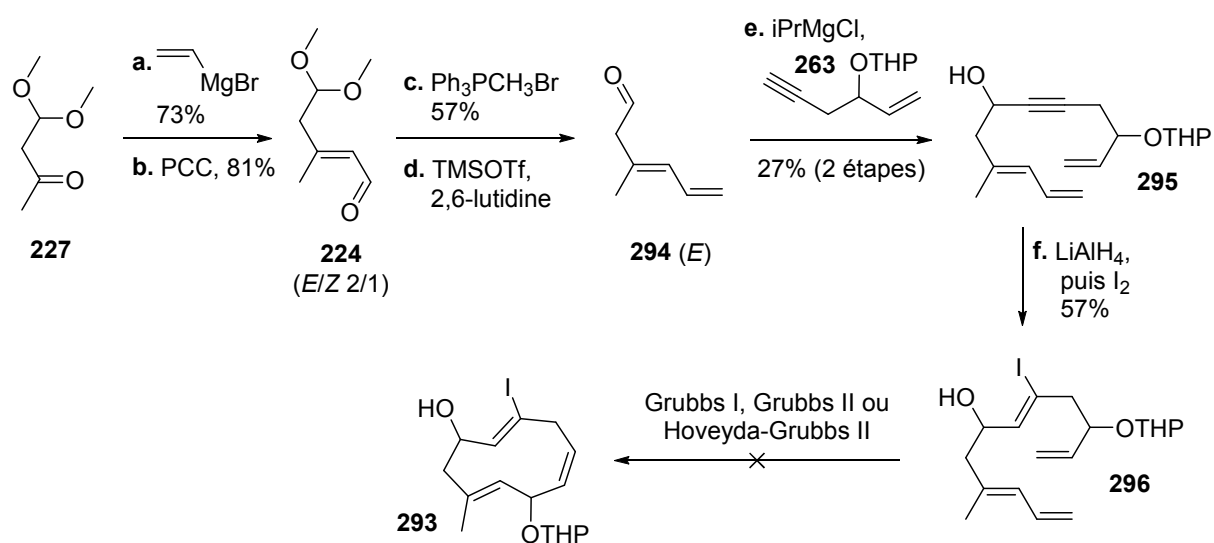


Schéma 59. Deuxième tentative de cyclisation par métathèse. a. Bromure de vinylmagnésium, THF, -78°C , 2 h, 73% ; b. PCC, CH_2Cl_2 , t.a., 48 h, 81% ; c. $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$, *n*-BuLi, THF, reflux, 2 h, 57% ; d. TMSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, puis H_2O , 0°C , 15 min ; e. Alcyne **263**, iPrMgCl , THF, -78°C , 1 h, 27% (2 étapes) ; f. LiAlH_4 , THF, reflux, 3 h, puis EtOAc, 0°C , 15 min, puis I_2 , 0°C , 1 h, 57%. iPr = isopropyle ; PCC = chlorochromate de pyridinium ; Tf = triflyle ; TMS = triméthylsilyle.

L'absence complète de réaction sur les différents substrats utilisés pourrait provenir de la trop grande tension stérique imposée par la présence de trois doubles liaisons sur un cycle à seulement dix chaînons. Afin de donner plus de flexibilité à ce cycle, la position de fermeture du cycle a décidé d'être déplacée à la double liaison triplement substituée. Bien que cette stratégie permette de diminuer la tension stérique du cycle, la métathèse cyclisante impliquant la formation d'une double liaison trisubstituée est plus difficile et n'a jamais encore été reportée sur un cycle carboné à dix chaînons.

2. Métathèse cyclisante en 4-5 après carbonylation

a. Rétrosynthèse

Dans cette nouvelle stratégie (Schéma 60), une métathèse cyclisante permet de fermer le cycle au niveau de la double liaison trisubstituée, et ce après formation de la 2-furanone par carbonylation. De manière analogue aux stratégies précédentes, la 2-furanone pourrait provenir d'une carbonylation d'un iodure de vinyle **298** synthétisé à partir de l'alcyne correspondant, qui lui-même serait formé par addition d'un alcyne vrai **274** sur le 3-méthylbut-3-èn-1-ol **299** oxydé. La deuxième lactone serait cette fois introduite par allylation intermoléculaire à partir de la bromolactone **246a** synthétisée par métathèse cyclisante.

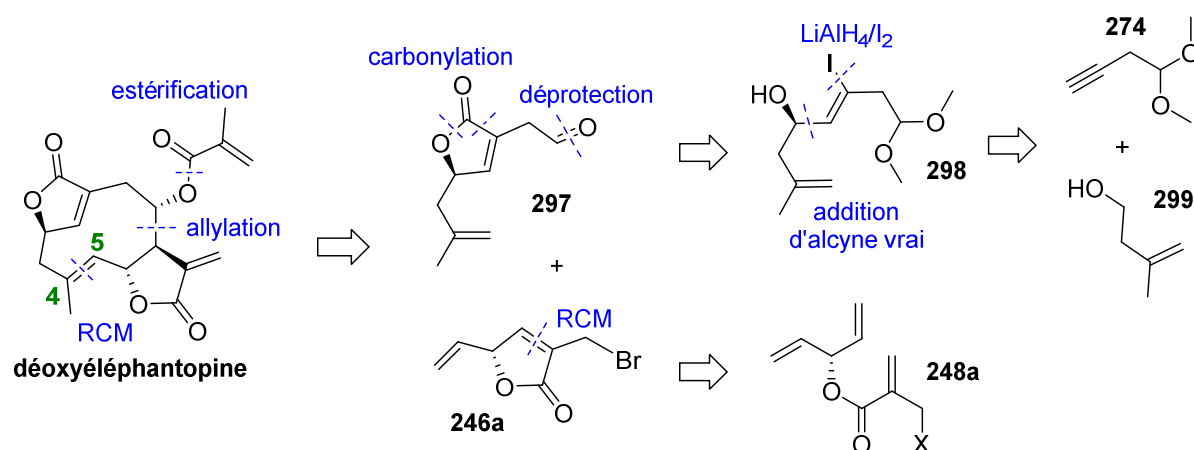


Schéma 60. Rétrosynthèse de la métathèse cyclisante en 4-5 après carbonylation.

Il s'agit d'une stratégie de synthèse rapide et convergente qui commence par la formation de la bromolactone substituée **246a**.

b. Synthèse de la bromolactone **246a**

Afin d'accéder à la bromolactone **246a**, il convient de reprendre les études précédentes (Paragraphe II.2.b). Celles-ci ayant montré l'impossibilité d'estérifier un alcool diallylique avec l'acide (2-bromométhyl)acrylique **253a**, une double liaison est alors remplacée par une triple liaison. Ce composé est estérifié avec succès (**300**, Schéma 61).

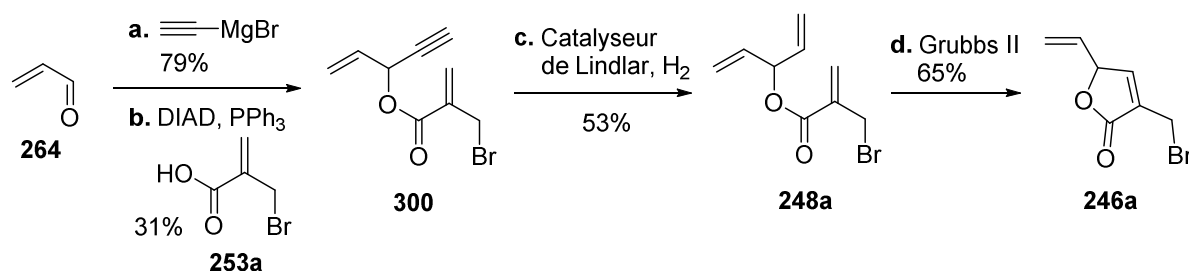


Schéma 61. Première synthèse de la bromolactone **246a**. a. Bromure d'éthynylmagnésium, THF, t.a., 2 h, 79% ; b. Acide (2-bromométhyl)acrylique **253a**, DIAD, PPh₃, Et₂O, t.a., 12 h, 31% ; c. Catalyseur de Lindlar, H₂, t.a., 12 h, ×2, 53% ; d. Grubbs II, CH₂Cl₂, reflux, 3 h, 65%. DIAD = azodicarboxylate de diisopropyle.

La triple liaison est ensuite hydrogénée sélectivement en présence de catalyseur de Lindlar. Plusieurs tentatives d'optimisation (Tableau 8) ont révélées que le méthanol ne conduit qu'à la dégradation du produit (entrées 1 et 2) tandis que le produit désiré apparaît proprement dans l'acétate d'éthyle (entrée 5). Pour cela, au moins un équivalent en masse de catalyseur doit être introduit (entrées 4 et 5). Un deuxième équivalent est additionné après quelques heures et après 12 heures, le mélange est filtré et soumis de nouveau aux mêmes conditions pour arriver à une conversion complète (entrée 5). L'ajout de plus d'un équivalent à la fois de catalyseur conduit à la dégradation du composé (entrée 6).

Entrée	Solvant	Catalyseur (% wt)	Conditions	Résultats	Conversion (rendement)
1	MeOH	20% + quinoline	t.a., 1 h	dégradations	-
2	MeOH	20% - 100%	t.a., 6-12 h	dégradations	-
4	EtOAc	20% - 40%	t.a., 12 h	-	-
5	EtOAc	100% + 100%	t.a., 12 h (×2)	248a	quant. (53%)
6	EtOAc	200% - 300%	t.a., 12-48 h	dégradations	-

Tableau 8. Optimisation de l'hydrogénation sélective de **300** en présence de catalyseur de Lindlar.

La métathèse cyclisante a ensuite été tentée avec le catalyseur de Grubbs II (Tableau 9). Différentes conditions ont été testées et la bromolactone **246a** a été isolée une seule fois selon une procédure qui s'est révélée non reproductible, à savoir dans le dichlorométhane (1 mM) à reflux pendant 3 heures. En effet, le suivi par RMN montre la formation, non complète, du produit dans le dichlorométhane à reflux (10 ou 1 mM) mais l'isolation du produit n'a été fructueuse qu'une seule fois sur une dizaine de tentatives.

Entrée	Solvant	Catalyseur (% wt)	Concentration	Conditions	Rendement
1	Toluène	10%	10 mM ou 1 mM	40 °C ou 80 °C	-
2	CH ₂ Cl ₂	5%	10 mM ou 1 mM	t.a.	-
3	CH ₂ Cl ₂	25%	10 mM	reflux, 4 h	246a non isolé
4	CH ₂ Cl ₂	40%	1 mM	reflux, 3 h	65 %

Tableau 9. Optimisation de la métathèse cyclisante du substrat **248a**.

Cette stratégie se révélant trop imprévisible et non reproductible, une deuxième voie a été étudiée où la réaction de métathèse s'effectue sur l'analogue hydroxylé de **248a** (Schéma 62). La nouvelle synthèse débute alors par l'estérification du pentadi-1,4-èn-3-ol **196** commercial suivi d'une réaction de Baylis-Hillman avec le formaldéhyde pour installer le groupement hydroxyle (**301**). La réaction de métathèse permet d'isoler la lactone désirée avec un bon rendement et l'hydroxyle est ensuite converti en brome (**246a**).

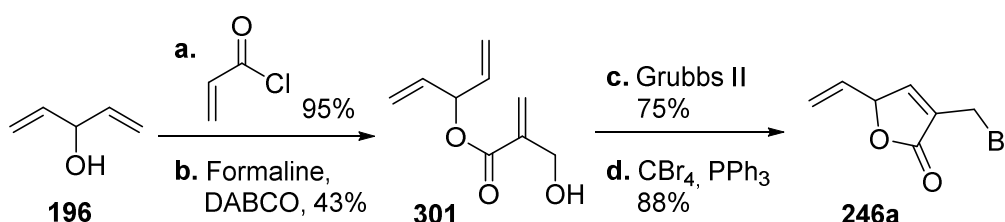


Schéma 62. Deuxième synthèse de la bromolactone **246a**. a. Chlorure d'acryloyle, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 95% ; b. Formaline, DABCO, H₂O/1,4-dioxane (1/1), t.a., 48 h, 43% ; c. Grubbs II, CH₂Cl₂, reflux, 2 h, 75% ; d. CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 88%. DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

La bromolactone **246a** est enfin accessible selon une séquence de 4 étapes seulement. Il reste à synthétiser la deuxième partie de la molécule finale, l'aldéhyde **297** (Schéma 60).

c. Synthèse de l'aldéhyde **297**

La deuxième partie du substrat (**297**) est ensuite synthétisée en reprenant les stratégies développées précédemment (Schéma 63). Ayant conscience de la difficulté de cycliser par métathèse une chaîne à 10 atomes de carbone, l'analogue déméthylé (R=H) a également été synthétisé en parallèle afin de fournir un substrat plus facile à cycliser et donc plus adapté aux premières séquences d'optimisation. La synthèse commence par l'oxydation du (3-méthyl)but-3-èn-1-ol par le périodinane de Dess-Martin. L'aldéhyde résultant étant instable

car tendant à s'isomériser en aldéhyde conjugué, il n'est pas isolé. La réaction d'oxydation est effectuée dans l'éther diéthylique, un solvant où le périodinate de Dess-Martin est très peu soluble. A la fin de la réaction, l'agitation est arrêtée et le réactif d'oxydation précipite laissant un surnageant clair qui est ensuite transféré par cannula à une solution d'alcyne **274** déprotoné par le *n*-butyllithium. L'alcyne **302** obtenu est converti en l'iodure de vinyle pour être carbonylé en présence de $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$. La lactone déméthylée **303a** est obtenue avec un rendement plus faible dû à une isomérisation parasite de la double liaison terminale. Plusieurs conditions ont ensuite été testées pour déprotéger l'acétal **303** et le seul réactif trouvé permettant d'isoler l'aldéhyde non conjugué **297** est le chlorure de fer (III) hexahydraté.^[157] La réaction a dû être répétée deux fois pour avoir une déprotection complète. En effet, la première fois la réaction n'est pas complète quelque soit la quantité de chlorure de fer ou le temps de réaction et une augmentation de la température conduit à la dégradation du produit.

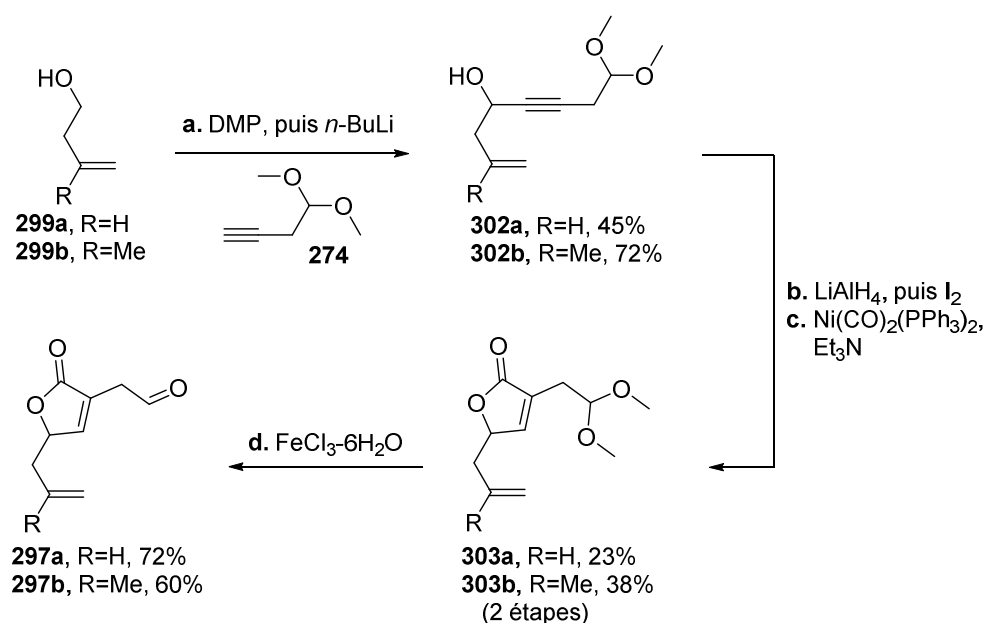


Schéma 63. Synthèse de l'aldéhyde **297**. a. DMP, Et_2O , t.a., 2 h, puis alcyne **274**, *n*-BuLi, Et_2O , -78°C vers t.a., 2 h, **302a** 45%, **302b** 72% ; b. LiAlH_4 , THF, reflux, 3 h, puis EtOAc , 0°C , 15 min, puis I_2 , 0°C , 1 h, **298a** 73%, **298b** 85% ; c. $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_3N , toluène, reflux, 15 min, **303a** 31%, **303b** 45% ; d. $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , t.a., 30 min, $\times 2$, **297a** 72%, **297b** 60%. *n*-Bu = *n*-butyle ; DMP = périodinate de Dess-Martin.

d. Couplage et métathèse cyclisante

Le couplage entre la bromolactone **246a** et l'aldéhyde **297** s'effectue selon une réaction de type Barbier^[153] (Schéma 64), dont la stéréosélectivité a été discutée précédemment (Schéma

48). Le produit de couplage se présente comme un mélange de deux paires d'énantiomères majoritaires dont la configuration relative des trois centres asymétriques formés est contrôlée. La stéréochimie supposée est en accord avec l'analyse NOESY du produit cyclisé **325** synthétisé plus loin (Schéma 70).

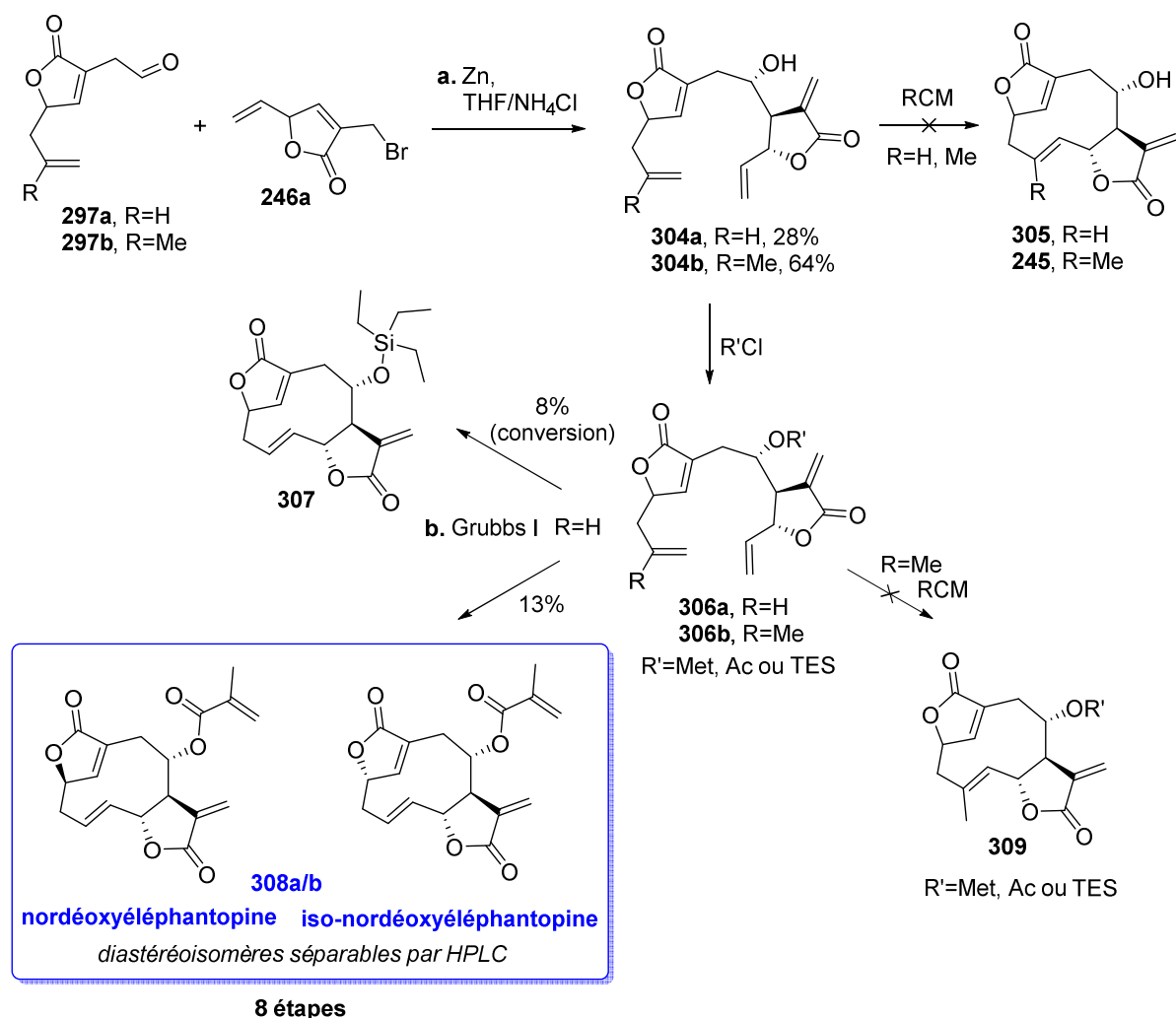


Schéma 64. Synthèse des analogues déméthylés de la déoxyéléphantopine et de l'isodéoxyéléphantopine. a. Zn, THF/NH₄Cl (2/1), t.a., 20 min, **304a** 28%, **304b** 64% ; b. Grubbs I, CH₂Cl₂, reflux, 12 h, **307** 8% conversion, **308** 13% (optimisation effectuée par Dr. Roman Lagoutte – Post-doctorant). Met = méthacryloyle ; TES = triéthylsilyle.

Le produit hydroxylé **304** ne donne aucune réaction dans les conditions de métathèse, qu'il soit méthylé ou non. L'hydroxyle est alors protégé sous forme d'éther silylé, d'acétate ou directement de méthacrylate (**306**). La cyclisation a d'abord été tentée avec l'analogue déméthylé (**306a**, R=H) et protégé par un éther silylé afin d'éviter dans un premier temps l'introduction d'une nouvelle double liaison susceptible de réagir. La réaction s'est révélée

difficile et le produit désiré **307** de configuration *E* est obtenu en présence de catalyseur de Grubbs I (0,3 équiv) avec seulement 8% de conversion. Le même catalyseur (1 équiv) est ajouté au substrat portant déjà le méthacrylate et l'analogue cyclisé est obtenu avec 13% de rendement. Les deux paires d'énantiomères majoritaires obtenues ont ensuite été séparées par HPLC pour conduire aux analogues déméthylés de la déoxyéléphantopine et de l'isodéoxyéléphantopine (**308**). Un très large panel de conditions (catalyseurs, solvants, températures, additifs, flux d'azote, micro-ondes) a été testé pour le substrat méthylé (**306b**, R=Me) mais aucune condition n'a conduit au produit désiré.

e. Cyclisation par RRCM

Une deuxième stratégie a été mise en place pour conduire au produit naturel. Dans la tentative précédente, le catalyseur devrait s'ajouter tout d'abord sur la double liaison monosubstituée, la moins encombrée. La cyclisation qui suit avec la double liaison 1,1-disubstituée semble alors être très défavorable. Une idée est alors d'inverser l'ordre d'addition du ruthénium en le forçant à s'ajouter sur la double liaison la plus substituée par l'introduction d'une chaîne à 5 atomes dans le substrat (*relay ring-closing metathesis*, RRCM) en espérant que la cyclisation sur la double liaison monosubstituée soit plus favorable (Schéma 65).

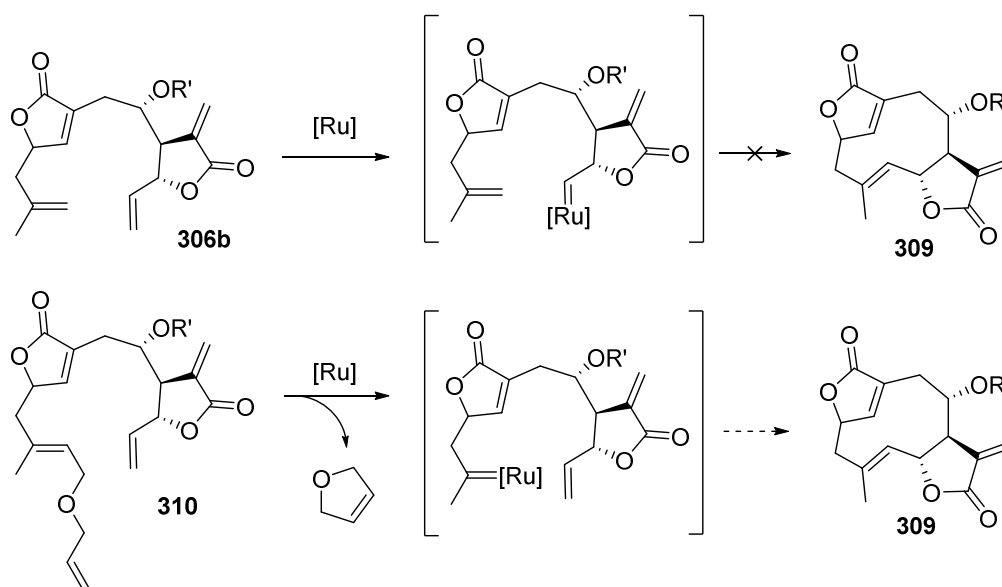


Schéma 65. Principes des RCM et RRCM appliquées au substrat étudié.

La synthèse du substrat de RRCM (Schéma 66) débute par la formation de l'éther d'énol silylé à partir de l'éthyle de 3-méthylbut-2-énoate **311** commercial.^[158] L'éther d'énol silylé

est alors mis en présence d'orthoformiate de triméthyle **275** et de triflate de triméthysilyle en quantité catalytique pour mener à l'acétal **312**. L'acétal obtenu est de configuration *E*. L'ester est réduit en alcool par l'hydrure de diisobutylaluminium pour réaliser ensuite une substitution nucléophile sur le bromure d'allyle et former **313**. La chaîne pour la RRCM est maintenant installée et les étapes suivantes sont identiques à celles utilisées lors de la synthèse de **306**.

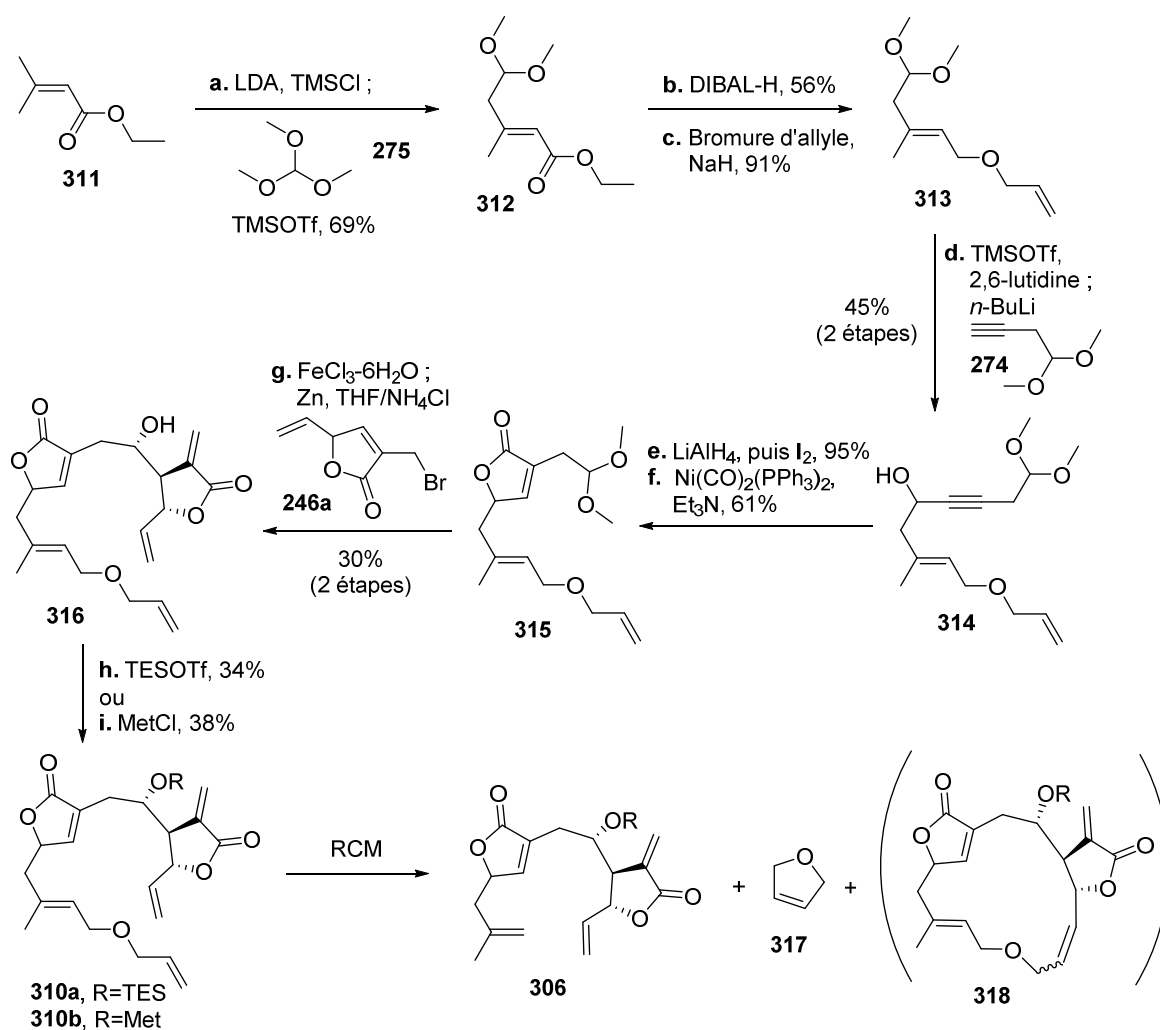


Schéma 66. Synthèse du substrat pour la RRCM. a. TMSCl, LDA, THF, t.a., 45 min ; **275**, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 12 h, 69% ; b. DIBAL-H, toluène, -78 °C, 2 h, 56% ; c. NaH, bromure d'allyle, THF, reflux, 12 h, 91% ; d. TMSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, puis H₂O, 0 °C, 15 min ; Alcyne **274**, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, 45% (2 étapes) ; e. LiAlH₄, THF, reflux, 3 h, puis EtOAc, 0 °C, 15 min, puis I₂, 0 °C, 1 h, 95% ; f. Ni(CO)₂(PPh₃)₂, Et₃N, toluène, reflux, 15 min, 61% ; g. FeCl₃·6H₂O, CH₂Cl₂, t.a., 30 min, x2 ; Zn, THF/NH₄Cl (2/1), t.a., 20 min, 30% (2 étapes) ; h. TESOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, **310a** 34% ; i. MetCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, **310b** 38%. *n*-Bu = *n*-butyle ; DIBAL-H = hydrure de diisobutylaluminium ; LDA = diisopropylamide de lithium ; Met = méthacryloyle ; TES = triéthylsilyle ; Tf = triflyle ; TMS = triméthylsilyle.

L'acétal est ainsi déprotégé pour réagir avec l'alcyne **274** conduisant à **314**. La formation de l'iodure de vinyloxy est suivie d'une carbonylation pour mener à l'acétal **315**. L'acétal déprotégé est couplé à la bromolactone **246a** pour former l'alcool **316**. L'hydroxyle est ensuite protégé par un éther silylé ou directement converti en groupement méthacrylate (**310**). Différentes conditions de métathèse ont été testées dans lesquelles le cycle à 5 chaînons **317** se forme comme attendu mais malheureusement la cyclisation n'a pas lieu et seulement le produit **306** est obtenu. Dans le cas du catalyseur de Grubbs I, on note également la formation significative du macrocycle **318**. Le catalyseur de Grubbs I est connu pour réagir plus difficilement avec les doubles liaisons polysubstituées et ainsi la formation du cycle à 5 chaînons est moins favorisée par rapport à l'utilisation d'autres catalyseurs.

Etant donné l'absence de cyclisation pour le substrat méthylé et le faible rendement obtenu pour l'analogue déméthylé, cette stratégie a été légèrement modifiée pour réaliser la métathèse cyclisante avant carbonylation afin d'offrir plus de flexibilité à la chaîne et au cycle à 10 chaînons.

3. Métathèse cyclisante en 4-5 avant carbonylation

a. Couplage et métathèse cyclisante

Pour cette stratégie, la carbonylation s'effectue en dernier après une métathèse cyclisante entre les atomes de carbone 4 et 5 (Schéma 67). L'intermédiaire **319** pourrait alors provenir d'une addition de $\text{LiAlH}_4/\text{I}_2$ sur l'alcyne **302** suivie d'une oxydation par le diiode, puis d'une déprotection de l'acétal. La formation de l'alcyne **302** et de la bromolactone **246a** reste similaire à la stratégie précédente (Schéma 60).

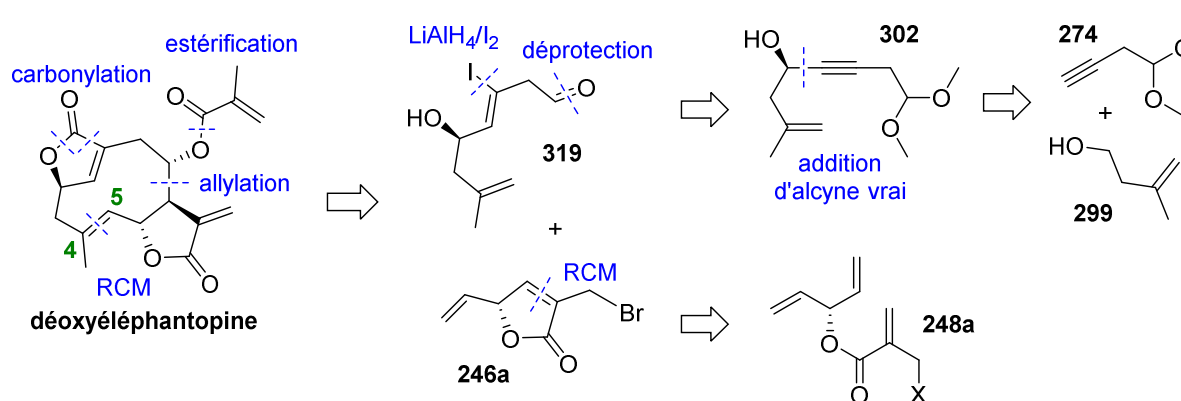


Schéma 67. Rétrosynthèse de la métathèse cyclisante en 4-5 avant carbonylation.

L'aldéhyde correspondant **319** a tenté d'être synthétisé à partir de l'iodure de vinyle **298**, obtenu précédemment (Schéma 68). Cependant, aucune condition de déprotection n'a été trouvée pour obtenir l'aldéhyde **319** sans dégradation ou isomérisation. Au lieu de déprotéger un acétal, il a alors été décidé d'oxyder un alcool primaire et pour cela, le composé **321** est synthétisé à partir de l'alcool **299** (R=H ou Me) par oxydation et addition de l'alcyne **225a** commercial (Schéma 68). L'analogue portant la chaîne à 5 atomes pour la RRCM est également synthétisé à partir de l'acétal **313** (Schéma 66) qui est déprotégé pour subir l'addition de l'alcyne **225a**. L'alcyne **320** est ensuite transformé en l'iodure de vinyle correspondant. L'alcool primaire est déprotégé et l'alcool secondaire protégé en une seule et même étape par action du triflate de triéthylsilyle et de 2,4,6-triméthylpyridine (**321**).

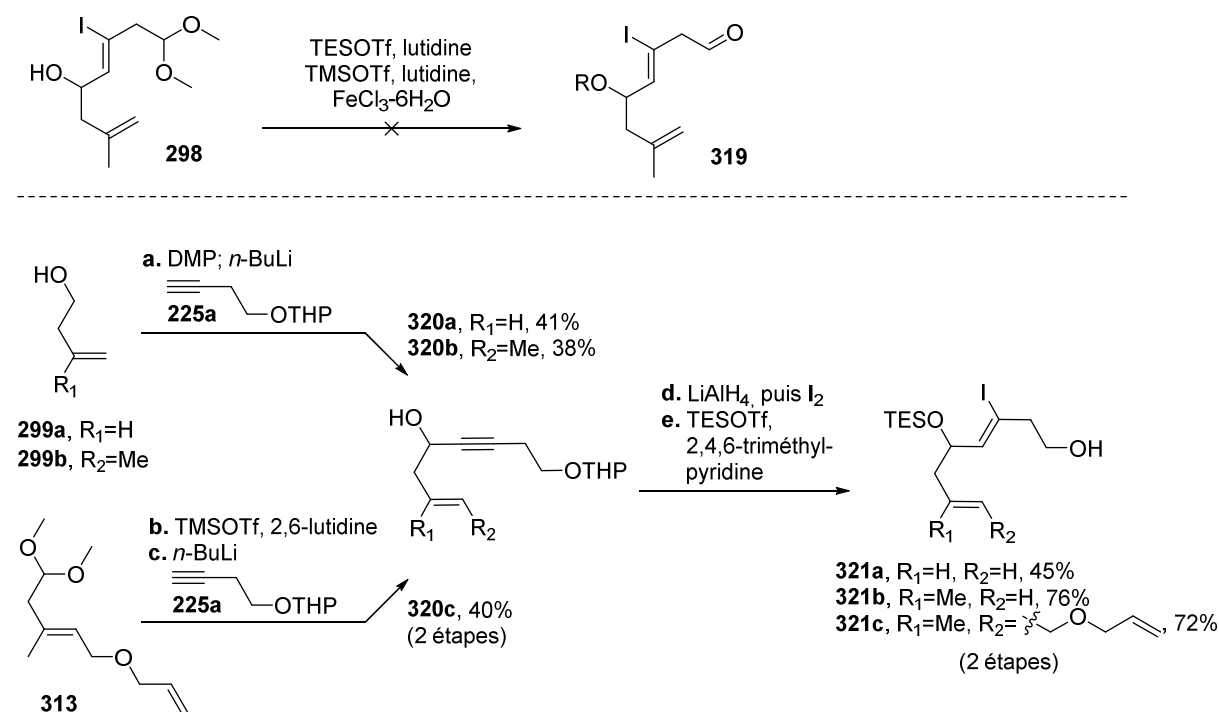


Schéma 68. Synthèse de de l'alcool **321**. a. DMP, Et₂O, t.a., 2 h, puis alcyne **225a**, *n*-BuLi, Et₂O, -78 °C vers t.a., 2 h, **320a** 41%, **320b** 38% ; b. TMSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, puis H₂O, 0 °C, 15 min ; c. Alcyne **225a**, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, 40% (2 étapes) ; d. LiAlH₄, THF, reflux, 3 h, puis EtOAc, 0 °C, 15 min, puis I₂, 0 °C, 1 h, **320a-I** 76%, **320b-I** 89%, **320c-I** 86% ; e. TESOTf, 2,4,6-triméthylpyridine, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, puis H₂O, 0 °C, 15 min, **321a** 59%, **321b** 85%, **321c** 83%. *n*-Bu = *n*-butyle ; DMP = périodinane de Dess-Martin ; TES = triéthylsilyle ; Tf = triflyle ; THP = tétrahydropyranyle ; TMS = triméthylsilyle.

L'alcool **321** est ensuite prêt à être oxydé et couplé avec la bromolactone **246a** (Schéma 69).

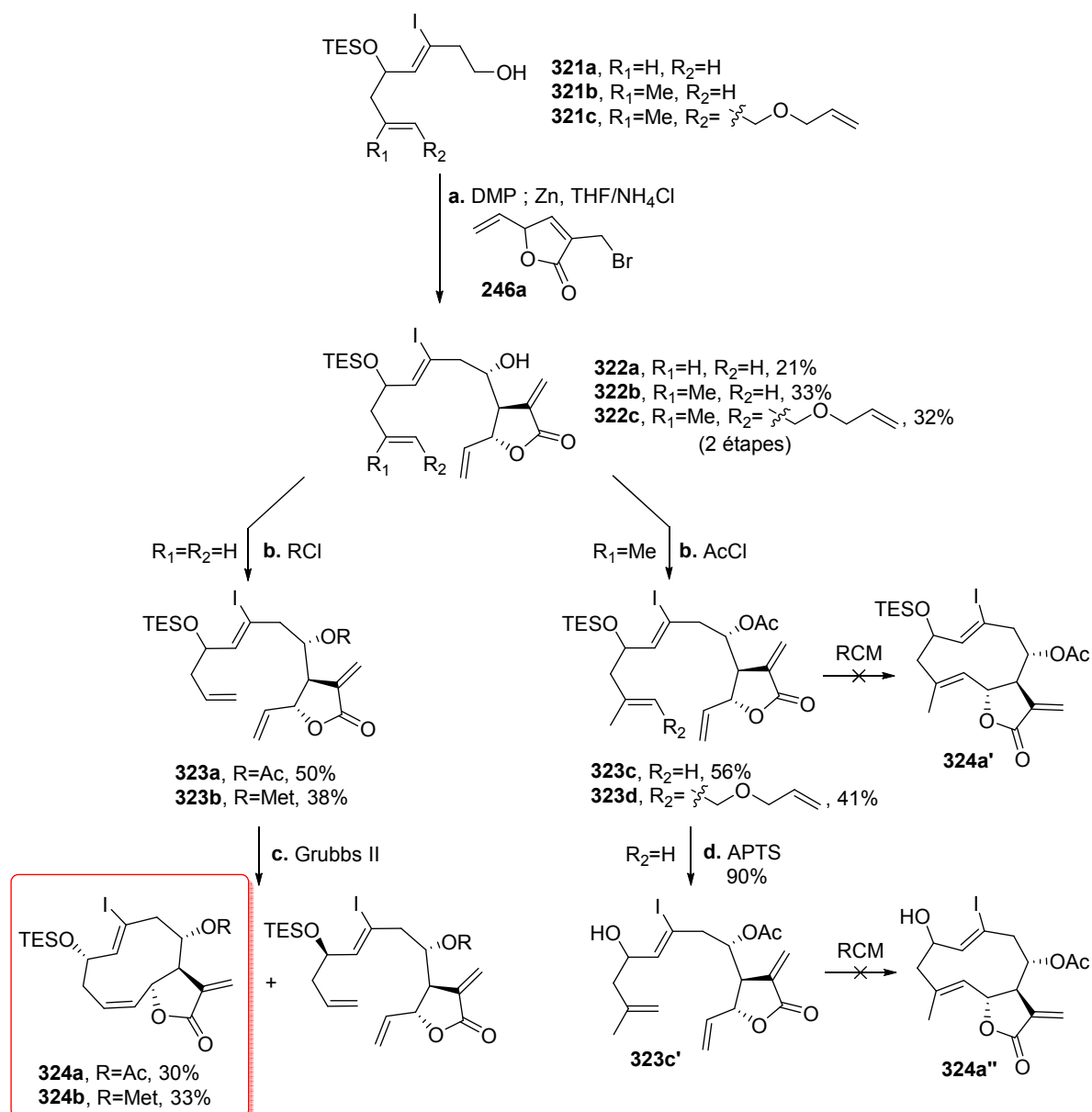


Schéma 69. Vers la métathèse cyclisante. a. DMP, Et_2O , t.a., 1 h ; Zn, THF/ NH_4Cl (2/1), t.a., 20 min, **322a** 21%, **322b** 33%, **322c** 32% (2 étapes) ; b. $AcCl$, pyridine ou $MetCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a., 1 h, **323a**, 50%, **323b** 38%, **323c** 56%, **323d** 41% ; c. Grubbs II, CH_2Cl_2 , reflux, 12 h, **324a** 30%, **324b** 33% ; d. APTS- H_2O , THF/ H_2O (5/1), t.a., 2 h, 90%. APTS = acide *para*-toluènesulfonique ; DMP = périodinate de Dess-Martin ; Met = méthacryloyle.

L'alcool primaire est oxydé par le périodinate de Dess-Martin. L'aldéhyde obtenu étant très instable, la réaction est réalisée dans l'éther diéthylique afin de laisser décanter le réactif en fin de réaction. Le supernatant est lavé une fois avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium afin de fournir l'aldéhyde brut et suffisamment propre pour subir la prochaine étape. Le couplage avec la bromolactone **254a** permet d'obtenir le composé **322**. Dans un premier temps, le substrat méthylé est acétylé pour conduire à **323c/d** dont

l'éther silylé est ensuite déprotégé pour conduire à un nouveau substrat de métathèse possible, **323c'**. Les produits **323c'/d** ont alors été soumis à des conditions de métathèse sans qu'aucune ne conduise au cycle désiré. La métathèse cyclisante a alors été testée sur l'analogue déméthylé **323a/b**, acétylé ou méthacrylé. Dans les deux cas, la conversion est complète en présence de catalyseur de Grubbs II pour un unique diastéréoisomère seulement, le deuxième étant recouvert intact. Cette fois-ci, cependant, la double liaison formée est de configuration *Z*.

b. Fonctionnalisation du cycle **324**

Le composé cyclique **324** est ensuite soumis à différentes conditions afin d'obtenir différents squelettes et valider l'application de cette stratégie à la synthèse d'une bibliothèque d'analogues (Schéma 70).

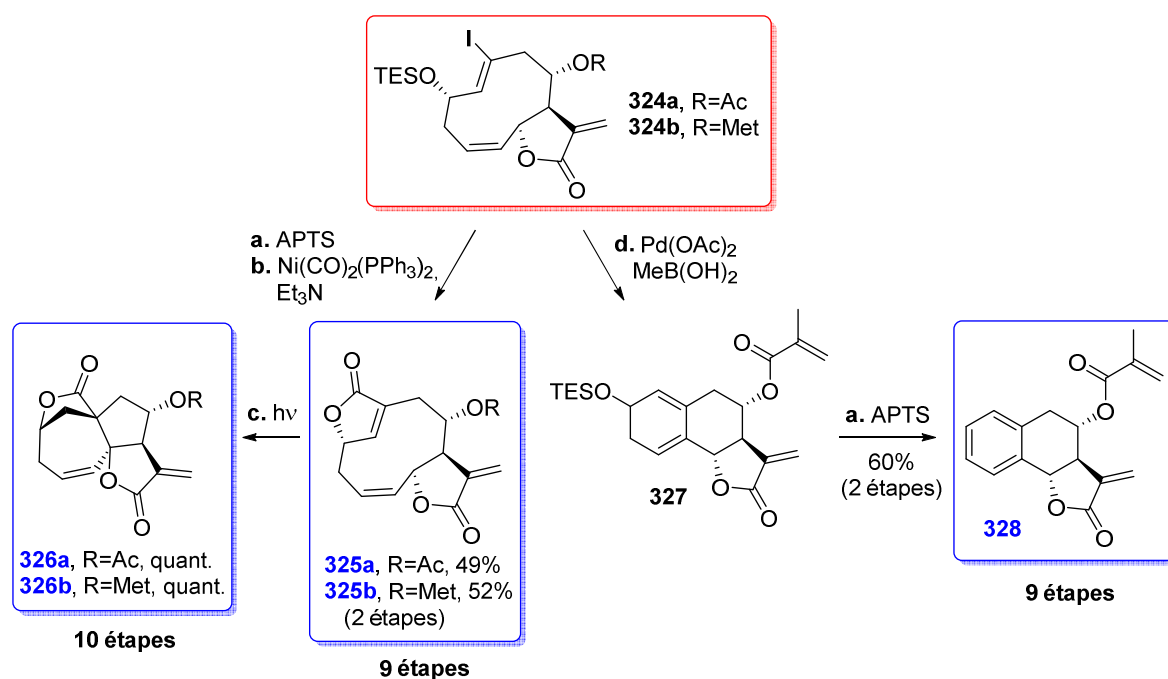


Schéma 70. Synthèse d'analogues à partir du cycle **324**. a. APTS-H₂O, THF/H₂O (5/1), t.a., 2 h, **328** 60% (2 étapes) ; b. Ni(CO)₂(PPh₃)₂, Et₃N, toluène, reflux, 15 min, **325a** 49%, **325b** 52% (2 étapes) ; c. Lampe U.V. (254 nm, 4W), CD₃CN, t.a., 2-7 jours, **326a** quant, **326b** quant. d. Pd(OAc)₂, MeB(OH)₂, K₃PO₄-H₂O, dppb, toluène, 60 °C, 48 h. APTS = acide *para*-toluènesulfonique ; dppb = 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle ; Met = méthacryloyle ; U.V. = rayonnement ultraviolet.

Le cycle **324** est tout d'abord déprotégé en présence d'acide *para*-toluènesulfonique avant d'être carbonylé pour mener à l'analogue déméthylé *Z* de l'isodéoxyéléphantopine. L'attribution de la stéréochimie relative de cet analogue a été réalisée grâce au spectre

NOESY (Annexe IV). Entre autres, il présente des corrélations entre les protons 3, 5, et 8 ainsi qu'entre les protons 2 et 4 (Figure 17). Ces résultats sont en accord avec une relation *trans* entre les protons 3, 4 et 5 et confirme la stéréosélectivité attendue de la réaction de type Barbier (Schéma 48). De plus, la corrélation du proton 8 avec les protons 3 et 5 serait en faveur de l'isomère **325b**. Dans l'isomère **325b'**, le proton 8 pointe à l'opposé des protons 3 et 5 (Figure 17).

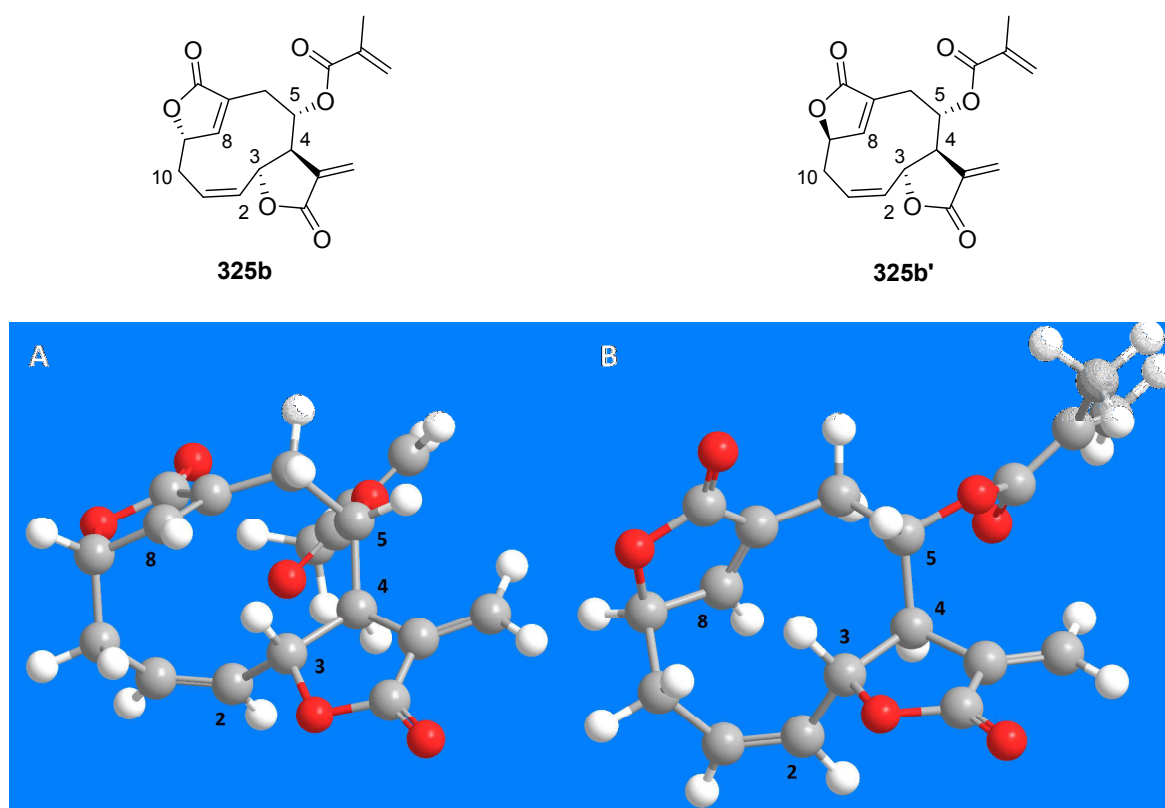


Figure 17. Modélisations des analogues **325b** (A) et **325b'** (B) (Chem3D Pro 13.0, méthode MM2).

Dans l'optique de développer une stratégie de synthèse divergente pour accéder à différents squelettes de façon concise et performante, l'analogue **325** est soumis à un rayonnement ultraviolet (254 nm) et de façon surprenante, est converti entièrement et proprement en un nouveau composé, **326** (Schéma 70). La nouvelle structure a été confirmée après analyse minutieuse des données RMN ^1H et ^{13}C (Annexe VI). Ce composé serait alors issu de l'activation de la double liaison conjuguée de la 2-furanone conduisant à une cyclisation et une abstraction de l'hydrogène sur le carbone 3, créant ainsi deux nouveaux centres asymétriques (3 et 7). La stéréochimie obtenue a été confirmée par NOESY (Annexe VI). La présence d'une corrélation entre les protons 2 et 4 permet de confirmer la stéréochimie du

carbone 3 (**326b**) car dans **326b'**, les protons 2 et 4 sont trop éloignés pour corrélérer (Figure 18). Enfin, la tension de cycle impose la stéréochimie du carbone 7.

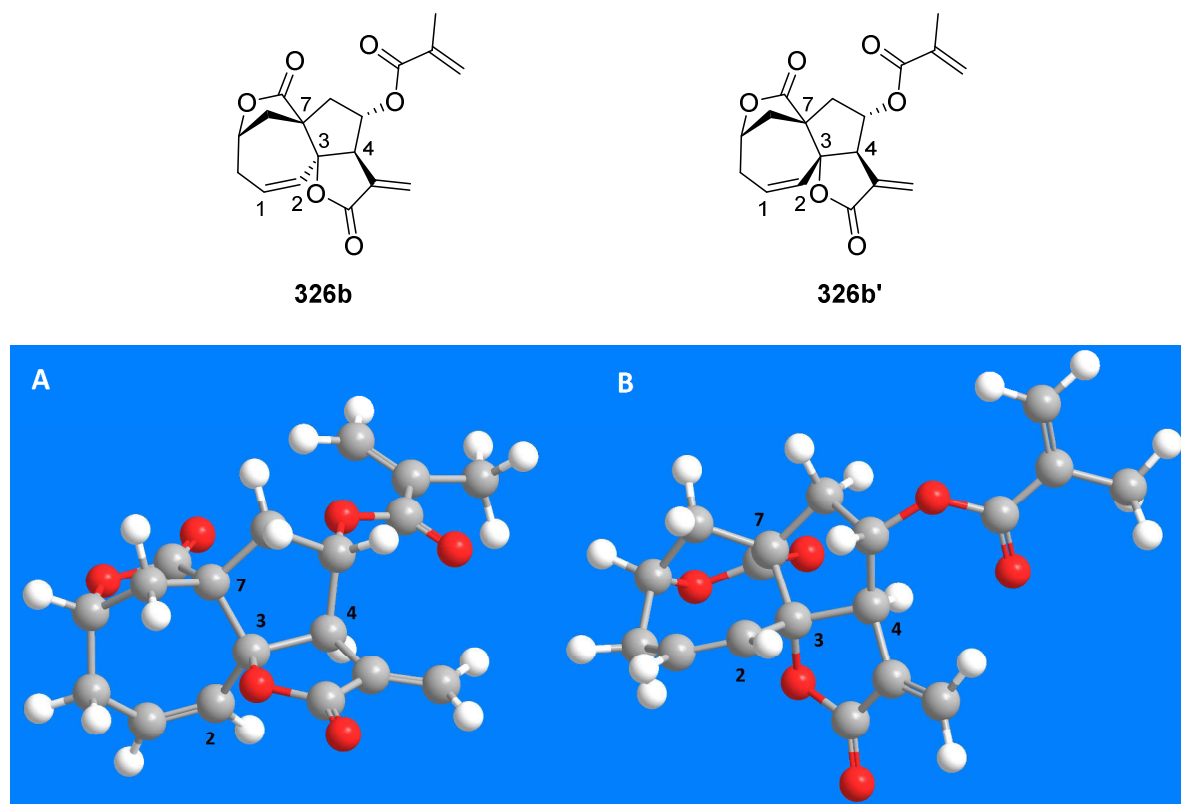


Figure 18. Modélisations des analogues **326b** (A) et **326b'** (B) (Chem3D Pro 13.0, méthode MM2).

Il est également tentant de jouer avec l'iodure de vinyle **324** pour tenter d'introduire des groupements autres qu'une lactone, notamment un méthyle dans les conditions de Suzuki (Schéma 70).^[92] La présence de palladium mène cependant à une réaction de Heck intramoléculaire pour former le bicyclic **327** qui en présence d'acide *para*-toluènesulfonique conduit au composé aromatique **328** par déprotection de l'alcool et élimination.

La stratégie de synthèse ainsi développée a permis d'isoler les analogues *E* et *Z*, déméthylés de la déoxyéléphantopine et de l'isodéoxyéléphantopine ainsi que deux nouveaux squelettes, le tout en moins de 10 étapes. La synthèse est actuellement travaillée pour isoler les analogues de manière énantiosélective et comparer leur activité biologique à celle du produit naturel, la déoxyéléphantopine. L'importance des différents accepteurs de Michael sera également évaluée par réduction sélective de ces groupements. La méthodologie développée durant cette synthèse offre également la possibilité d'étudier la relation structure-activité de la déoxyéléphantopine par la synthèse de sondes.

IV. Etude du mode d'action de la déoxyéléphantopine

1. Stratégie d'étude

En parallèle de la synthèse du produit naturel en lui-même, une collection d'analogues a été élaborée afin de comprendre et d'améliorer l'activité biologique de la déoxyéléphantopine. A ce niveau, il est difficile de modifier la déoxyéléphantopine pour marquer les protéines qu'elle cible de manière covalente. En effet, les parties actives de son squelette ne sont pas clairement identifiées et une modification, même légère, de cette petite molécule pourrait facilement perturber sa conformation et donc ses interactions avec ses protéines-cibles. Pour surmonter ce problème, l'idée est de construire des analogues plus simples structurellement et contenant des parties-clés différentes de la déoxyéléphantopine (Figure 19).

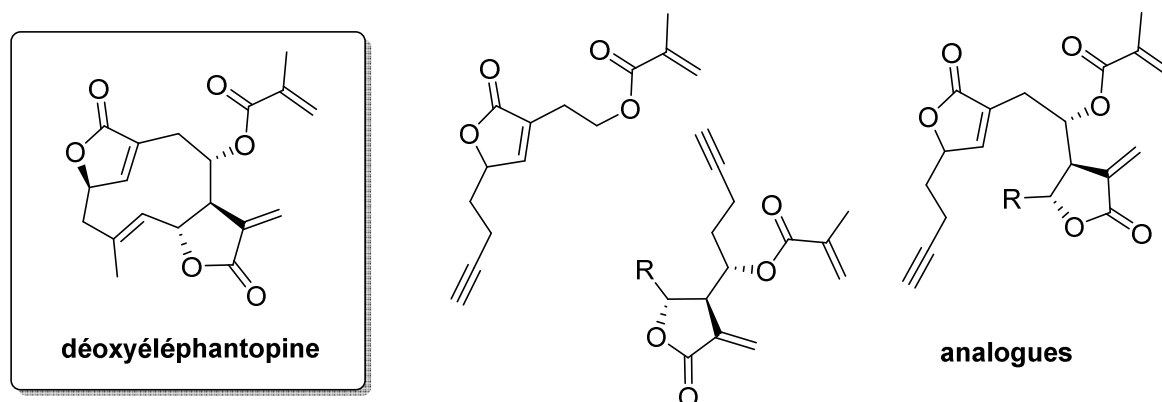


Figure 19. Analogues portant des parties-clés de la déoxyéléphantopine et contenant une triple liaison afin de pouvoir marquer ces composés avec un fluorophore.

La comparaison de l'activité biologique de ces analogues permettrait dans un premier temps de cibler la ou les parties de la déoxyéléphantopine qui sont essentielles à son activité biologique. Dans un deuxième temps, cette comparaison permettrait de sélectionner une sonde, c'est-à-dire un analogue présentant l'activité biologique la plus proche de la déoxyéléphantopine et qui ciblerait alors sensiblement les mêmes protéines. Contrairement à la déoxyéléphantopine, l'analogue porterait une triple liaison terminale qui agira comme substrat pour une cycloaddition de Huisgens (*Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*, CuAAC) afin d'ajouter un fluorophore et donc de marquer les protéines ciblées de manière covalente. En comparant les protéines marquées par l'analogue et celles

marquées par l'analogue en présence de la déoxyéléphantopine, il serait alors possible de repérer les cibles du produit naturel, et donc de mieux comprendre son mode d'action.

2. Synthèse de la bibliothèque d'analogues

a. Analogues possédant une α -méthylène- γ -butyrolactone

Les premiers analogues synthétisés possèdent une α -méthylène- γ -butyrolactone, connue pour jouer un rôle déterminant dans l'activité biologique des lactones sesquiterpéniques. Les résultats précédents sur la formation de bromolactones fonctionnalisées (Schéma 53) ont été appliqués à la synthèse de ces analogues (Schéma 71).

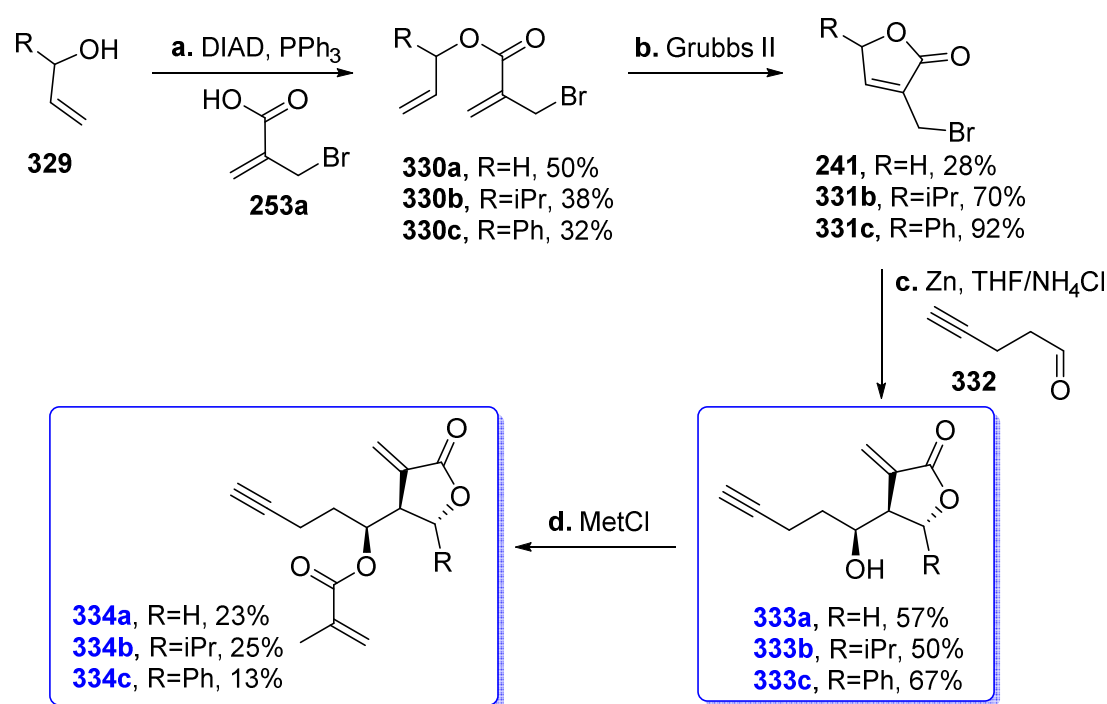


Schéma 71. Synthèse de la première bibliothèque d'analogues. a. Acide (2-bromométhyl)acrylique **253a**, DIAD, PPh₃, Et₂O, t.a., 12 h, **330a** 50%, **330b** 38%, **330c** 32% ; b. Grubbs II, CH₂Cl₂, reflux, 1-2 h, **241** 28%, **331b** 70%, **331c** 92% ; c. Zn, THF/NH₄Cl (2/1), t.a., 20 min, **333a** 57%, **333b** 50%, **333c** 67% ; d. MetCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, **334a** 23%, **334b** 25%, **334c** 13%. DIAD = azodicarboxylate de diisopropyle ; iPr = isopropyle ; Met = méthacryloyle.

Différents alcools allyliques commerciaux sont estérifiés dans les conditions de Mitsunobu pour mener à l'ester **330** qui est ensuite cyclisé avec le catalyseur de Grubbs II. La bromolactone ainsi obtenue est additionnée au pent-4-ynal **332** porteur de la triple liaison terminale. L'alcool obtenu **333** est mis à réagir avec le chlorure de méthacryloyle pour donner

une série d'analogues **334** porteurs de deux des trois accepteurs de Michael présents dans la déoxyéléphantopine.

b. Analogues possédant une 2-furanone

Une autre série d'analogues a tenté d'être synthétisée, portant l'autre partie potentiellement active de la déoxyéléphantopine (Schéma 72).

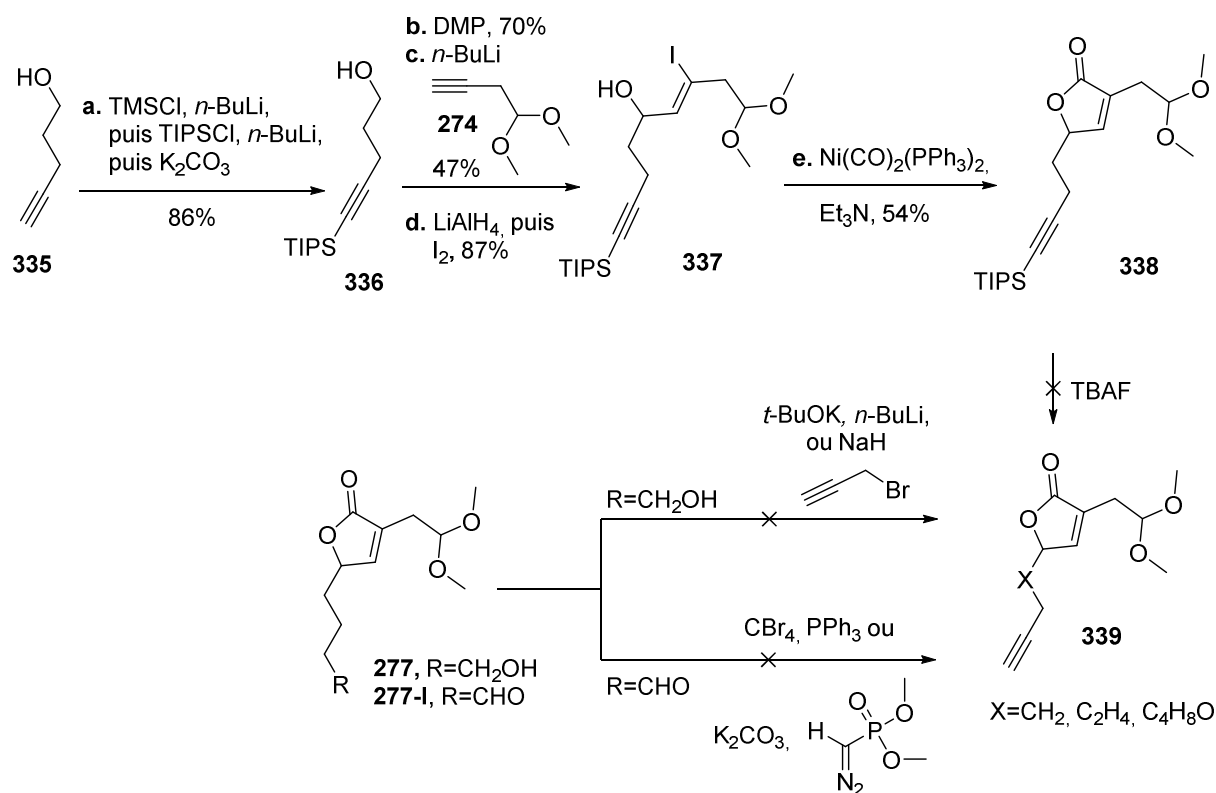


Schéma 72. Tentatives de synthèse de la deuxième bibliothèque d'analogues. a. TMSCl, *n*-BuLi, THF, t.a., 30 min, puis TIPSCl, *n*-BuLi, THF, t.a., 12 h, puis K₂CO₃, MeOH, t.a., 30 min, 86% ; b. DMP, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, 70% ; c. Alcyne **274**, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h, 47% ; d. LiAlH₄, THF, reflux, 3 h, puis EtOAc, 0 °C, 15 min, puis I₂, 0 °C, 1 h, 87% ; e. Ni(CO)₂(PPh₃)₂, Et₃N, toluène, reflux, 15 min, 54%. *n*-Bu = *n*-butyle ; *t*-Bu = *tert*-butyle ; DMP = périodine de Dess-Martin ; TBAF = fluorure de tétra-*n*-butylammonium ; TIPS = triisopropylsilyle ; TMS = triméthylsilyle.

Le pent-4-yn-1-ol commercial est tout d'abord protégé par le chlorure de triisopropylsilyle pour éviter toute réaction parasite entre la triple liaison et le nickel lors de l'étape de carbonylation.^[159] Puis, l'alcool **336** est oxydé en aldéhyde pour subir l'addition de l'alcyne **274**. La formation de l'iodure de vinyne suivie de la carbonylation a permis d'obtenir la lactone **338**. Cependant, le substrat n'est pas stable en présence de fluorure de tétra-*n*-

butylammonium. Une autre voie reprend l'alcool **277** et l'aldéhyde **277-I** synthétisés précédemment (Schéma 56). L'alcool est déprotoné par l'hydruure de sodium, le *n*-butyllithium ou le *tert*-butanolate de potassium mais l'alcoolate généré ne s'additionne pas sur le bromure de propargyle. L'alcool est alors oxydé en aldéhyde pour tenter une réaction de Ohira-Bestman ou de Corey-Fuchs mais la lactone se révèle instable dans ces conditions.

Il n'a pas alors été possible de synthétiser des analogues contenant la 2-furanone présente dans la déoxyéléphantopine mais la première bibliothèque synthétisée contient les accepteurs de Michael les plus potentiellement actifs et devrait permettre de sélectionner une sonde possédant une activité suffisamment proche de celle du produit naturel.

3. Premiers tests biologiques

a. Sélection des analogues par leur activité cytotoxique

Des premiers essais biologiques ont été réalisés sur cette bibliothèque d'analogues par nos collaborateurs biologistes (Daniel Abegg, Pr. Alexander Adibekian, Université de Genève). Etant donné que la déoxyéléphantopine s'est montrée supérieure au Taxol[®] contre la croissance de la tumeur primaire du cancer du sein, la cytotoxicité des analogues a été étudiée sur la lignée cellulaire MCF-7 afin d'effectuer une première sélection et garder les analogues montrant une activité proche de celle de la déoxyéléphantopine (Figure 20).

Il est tout d'abord intéressant de noter que la forme acyclique de la déoxyéléphantopine, sous la forme de deux paires d'énantiomères, présente une activité proche de la forme cyclique énantiopure. La différence d'activité pouvant provenir du mélange de diastéréoisomères présent dans l'analogue, les formes énantiopures seront prochainement soumises au même test. De plus, tous les analogues hydroxylés sont moins actifs que leurs formes méthacrylés, soulignant l'importance de cet ester α,β -insaturé. Parmi les analogues méthacrylés, le dérivé phényle **334c** seulement présente une activité proche de la déoxyéléphantopine et quasiment identique à celle de la forme acyclique.

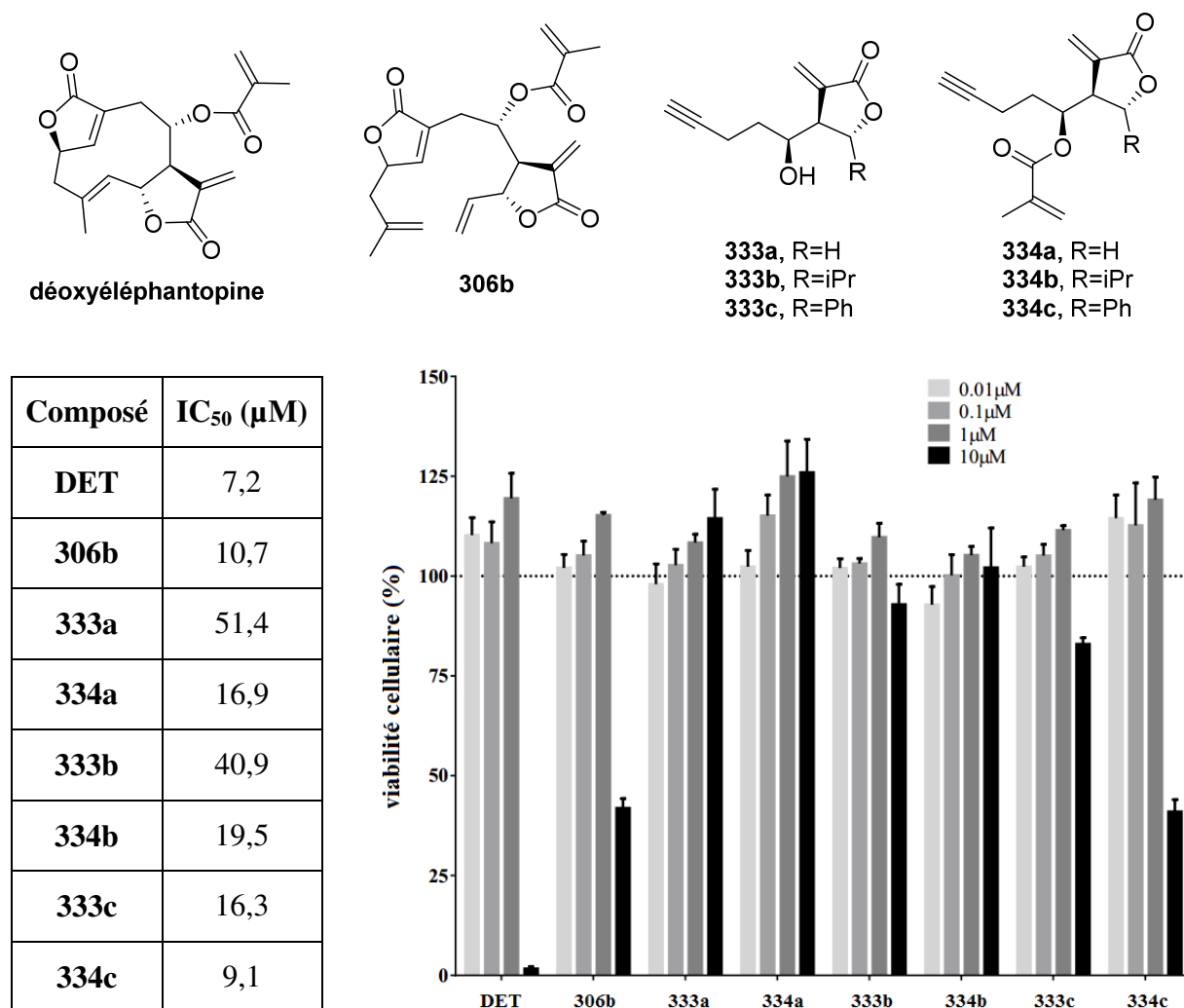


Figure 20. Viabilité des cellules cancéreuses de la lignée MCF-7 (cancer du sein) en présence de la déoxyéléphantopine et de ses analogues.

Ainsi, la seule présence de la lactone et du méthacrylate n'est pas suffisante à promouvoir une cytotoxicité. Le support de ces groupements actifs semble jouer un rôle important, possiblement pour la mise en place d'interactions adéquates.

b. Détermination des cibles de la déoxyéléphantopine

L'analogue phényle **334c** a donc été conservé comme sonde pour la suite des tests biologiques. La prochaine étape est l'utilisation de cet analogue pour identifier les cibles de la déoxyéléphantopine. Pour cela, une première expérience a été effectuée en incubant des cellules cancéreuses de la lignée MCF-7 (cancer du sein) avec l'analogue phényle **334c** seul. Dans une deuxième expérience, les cellules ont été incubées avec l'analogue phényle et 10 équivalents de déoxyéléphantopine. Dans chaque cas, la lyse des cellules a libéré un mélange

de protéines, dont certaines se sont liées de manière covalente à l'analogue **334c** ou à la déoxyéléphantopine. Le lysat de chaque cellule a ensuite été mis en présence de tétraméthylrhodamine-azide (TAMRA-azide), d'hydrochlorure de tris(2-carboxy-éthyl)phosphine (TCEP-HCl), de tris[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]amine (TBTA), et de sulfate de cuivre (II) pour réaliser une cycloaddition de Huisgen sur la triple liaison terminale de l'analogue **334c** et installer ainsi un fluorophore, la tétraméthylrhodamine. Le lysat a été séparé par électrophorèse en gel de polyacrylamide contenant du laurylsulfate de sodium. La lecture du gel s'est faite par scanner à fluorescence (625 nm) révélant ainsi les protéines liées de manière covalente à l'analogue (Figure 21).

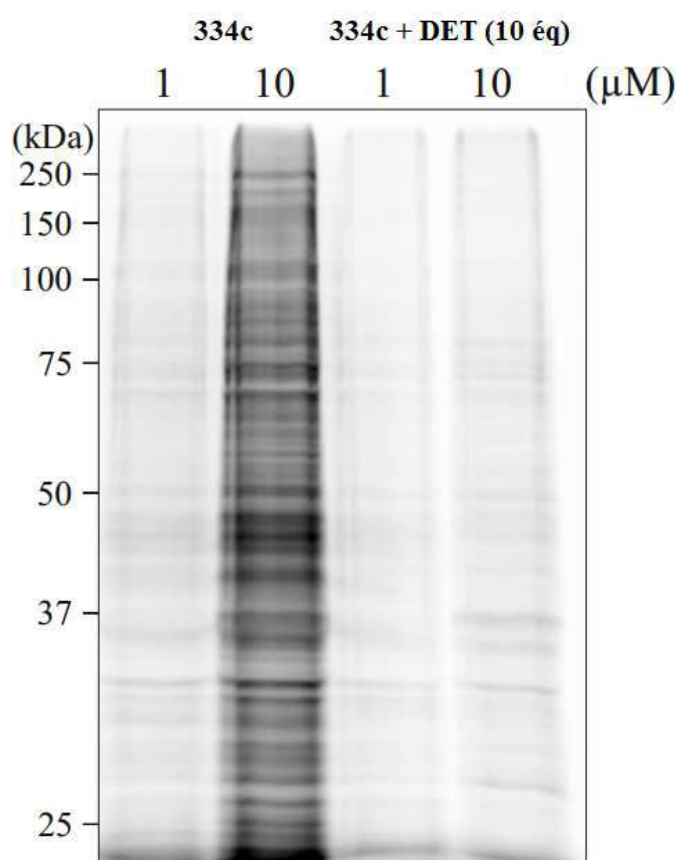


Figure 21. Électrophorèse en gel de polyacrylamide contenant du laurylsulfate de sodium du mélange des lysats obtenus après incubation de cellules cancéreuses de la lignée MCF-7 (cancer du sein) avec l'analogue **334c** ou l'analogue **334c** et 10 équivalents de déoxyéléphantopine (DET). La tétraméthylrhodamine a été ajoutée par cycloaddition de Huisgens à l'analogue pour visualiser les protéines ciblées de manière covalente par fluorescence (625 nm).

La sonde semble donc posséder un large nombre de protéines-cibles qui entrent toutes en compétition avec la déoxyéléphantopine. Pour quantifier cette étude, une procédure SILAC

(*stable isotope labeling by amino acids in cell culture*) a également été mise en place. La déoxyéléphantopine s'est ainsi liée de manière covalente à des protéines intéressantes, telles que PPAR γ ou IKK. Dans le paragraphe I.1.b, il est mentionné que deux modes d'action sont proposés pour la déoxyéléphantopine, l'un incluant l'inhibition de PPAR γ , l'autre celle de NF- κ B (dont l'activation passe par celle de IKK, Chapitre 1, Schéma 10). Des études complémentaires sont actuellement en cours pour étudier l'inhibition de ces protéines par la déoxyéléphantopine afin d'éclairer son mode d'action.

V. Conclusion

La déoxyéléphantopine est le principe actif de plusieurs herbes médicinales utilisées depuis des centaines d'années pour leurs propriétés thérapeutiques. De récentes études ont démontré que cette molécule possède également des propriétés anti-cancéreuses sur plusieurs lignées cellulaires et plus impressionnant encore, qu'elle est supérieure au paclitaxel (Taxol[®]) dans le cas du cancer du sein. Il s'agit donc d'une source d'inspiration très prometteuse pour l'élaboration de potentiels médicaments mais son mode d'action n'a pas encore été déterminé avec certitude. L'étude et la modulation de l'activité biologique de la déoxyéléphantopine nécessite alors la mise en place d'une stratégie de synthèse rapide et fiable pour délivrer une bibliothèque d'analogues. La stratégie développée ici a permis d'isoler l'analogue déméthylé racémique en seulement 8 étapes selon une synthèse diastéréosélective. Le grand avantage de cette voie est la possibilité de l'appliquer à la synthèse de différents diastéréoisomères et à la formation de divers squelettes et ce, en 10 étapes maximum. Ainsi, sept analogues ont été isolés possédant trois squelettes différents (Schéma 73). Cette collection est actuellement en train d'être complétée à travers la synthèse de ces analogues énantiopurs et d'analogues où certains esters insaturés auront été réduits afin de cibler les sites responsables de l'activité biologique de la déoxyéléphantopine. Les différents composés obtenus sont actuellement testés pour leur activité biologique sur la lignée cellulaire MCF-7. La méthodologie développée durant cette stratégie a pu être appliquée à la synthèse d'analogues de plus petite taille portant un motif-clé de la déoxyéléphantopine afin d'étudier l'importance des différents éléments de sa structure. Un analogue possédant une activité biologique proche a été utilisé comme sonde pour repérer les protéines-cibles de la déoxyéléphantopine et comprendre son mode d'action. Des études complémentaires sont en cours pour étudier l'inhibition covalente de ces protéines-cibles.

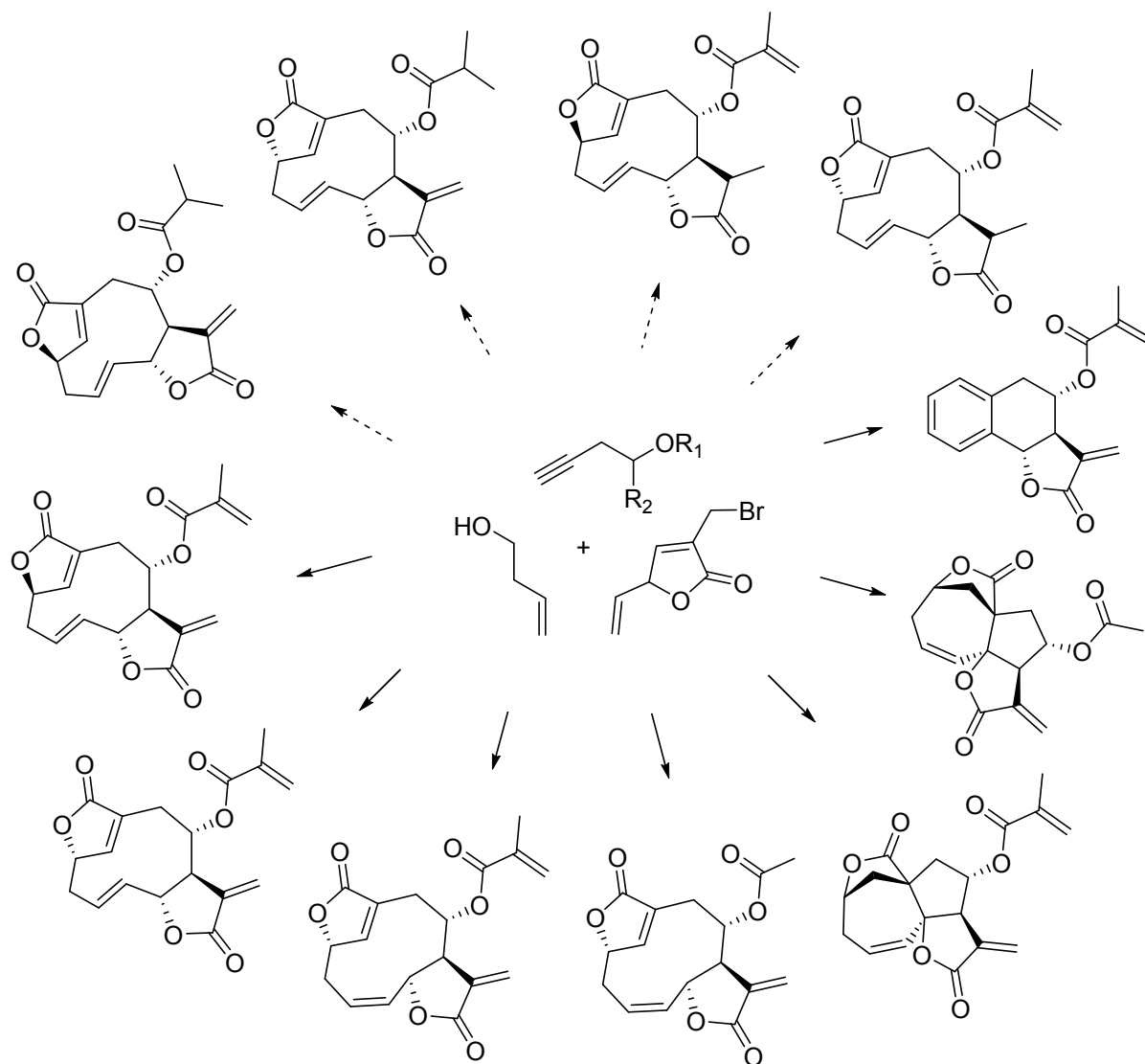


Schéma 73. Représentation des différents analogues isolés (flèches pleines) et ceux en préparation (flèches en pointillés).

Chapitre 4 – Synthèse en phase solide de S-glycopeptides à partir de carbohydrates non protégés

Ce travail a été réalisé en collaboration avec Dr. Alexandre Novoa.

I. Les *S*-glycopeptides, intérêts et synthèses

1. Des analogues stables et faciles d'accès

Les *O*-glycopeptides présentent de nombreux rôles en biologie, allant des plus triviaux jusqu'aux plus essentiels pour la croissance, le développement et la survie de l'organisme.^[160] Afin de comprendre et de moduler leurs activités biologiques, il est nécessaire de pouvoir synthétiser rapidement et efficacement les fragments actifs de ces *O*-glycopeptides.^[161] Si la synthèse peptidique est aujourd'hui maîtrisée, notamment en phase solide (SPPS), il reste à développer une procédure de glycosylation simple et fiable des polypeptides. Une voie de glycosylation prometteuse implique la substitution de l'hydroxyle anomérique du saccharide par un thiol pour former un *S*-glycopeptide.^[162] Les *S*-glycopeptides sont en effet des analogues plus stables chimiquement et biologiquement que les *O*-glycopeptides, notamment face au clivage par glycosylase.^[163,164] Récemment, la sublancine s'est révélée être un *S*-glycopeptide naturel, comportant une cystéine glycosylée essentielle à son activité antibactérienne.^[165] De plus, la grande nucléophilie des thiols permet d'envisager plusieurs stratégies de synthèse intéressantes de *S*-glycopeptides.

2. Exemples de méthodologies reportées dans la littérature

Les méthodologies les plus courantes impliquent une addition conjuguée ou une substitution nucléophile à partir de 1-thioglycol (Schéma 74). Halcomb *et al.*^[166] ont développé une procédure où le D-thiogluucose non protégé **341** effectue une substitution nucléophile sur le sulfamidate cyclique **342** afin de fournir le thioglycol substitué désiré **343**. Les équipes de Schmidt^[167] et Wong^[168] ont effectué la glycosylation par substitution de thioglycol peracétylé **345** sur des polypeptides bromés **346**, l'atome de brome ayant été introduit par substitution de sérine ou homosérine **344**. Gin et Donk^[169] ont par ailleurs reporté une addition conjuguée de thioglycol peracétylé **349** sur une déhydroalanine **350** obtenue par oxydation de la phénylsélocystéine **348**. La cystéine glycosylée **351** est isolée mais sans contrôle du centre asymétrique formé.

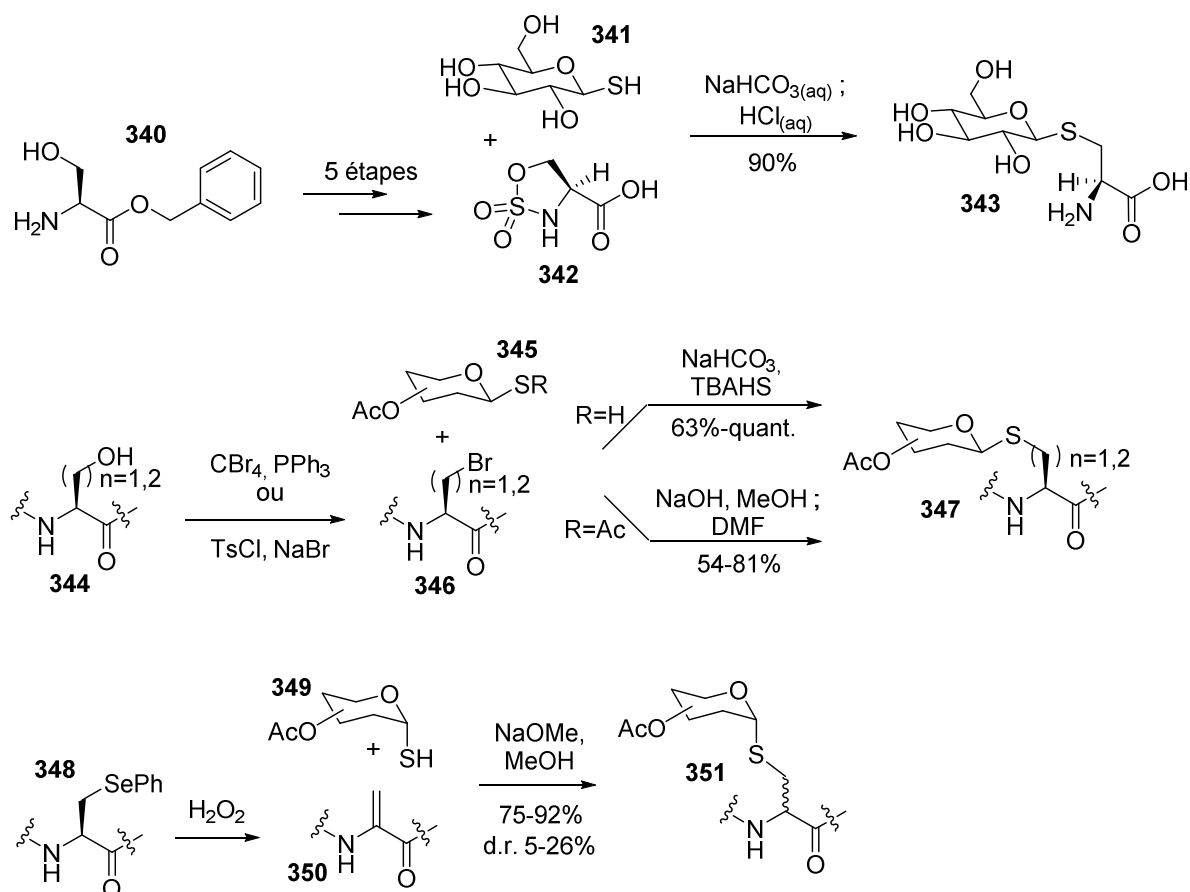
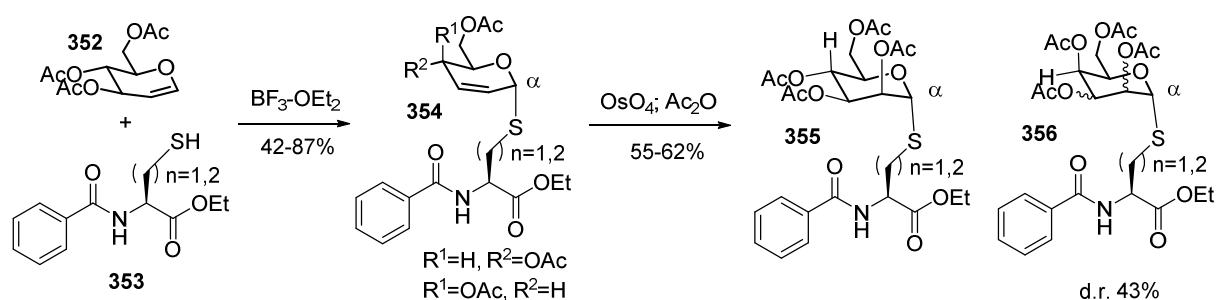


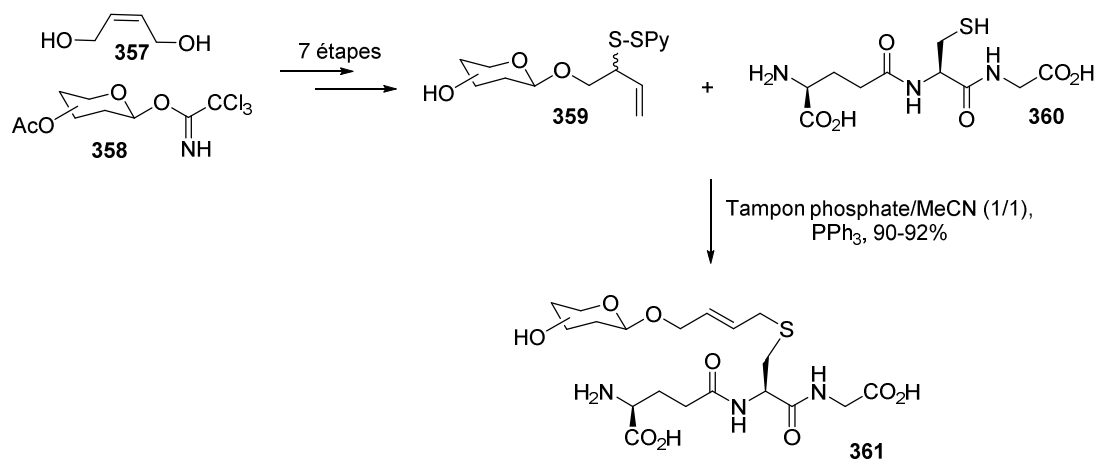
Schéma 74. Quelques exemples de synthèse de *S*-glycopeptides par addition conjuguée ou substitution de 1-thioglycol. TBAHS = hydrogénosulfate de tétra-*n*-butylammonium ; Ts = tosylo.

Récemment, des approches alternatives ont été proposées (Schéma 75). Osborn *et al.*^[170] ont proposé la synthèse de α -*S*-glycopeptides par une réaction de Ferrier entre le D-glucal peracétylé **352** et une cystéine ou homocystéine **353**, suivie d'une dihydroxylation et peracétylation. La dihydroxylation n'est sélective que dans le cas du mannose (**355**), **356** se présentant comme un mélange de talose et de gulose. Un réarrangement désulfurisant entre une cystéine **360** et le glycol non protégé **359** a permis à l'équipe de Crich^[171] d'isoler le glycopeptide désiré **361** avec un très bon rendement.

Réaction de Ferrier



Réarrangement désulfurisant

Schéma 75. Exemples de synthèse de *S*-glycopeptides par réaction de Ferrier et réarrangement désulfurisant.

Enfin, plusieurs exemples de couplages thiol-ène ont été reportés (Schéma 76). Dondoni *et al.*^[172] ont développé un couplage photo-induit entre une cystéine **364** et un galactose homoallylé peracétylé **363**. Utilisant les mêmes conditions, l'équipe de Borbas^[173] a isolé des α -*S*-glycopeptides plus directement par réaction entre une cystéine **368** et le 2-acétoxy-D-glucal peracétylé **367**. Davis *et al.*^[174] ont montré la possibilité de coupler le D-thioglycol **341** à diverses protéines modifiées **370**, comportant un acide aminé non naturel, la L-homoallylglycine.

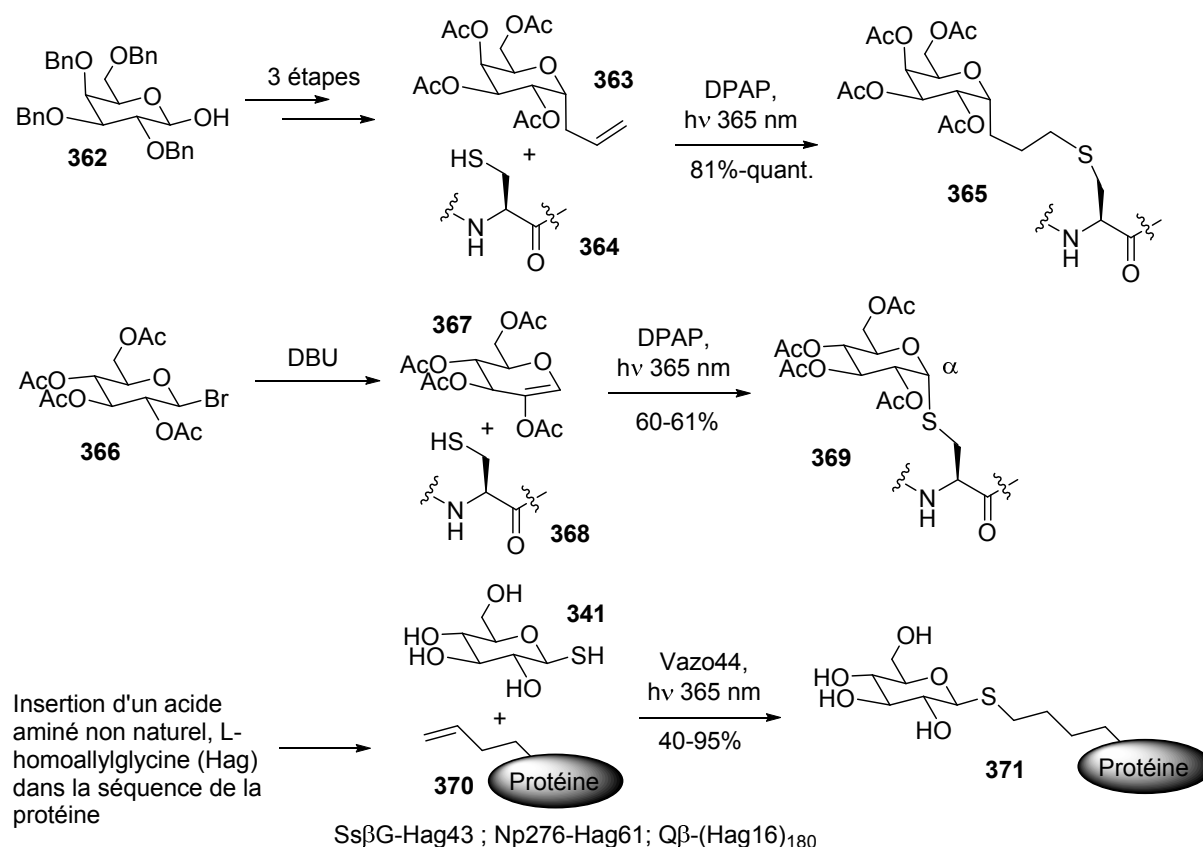


Schéma 76. Exemples de synthèse de *S*-glycopeptides par couplage thiol-ène. DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène ; DPAP = 2,2-diméthoxy-2-phénylacétophénone ; Vazo44 = dihydrochlorure de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane].

Cependant, toutes ces stratégies efficaces et robustes nécessitent la mise en place de plusieurs étapes de synthèse pour préparer le sucre ou l'acide aminé. Une méthodologie très prometteuse a été développée en parallèle par Shoda *et al.* qui fournit le thioglycol à partir de carbohydrate non protégé et d'un thiol en une seule étape.^[175,176]

3. Nouvelle approche par activation de carbohydrates non protégés

Récemment, Shoda *et al.* ont montré la possibilité d'activer des carbohydrates non protégés en solution aqueuse en présence de DMC (chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium) pour subir une substitution par un azide^[177] ou un arylthiol^[175,176] sur le carbone anomérique avec un complet contrôle sur la configuration du carbone anomérique (Schéma 77).

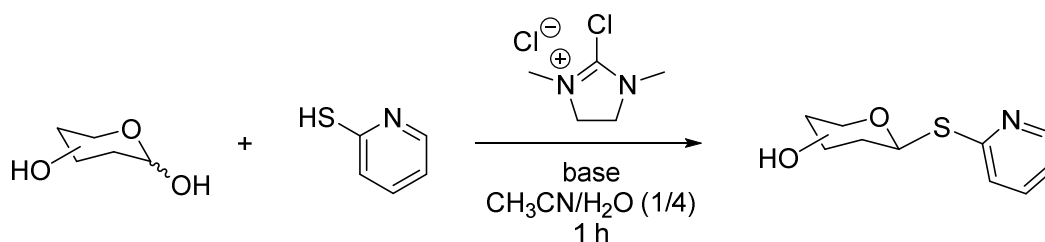


Schéma 77. Formation de thioglycol à partir de carbohydrates non protégés en présence de chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium.

La réaction a lieu en présence d'une base, essentielle pour assurer la nucléophilie de l'hémiacétal et du thiol ainsi que pour neutraliser les deux équivalents de HCl libérés. Plusieurs bases différentes ont été testées afin d'évaluer leur impact sur le rendement de la réaction et la configuration du carbone anomérique (Tableau 10). La *N,N*-diméthyléthylamine, triéthylamine, *N,N*-diisopropyléthylamine et diisopropylamine ont donné lieu à des rendements quantitatifs en β -thioglycols. La triéthylamine a été sélectionnée pour le reste de l'étude.

Entrée	Base	Rendement	α/β
1	2,6-Lutidine	-	-
2	<i>N</i> -Méthylmorpholine	94%	1/2
3	Tétraméthyléthylènediamine	quant.	1/12
4	<i>N,N</i> -Diméthyléthylamine	quant.	1/>20
5	Triéthylamine	quant.	1/>20
6	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine	quant.	1/>20
7	Diisopropylamine	quant.	1/>20
8	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	78%	β

Tableau 10. Effet de la base sur le rendement et la configuration du carbone anomérique du thioglycol. Conditions : glucose (250 mM), DMC (3 équiv), base (5 équiv), dans CH₃CN/H₂O (1/4) pendant 1 heure.^[175]

Plusieurs (oligo)saccharides ont été soumis à ces conditions donnant lieu à des rendements globalement bons et une sélectivité de la configuration du carbone anomérique dépendante de la substitution en position 2 du sucre (Tableau 11).

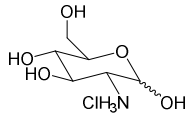
Entrée	Carbohydrate non protégé	PySH (équiv)	Et ₃ N (équiv)	DMC (équiv)	Rendement	α/β
1	D-Glucose 	5	10	3	91%	β
2	D-Glucosamine-HCl 	8	8	3	78%	1/6
3	2-Déoxy-glucose 	16	16	6	69%	1/1,6
4	D-Galactose 	5	8	3	13%	1/2,4
5	D-Mannose 	5	8	3	18%	>20/1
6	D-Xylose 	8	8	3	90%	β
7	Cellobiose Glc- β -1,4-Glc	20	20	7,5	91%	β
8	Maltose Glc- α -1,4-Glc	12	12	4,5	86%	1/15
9	Laminaribiose Glc- β -1,3-Glc	8	8	3	84%	β

Tableau 11. Addition de la 2-thiopyridine (PySH) sur plusieurs carbohydrates non protégés.^[175] Glc = glucose.

Compte-tenu de ces observations, un possible mécanisme de cette réaction commence par l'attaque nucléophile de l'hémiacétal sur le DMC formant l'intermédiaire α -372 ou β -372 (Schéma 78). Une première voie implique ensuite une substitution directe de cette intermédiaire par le thiol pour fournir le β -thioglycol (β -373) et le α -thioglycol (α -373), respectivement. Ainsi, dans le cas du 2-déoxy-glucose (entrée 3, Tableau 11), le thioglycol est formé avec un bon rendement mais sans sélectivité. Afin d'expliquer la sélectivité observée dans les autres cas, une deuxième voie possible implique l'assistance de l'hydroxyle ou de l'amine en position 2 pour former rapidement un époxyde (**374**) ou aziridine, respectivement, qui peut ensuite être ouvert par attaque du thiol, fournissant le thioglycol désiré. Ainsi, dans le cas du glucose, galactose et xylose (entrées 1,2,4,6-9, Tableau 11), la forme β est privilégiée

tandis que dans le cas du mannose (entrée 5, Tableau 11), c'est la forme α qui est très nettement majoritaire. La sélectivité du galactose est faible et peut être expliquée par l'hydroxyle axiale en position 4 qui est connue pour stabiliser l'ion oxocarbenium,^[178,179] favorisant ainsi une S_N1 .

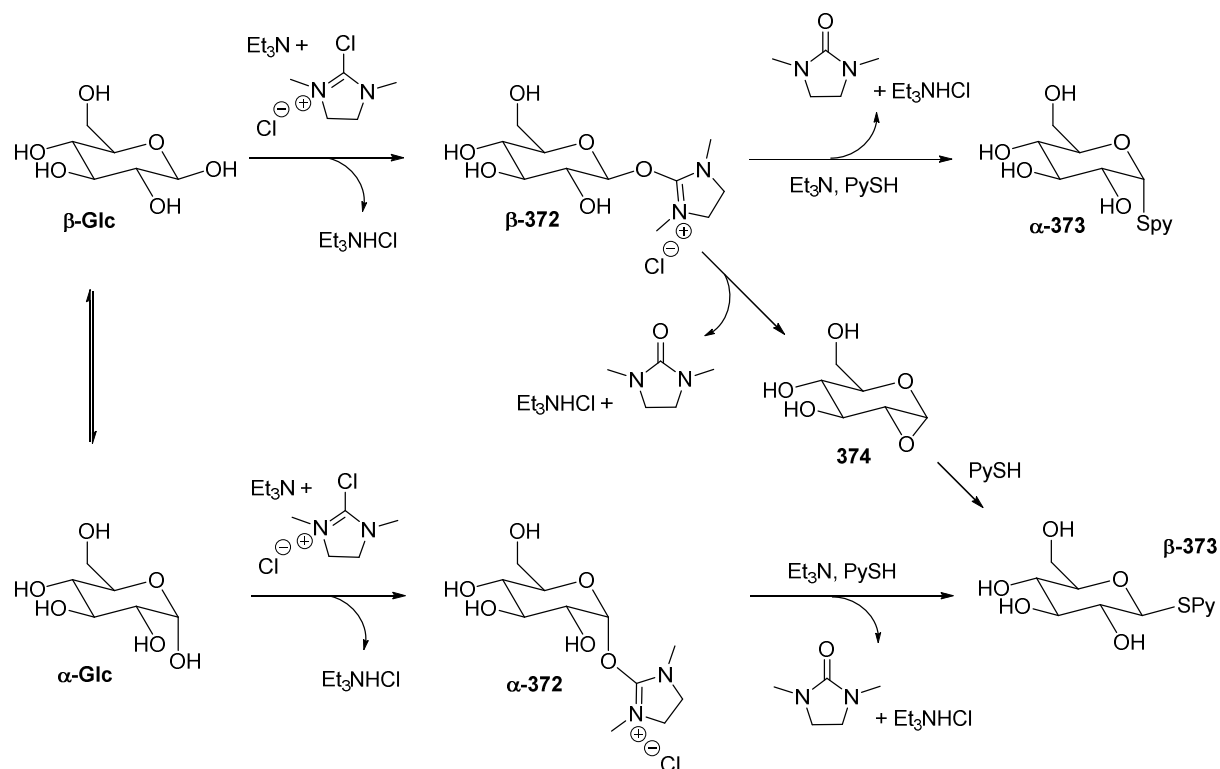


Schéma 78. Schéma réactionnel proposé de la substitution du D-glucose par la 2-thiopyridine. Glc = glucose ; PySH = 2-thiopyridine.

Ces travaux présentent une toute nouvelle approche synthétique de thioglycols très prometteuse. Elle se limite cependant au cas de la 2-thiopyridine comme nucléophile. Adapter cette remarquable méthodologie à tous types de thiols pourrait considérablement augmenter son champ d'application, notamment à la synthèse de *S*-glycopeptides par glycosylation de cystéines.

II. L'activation de Shoda appliquée à la synthèse de *S*-glycopeptides

1. Optimisation en phase homogène

Nous avons donc cherché à adapter la remarquable méthodologie de Shoda aux alkylthiols liés à des polymères dans le but d'obtenir une procédure fiable pour la *S*-glycosylation de peptides en phase solide.^[180] Pour cela, nous avons tout d'abord conduit une étude sur l'addition d'alkylthiols sur des carbohydrates non protégés en phase homogène. Les premiers essais mettant en jeu le phénylméthanethiol ou l'ester méthylique de la *N*-acétylcystéine dans les conditions de Shoda en phase homogène n'ont malheureusement pas donné le produit attendu. Cet échec peut s'expliquer par l'attaque compétitive de l'alkylthiol sur le DMC, formant un intermédiaire qui est incapable d'activer le carbohydrate, contrairement au cas de la thiopyridine. Pour contourner ce problème, il devient alors nécessaire de pré-activer le sucre en présence de DMC avant d'ajouter le thiol.

La pré-activation du glucose (1,0 équiv) a été réalisée en présence de DMC (1,0 équiv) et de triéthylamine (3,0 équiv) dans un mélange D₂O/CD₃CN (1/1) à température ambiante. L'évolution du mélange a été suivie par RMN ¹³C. Le sucre activé est bien formé mais disparaît au bout de 15 minutes par hydrolyse pour reformer le glucose et du 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone (DMI). La même expérience reproduite en présence de thiophénol montre la disparition du signal du thiophénol sans apparition de thioglycol, confirmant ainsi la réaction parasite entre le thiol et le DMC. La pré-activation a ensuite été testée à -15 °C afin d'augmenter la durée de vie du sucre activé mais malheureusement elle ne peut être complète du fait d'une hydrolyse encore trop rapide. Une fois la pré-activation effectuée pendant 40 minutes à -15 °C avec 3,0 équivalents de DMC et 9,0 équivalents de triéthylamine, l'addition de phénylméthanethiol ou de l'ester méthylique de la *N*-acétylcystéine fournit le thioglycol désiré. Encouragés par cette réussite, nous avons testé plusieurs combinaisons de solvants et de bases et les meilleures conditions se sont révélées être un mélange H₂O/1,4-dioxane (1/1) à -10 °C avec 3,0 équivalents de DMC et 9,0 équivalents de triéthylamine (Schéma 79).

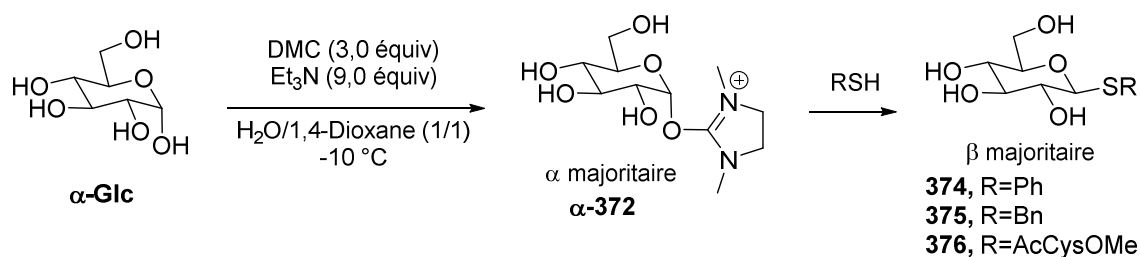
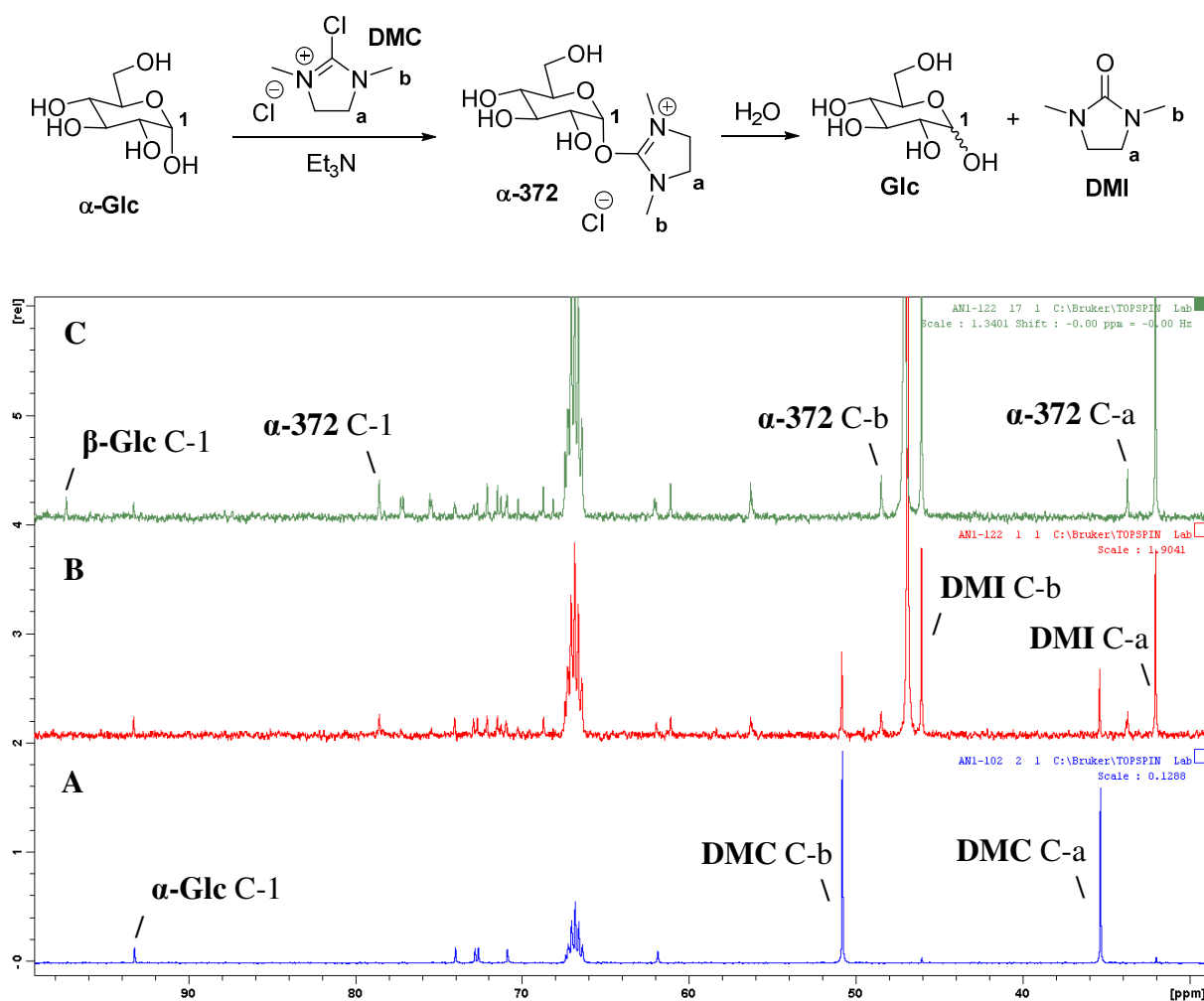


Schéma 79. Optimisation de la substitution du glucose par un thiol en phase homogène. Bn = benzyle ; Cys = cystéine ; DMC = chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium.

Nous avons alors étudié plus en détails la cinétique de la pré-activation dans ces conditions optimales (Figure 22).



Du D-Glucose (31 mg, 0,17 mmol, 1,0 équiv) et du DMC (60 mg, 0,35 mmol, 2,0 équiv) sont dissous dans un mélange 1/1 D₂O/1,4-dioxane-d₈ (0,60 mL). Le mélange est ensuite introduit dans un tube RMN avant de placer ce dernier dans une sonde refroidie à -10 °C. Les spectres RMN ¹³C sont enregistrés en utilisant une séquence UDEFT (*Uniform Driven Equilibrium Fourier Transform*). De la triéthylamine (140 µL, 1,0 mmol, 6,0 équiv) préalablement refroidie à -10 °C est finalement ajoutée au tube. Des spectres sont enregistrés toutes les 5 minutes (Figure 22). L'hydrolyse est suivie en comparant les intégrations des atomes de carbone anomériques du glucose activé (78,5 ppm) et des produits d'hydrolyse, α-glucose (93,3 ppm) et β-glucose (97,3 ppm) (Tableau 12).

Les données spectrales sont recueillies à partir du moment où le DMC disparaît (t=0). Il est en effet consommé par la réaction avec le glucose et il finit par être lui-même hydrolysé. Ainsi, à partir de t=0, une seule réaction se déroule, l'hydrolyse du glucose activé (**α-372**).

Entrée	t (min)	Intégration C-1			[Glucose activé] / [Glucose] ₀
		α-372	β-Glucose	α-Glucose	
1	0	1	0,12	0,23	0,74 (100%)
2	15	1	0,14	0,24	0,72 (98%)
3	30	1	0,19	0,27	0,69 (92%)
4	45	1	0,31	0,33	0,61 (82%)
5	60	1	0,54	0,40	0,52 (70%)
6	75	1	0,78	0,41	0,46 (62%)
7	90	1	0,79	0,42	0,45 (61%)
8	105	1	0,96	0,49	0,41 (55%)

Tableau 12. Suivi cinétique de l'hydrolyse du glucose activé.

Le temps de demi-vie du glucose activé est alors supérieur à 105 minutes, ce qui devrait être suffisant pour un thiol d'effectuer une substitution sur le carbone anomérique.

2. Synthèse en phase solide de *S*-glycopeptides courts

Les conditions optimisées en phase homogène ont tout d'abord été appliquées à un arylthiol porté par un dipeptide lié à une résine NovaPEG (**377**, Schéma 80). Le suivi de la réaction par LC/MS confirme la conversion vers le produit désiré **378**.

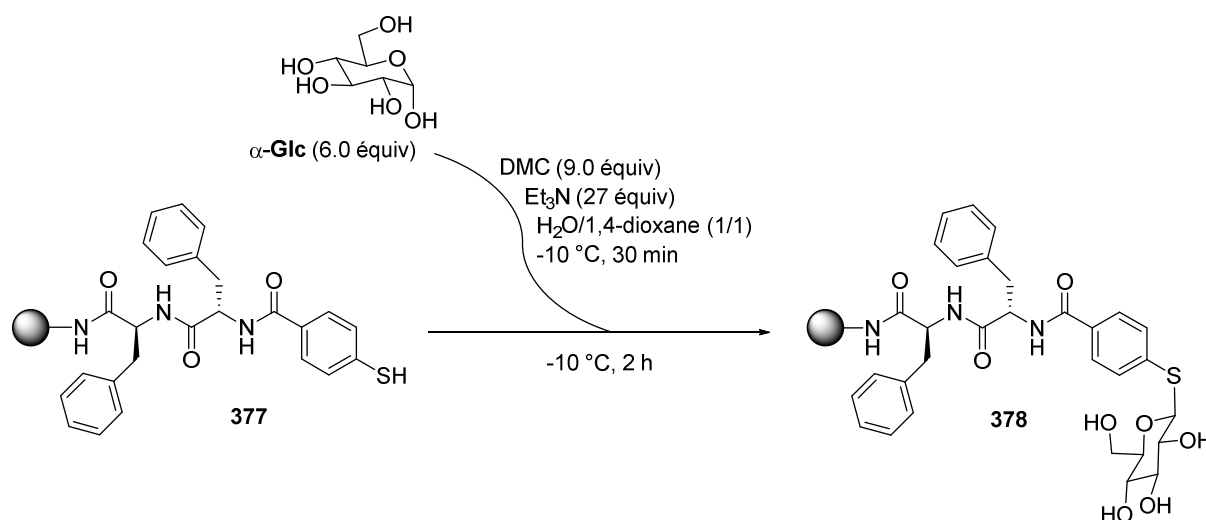
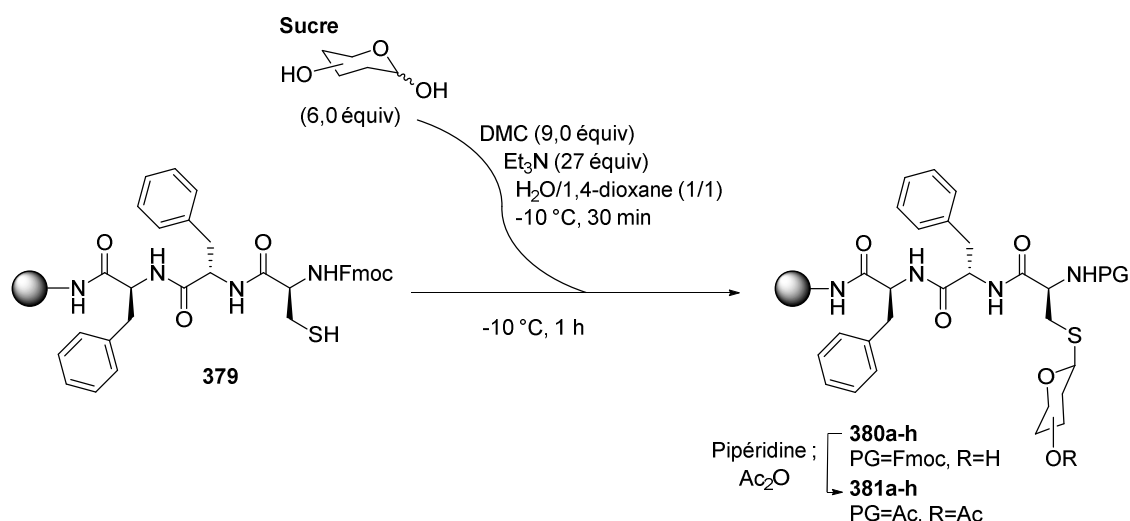


Schéma 80. *S*-glycosylation en phase solide. DMC = chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium ; Glc = glucose.

La procédure est alors appliquée à un tripeptide lié à une résine NovaPEG **379** et possédant une cystéine en présence de mono- ou disaccharides (Tableau 13). Sans pré-activation, la réaction donne lieu exclusivement au produit de substitution du thiol sur le DMC. Avec pré-activation, le produit désiré apparaît. La réaction n'est pas complète et n'évolue plus après 1 heure. Cependant, il est possible d'isoler quantitativement le produit (**380**) en réitérant une ou plusieurs fois la réaction. Le *S*-glycopeptide obtenu est ensuite acétylé et le groupement Fmoc remplacé par un acétate (**381**) pour simplifier l'analyse RMN et la purification.



Entrée	Sucre	Produit	Rendement (avec 3 itérations)	Configuration anomérique
1	D-Glucose	380a	95% (>99%)	β
2	D-Galactose	380b	45% (>99%)	β
3	D-Mannose	380c	30% (>99%)	α
4	L-Fucose	380d	50% (>99%)	β
5	D-Lactose Gal-β-1,4-Glc	380e	75% (>99%)	β
6	D-Cellobiose Glc-β-1,4-Glc	380f	65% (>99%)	β
7	D-Melibiose Gal-α-1,6-Glc	380g	55% (>99%)	β
8	D-Maltose Glc-α-1,4-Glc	380h	60% (>99%)	β

Tableau 13. S-Glycosylation d'un tripeptide en phase solide. DMC = chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium ; Fmoc = fluorénylméthoxycarbonyle ; Gal = galactose ; Glc = glucose.

La détermination de la configuration du carbone anomérique a été réalisée par analyse du couplage entre le proton du carbone anomérique et le proton voisin en position 2. Dans tous les cas sauf celui du mannose, un couplage *trans* entre ces deux protons (8-10 Hz) confirme une configuration α pour le proton du carbone anomérique et donc une configuration β pour le substituant soufré. Une configuration β pour le proton du carbone anomérique donnerait lieu à un couplage beaucoup plus faible, de l'ordre de 1-4 Hz (Figure 23). Le cas du mannose est

plus complexe car il n'est pas possible d'appliquer cette stratégie. Il convient alors d'effectuer un spectre HSQC non découplé afin de déterminer la constante de couplage $^1J_{C-H}$ entre le carbone et le proton anomériques. Dans le cas d'un proton β , la constante est de l'ordre de 170 Hz alors qu'elle est de 160 Hz dans le cas d'un proton α .^[181]

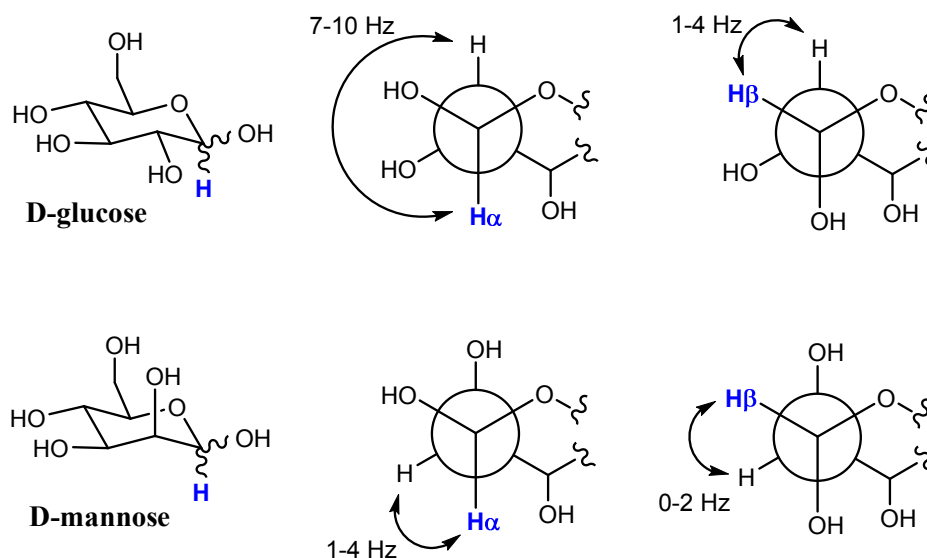


Figure 23. Détermination de la configuration du carbone anomérique dans le cas du glucose et du mannose.

En accord avec les résultats de Shoda, le *S*-glycopeptide est obtenu avec la configuration β majoritairement dans tous les cas, sauf dans celui du mannose.

3. Application à la glycosylation d'un fragment de la mucine

Pour illustrer la facilité et l'efficacité de ce protocole, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'un fragment répétitif de la mucine-1 (MUC1) où deux thréonines peuvent être remplacées par des cystéines qui seront ensuite glycosylées suivant le protocole développé précédemment.

Les mucines sont des glycoprotéines qui se retrouvent à la surface des cellules et sont fortement glycosylées sur leur domaine extracellulaire. Ces oligosaccharides se lient aux agents pathogènes afin de les empêcher d'atteindre la cellule et ont donc une fonction protectrice. Ainsi, la mucine-1 protège les cellules épithéliales des poumons, de l'estomac, ou encore des yeux. Cependant, sa surexpression est souvent associée à plusieurs formes de cancer, comme le cancer du côlon, du sein ou du poumon et pourrait être une cible prometteuse pour combattre ces cancers. L'étude de son domaine extracellulaire incluant une

séquence répétitive de 20 aminoacides *O*-glycosylés pourrait être facilitée par la mise en place d'une synthèse rapide et performante. Nous avons alors entrepris de synthétiser ce fragment en remplaçant deux thréonines par deux cystéines glycosylées (Schéma 81).

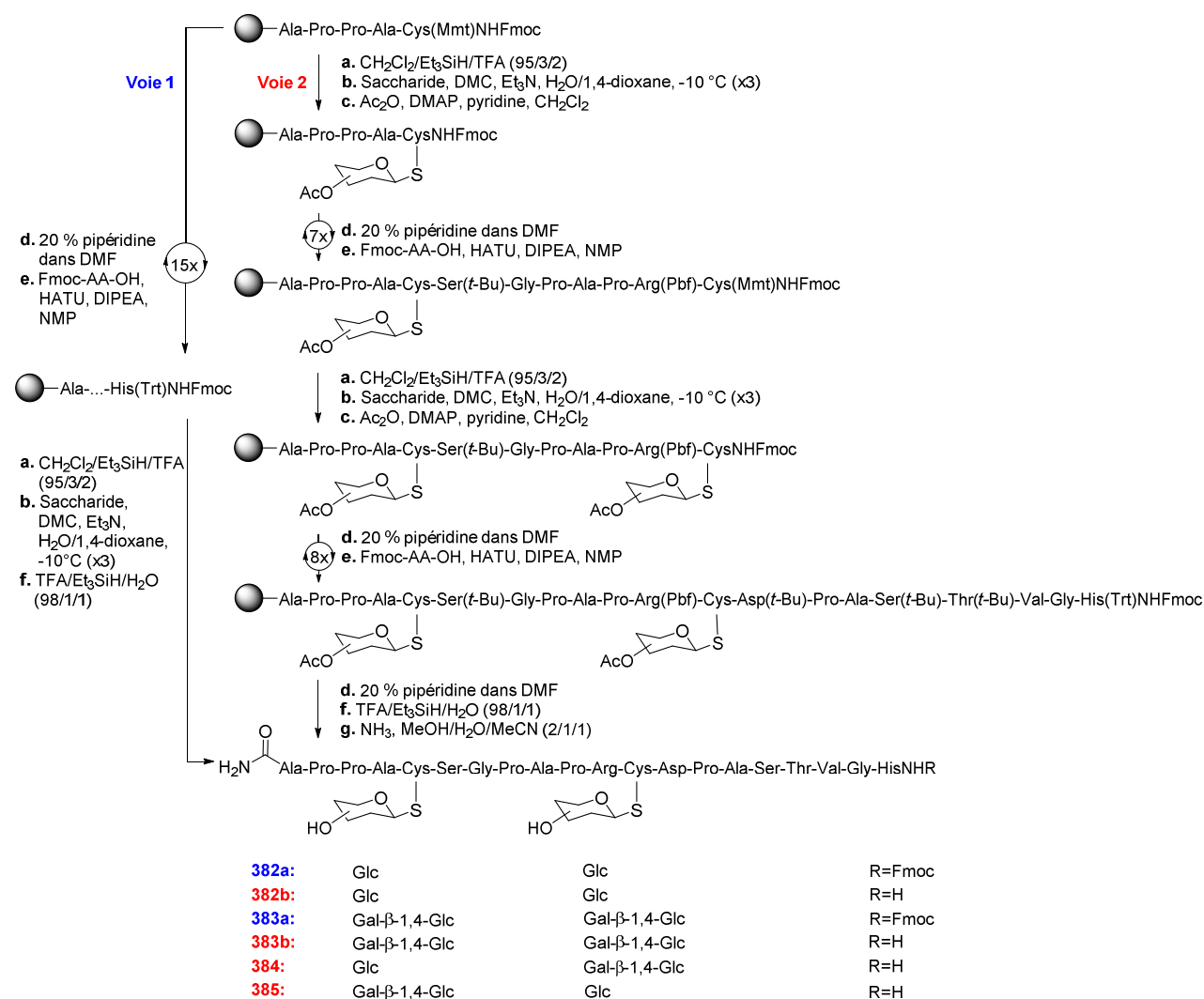


Schéma 81. *S*-Glycosylation d'un fragment modifié de la mucine MUC1 impliquant une seule glycosylation finale (Voie 1) ou une glycosylation progressive (Voie 2). AA = aminoacide ; *t*-Bu = *tert*-butyle ; DIPEA = *N,N*-diisopropyléthylamine ; DMAP = *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine ; DMC = chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium ; Fmoc = 9-fluorénylméthoxycarbonyl ; Gal = galactose ; Glc = glucose ; HATU = hexafluorophosphate de 3-oxyde-1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium ; Mmt = 4-méthoxytrityle ; NMP = *N*-méthyl-2-pyrrolidone ; Pbf = 2,2,4,6,7-pentaméthyl-dihydrobenzofuran-5-sulfonyl ; TFA = acide trifluoroacétique ; Trt = trityle.

Une première voie vise à synthétiser le peptide entièrement avant de déprotéger les cystéines et de les glycosyler en une seule étape avec le même sucre (voie 1). Afin d'introduire des sucres différents, une deuxième voie a été développée (voie 2). Lorsque la synthèse

peptidique atteint la première cystéine, celle-ci est immédiatement déprotégée et glycosylée avec un premier sucre qui est ensuite acétylé. Puis, la synthèse peptidique reprend jusqu'à atteindre la deuxième cystéine qui est alors déprotégée et glycosylée avec un deuxième sucre qui est ensuite acétylé. La synthèse peptidique est menée jusqu'à son terme et suivie d'un clivage de la résine et de la déprotection des aminoacides.

Quatre permutations du fragment de la mucine-1 ont ainsi été réalisées avec succès sur les deux cystéines, suivant la voie 1 ou 2, par addition de glucose et/ou lactose.

III. Conclusion

Une procédure simple basée sur l'activation de Shoda a permis d'achever la *S*-glycosylation de cystéines avec des saccharides non protégés. Une étape de pré-activation du carbohydrate par le DMC est nécessaire pour éviter une compétition avec le thiol. L'addition du thiol conduit alors au thioglycol avec un parfait contrôle de la configuration du carbone anomérique. La procédure s'est révélée compatible avec la synthèse peptidique en phase solide (SPPS) et des polypeptides ont pu être *S*-glycosylés par divers (oligo)saccharides non protégés. Le fait qu'aucune protection des saccharides n'est nécessaire simplifie grandement la stratégie, notamment pour des non-spécialistes. L'efficacité et la facilité de cette stratégie ont été illustrées par la synthèse d'un fragment modifié de la mucine-1 (MUC1), contenant deux cystéines portant des sucres différents ou identiques (4 permutations).

Conclusion générale

La prépondérance d'accepteurs de Michael parmi les métabolites secondaires bioactifs, en particulier dans les lactones sesquiterpéniques suggérerait qu'il y ait un avantage évolutif envers l'inhibition covalente. Les lactones sesquiterpéniques demeurant ainsi une source d'inspiration pour la découverte et la création de nouveaux médicaments, une portion significative des travaux décrits dans ma thèse a eu pour but de faciliter l'accès à d'importants motifs structuraux contenus dans les lactones sesquiterpéniques. Ces efforts ont toujours été guidés par le principe de synthèse divergente (DOS) afin de construire des stratégies de synthèse les plus rapides et les plus efficaces possibles et produire un maximum de diversité à partir d'un seul intermédiaire-clé.

Une première approche s'est inspirée de la biosynthèse en deux phases des lactones sesquiterpéniques en soumettant un intermédiaire acyclique à différents métaux de transition. Diverses réactions de cyclisation ont alors mené à la formation de six structures polycycliques, connues ou inédites. La fonctionnalisation du noyau hydroazulène a mené à une première bibliothèque composée de quatre guaïanes naturels et d'analogues acylés qui a été complétée par la fonctionnalisation succincte de produits naturels commerciaux. Ces derniers sont inactifs face au facteur de transcription NF- κ B au contraire de leurs dérivés fonctionnalisés, ce qui démontre le rôle prépondérant des accepteurs de Michael dans l'activité biologique des lactones terpéniques ainsi que le potentiel d'une diversification orientée.

Un deuxième projet s'est concentré sur le développement de méthodologies pour accéder de façon succincte à des parties-clés des lactones sesquiterpéniques. La capacité du soufre a stabilisé un carbocation en α a ainsi été exploitée pour tenter d'obtenir des γ -butyrolactones et le squelette des (pseudo)guaïanolides à travers des réactions de cycloadditions. Si le noyau hydroazulène a quant à lui pu être obtenu à l'échelle du gramme en 6 étapes seulement, sa fonctionnalisation longue et l'impossibilité d'appliquer la stratégie à des substrats plus complexes ont mis un frein à l'étude de cette méthodologie et son application à la synthèse divergente de bibliothèques basées sur le motif des lactones sesquiterpéniques.

Des efforts poussés vers un sesquiterpène de grand intérêt, la déoxyéléphantopine, a mené à la synthèse concise d'une famille d'analogues et de diverses autres structures polycycliques porteuses d'accepteurs de Michael. Cette collection de composés est actuellement soumise à des essais biologiques pour déterminer leur activité. La méthodologie développée durant cette

étude a été appliquée à la création d'une bibliothèque d'analogues portant un groupement-clé de la déoxyéléphantopine afin de sélectionner une sonde pour étudier son activité biologique.

Un travail parallèle (non relié à la thématique principale) sur la synthèse de *S*-glycopeptides a permis d'établir une procédure simple basée sur l'activation de Shoda pour achever la glycosylation de cystéines avec des saccharides non protégés et ce, en phase solide.

Les stratégies de synthèse divergente développées dans cette thèse ont permis d'accéder facilement et efficacement à diverses structures polycycliques fonctionnalisées dont les premières études biologiques ont permis de mettre en lumière l'importance des esters α,β -insaturés dans l'activité biologique ainsi que d'appivoiser le mode d'action des lactones sesquiterpéniques, notamment celui de la déoxyéléphantopine.

Partie expérimentale

Indications générales

Les solvants tétrahydrofurane, dichlorométhane, toluène, diméthylformamide et éther diéthylique ont été séchés par passage à travers une colonne d'alumine (Innovative technology, Inc., VA). Le chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium (DMC) commercial a été lavé à l'éther et filtré juste avant emploi afin d'éliminer la 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone (DMI) résiduelle. Tous les autres réactifs et solvants ont été obtenus à partir de sources commerciales et utilisés sans autre purification. Les réactions sensibles à l'humidité ont été réalisées sous atmosphère de diazote et les réactifs ajoutés à la seringue. Les températures indiquées sont celles du bain d'huile. Les irradiations en micro-ondes ont été effectuées sur l'appareil CEM Discover. Les peptides longs ont été préparés de manière complètement automatisée avec un instrument MultiPep RS Intavis.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice 0,25 mm Merck (60, F254). Les plaques ont été révélées sous lumière ultraviolette à 254 nm et par une solution de vanilline ou de permanganate de potassium. Les chromatographies sur couche mince préparatives ont été réalisées sur des plaques de silice 1000 μm Merck (60, F254). Les chromatographies sur colonne de silice ont été réalisées sur du gel de silice Merck (60, 40-63 μm). Les filtrations sur célite ont été effectuées avec VWR Célite[®] 545. Les purifications par HPLC ont été réalisées sur un appareil Agilent 1100 series avec une colonne Zorbax Eclipse XD8 C18 (9,4 mm \times 25 cm).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été effectués sur un appareil Bruker 400 MHz ou 500 MHz pour le proton (^1H) et à 100 MHz ou 125 MHz pour le carbone (^{13}C), respectivement. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane et les constantes de couplage sont données en Hertz (Hz). La référence est le signal de résonance résiduel du solvant (^1H : CHCl_3 7,26 ppm, C_6H_6 7,16 ppm ; ^{13}C : CDCl_3 77,0 ppm, C_6D_6 128,0 ppm). Tous les spectres ^{13}C sont proton-découplés. La multiplicité des signaux est notée avec les désignations : s=singulet, d=doublet, t=triplet, q=quadruplet, quint=quintuplet, m=multiplet, b=signal large. L'attribution des protons et atomes de carbone des composés a été réalisée à l'aide des spectres bidimensionnels (COSY, HSQC, HMBC).

Les spectres de masse LC/MS ont été mesurés sur une HPLC Thermo Scientific Accela avec un spectromètre Surveyor MSQ Plus équipé d'une colonne Hypersil gold Thermo C18 (5 cm × 2,1 mm, 1,9 mm particules). Méthode A : gradient d'élution linéaire (95% H₂O ; 0,01% TFA) vers (90% MeCN, 0,01% TFA) en 3,6 minutes avec un flux de 1,0 mL.min⁻¹; méthode B : gradient d'élution linéaire (95% H₂O ; 0,1% acide formique) vers (90% MeCN ; 0,1% acide formique) en 3,6 minutes avec un flux de 1,0 mL.min⁻¹. Les spectres de masse MALDI ont été mesurés sur un spectromètre Bruker Daltonics Autoflex TOF/TOF. Les spectres de masse HRMS ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker microTOF.

Chapitre 1

I. General procedures

1 - General procedure for gold-catalyzed enyne cyclization. A solution containing gold catalyst (0.05 equiv) and enyne (1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.08 M) was stirred for 20 minutes at room temperature. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography purification as indicated.

2 - General procedure for formation of silyl ether. A solution containing imidazole (2.0 equiv), silyl chloride (2.0 equiv) and the corresponding alcohol (1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.07 M) was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography purification as indicated.

3 - General procedure for cleavage of silyl ether. TBAF (3.0 equiv) was added to a solution of the corresponding silyl ether (1.0 equiv) in THF (0.05 M) at room temperature. After stirring for 12 hours, the reaction was quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography purification as indicated.

4 - General procedure for acylation. Et_3N (3.0 equiv) was added to a solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) in THF (0.07 M). Then, acyl chloride (1.5 equiv) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO_3 and then extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography purification as indicated.

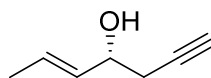
5 - General procedure for acylation of phenol. Et₃N (2.4 equiv) was added to a solution of the corresponding phenol (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.05 M). Acyl chloride (1.2 equiv) was then added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography purification as indicated.

6 - General procedure for acylation with chloroacetic anhydride. Diisopropylethylamine (1.0 equiv) was added to a solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) in DMF (0.07 M) at room temperature. Chloroacetic anhydride (1.5 equiv) was then added in one portion. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The solvent was removed and the residue was diluted in EtOAc. The organic solution was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography purification as indicated.

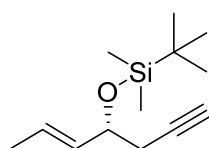
7 - General procedure for ring-opening of (-)- α -santonin with a secondary amine. A solution of secondary amine (20.0 equiv) was added to a suspension of AlCl₃ (5.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.05 M) at 0 °C. (-)- α -Santonin (1.0 equiv) was added in one portion and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with 2 M aqueous NaOH and stirred for an additional 30 minutes. The aqueous phase was then extracted with 1,2-dichloroethane. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography purification as indicated.

8 - General procedure for Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition. The corresponding alkyne (1.0 equiv) was added in one portion to a solution of azide (1.0 equiv) in DMF (0.2 M). A solution of CuSO₄ (0.033 equiv) and sodium L-ascorbate (1.0 equiv) in water was added to the previous mixture. TBTA (0.067 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO₃ and then extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography purification as indicated.

II. Experimental procedures

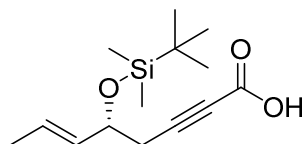
**97-I**

A solution containing Mg (500 mg, 22 mmol, 2.0 equiv), HgCl₂ (14.6 mg, 50 μmol, 0.005 equiv) and I₂ (27 mg, 0.10 mmol, 0.01 equiv) in Et₂O (120 mL) was heated until reflux. Propargyl bromide (3.1 mL, 80% wt in toluene, 21 mmol, 1.9 equiv) was added over a period of 2 hours and the reaction was stirred for 2 hours at room temperature. The freshly prepared propargyl magnesium bromide solution was transferred *via* cannula into another flask containing a solution of crotonaldehyde (0.89 mL, 11 mmol, 1.0 equiv) at -78 °C in Et₂O (60 mL) and the resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure afforded the desired alcohol **I** as a red oil which was used in the next step without further purification. **R_f**=0.46 (70/30 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.76 (dq, *J*=15.2, 6.4 Hz, 1H), 5.56 (ddd, *J*=15.2, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.06 (t, *J*=2.6 Hz, 1H), 1.71 (d, *J*=6.4 Hz, 3H) ppm (OH signal not visible).

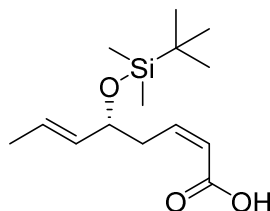
**100**

Following the general procedure (2) for formation of silyl ether, alcohol **97-I** (1.20 g, 11 mmol, 1.0 equiv) and *tert*-butylchlorodimethylsilane (1.8 g, 12 mmol, 1.1 equiv) gave the desired silyl ether **100** as a yellow oil which was used in the next step without further purification. **R_f**=0.85 (70/30 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.65 (dq, *J*=15.2, 6.4 Hz, 1H), 5.51 (ddbd, *J*=15.2, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 4.24 (q, *J*=6.2 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J*=16.5, 6.2, 2.5 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J*=16.5, 6.2, 2.5 Hz, 1H), 1.97 (t, *J*=2.5 Hz,

1H), 1.69 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 133.1, 126.0, 81.5, 72.1, 69.7, 28.6, 25.8 ($\times 3$), 18.2, 17.5, -4.6, -4.8 ppm.

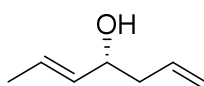
**100-I**

n-BuLi (7.8 mL, 1.6 M in hexanes, 12 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of alkyne **100** (2.40 g, 11 mmol, 1.0 equiv) in Et_2O (50 mL) at -78 °C. After stirring for 45 minutes at this temperature, crushed dry ice was added and the reaction was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure afforded the desired carboxylic acid **100-I** as a yellow solid which was used in the next step without further purification. $R_f=0.11$ (70/30 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.95 (bs, 1H), 5.64 (dq, $J=15.2, 6.4$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J=15.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J=16.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=16.8, 6.4$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 160.9, 132.8, 126.3, 80.6, 78.8, 71.6, 28.8, 25.8 ($\times 3$), 18.2, 17.6, -4.6, -4.7 ppm.

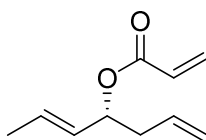
**101**

A solution containing carboxylic acid **100-I** (2.90 g, 11 mmol, 1.0 equiv), quinoline (1.3 mL, 11 mmol, 1.0 equiv) and Lindlar's catalyst (460 mg, 4.3 mmol, 0.4 equiv) in EtOAc (100 mL) was stirred under hydrogen atmosphere for 8 hours at room temperature. The mixture was

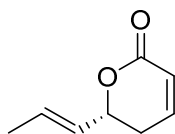
then filtered through celite and washed with 2.0 M aqueous HCl, water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure afforded the desired alkene **101** as a red oil which was used in the next step without further purification. $R_f=0.56$ (70/30 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 10.79 (bs, 1H), 6.43 (dt, $J=11.6, 7.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.59 (dq, $J=15.2, 6.4$ Hz, 1H), 5.43 (ddbd, $J=15.2, 6.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.85-2.82 (m, 2H), 1.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 171.4, 148.8, 133.7, 125.8, 120.4, 72.5, 37.8, 25.8 (×3), 18.1, 17.5, -4.4, -4.9 ppm.

**98**

A solution of allylmagnesium bromide in Et₂O (15.0 mL, 1.0M, 15 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise to a solution of crotonaldehyde (0.82 mL, 10 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (80 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure afforded the desired alcohol **98** which was used in the next step without further purification. $R_f=0.50$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 5.86-5.75 (m, 1H), 5.73-5.65 (m, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 4.10 (q, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.70 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 134.4, 133.3, 126.8, 117.8, 71.7, 41.9, 17.6 ppm.

**99**

Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **98** (1.1 g, 9.8 mmol, 1.0 equiv) and acryloyl chloride (0.90 mL, 11 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, from pentane to 95/5 pentane/Et₂O), the desired ester **99** (1.6 g, 9.8 mmol, quant. over 2 steps) as a colourless oil. $R_f=0.77$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 6.39 (dd, $J=17.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J=17.2, 10.4$ Hz, 1H), 5.81-5.71 (m, 3H), 5.49-5.43 (m, 1H), 5.33 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.11-5.05 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 2H), 1.70 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 165.2, 133.2, 130.2, 129.3, 128.8, 128.8, 117.6, 73.9, 38.9, 17.6 ppm.

**95**

First procedure

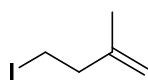
Grubbs I catalyst (1.7 g, 2.1 mmol, 0.2 equiv) was added to a solution of ester **99** (1.6 g, 9.8 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 L) at room temperature. The mixture was heated for 12 hours at reflux. Evaporation of the solvent followed by flash chromatography (SiO₂, pentane to 70/30 pentane/Et₂O) provided 970 mg of the lactone **95** as a yellow oil (970 mg, 7.0 mmol, 70%).

Second procedure

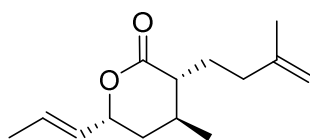
CSA (600 mg, 2.6 mmol, 0.2 equiv) was added to a solution of carboxylic acid **101** (2.90 g, 11 mmol, 1.0 equiv) in 4/1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH (150 mL) at room temperature. The reaction was stirred for 12 hours at this temperature and then quenched with sat. aqueous NaHCO₃. The aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent

under reduced pressure followed by flashed chromatography (SiO₂, 80/20 petroleum ether/EtOAc) yielded the desired lactone **95** as a yellow oil (970 mg, 7.0 mmol, 64% over 5 steps).

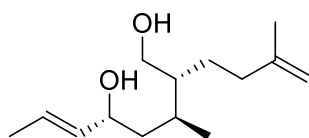
$R_f=0.34$ (70/30 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.81 (ddd, $J=9.7, 4.6, 3.7$ Hz, 1H), 5.97 (dt, $J=9.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.79 (dq, $J=15.2, 6.5$ Hz, 1H), 5.55 (ddbd, $J=15.2, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.80 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.37-2.35 (m, 2H), 1.68 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 164.0, 144.7, 130.5, 128.0, 121.5, 78.2, 29.7, 17.6 ppm. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₈H₁₁O₂⁺ [M+H]⁺: 139.0759; found: 139.0764.

**94**

Iodine (132 g, 0.52 mol, 1.05 equiv) was added in portions to a solution of PPh₃ (136 g, 0.52 mol, 1.05 equiv) and imidazole (35 g, 0.52 mol, 1.05 equiv) in CH₂Cl₂ at 0 °C. After 15 minutes, 3-methylbut-3-en-1-ol (50 mL, 0.50 mol, 1.0 equiv) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude was diluted with pentane. The resulting mixture was filtered through a pad of celite. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by distillation under reduced pressure (35 °C, 11 mbar) yielded the desired iodide **94** as a colorless oil (62 g, 0.32 mol, 65%). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.86 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.26 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 143.9, 112.3, 41.9, 21.7, 3.5 ppm.

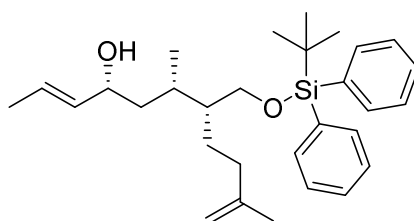
**102**

Methylithium (17.6 mL, 1.6 M in diethyl ether, 11 mmol, 4.0 equiv) was added to a suspension of CuI (2.70 g, 14 mmol, 2.0 equiv) in Et₂O (70 mL) at 0 °C. After the mixture was stirred for 30 minutes, a solution of lactone **95** (970 mg, 7.0 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (7.0 mL) was added and the reaction was stirred for 1 hour at 0 °C. Then, a 1/1 mixture of THF/HMPA (36 mL) was added followed by a solution of 4-iodoisopentene **94** (8.40 g, 56 mmol, 8.0 equiv) in THF (5.0 mL). The reaction was stirred for 2 hours at room temperature and quenched with 10% aqueous NH₄OH. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) afforded the desired lactone **102** as a yellow oil (0.64 g, 2.9 mmol, 41%). *R_f*=0.68 (70/30 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.75 (dq, d, *J*=15.3, 6.5 Hz, 1H), 5.47 (ddbd, *J*=15.3, 6.4, 1.5 Hz, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.71 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.10 (d, *J*=6.5 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 174.3, 145.0, 129.1, 129.0, 110.3, 76.3, 45.7, 35.9, 35.1, 28.3, 27.1, 22.3, 20.8, 17.5 ppm. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₄H₂₃O₂⁺ [M+H]⁺: 223.1698; found: 223.1712.

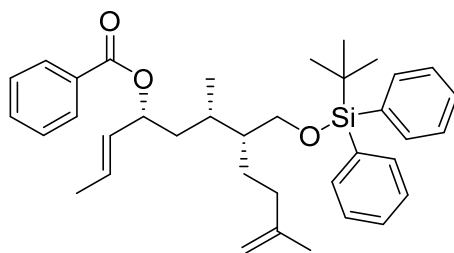
**102-I**

LiAlH₄ (330 mg, 8.6 mmol, 3.0 equiv) in Et₂O (9.0 mL) was added to a solution of lactone **102** (640 mg, 2.9 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (30 mL) at 0 °C. After 1 hour, the reaction was quenched with water and 15% aqueous NaOH. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and

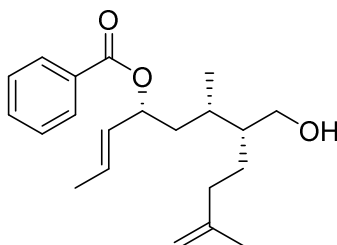
filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 70/30 petroleum ether/EtOAc) yielded the desired diol **102-I** as a colourless oil (654 mg 2.9 mmol, quant). $R_f=0.09$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 5.67 (dq, $J=6.4, 15.2$ Hz, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.13 (dt, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.72-1.69 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.88 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm (2 OH signals not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 145.96, 134.20, 127.24, 110.03, 71.45, 63.77, 44.19, 41.47, 36.19, 28.98, 24.92, 22.37, 17.68, 16.01 ppm.

**102-II**

Following the general procedure (2) for formation of silyl ether, alcohol **102-I** (654 mg, 2.9 mmol, 1.0 equiv) and *tert*-butylchlorodiphenylsilane (0.83 mL, 3.2 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 90/10 petroleum ether/EtOAc), the desired silyl ether **102-II** as a colourless oil (1.3 g, 2.8 mmol, 97%). $R_f=0.60$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.42-7.36 (m, 6H), 5.67 (dq, $J=6.4, 15.2$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J=15.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.60 (dd, $J=10.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J=10.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.69 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.52-1.33 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.78 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm (OH signal is not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 146.0, 135.6 (×2), 165.6 (×2), 134.2, 133.9 (×2), 129.5 (×2), 127.6 (×4), 127.4, 109.8, 71.9, 64.5, 44.7, 42.0, 36.2, 29.0, 26.9 (×3), 24.6, 22.3, 19.2, 17.7, 15.4 ppm.

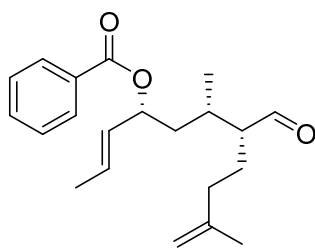
**103**

Pyridine (0.90 mL, 11 mmol, 4.0 equiv) and benzoyl chloride (1.3 mL, 11 mmol, 4.0 equiv) were added to a solution of alcohol **102-II** (1.3 g, 2.8 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 3 hours at room temperature. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 petroleum ether/EtOAc) afforded the desired compound **103** as a colourless oil (1.5 g, 2.6 mmol, 94%). *R_f*=0.72 (80/20 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 8.04 (dd, *J*=7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J*=7.7, 1.2 Hz, 4H), 7.55 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 8H), 5.90-5.81 (m, 1H), 5.54-5.48 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.63 (dd, *J*=10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J*=10.3, 7.4 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.85 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C): δ 165.8, 146.0, 135.6 (×4), 133.8 (×2), 132.6, 130.9, 130.0, 129.6, 129.5 (×4), 128.3 (×2), 127.6 (×4), 109.9, 74.9, 64.2, 44.9, 39.2, 36.1, 29.1, 26.8 (×3), 24.7, 22.4, 19.1, 17.8, 15.3 ppm.

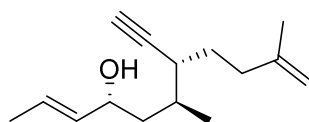
**103-I**

Following the general procedure (3) for cleavage of silyl ethers, compound **103** (1.5 g, 2.6 mmol, 1.0 equiv) afforded, after purification by flash chromatography (SiO₂, 100%

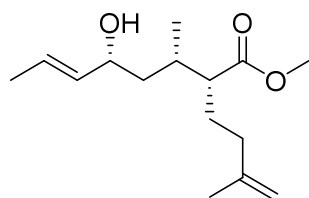
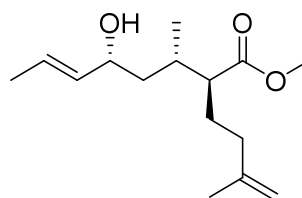
petroleum ether to 85/15 petroleum ether/EtOAc), the desired alcohol **103-I** as a colourless oil (880 mg, 2.6 mmol, quant). $R_f=0.30$ (80/20 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C): δ 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.45- 7.41 (m, 2H), 5.84 (dq, $J=6.4, 13.2$ Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.62 (dd, $J=10.8, 5.2$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 5H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 1H), 0.92 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm (OH signal is not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 166.1, 145.9, 132.8, 130.7, 129.9, 129.6 ($\times 2$), 129.5, 128.3 ($\times 2$), 110.1, 74.5, 63.6, 44.5, 39.0, 36.2, 29.0, 24.9, 22.4, 17.8, 15.8 ppm.

**103-II**

DMP (1.3 g, 3.2 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of alcohol **103-I** (880 mg, 2.6 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (100 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 5 hours at room temperature. The reaction was quenched with 1/1 mixture of 10% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 100% petroleum ether to 85/15 petroleum ether/EtOAc) afforded the desired aldehyde **103-II** as a colourless oil (650 mg, 2.0 mmol, 75%). $R_f=0.55$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C): δ 9.63 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=7.2, 1.3$ Hz, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.45-7.36 (2H), 5.86 (dq, $J=15.2, 6.5$ Hz, 1H), 5.54-5.46 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.54-1.46 (m, 2H), 0.97 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C): δ 204.6, 165.8, 144.9, 132.9, 130.5, 130.0, 129.5 ($\times 2$), 129.0, 128.3 ($\times 2$), 110.7, 74.0, 55.8, 39.0, 35.8, 29.2, 22.3, 22.3, 17.8, 16.5 ppm.

**96a'**

A solution containing tetrabromomethane (2.8 g, 8.4 mmol, 4.0 equiv) and triphenylphosphine (4.4 g, 17 mmol, 8.0 equiv) in CH₂Cl₂ (30 mL) was stirred for 10 minutes at 0 °C. The aldehyde **103-II** (650 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred for additional 30 minutes. The reaction was filtered through a pad of silica. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O) yielded the desired dibromoalkene as a colourless oil which was then dissolved in THF (10 mL) at -78 °C. *n*-BuLi (2.9 mL, 1.6 M in hexanes, 4.6 mmol, 2.2 equiv) was then added and the solution was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O) yielded enyne **96a'** as a colourless oil (231 mg, 1.1 mmol, 50% over 2 steps). *R*_f=0.68 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 5.68 (dq, *J*=15.3, 6.5 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J*=15.3, 7.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.12 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.06 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.67-1.50 (m, 5H), 1.00 (d, *J*=6.4 Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C): δ 145.3, 134.0, 127.6, 110.2, 86.2, 71.9, 70.4, 40.3, 37.3, 35.6, 33.1, 29.5, 22.4, 17.9, 17.7 ppm.

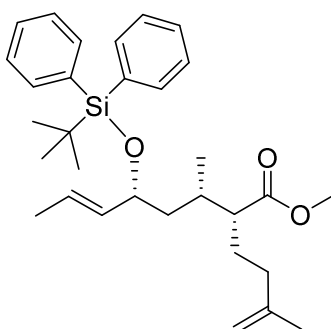
**104a****104b**

Sodium methoxide (29 mg, 0.54 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of the lactone **102** (100 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (1.0 mL) at room temperature. After stirring for 12 hours, the reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was

extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) provided a mixture of separable diastereoisomers **104a** (46 mg, 0.18 mmol, 40%) and **104b** (44 mg, 0.17 mmol, 38%) as yellow oils. The identity of each diastereoisomer was established by comparison of the NMR data of subsequent compounds **96a** and **96b** with the NMR data of compound **96a** obtained without epimerization (from **96a'**).

104a. R_f=0.4 (50/50 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.66 (dq, *J*=15.2, 6.5 Hz, 1H), 5.41 (ddd, *J*=15.2, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.07 (dt, *J*=7.3, 7.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 6H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 1H), 0.92 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 175.9, 144.9, 133.9, 127.7, 110.4, 71.6, 51.3, 50.3, 41.7, 35.9, 32.0, 29.1, 22.3, 17.7, 17.1 ppm.

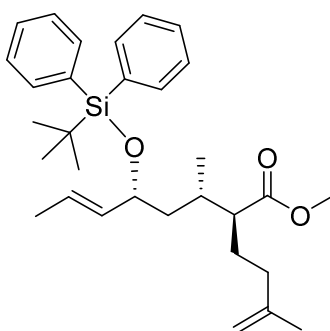
104b. R_f=0.5 (50/50 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.67 (dq, *J*=15.2, 6.5 Hz, 1H), 5.42 (ddbd, *J*=15.2, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.14 (q, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.69 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 0.91 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 175.5, 145.1, 134.0, 127.5, 110.4, 71.6, 51.1, 49.8, 41.8, 35.9, 32.2, 27.4, 22.3, 17.7, 17.0 ppm.



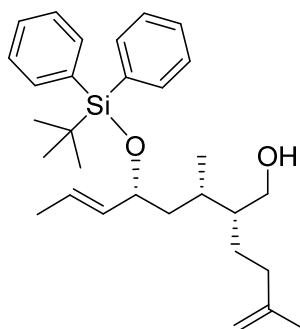
104a-I

Following the general procedure (2) for formation of silyl ether, alcohol **104a** (1.10 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv) and *tert*-butylchlorodiphenylsilane (1.2 mL, 4.7 mmol, 1.1 equiv) yielded, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), the desired

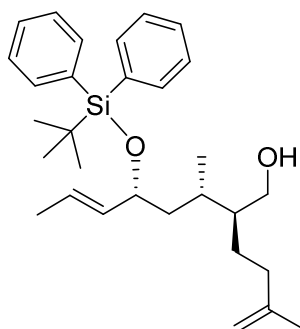
silyl ether **104a-I** as a colourless oil (1.98 g, 4.0 mmol, 93%). $R_f=0.4$ (95/5 pentane/Et₂O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.67 (t, $J=7.7$ Hz, 4H), 7.43-7.33 (m, 6H), 5.33 (ddbd, $J=15.3, 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.19 (dq, $J=15.3, 6.3$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.16 (ddd, $J=10.6, 5.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.54 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.49-1.33 (m, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.63 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 175.7, 145.1, 136.0 ($\times 2$), 135.9 ($\times 2$), 134.5, 134.4, 133.4, 129.4, 129.3, 127.4 ($\times 2$), 127.2 ($\times 2$), 126.8, 110.3, 73.3, 51.1, 50.4, 42.5, 35.9, 31.4, 27.0 ($\times 3$), 25.8, 22.3, 19.2, 17.5, 16.6 ppm.

**104b-I**

Following the general procedure (2) for formation of silyl ether, alcohol **104b** (850 mg, 3.3 mmol, 1.0 equiv) and *tert*-butylchlorodiphenylsilane (0.94 mL, 3.6 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by column chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), the desired silyl ether **104b-I** as a colourless oil (1.60 g, 3.2 mmol, 95%). $R_f=0.6$ (80/20 pentane/Et₂O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.65 (t, $J=6.9$ Hz, 4H), 7.43-7.33 (m, 6H), 5.34 (dd, $J=15.2, 7.6$ Hz, 1H), 5.21 (dq, $J=15.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.54 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.63 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 175.5, 145.1, 136.0 ($\times 2$), 135.9 ($\times 2$), 134.5, 134.4, 133.5, 129.5, 129.3, 127.4 ($\times 2$), 127.2 ($\times 2$), 126.7, 110.2, 73.2, 51.0, 50.5, 42.8, 35.9, 31.8, 27.4, 27.0 ($\times 3$), 22.3, 19.2, 17.5, 16.6 ppm.

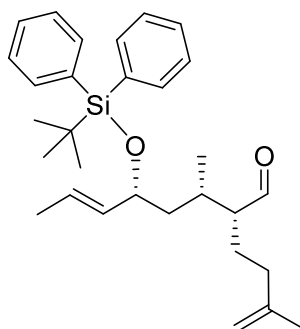
**104a-II**

DIBAL-H (7.4 mL, 1 M in toluene, 7.4 mmol, 2.0 equiv) was added to a solution of ester **104a-I** (1.80 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv) in toluene (35 mL) at -78 °C. After stirring for 2 hours at this temperature, the reaction was quenched with Rochelle's salt and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the corresponding primary alcohol **104a-II** as a colourless oil (1.7 g, 3.7 mmol, quant). $R_f=0.3$ (80/20 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 6H), 5.36 (ddbd, $J=15.3, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.22 (dq, $J=15.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.46-3.45 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.55 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (bs, 1H), 0.57 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm.

**104b-II**

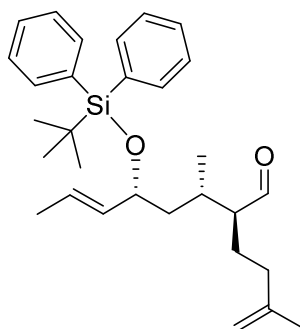
Following the same procedure as for alcohol **104a-II**, ester **104b-I** (1.70 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv) afforded, after purification by column chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), alcohol **104b-II** as a colourless oil (1.6 g, 3.4 mmol, quant). $R_f=0.3$ (80/20 pentane/Et₂O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 6H), 5.33 (ddbd, $J=15.3, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.23 (dq, $J=15.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.55 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.35-1.30 (m, 4H), 1.11-1.09 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.58 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible).

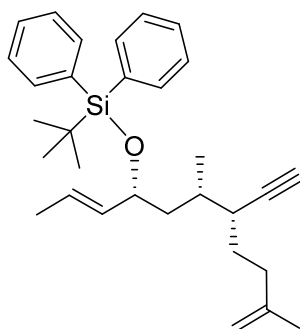


104a-III

DMP (3.11 g, 7.4 mmol, 2.0 equiv) was added to a mixture of alcohol **104a-II** (1.7 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (30 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 4 hours at room temperature. The reaction was quenched with a 1/1 mixture of 10% aqueous Na₂S₂O₃/NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O) afforded aldehyde **104a-III** as a colourless oil (1.40 g, 3.0 mmol, 81%). $R_f=0.5$ (95/5 pentane/Et₂O). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.47 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.44-7.33 (m, 6H), 5.36 (ddd, $J=15.2, 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.23 (dq, $J=15.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.09 (q, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.55 (d, $J=6.3, 1.1$ Hz, 3H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.62 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 205.0, 145.1, 136.0 (×2), 135.9 (×2), 134.4, 134.2, 133.5, 129.6, 129.4, 127.5 (×2), 127.3 (×2), 126.9, 110.5, 73.0, 55.8, 42.5, 35.8, 28.6, 27.0 (×3), 22.2, 21.9, 19.2, 17.5, 16.2 ppm.

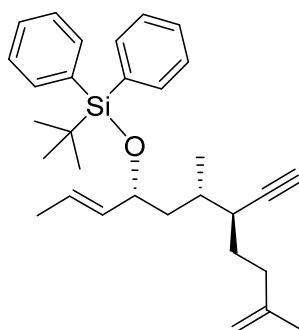
**104b-III**

Following the same procedure as for aldehyde **104a-III**, alcohol **104b-II** (1.6 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv) afforded, after purification by column chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), aldehyde **104b-III** as a colourless oil (1.26 g, 2.7 mmol, 80%). $R_f=0.5$ (95/5 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.54 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 4H), 7.42-7.33 (m, 6H), 5.33 (ddd, $J=15.3, 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 5.22 (dq, $J=15.3, 6.1$, Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.55 (dd, $J=6.1, 1.1$ Hz, 3H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.68 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 205.5, 145.0, 136.0 (×2), 135.9 (×2), 134.4, 134.3, 133.3, 129.5, 129.4, 127.5 (×2), 127.3 (×2), 127.1, 110.5, 73.1, 56.4, 42.2, 35.6, 29.8, 27.0 (×3), 23.9, 22.3, 19.2, 17.5, 16.8 ppm.

**96a**

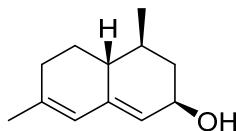
A solution containing tetrabromomethane (9.16 g, 28 mmol, 4.0 equiv) and triphenylphosphine (14.2 g, 55 mmol, 8.0 equiv) in CH₂Cl₂ (120 mL) was stirred for 10 minutes at 0 °C. The aldehyde **104a-III** (3.20 g, 6.9 mmol, 1.0 equiv) was then added and the resulting mixture was stirred for additional 30 minutes. The reaction was filtered through a pad of silica. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash

chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O) yielded the desired dibromoalkene as a colourless oil which was then dissolved in THF (60 mL) at -78 °C. *n*-BuLi (6.1 mL, 2.5 M in hexanes, 15 mmol, 2.2 equiv) was then added and the solution was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O) yielded enyne **96a** as a colourless oil (2.28 g, 5.0 mmol, 72% over 2 steps). *R_f*=0.8 (95/5 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 6H), 5.33 (dbd, *J*=15.3, 7.6 Hz, 1H), 5.18 (dq, *J*=15.3, 6.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.39 (m, 3H), 1.53 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.70 (d, *J*=6.7 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 145.4, 136.0 (×4), 134.6, 134.5, 133.7, 129.4, 129.3, 127.4 (×2), 127.2 (×2), 126.6, 110.1, 86.4, 73.5, 70.1, 41.1, 37.4, 35.7, 32.4, 29.3, 27.1 (×3), 22.5, 19.2, 17.5 (×2) ppm.

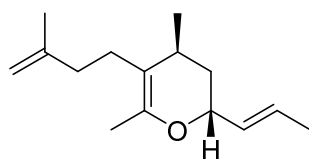
**96b**

Following the same procedure as for enyne **96a**, aldehyde **104b-III** (1.0 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv) afforded, after purification by column chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), enyne **96b** as a colourless oil (870 mg, 1.9 mmol, 86% over 2 steps). *R_f*=0.8 (95/5 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.70-7.64 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 6H), 5.33 (dd, *J*=15.3, 7.7 Hz, 1H), 5.18 (dq, *J*=15.3, 6.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 (q, *J*=6.7 Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.98 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.62-1.47 (m, 4H), 1.51 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.75 (d, *J*=5.6 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 145.5, 136.1 (×2), 135.9 (×2),

134.6, 134.5, 133.9, 129.4, 129.3, 127.4 (×2), 127.2 (×2), 126.3, 110.0, 85.5, 73.1, 70.4, 43.7, 36.5, 35.8, 32.2, 30.8, 27.1 (×3), 22.5, 19.3, 17.5, 15.3 ppm.

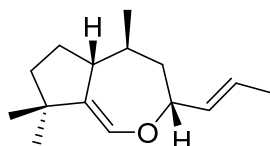
**105**

A solution containing Grubbs II catalyst (85 mg, 0.10 mmol, 0.1 equiv) and the corresponding enyne **96a'** (212 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in toluene (1.0 L) was heated for 12 hours at reflux. The reaction was quenched by the addition of DMSO and was stirred for additional 12 hours at room temperature. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, pentane) yielded decalin **105** as a colourless oil (144 mg, 0.81 mmol, 81%). $R_f=0.26$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 6.03 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 2.48-2.00 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.46-1.21 (m, 3H), 1.03 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C): δ 139.8, 137.8, 125.1, 121.5, 65.4, 38.5, 38.3, 31.2, 28.9, 26.5, 23.7, 15.4 ppm. **HRMS** (ESI⁺): m/z calculated for C₁₂H₁₈O⁺ [M]⁺: 178.1358; found: 178.1311.

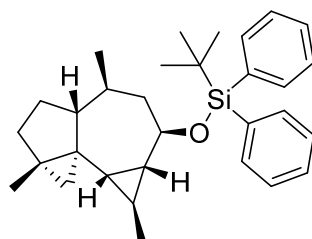
**110**

Following the general procedure (1) for gold-catalyzed enyne cyclization, enyne **96a'** (15 mg, 68 μmol , 1.0 equiv) and AuCl (0.80 mg, 3.4 μmol , 0.05 equiv) afforded, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 petroleum ether/EtOAc), pyran **110** as a colourless oil (15 mg, 68 μmol , quant). $R_f=0.47$ (95/5 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 5.76 (dq, $J=15.2, 6.4$ Hz, 1H), 5.55 (ddd, $J=15.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.17-1.97 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.05 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃,

100 MHz, 25 °C): δ 146.2, 144.7, 131.6, 127.8, 110.1, 109.6, 71.3, 37.5, 36.1, 28.8, 27.8, 22.6, 21.2, 17.8, 16.5 ppm. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₅H₂₅O⁺ [M+H]⁺: 221.1905; found: 221.1916.

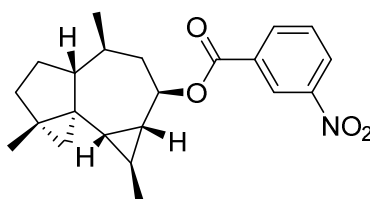
**107**

Following the general procedure (1) for gold-catalyzed enyne cyclization, enyne **96a'** (15 mg, 68 μ mol, 1.0 equiv) and [AuPPh₃]OTf (2.1 mg, 3.4 μ mol, 0.05 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 petroleum ether/EtOAc), bicycle **107** as a colourless oil (13 mg, 59 μ mol, 87%). R_f =0.33 (95/5 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 5.65-5.50 (m, 2H), 5.15 (b, 1H), 4.31 (b, 1H), 2.37 (d, J =17.2 Hz, 1H), 2.13 (b, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.81 (d, J =17.2 Hz, 1H), 1.68 (d, J =5.5 Hz, 3H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.96 (d, J =6.5 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C): δ 134.1, 133.2, 126.1, 117.1, 74.2, 69.8, 42.9, 42.6, 37.3, 27.9, 27.0, 25.7, 23.4, 21.2, 17.8 ppm. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₅H₂₅O⁺ [M+H]⁺: 243.1724; found: 243.1791.

**109**

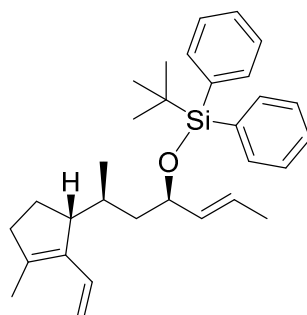
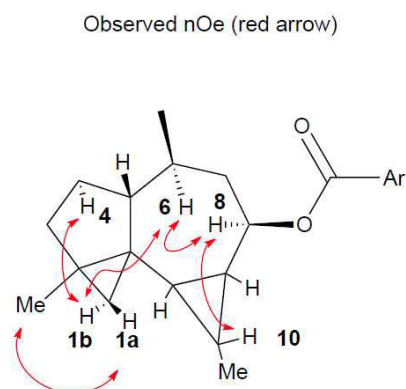
Following the general procedure (1) for gold-catalyzed enyne cyclization, enyne **96a** (20 mg, 40 μ mol, 1.0 equiv) and AuCl (0.28 mg, 1.0 μ mol, 0.03 equiv) afforded, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 petroleum ether/EtOAc), compound **109** as a colourless oil (9.0 mg, 20 μ mol, 50%). R_f =0.15 (petroleum ether). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ

7.72 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.43-7.33 (m, 6H), 3.24 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.80-1.39 (m, 6H), 1.07 (s, 9H), 0.98 (s, 3H), 0.93-0.78 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.74 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.54-0.46 (m, 2H), 0.08-[-0.12] (m, 2H), -0.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C): δ 136.0 ($\times 2$), 135.9 ($\times 2$), 134.9, 134.7, 129.4, 129.3, 127.4 ($\times 2$), 127.3 ($\times 2$), 76.2, 51.6, 48.1, 36.6, 34.3, 33.1, 32.7, 28.9, 28.6, 27.1 ($\times 3$), 22.6, 21.4, 20.1, 19.1, 18.5, 17.7, 16.2 ppm. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{OSi}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.3083; found: 459.3088.

**109-I**

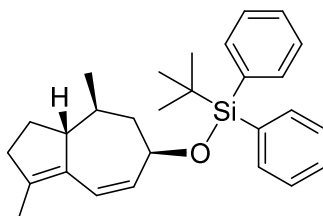
Following the general procedure (3) for cleavage of silyl ethers, tetracycle **109** (20 mg, 43 μmol , 1.0 equiv) afforded, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 petroleum ether/EtOAc), the corresponding alcohol (10 mg). This material was then dissolved in CH_2Cl_2 (0.60 mL) and triethylamine (21 μL , 0.15 mmol, 3.0 equiv) and 4-dimethylaminopyridine (0.61 mg, 5.0 μmol , 0.1 equiv) were added at 0 °C. Acryloyl chloride (6.1 μL , 75 μmol , 1.5 equiv) was added and the mixture was stirred for additional 30 minutes. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 hexane/EtOAc) provided ester **109-I** as a white foam (11 mg, 30 μmol , 69% over 2 steps). $R_f=0.30$ (95/5 hexane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C): δ 8.88 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.42-8.38 (m, 2H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.68 (dt, $J=9.9, 1.6$ Hz, 1H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.06-1.00 (m, 1H), 0.97 (d, $J=5.7$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.84-0.77 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 1H), 0.42 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 0.01 (d, $J=4.9$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C): δ 163.8, 148.2, 135.3, 132.9, 129.5, 127.1, 124.6, 79.7, 51.8, 44.2, 36.7, 34.4, 33.2, 29.7, 29.3, 28.7, 22.9, 21.3, 21.1, 18.7, 17.8, 16.7 ppm.

The stereochemistry of compound **109-I** was assessed by NOESY. It is worth noting that this diastereoisomer has the lowest calculated ground state energy.

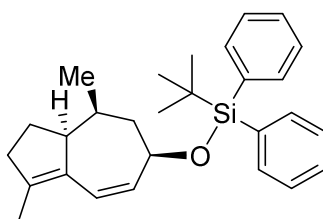
**108**

A solution containing PtCl_2 (0.53 mg, 2.0 μmol , 0.05 equiv) and enyne **96a'** (20 mg, 40 μmol , 1.0 equiv) in toluene (1.0 mL) was heated at 50 °C for 2 hours. Evaporation of the solvent followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 petroleum ether/EtOAc) provided diene **108** as a colourless oil (18 mg, 40 μmol , quant). R_f = 0.20 (90/10 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C): δ 7.68 (t, J =7.9 Hz, 4H), 7.41-7.33 (m, 6H), 6.46 (dd, J =17.4, 11.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J =15.2, 7.4 Hz, 1H), 5.22 (dd, J =15.2, 6.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J =17.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J =11.3 Hz, 1H), 4.08 (t, J =7.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J =8.7 Hz, 1H), 2.32-2.15 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.54 (d, J =6.2 Hz, 3H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.37 (d, J =6.7 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C): δ 139.2, 136.0 ($\times 2$), 135.9 ($\times 2$), 135.2, 134.8, 134.6, 134.0, 130.3, 129.4, 129.3, 127.4 ($\times 2$), 127.2 ($\times 2$), 126.2, 112.6, 73.8, 50.4, 44.7, 38.8, 29.9, 27.1

($\times 3$), 22.5, 19.2, 17.5, 14.0, 13.1 ppm. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for $C_{31}H_{43}OSi^+$ $[M+H]^+$: 459.3083; found: 459.3018.

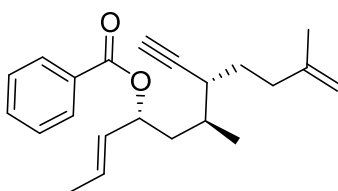
**106a**

A solution containing Grubbs II catalyst (85 mg, 0.10 mmol, 0.1 equiv) and the corresponding enyne **96a** (470 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in toluene (1.0 L) was heated for 12 hours at reflux. The reaction was quenched by the addition of DMSO and was stirred for additional 12 hours at room temperature. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , pentane) yielded hydroazulene **106a** as a colourless oil (428 mg, 1.0 mmol, quant). $R_f=0.2$ (pentane). **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 7.78-7.73 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 6.17 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 0.86 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 140.56, 135.9 ($\times 4$), 135.3, 134.5, 134.3 ($\times 2$), 129.5 ($\times 2$), 127.5 ($\times 4$), 121.0, 73.40, 55.3, 46.1, 36.5, 35.6, 30.2, 27.0 ($\times 3$), 22.0, 19.2, 14.7 ppm. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for $C_{28}H_{36}OSi^+$ $[M]^+$: 416.2535; found: 416.2460.

**106b**

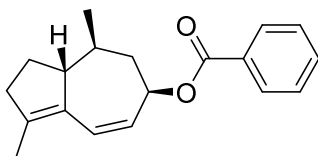
Following the same procedure as for hydroazulene **106a**, enyne **96b** (660 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) provided, after purification by column chromatography (SiO_2 , pentane),

hydroazulene **106b** as a colourless oil (250 mg, 0.60 mmol, 43%). $R_f=0.2$ (pentane). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.43-7.35 (m, 6H), 6.08 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.87 (bs, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.63-1.42 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.77 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 138.1, 136.1, 135.9 ($\times 2$), 135.8 ($\times 2$), 134.5, 134.4, 134.2, 129.5 ($\times 2$), 127.5 ($\times 4$), 123.0, 70.7, 49.9, 45.8, 37.8, 33.0, 27.0 ($\times 3$), 26.9, 19.2, 16.1, 14.2 ppm.

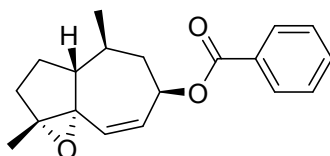


96a'-I

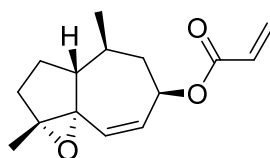
Pyridine (0.33 mL, 4.1 mmol, 4.0 equiv) and BzCl (0.48 mL, 4.1 mmol, 4.0 equiv) were added sequentially to a solution of alkyne **96a'** (212 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (15 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc . The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , petroleum ether to 10/1 petroleum ether/ EtOAc) yielded the Bz -protected alcohol **96a'-I** (320 mg, 0.99 mmol, 99%). $R_f=0.64$ (80/20 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C): δ 8.06-8.03 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.53-5.45 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.07 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.83-1.54 (m, 7H), 1.73 (s, 3H), 1.07 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

**106a'**

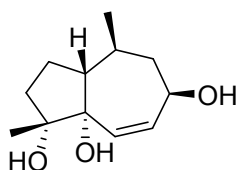
Grubbs II catalyst (65 mg, 75 μmol , 0.08 equiv) was added to a solution of alkene **96a'-I** (320 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in toluene (350 mL) at 100 °C was added. The mixture was stirred for 1 hour at this temperature. The reaction was then quenched by addition of DMSO (0.28 mL) and stirred for another 12 hours at room temperature. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by filtration afforded hydroazulene **106a'** which was used in the next step without further purification. $R_f=0.62$ (80/20 petroleum ether/EtOAc).

**114**

m-CPBA (236 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) was added to a mixture of hydroazulene **106a'** (291 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 hour at 0 °C. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , petroleum ether to 80/20 petroleum ether/EtOAc) yielded epoxide **114** (55 mg, 0.18 mmol, 18% over 2 steps). $R_f=0.52$ (80/20 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.23-6.20 (m, 1H), 5.89-5.84 (m, 1H), 5.62 (dd, $J=12.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.92 (dd, $J=13.2, 8.0$ Hz, 1H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.17-1.07 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm. The stereochemistry of the epoxide was assigned based on X-ray crystallographic information obtained for derivative **116**.

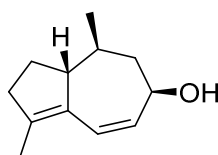
**115a**

Sodium hydroxide (0.5 mg, 0.01 mmol, 1.2 equiv) was added by portions to a solution of epoxide **114** (6.0 mg, 20 μmol , 1.0 equiv) in methanol (1.0 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the alcohol which was treated with triethylamine (16 μL , 0.12 mmol, 8.0 equiv) and acryloyl chloride (6.0 μL , 60 μmol , 4.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) at room temperature for 12 hours. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 petroleum ether/ Et_2O) yielded the desired ester **115a** as a colourless oil (2.9 mg, 12 μmol , 58% over 2 steps). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.44 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J=17.0$, 10.2 Hz, 1H), 6.13-6.09 (m, 1H), 5.85 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.60 (dd, $J=11.8$, 2.5 Hz, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.92 (dd, $J=13.4$, 8.2 Hz, 1H), 1.76-1.62 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm.

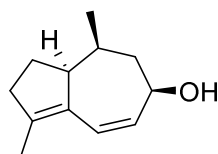
**116**

Trifluoroacetic acid (13 μL , 0.18 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of epoxide **114** (55 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (9.0 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was then quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent

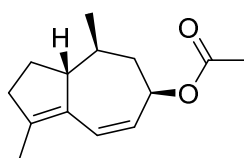
under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 100% petroleum ether to 20/1 petroleum ether/EtOAc) yielded the desired tertiary alcohol which was then added to a 1% solution of NaOH in MeOH (4.9 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 6 hours at room temperature. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, petroleum ether to 50/50 petroleum ether/EtOAc) afforded triol **116** (23 mg, 0.11 mmol, 60% over 2 steps). $R_f=0.11$ (30/70 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, acetone-d₆, 25 °C): δ 5.87 (dd, $J=12.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=12.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.70 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.36 (q, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.88 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, acetone-d₆, 25 °C): δ 143.8, 129.3, 81.8, 80.9, 70.0, 50.2, 48.1, 36.9, 33.7, 26.1, 25.1, 21.8 ppm.

**106a-I**

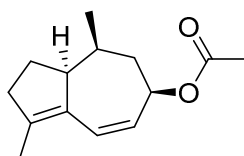
Following the general procedure (3) for cleavage of silyl ether, compound **106a** (14 mg, 30 μ mol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 85/15 pentane/Et₂O), the desired alcohol **106a-I** as a colourless oil (5.0 mg, 28 μ mol, 93%). $R_f=0.3$ (80/20 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.21 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.28-2.16 (m, 3H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 139.1, 134.3, 134.0, 124.0, 69.5, 50.3, 45.4, 37.8, 33.1, 26.9, 16.1, 14.2 ppm.

**106b-I**

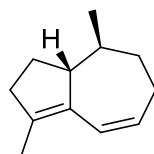
Following the same procedure as for alcohol **106a-I**, silyl ether **106b** (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by column chromatography (SiO₂, 85/15 pentane/Et₂O), alcohol **106b-I** as a colourless oil (30 mg, 0.17 mmol, 99%). $R_f=0.3$ (80/20 pentane/Et₂O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.20 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.01 (bs, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.63-1.48 (m, 3H), 0.84 (d, $J=6.2$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 139.1 134.3, 134.0, 124.0, 69.5, 50.3, 45.4, 37.8, 33.1, 26.9, 16.1, 14.2 ppm.

**106a-II**

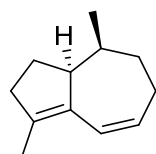
A solution containing acetic anhydride (3.9 μL , 42 μmol , 1.5 equiv) and alcohol **106a-I** (5.0 mg, 28 μmol , 1.0 equiv) in pyridine (0.50 mL) was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was then quenched by addition of water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) afforded acetate **106a-II** as a colourless oil (6.0 mg, 27 μmol , 97%). $R_f=0.8$ (80/20 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.27 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 2H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 170.3, 142.0, 134.8, 128.2, 123.2, 73.9, 55.5, 42.1, 36.6, 35.3, 30.2, 22.0, 21.4, 14.8 ppm.

**106b-II**

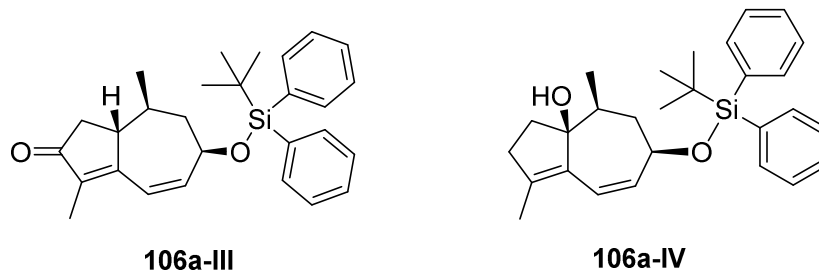
Following the same procedure as for acetate **106a-II**, alcohol **106b-I** (40 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) yielded, after purification by column chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O), acetate **106b-II** as a colourless oil (48 mg, 0.22 mmol, 99%). $R_f=0.8$ (80/20 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.27 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J=11.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.11 (bs, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 170.3, 140.0, 133.6, 129.5, 125.3, 72.2, 50.5, 41.7, 37.9, 32.9, 26.9, 21.4, 15.6, 14.3 ppm.

**isoclavukerin A**

Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 30 μ mol, 1.0 equiv) was added to a solution of acetate **106a-II** (6.0 mg, 30 μ mol, 1.0 equiv) in THF (0.50 mL) at room temperature. After stirring for 30 minutes, NaBH₄ (2.0 mg, 30 μ mol, 1.0 equiv) was added at 0 °C and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was diluted with Et₂O (0.50 mL), filtered through a pad of silica and the solvent removed under 300 mbar at room temperature. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, pentane) to afford isoclavukerin A as a colourless oil (2.4 mg, 15 μ mol, 50%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C): δ 6.24 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 4H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.43-1.20 (m, 3H), 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C): δ 138.6, 136.6, 129.2, 124.2, 55.6, 39.9, 36.7 ($\times 2$), 30.3, 29.3, 22.1, 14.7 ppm.

**clavukerin A**

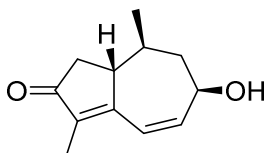
Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 30 μmol, 1.0 equiv) was added to a solution of acetate **106b-II** (7.0 mg, 30 μmol, 1.0 equiv) in THF (60 μL) at room temperature. After stirring for 15 minutes, LiAlH₄ (2.3 mg, 60 μmol, 2.0 equiv) was added at 0 °C and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was diluted with Et₂O, filtered through a pad of silica and the solvent removed under 300 mbar at 20 °C. Purification by flash chromatography (SiO₂, pentane) yielded **clavukerin A** as a colourless oil (3.0 mg, 19 μmol, 62%). *R*_f=1.0 (pentane). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.21 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H), 0.75 (d, *J*=6.9 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 138.8, 134.9, 128.8, 123.8, 54.5, 37.8, 34.4, 34.2, 27.2, 26.7, 14.5, 11.4 ppm.

**106a-III****106a-IV**

A solution containing hydroazulene **106a** (390 mg, 0.94 mmol, 1.0 equiv), acetic acid (1.8 mL), acetic anhydride (2.6 mL), NaOAc (620 mg, 7.5 mmol, 8.0 equiv) and Na₂CrO₄ (860 mg, 5.3 mmol, 5.7 equiv) in benzene (20 mL) was heated for 12 hours at 70 °C. The reaction was quenched with sat. aqueous Na₂S₂O₃ and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 70/30 petroleum ether/EtOAc) provided compound **106a-III** (77 mg, 0.18 mmol, 19%) and compound **106a-IV** (77 mg, 0.18 mmol, 19%) as yellow oils.

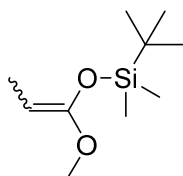
106a-III. $R_f=0.39$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.69-7.65 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 6.30 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=18.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.01 (dd, $J=18.0, 3.6$ Hz, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.67 (bs, 3H), 1.40-1.22 (m, 1H), 1.09 (m, 9H), 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm.

106a-IV. $R_f=0.35$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.74-7.62 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 6.24 (dd, $J=12.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=12.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.24-4.32 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.54-1.21 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible).



111a

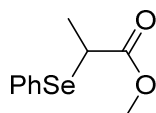
Following the general procedure (3) for cleavage of silyl ether, hydroazulenone **106a-III** (77 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 85/15 pentane/ Et_2O), the desired alcohol **111a** as a colourless oil (26 mg, 0.13 mmol, 75%). $R_f=0.22$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.40 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J=18.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.14 (dd, $J=18.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.74 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 207.4, 165.6, 143.1, 138.2, 122.4, 71.3, 48.1, 46.4, 41.5, 35.6, 22.9, 8.2 ppm. **HRMS (ESI⁺):** m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193.1229; found: 193.1222.

**112a**

A solution of *n*-BuLi in hexanes (7.8 mL, 1.6M, 13 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of diisopropylamine (1.8 mL, 13 mmol, 1.1 equiv) in THF (15 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 15 minutes at 0 °C. A solution of methyl propionate (1.1 mL, 11 mmol, 1.0 equiv) in THF was added at -78 °C. The mixture was stirred at this temperature for 20 minutes before a solution of TBSCl (1.88 g, 13 mmol, 1.1 equiv) and HMPA (4.5 mL) in THF was added. The resulting mixture was then allowed to warm slowly to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction was diluted with cold pentane. The organic phase was washed with cold water, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the protected enolate **112a** (2 diastereoisomers, *E/Z* 4/1) as a yellow liquid (1.65 g, 8.2 mmol, 72%).

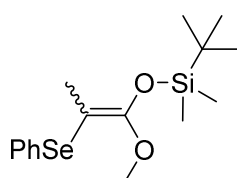
***E*-silylketene acetal.** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.66 (q, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 154.1, 78.6, 51.6, 25.6 (×3), 18.1, 9.3, -5.1 (×2) ppm.

***Z*-silylketene acetal.** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.66 (q, *J*=6.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.52 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 6H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 156.9, 69.4, 51.2, 25.6 (×3), 18.0, 9.5, -4.4 (×2) ppm.

**I**

A solution of *n*-BuLi in hexanes (0.69 mL, 1.6 M, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of diisopropylamine (0.15 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in THF (2.0 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 15 minutes at 0 °C. A solution of methyl propionate (0.10 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in THF was added at -78 °C. The mixture was stirred at this

temperature for 20 minutes before a solution of PhSeCl (211 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in THF was added quickly. The resulting mixture was stirred for 30 minutes at -78 °C. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 petroleum ether/Et₂O) yielded the selenyl compound as a yellow liquid (113.0 mg, 0.47 mmol, 47%). $R_f=0.2$ (95/5 pentane/Et₂O). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.91-7.58 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 3.79 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.55 (d, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm.

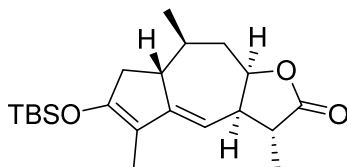
**112b**

A solution of *n*-BuLi in hexanes (3.7 mL, 1.6 M, 5.9 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of diisopropylamine (0.84 mL, 5.9 mmol, 1.1 equiv) in THF (5.0 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 15 minutes at 0 °C. A solution of compound **I** (1.31 g, 5.4 mmol, 1.0 equiv) in THF was added at -78 °C. The mixture was stirred at this temperature for 20 minutes before a solution of TBSCl (888.9 mg, 5.9 mmol, 1.1 equiv) in THF was added. The resulting mixture was then allowed to warm slowly to room temperature and stirred for 2 hours. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by bulb-to-bulb distillation (170 °C, 0.7 mbar) yielded the protected enolate **112b** (2 diastereoisomers, *E/Z* 2/1) as a yellow liquid (868.2 mg, 2.4 mmol, 45%).

***E*-silylketene acetal.** **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.62-7.58 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.23 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 156.5, 131.5, 130.4 ($\times 2$), 128.9 ($\times 2$), 125.9, 84.8, 58.0, 25.6 ($\times 3$), 19.1, 18.1, -4.5 ($\times 2$) ppm.

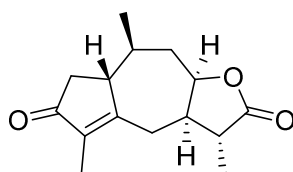
***Z*-silylketene acetal.** **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.62-7.58 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.21 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃,

25 °C): δ 131.5, 130.9 ($\times 2$), 128.8 ($\times 2$), 125.9, 77.2, 57.5, 25.7 ($\times 3$), 18.3, 18.2, -4.4 ($\times 2$) ppm (one quaternary carbon not visible).



113a

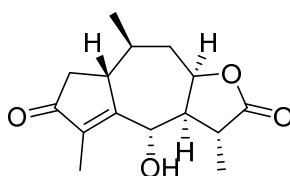
A solution containing alcohol **111a** (2.0 mg, 10 μ mol, 1.0 equiv), *tert*-butyldimethylsilyl ketene acetal **112a** (8.4 mg, 40 μ mol, 4.0 equiv) and LiClO₄ (0.1 mg, 1 μ mol, 0.1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.50 mL) was stirred for 5 hours at reflux. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with a 1/1 mixture of Et₂O/pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded enol ether **113a** which was used in the next step without further purification.



(±)-deoxygeigerin

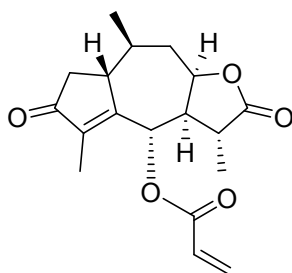
A 1 M aqueous HCl (10 μ L, 10 μ mol, 1.0 equiv) was added to a mixture of enol ether **113a** (3.8 mg, 10 μ mol, 1.0 equiv) in EtOAc (0.50 mL) at room temperature. After stirring for 2 hours, the reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by purification by TLC plate (SiO₂, 95/5 CH₂Cl₂/acetone) afforded (±)-deoxygeigerin (2.4 mg, 9.7 μ mol, 95% over 2 steps). R_f =0.51 (95/5 CH₂Cl₂/acetone). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.46-4.40 (m, 1H), 3.05 (dd, J =12.5, 4.6 Hz, 1H), 2.64 (dd, J =18.8, 6.3 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.08 (d, J =18.8 Hz, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.73 (b, 3H), 1.35 (d,

$J=6.4$ Hz, 3H), 1.32-1.23 (m, 1H), 1.15 (d, $J=6.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 207.9, 178.0, 170.1, 137.7, 80.8, 50.4, 43.0, 42.1, 40.8, 39.7, 37.0, 31.2, 22.8, 14.4, 7.8 ppm. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249.14909; found: 249.15001.

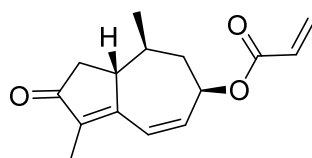


(±)-geigerin

A freshly prepared solution of DMDO (0.45 mL, 0.05 M in acetone, 15 μmol , 1.5 equiv) was added to a mixture of enol ether **113a** (3.8 mg, 10 μmol , 1.0 equiv) in acetone (0.50 mL) at -90 °C. The reaction was stirred for 10 minutes at this temperature and then quenched with water. The aqueous phase was extracted with 70/30 EtOAc/pentane, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc (0.50 mL). SiO_2 was added and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The solution was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by PTLC (50/50 petroleum ether/EtOAc) to afford (±)-geigerin as a colourless oil (2.4 mg, 9.1 μmol , 90% over 2 steps). $R_f=0.19$ (95/5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 4.63 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.40 (ddd, $J=11.3, 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.13 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 1.95 (bs, 3H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.31-1.19 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 208.1, 178.3, 171.3, 138.3, 78.5, 75.3, 49.3, 48.4, 42.0, 40.6, 40.1, 38.0, 22.6, 16.5, 9.1 ppm. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.1259; found: 287.1292.

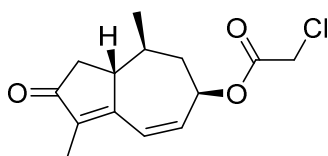
**118a**

Triethylamine (14 μL , 0.10 mmol, 8.0 equiv) and acryloyl chloride (4.5 mg, 50 μmol , 4.0 equiv) were sequentially added to a solution of (\pm)-geigerin (3.5 mg, 13 μmol , 1.0 equiv) in Et_2O (0.30 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by purification by PTLC (SiO_2 , 60/40 petroleum ether/ EtOAc) yielded compound **118a** as a colourless oil (4.1 mg, 13 μmol , 98%). $R_f=0.5$ (50/50 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.50 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J=17.2$, 10.5 Hz, 1H), 5.99 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 2.85 (ddd, $J=10.5$, 10.5, 10.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J=18.4$, 6.3 Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.13 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.40 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.16 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 207.3, 177.3, 167.4, 164.6, 137.6, 132.9, 126.9, 78.2, 76.0, 47.9, 46.7, 42.1, 39.5, 37.8, 22.7, 22.5, 16.0, 8.8 ppm. **HRMS** (**ESI** $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 319.1545; found: 319.1575.

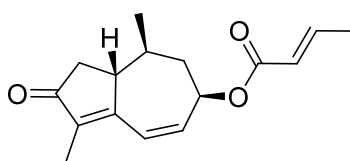
**117a**

Following the general procedure (4) for acylation, compound **111a** (3.1 mg, 16 μmol , 1.0 equiv) and acryloyl chloride (6.0 μL , 60 μmol , 4.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 petroleum ether/ Et_2O), compound **117a** as a colourless oil (3.8 mg, 15 μmol , 95%). $R_f=0.39$ (50/50 petroleum ether/ Et_2O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 ,

25 °C): δ 6.50 (dd, $J=12.4$, 2.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=17.3$, 1.4 Hz, 1H), 6.15 (dd, $J=17.3$, 10.4 Hz, 1H), 6.04 (dt, $J=12.4$, 2.0 Hz, 1H), 5.89 (dd, $J=10.4$, 1.4 Hz, 1H), 5.57-5.52 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J=18.2$, 7.1, 0.7 Hz, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.16 (dd, $J=18.2$, 3.6 Hz, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.75 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.11 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm.

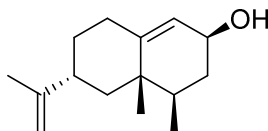
**117c**

Following the general procedure (4) for acylation, compound **111a** (3.1 mg, 16 μ mol, 1.0 equiv) and 2-chloroacetyl chloride (5.0 μ L, 60 μ mol, 4.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 petroleum ether/Et₂O), compound **117c** as a colourless oil (4.0 mg, 15 μ mol, 91%). $R_f=0.32$ (50/50 petroleum ether/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.53 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.65 (dd, $J=18.2$, 6.2 Hz, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.27-2.01 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.33-1.22 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm.

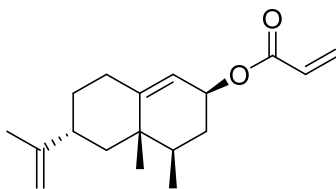
**117d**

Following the general procedure (4) for acylation, compound **111a** (3.1 mg, 16 μ mol, 1.0 equiv) and (*E*)-but-2-enoyl chloride (7.0 μ L, 60 μ mol, 4.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 petroleum ether/Et₂O), compound **117d** as a colourless oil (4.1 mg, 16 μ mol, 98%). $R_f=0.39$ (50/50 petroleum ether/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.49 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.97-5.88 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=18.2$, 6.3 Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.15 (dd,

$J=18.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.75 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.60-1.52 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm.

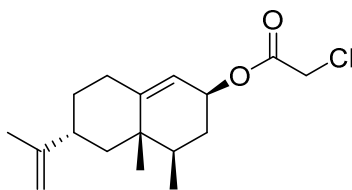
**119**

Sodium borohydride (1.5 mg, 40 μ mol, 1.0 equiv) was added to a solution of (+)-nootkatone (8.7 mg, 40 μ mol, 1.0 equiv) and cerium(III) chloride heptahydrate (15 mg, 40 μ mol, 1.0 equiv) in methanol (0.50 mL) at room temperature. After stirring for 10 minutes, the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 85/15 petroleum ether/EtOAc) afforded alcohol **119** as a colourless oil (8.0 mg, 36 μ mol, 91%). $R_f=0.25$ (85/15 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.31 (bs, 1H), 4.67 (bs, 2H), 4.23 (m, 1H), 2.23 (tt, $J=12.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.10 (ddd, $J=14.0, 3.8, 2.7$ Hz, 1H), 1.84 (dt, $J=12.7, 2.2$ Hz, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.24-1.43 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.94-0.90 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 150.2, 145.9, 124.2, 108.5, 67.9, 44.5, 40.7, 39.2, 38.1, 37.1, 32.8, 32.3, 20.8, 18.1, 15.3 ppm.

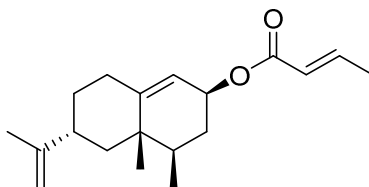
**120a**

Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **119** (10 mg, 45 μ mol, 1.0 equiv) and acryloyl chloride (4.4 μ L, 55 μ mol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 petroleum ether/EtOAc), compound **120a** as a colourless oil

(10 mg, 38 μmol , 83%). $R_f=0.50$ (petroleum ether). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.40 (dd, $J=17.3$, 1.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, $J=17.3$, 10.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, $J=10.4$, 1.4 Hz, 1H), 5.43-5.39 (m, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.68 (bs, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.25 (tt, $J=12.4$, 2.9 Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J=14.1$, 3.9, 2.7 Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 168.1, 150.1, 148.1, 130.4, 128.9, 119.9, 108.6, 71.1, 44.4, 40.7, 39.6, 38.1, 32.7, 32.5, 32.4, 20.8, 18.1, 15.3 ppm.

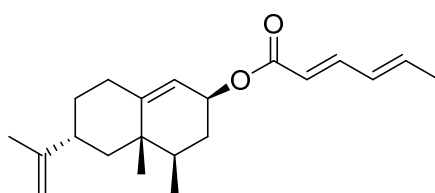
**120c**

Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **119** (20 mg, 90 μmol , 1.0 equiv) and 2-chloroacetyl chloride (8.0 μL , 0.10 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 petroleum ether/ EtOAc), compound **120c** as a colourless oil (24 mg, 81 μmol , 90%). $R_f=0.50$ (petroleum ether). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 5.44-5.40 (m, 1H), 5.27 (bs, 1H), 4.69 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.28 (tt, $J=12.4$, 2.8 Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J=14.1$, 3.9, 2.6 Hz, 1H), 1.91-1.83 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.00-0.97 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 167.2, 149.9, 148.8, 119.0, 108.7, 73.2, 44.4, 41.2, 40.6, 39.0, 38.1, 32.6, 32.3 ($\times 2$), 20.8, 18.1, 15.2 ppm.

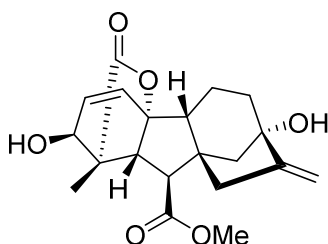
**120d**

Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **119** (10 mg, 45 μmol , 1.0 equiv) and crotonoyl chloride (4.4 μL , 55 μmol , 1.1 equiv) gave, after purification by flash

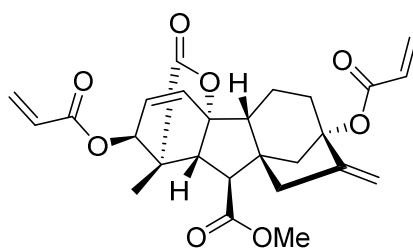
chromatography (SiO₂, 95/5 petroleum ether/EtOAc), compound **120d** as a colourless oil (8.8 mg, 30 μmol, 67%). R_f = 0.50 (petroleum ether). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.97 (dq, J =15.4, 6.9 Hz, 1H), 5.83 (dd, J =15.4, 1.6 Hz, 1H), 5.41-5.36 (m, 1H), 5.29 (bs, 1H), 4.69 (bs, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.25 (tt, J =12.4, 2.8 Hz, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 3H), 1.86 (dd, J =6.9, 1.6 Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.28-1.97 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.90 (d, J =6.7 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 166.4, 150.1, 147.8, 144.4, 123.1, 120.1, 108.6, 70.6, 44.4, 40.7, 39.1, 38.1, 32.7, 32.6, 32.4, 20.8, 18.1, 17.9, 15.3 ppm.

**120e**

Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **119** (20 mg, 90 μmol, 1.0 equiv) and sorbic chloride (13 μL, 0.10 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 petroleum ether/EtOAc), compound **120e** as a colourless oil (25 mg, 80 μmol, 89%). R_f = 0.50 (petroleum ether). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.25 (dd, J =15.4, 9.9 Hz, 1H), 6.21-6.09 (m, 2H), 5.76 (d, J =15.4 Hz, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.68 (bs, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.25 (tt, J =12.4, 2.6 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J =14.1, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 1.89-1.79 (m, 3H), 1.84 (d, J =5.8 Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.98-0.95 (m, 1H), 0.90 (d, J =6.6 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 167.2, 150.1, 147.7, 144.9, 139.1, 129.8, 120.2, 119.3, 108.6, 70.7, 44.5, 40.7, 39.1, 38.1, 32.7, 32.6, 32.4, 20.8, 18.6, 18.1, 15.3 ppm.

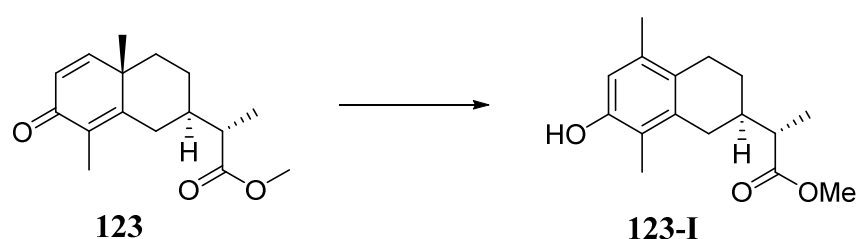
**121**

A solution containing gibberellic acid (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv), potassium carbonate (60 mg, 0.43 mmol, 1.5 equiv) and iodomethane (20 μ L, 0.31 mmol, 1.1 equiv) in acetone (30 mL) was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave ester **121** as a white solid (100 mg, 0.28 mmol, 96%) which was used in the next step without further purification. R_f = 0.30 (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.39 (d, J =9.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, J =9.2, 3.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.13 (t, J =7.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J =3.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (d, J =10.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J =10.7 Hz, 1H), 2.22 (t, J =14.6 Hz, 2H), 2.05-1.71 (m, 5H), 2.04 (s, 2H), 1.19 (s, 3H) ppm (2 OH signals not visible).

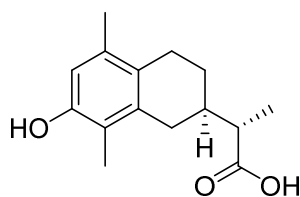
**122a**

Acryloyl chloride (6.0 μ L, 70 μ mol, 2.1 equiv) was added to a solution of ester **121** (12 mg, 33 μ mol, 1.0 equiv) and triethylamine (10 μ L, 73 μ mol, 2.2 equiv) in THF (0.50 mL) at 0 °C. After stirring for 1 hour at room temperature, the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed flash chromatography (SiO₂, 80/20 petroleum ether/EtOAc) afforded the desired

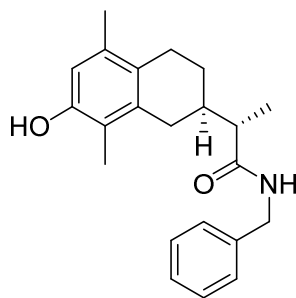
ester **122a** as a foam (8.2 mg, 17 μ mol, 53%). R_f =0.32 (80/20 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.99 (d, J =17.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J =10.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J =17.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, J =17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, J =17.3, 10.5 Hz, 1H), 5.94-5.90 (m, 2H), 5.80 (d, J =10.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J =3.7 Hz, 1H), 5.19 (bs, 1H), 5.02 (bs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.39 (d, J =11 Hz, 1H), 2.80 (d, J =11 Hz, 1H), 2.44 (dd, J =12.0, 7.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.16 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 176.9, 172.2, 165.0, 164.9, 153.2, 134.4, 132.2, 130.5, 129.3, 129.1, 127.6, 108.4, 90.0, 84.3, 70.3, 53.5, 52.3, 51.1, 50.9, 50.3, 42.6, 39.7, 36.3, 16.8, 14.3 ppm.



A solution of **123** (771 mg, 2.9 mmol) in formic acid (98%, 8 mL) was heated under reflux for 12 hours. The reaction was diluted with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 70/30 petroleum ether/ Et_2O) afforded compound **123-I** as a yellow oil (412 mg, 1.6 mmol, 54%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.52 (s, 1H), 4.70 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.71 (dd, J =13.8, 4.6 Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.35 (dd, J =16.7, 11.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.38 (dd, J =11.6, 5.5 Hz, 1H), 1.26 (d, J =7.2 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 176.8, 150.9, 135.8, 134.3, 127.1, 119.2, 114.3, 51.5, 44.4, 37.2, 32.1, 26.6, 25.7, 19.4, 14.1, 10.7 ppm.

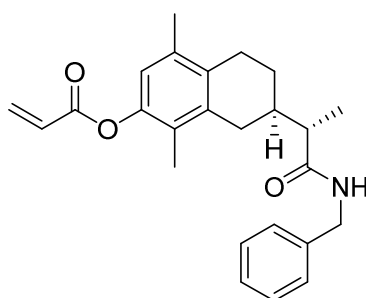
**123-II**

Ester **123-I** (35 mg, 0.13 mmol) was dissolved in EtOH (1.0 mL) and 2 M aqueous KOH (1.7 mL). The reaction mixture was stirred 12 hours at room temperature. The reaction mixture was acidified by addition of 1 M aqueous HCl in order to reach pH=2. Then, the aqueous solution was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure afforded product **123-II** as a white solid (27 mg, 0.11 mmol, 81%) which was used in the next step without further purification. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C): δ 6.65 (s, 1H), 2.89 (dd, *J*=15.9, 4.4 Hz, 2H), 2.71-2.44 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.53 (dd, *J*=12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.42 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 178.9, 151.8, 134.9, 133.2, 125.4, 119.0, 113.7, 44.3, 37.2, 31.9, 26.1, 25.5, 18.1, 13.2, 9.5 ppm.

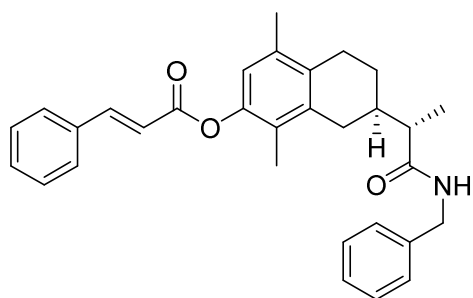
**124**

HATU (216 mg, 0.58 mmol, 1.2 equiv) and DIPEA (0.11 mL, 0.58 mmol, 1.2 equiv) were added to a solution of carboxylic acid **123-II** (120 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv) in DMF (5.0 mL) at room temperature. After 5 minutes, benzylamine (60 μL, 0.53 μmol, 1.1 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was diluted with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂,

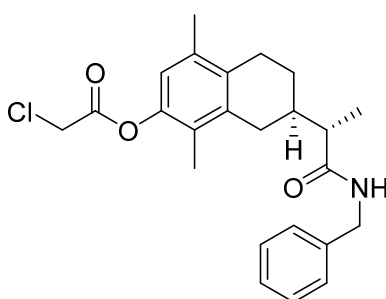
60/40 petroleum ether/EtOAc) afforded compound **124** as a white solid (115 mg, 0.34 mmol, 71%). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.39-7.29 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.58 (dd, *J*=14.8, 5.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J*=14.8, 5.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* =16.5, 4.9 Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.33 (dd, *J*=16.8, 9.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₂₂H₂₈NO₂⁺ [M+H]⁺: 338.21; found 337.96.

**125a**

Following the general procedure (5) for acylation of phenol, phenol **124** (15 mg, 45 μmol, 1.0 equiv) and acryloyl chloride (4.5 μL, 56 μmol, 1.2 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 75/25 petroleum ether/EtOAc), compound **125a** as a white solid (16 mg, 41 μmol, 92%). *R_f*=0.42 (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ 7.37-7.28 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J*=17.2, 9.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 5.79 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J*=5.7, 14.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J*=14.8, 5.7 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*=17.8, 4.5 Hz, 2H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.35 (dd, *J*=16.7, 9.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=7.2 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 175.7, 164.8, 146.4, 138.5, 134.6, 132.8, 132.3, 128.8 (×3), 127.9, 127.8 (×2), 127.5, 125.5, 120.2, 46.1, 43.4, 36.8, 32.3, 26.3, 25.4, 19.4, 15.3, 11.7 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₂₅H₃₀NO₃⁺ [M+H]⁺: 392.22; found 392.14.

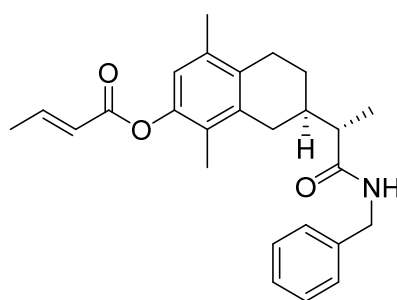
**125b**

Following the general procedure (5) for acylation of phenol, phenol **124** (15 mg, 45 μmol , 1.0 equiv) and *trans*-4-methoxycinnamoyl chloride (11 μL , 56 μmol , 1.2 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 75/25 petroleum ether/EtOAc), compound **125b** as a white solid (7.5 mg, 16 μmol , 37%). $R_f=0.40$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.90 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=14.5$, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=14.5$, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J=16.4$, 3.6 Hz, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=16.4$, 9.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 175.7, 165.8, 146.6, 146.3, 138.6, 135.9, 134.3, 132.8, 130.7, 129.0 ($\times 3$), 128.8 ($\times 3$), 128.3 ($\times 3$), 127.9, 127.5, 125.7, 120.4, 117.4, 46.2, 43.5, 36.9, 32.4, 26.4, 25.5, 15.4, 11.8 ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.25; found 468.18.

**125c**

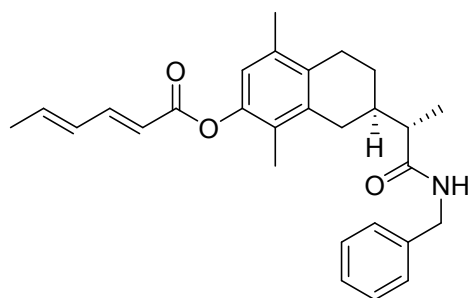
Following the general procedure (6) for acylation with chloroacetic anhydride, phenol **124** (15 mg, 44 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **125c** as a yellow solid (4.6 mg, 11 μmol , 26%). $R_f=0.37$

(75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.38-7.28 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 5.75 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J*=14.8, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J*=14.8, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.73 (dd, *J*=16.8, 4.3 Hz, 2H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.35 (dd, *J*=16.4, 9.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 175.6, 166.1, 146.2, 138.5, 136.1, 134.8, 133.3, 128.8 (×2), 127.8 (×2), 127.5, 125.2, 119.7, 46.1, 43.5, 40.7, 36.8, 32.3, 26.4, 25.3, 19.4, 15.3, 11.6 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₂₄H₂₉ClNO₃⁺ [M+H]⁺: 414.18; found 414.16.

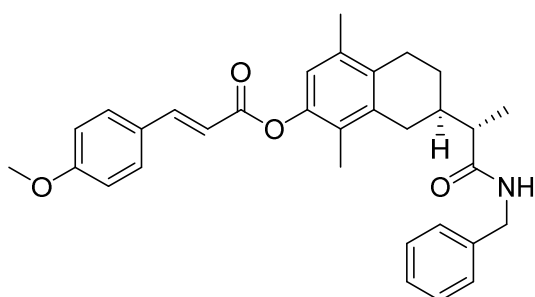


125d

Following the general procedure (5) for acylation of phenol, phenol **124** (15 mg, 45 μmol, 1.0 equiv) and crotonoyl chloride (5.4 μL, 56 μmol, 1.2 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 75/25 petroleum ether/EtOAc), compound **125d** as a white solid (9.0 mg, 22 μmol, 51%). *R_f*=0.45 (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.37-7.28 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.07 (dq, *J*=17.2, 6.9 Hz, 1H), 5.77 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J*=14.6, 6.3 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J*=14.6, 6.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J*=15.2, 5.1 Hz, 2H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.34 (dd, *J*=16.8, 9.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.28 (t, *J*=2.2 Hz, 3H), 1.26 (d, *J*=5.3 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 175.7, 165.7, 146.5, 138.5, 135.9, 134.6, 132.8, 129.9, 128.7 (×2), 127.8 (×2), 127.5, 125.5, 120.2, 119.1, 46.1, 43.4, 39.1, 36.8, 32.3, 26.3, 25.4, 19.4, 15.3, 11.7 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₂₆H₃₂NO₃⁺ [M+H]⁺: 406.24; found 406.23.

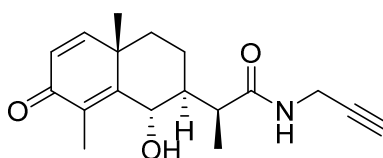
**125e**

Following the general procedure (5) for acylation of phenol, phenol **124** (15 mg, 45 μmol , 1.0 equiv) and sorbic chloride (7.3 μL , 56 μmol , 1.2 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 75/25 petroleum ether/EtOAc), compound **125e** as a white solid (13 mg, 30 μmol , 67%). $R_f=0.47$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.45 (dd, $J=15.3$, 10.2 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 6.27 (m, 2H), 6.00 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 5.78 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J=14.7$, 5.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=14.7$, 5.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=16.9$, 3.1 Hz, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.36 (dd, $J=16.9$, 9.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (q, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.1-1.99 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.91 (q, $J=8.4$ Hz, 3H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.30 (d, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 175.7, 166.0, 146.7 ($\times 2$), 140.5, 138.6, 135.9, 134.6, 132.7, 129.8, 128.8 ($\times 2$), 127.9 ($\times 2$), 127.6, 125.7, 120.4, 118.15, 46.2, 43.5, 36.9, 32.4, 26.4, 25.5, 19.5, 18.8, 15.4, 11.8 ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 432.25; found 432.16.

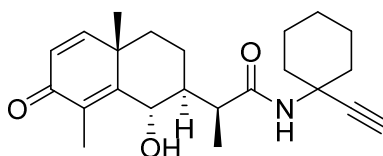
**125f**

Following the general procedure (5) for acylation of phenol, phenol **124** (15 mg, 45 μmol , 1.0 equiv) and *trans*-4-methoxycinnamoyl chloride (11 μL , 56 μmol , 1.2 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 75/25 petroleum ether/EtOAc), compound **125f** as a white solid (16 mg, 32 μmol , 74%). $R_f=0.22$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$

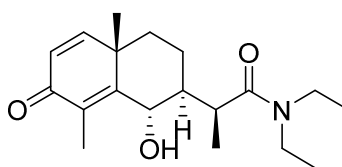
(400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.86 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 5H), 6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 5.88 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=15.2, 5.3$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J=15.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.78 (dd, $J=15.9, 4.1$ Hz, 2H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.38 (dd, $J=16.1, 9.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.53-1.38 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 175.8, 166.4, 161.8, 146.7, 146.0, 138.9, 136.2, 134.9, 133.1, 130.0 (×2), 128.8 (×2), 127.9 (×2), 127.5, 127.2, 125.9, 120.4, 114.8, 114.5 (×2), 55.5, 46.2, 43.5, 36.9, 32.4, 26.9, 25.5, 19.5, 15.4, 12.0 ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₃₂H₃₆NO₄⁺ [M+H]⁺: 498.26; found 498.23.

**126-1**

A solution of propargylamine (0.20 mL, 3.1 mmol, 2.5 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.40 mL) was added to a suspension of AlCl₃ (205 mg, 1.5 mmol, 1.3 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.60 mL) at 0 °C. (-)- α -Santonin (300 mg, 1.2 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.80 mL) was then added and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with a mixture of ice and water and stirred an additional 30 minutes. The aqueous phase was then extracted with 1,2-dichloroethane. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 1/1 to 30/70 petroleum ether/EtOAc) afforded **126-1** as a white solid (124 mg, 0.41 mmol, 34%). $R_f=0.28$ (30/70 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.67 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.88 (bs, 1H), 4.55 (dd, $J=10.9, 5.5$ Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 2.88 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01 (tt, $J=12.0, 3.9$ Hz, 1H), 1.84-1.56 (m, 4H), 1.28 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm (OH signal not visible). LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₈H₂₄NO₃⁺ [M+H]⁺: 302.18; found: 302.22.

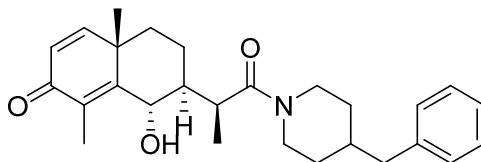
**126-2**

A solution of 1-ethynylcyclohexylamine (781 mg, 6.1 mmol, 2.5 equiv) in 1,2-dichloroethane (0.70 mL) was added to a suspension of AlCl_3 (405 mg, 3.0 mmol, 1.3 equiv) in 1,2-dichloroethane (1.3 mL) at 0 °C. (-)- α -Santonin (600 mg, 2.4 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (1.6 mL) was added and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with 2 M aqueous NaOH and stirred an additional 30 minutes. The aqueous phase was then extracted with 1,2-dichloroethane. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 50/50 petroleum ether/EtOAc) afforded **126-2** as a white solid (541 mg, 1.5 mmol, 60%). $R_f=0.31$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.65 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.54 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.59 (dq, $J=7.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (t, $J=12.2$ Hz, 1H), 1.93 (tt, $J=11.6, 3.9$ Hz, 1H), 1.71 (m, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (d, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 370.24; found: 370.17.

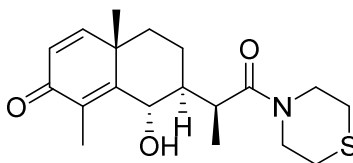
**126-3**

Following the general procedure (7) for ring-opening of (-)- α -santonin with a secondary amine, (-)- α -santonin (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) and diethylamine (4.1 mL, 40 mmol, 20 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , EtOAc), compound **126-3** as a white solid (531 mg, 1.6 mmol, 85%). $R_f=0.54$ (EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.66 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J=10.8, 6.9$ Hz, 1H), 3.49 (dq, $J=14.5, 7.4$ Hz, 2H), 3.31 (dq, $J=14.5, 7.4$ Hz, 2H), 2.98 (bs, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.78 (dd, $J=10.8, 3.2$ Hz, 2H), 1.57 (dq, $J=12.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.32-1.19 (m, 10H), 1.14

(t, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $C_{19}H_{30}NO_3^+$ $[M+H]^+$: 320.22; found: 319.87.

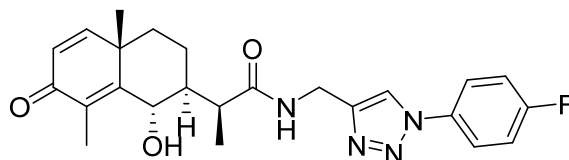
**126-4**

Following the general procedure (7) for ring-opening of (-)- α -santonin with a secondary amine, (-)- α -santonin (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) and 4-benzylpiperidine (7.0 mL, 40 mmol, 20 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **126-4** as a white solid (584 mg, 1.3 mmol, 69%). $R_f=0.28$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 7.39-7.31 (m, 3H), 7.20 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=9.9$ Hz, 0.5H), 6.27 (d, $J=9.9$ Hz, 0.5H), 4.69 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=11.2, 6.7$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J=4.9$ Hz, 0.5H), 3.25 (t, $J=4.9$ Hz, 0.5H), 3.04 (t, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.69-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 1.5H), 2.28 (s, 1.5H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.90-1.59 (m, 6H), 1.31 (s, 1.5 H), 1.28 (s, 1.5H), 1.25 (d, $J=6.9$ Hz, 1.5H), 1.22 (d, $J=6.9$ Hz, 1.5H) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $C_{27}H_{36}NO_3^+$ $[M+H]^+$: 422.27; found: 421.83.

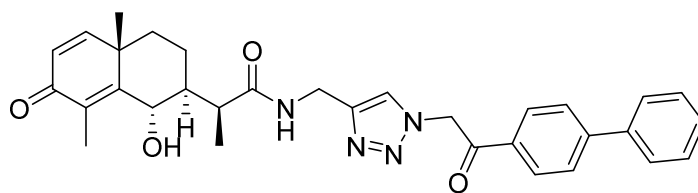
**126-5**

Following the general procedure (7) for ring-opening of (-)- α -santonin with a secondary amine, (-)- α -santonin (600 mg, 2.4 mmol, 1.0 equiv) and thiomorpholine (4.3 mL, 6.1 mmol, 20 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , EtOAc), compound **126-5** as a white solid (865 mg, 2.4 mmol, quant). $R_f=0.48$ (EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 6.66 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.85 (bs,

4H), 3.21 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J=4.5$ Hz, 1H), 2.58 (bs, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.77 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $C_{19}H_{28}NO_3S^+$ $[M+H]^+$: 350.18; found: 350.06.

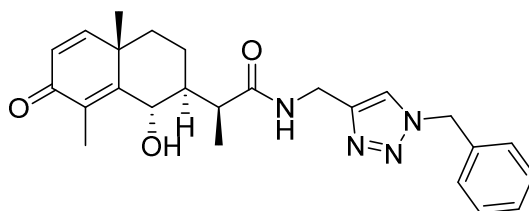
**127-1**

Following the general procedure (8) for Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, alkyne **126-1** (55 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) and 4-fluorophenyl azide (0.36 mL, 0.5 M in *tert*-butyl methyl ether, 0.18 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , EtOAc), compound **127-1** as a white solid (47 mg, 0.11 mmol, 59%). $R_f=0.28$ (EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 8.02 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=8.7, 4.6$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=8.3$ Hz, 3H), 7.16 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.4 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.2 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.61 (dq, $J=14.9, 5.7$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.78 (dq, $J=11.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (dq, $J=11.3, 5.2$ Hz, 1H), 1.77-1.58 (m, 3H), 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $C_{24}H_{28}FN_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 439.21; found: 439.25.

**127-2**

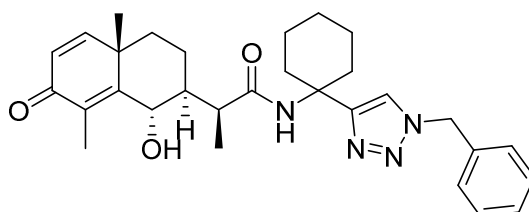
Following the general procedure (8) for Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, alkyne **126-1** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) and *para*-phenylphenylacetyl azide (78 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , EtOAc), compound **127-2** as a white solid (74 mg, 0.14 mmol, 38%). $R_f=0.21$ (EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=7.3$ Hz,

2H), 7.50-7.38 (m, 4H), 6.62 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.48 (dd, $J=10.2, 6.8$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.84 (dq, $J=11.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.29-1.21 (m, 5H), 1.16 (s, 3H) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $C_{32}H_{35}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$: 539.27; found: 538.94.



127-3

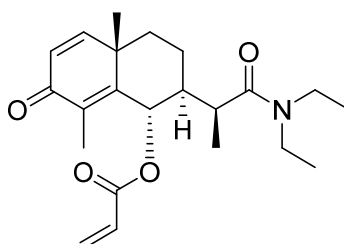
Following the general procedure (8) for Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, alkyne **126-1** (55 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) and benzyl azide (23 μ L, 0.18 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , EtOAc), compound **127-3** as a white solid (44 mg, 0.10 mmol, 56%). $R_f=0.31$ (EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CD_3OD , 25 $^\circ C$): δ 7.82 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.52 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J=15.2, 3.8$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=15.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.03-2.87 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (tt, $J=11.9, 4.3$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 1.65 (dq, $J=13.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm (OH and NH signals are not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $C_{25}H_{31}N_4O_3^+$ $[M+H]^+$: 435.24; found: 435.17.



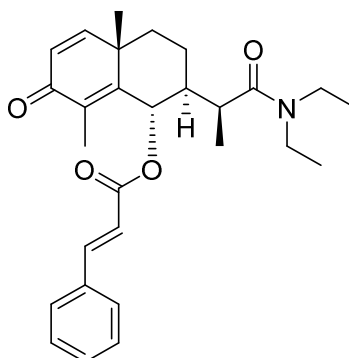
127-4

Following the general procedure (8) for Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, alkyne **126-2** (770 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv) and benzyl azide (0.26 mL, 2.1 mmol, 1.0 equiv) gave, after

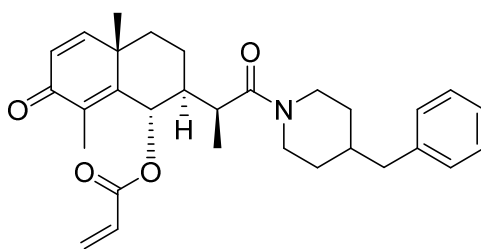
purification by flash chromatography (SiO₂, EtOAc), compound **127-4** as a white solid (345 mg, 0.69 mmol, 33%). $R_f = 0.41$ (EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.48 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.20 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.19 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.40 (t, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.94-1.78 (m, 4H), 1.68 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 5H), 1.42-1.25 (m, 2H), 1.20 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.11 (s, 3H) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₃₀H₃₉N₄O₃⁺ [M+H]⁺: 503.30; found: 502.96.

**128a**

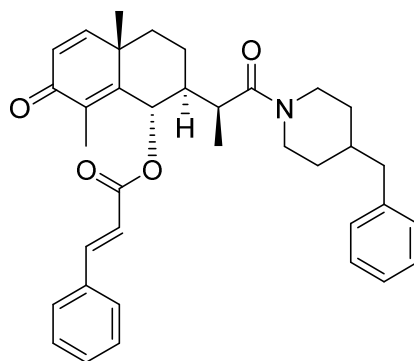
Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **126-3** (30 mg, 93 μmol , 1.0 equiv) and acryloyl chloride (11 μL , 0.14 mmol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 30/70 petroleum ether/EtOAc), compound **128a** as a white solid (15 mg, 40 μmol , 43%). $R_f = 0.40$ (30/70 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.72 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J=17.5, 10.4$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.32 (m, 4H), 2.89 (dq, $J=11.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.76 (dq, $J=12.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.14 (m, 10H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 186.7, 174.2, 165.0, 155.9, 155.4, 132.5, 128.9, 128.0, 125.9, 74.5, 45.8, 42.7, 41.9, 40.5, 38.7, 35.6, 22.7, 21.8, 14.9, 13.3, 12.6, 11.4 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₂H₃₂NO₄⁺ [M+H]⁺: 374.23; found 373.85.

**128b**

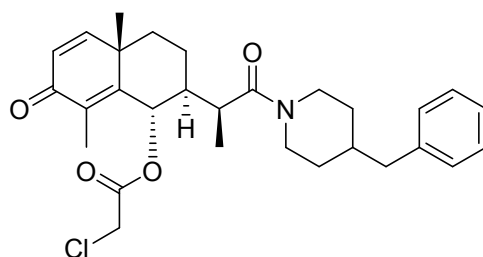
Alcohol **126-3** (75 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in THF (1.6 mL), *n*-BuLi (0.10 mL, 2.5 M in hexanes, 0.26 mmol, 1.1 equiv) was added at -78 °C, and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. Then, acyl fluoride (53 mg, 0.35 mmol, 1.5 equiv) was dissolved in THF (0.80 mL) and added to the reaction mixture at 0 °C. The reaction mixture was stirred 12 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and then extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 75/25 petroleum ether/EtOAc) afforded **128b** as a white solid (50 mg, 0.11 mmol, 48%). $R_f=0.20$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.74 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=3.7$ Hz, 2H), 7.43 (bs, 3H), 6.72 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.26 (dq, $J=13.2, 6.7$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.75 (dq, $J=13.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.32 (dt, $J=13.8, 4.1$ Hz, 2H), 1.13 (m, 10H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 186.7, 174.4, 165.9, 155.9, 155.6, 146.5, 134.1, 130.9, 129.2 ($\times 2$), 128.9, 128.3 ($\times 2$), 125.9, 117.2, 74.6, 45.8, 42.6, 41.9, 40.6, 38.7, 35.9, 22.7, 22.0, 14.9, 13.3, 12.9, 11.4 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₈H₃₆NO₄⁺ [M+H]⁺: 450.26; found 449.86.

**129a**

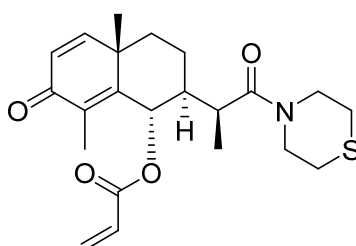
Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **126-4** (75 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) and acryloyl chloride (22 μ L, 0.27 mmol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **129a** as a white solid (65 mg, 0.14 mmol, 77%). $R_f=0.49$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.33 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 7.18 (m, 2H), 6.76 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=17.1, 11.3$ Hz, 1H), 6.33-6.14 (m, 2H), 5.99 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.69 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=13.2$ Hz, 0.6H), 4.62 (d, $J=13.2$ Hz, 0.4H), 3.94 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.13-2.88 (m, 3H), 2.69-2.52 (m, 3H), 2.39-2.15 (m, 3H), 2.02 (s, 1.3H), 1.93 (s, 1.7H), 1.94-1.66 (m, 6H), 1.45 (s, 1.2H), 1.43 (s, 1.8H), 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 1.8H), 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1.2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 186.6, 173.3, 173.1, 164.9, 155.9, 155.8, 155.4, 155.2, 139.9, 139.8, 132.6, 132.4, 129.2, 128.9, 128.4 ($\times 2$), 128.0, 127.9, 126.2, 125.9, 74.7, 74.1, 46.0, 45.7, 45.3, 43.1, 42.8, 42.6, 42.5, 42.2, 38.7, 38.6, 35.6, 35.2, 32.9, 32.7, 32.1, 31.8, 22.7, 22.6, 22.0, 21.4, 12.9, 11.6, 11.3, 11.2 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₃₀H₃₈NO₄⁺ [M+H]⁺: 476.28; found 476.22.

**129b**

Following the same procedure as for compound **128b**, alcohol **126-4** (80 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **129b** as a white solid (21 mg, 38 μmol, 20%). $R_f=0.24$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.76 (d, $J=15.7$ Hz, 0.4H), 7.70 (d, $J=15.7$ Hz, 0.6H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.44 (bs, 3H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.10 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=15.7$ Hz, 0.4H), 6.44 (d, $J=15.7$ Hz, 0.6H), 6.26 (d, $J=10.1$ Hz, 0.4H), 6.23 (d, $J=10.1$ Hz, 0.6H), 5.71 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=13.2$ Hz, 0.6H), 4.57 (d, $J=13.2$ Hz, 0.4H), 3.94 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.06-2.85 (m, 3H), 2.63-2.22 (m, 4H), 2.04 (s, 1.4H), 1.99 (s, 1.6H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 6H), 1.43 (s, 1.4H), 1.41 (s, 1.6H), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.6H), 1.08 (d, $J=6.7$ Hz, 1.4 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 186.7, 186.6, 173.3, 171.2, 165.8, 155.8, 155.7, 155.2, 146.6, 146.4, 139.9, 134.0, 130.9, 130.8, 129.1, 129.0, 128.4, 128.3, 126.1, 126.0, 125.9, 125.8, 117.2, 117.0, 74.5, 74.4, 60.4, 53.5, 45.9, 45.6, 45.5, 45.3, 43.0, 42.6, 42.5, 42.4, 42.0, 41.4, 41.1, 38.7, 38.4, 38.2, 35.6, 32.9, 32.7, 32.1, 31.6, 29.7, 22.7, 22.6, 22.0, 21.9, 21.1, 14.2, 12.9, 12.6, 12.2, 11.3 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₃₆H₄₂NO₄⁺ [M+H]⁺: 552.31; found 551.54.

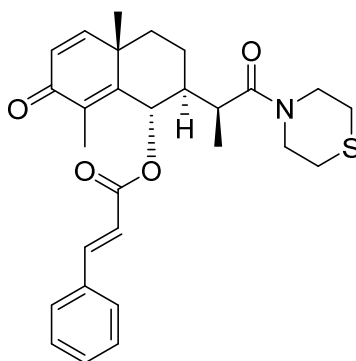
**129c**

Following the general procedure (6) for acylation with chloroacetic anhydride, alcohol **126-4** (75 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 60/40 petroleum ether/EtOAc), compound **129c** as a yellow oil (71 mg, 0.14 mmol, 79%). $R_f=0.40$ (60/40 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.34 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 7.18 (m, 2H), 6.77 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=9.8$ Hz, 0.4H), 6.29 (d, $J=9.8$ Hz, 0.6H), 5.68 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.24-2.98 (m, 3H), 2.60 (bs, 4H), 2.35-2.14 (m, 2H), 2.06 (s, 1.2H), 2.02 (s, 1.8H), 1.98-1.70 (m, 7H), 1.43 (s, 1.2H), 1.41 (s, 1.8H), 1.16 (d, $J=6.4$ Hz, 1.7H), 1.11 (d, $J=6.4$ Hz, 1.3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 186.5, 173.1, 172.9, 166.1, 156.0, 155.9, 154.5, 154.4, 139.9, 139.8, 129.2, 128.4, 126.2, 125.9, 125.8, 76.3, 75.9, 75.6, 75.2, 62.2, 61.6, 61.5, 60.5, 46.1, 45.9, 45.7, 45.5, 45.2, 44.3, 43.5, 42.7, 42.6, 42.3, 40.9, 40.3, 38.6, 38.2, 35.1, 34.8, 33.1, 32.8, 32.1, 31.9, 22.6, 21.5, 21.2, 12.5, 12.0, 11.3, 11.2 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₉H₃₇ClNO₄⁺ [M+H]⁺: 498.24; found 497.88.

**130a**

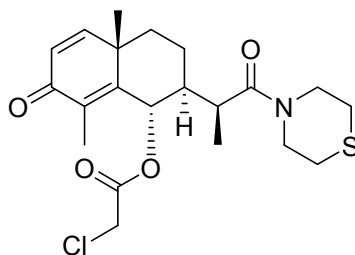
Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **126-5** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) and acryloyl chloride (17 μL , 0.21 mmol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **130a** as a white solid (50 mg, 0.12 mmol, 90%). $R_f=0.29$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CDCl₃, 25 °C): δ 6.70 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J=17.9$ ppm, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J=12$ Hz, 2H), 2.54 (bs, 2H), 2.27 (bs, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (dq, $J=13.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 186.5, 173.6, 164.9, 155.8, 154.9, 132.7, 128.9, 127.9, 125.9, 74.5, 48.2, 45.5, 44.6, 42.5, 38.5, 35.7, 28.1, 27.6, 22.7, 22.0, 12.9, 11.4 ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₂H₃₀NO₄S⁺ [M+H]⁺: 404.19; found 404.18.

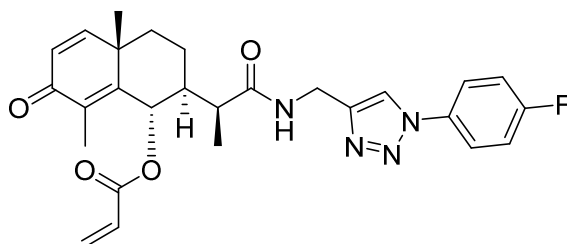
**130b**

Cinnamic acid (4.3 mg, 29 μ mol, 1.0 equiv), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (4.5 μ L, 29 μ mol, 1.0 equiv) and the alcohol **126-5** (10 mg, 29 μ mol, 1.0 equiv) were dissolved in CH₂Cl₂ (0.50 mL). Then, Et₃N (7.9 μ L, 57 μ mol, 2.0 equiv) was added, followed by DMAP (1 mg, 7 μ mol, 0.3 equiv). The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched with 10% aqueous HCl and then extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 50/50 petroleum ether/EtOAc) afforded compound **130b** as a white solid (4.0 mg, 8.4 μ mol, 29%). $R_f=0.17$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.75 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.56 (bs, 2H), 7.44 (bs, 3H), 6.73 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.89 (t, $J=13.3$ Hz, 2H), 1.74 (m,

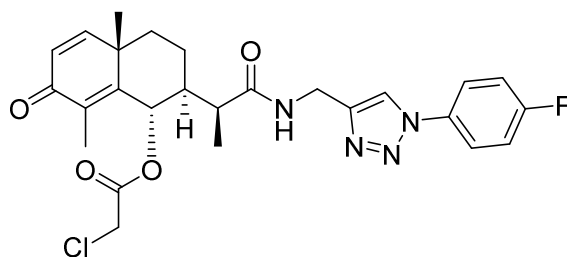
2H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.13 (d, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 186.6, 173.8, 165.9, 155.8, 155.2, 146.9, 134.0, 131.1, 129.3, 129.1, 129.1, 128.4, 126.0, 117.0, 74.5, 48.4, 45.6, 44.8, 42.6, 38.5, 36.0, 28.2, 27.6, 24.0, 22.8, 22.1, 13.1, 11.5 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.22; found 479.88.

**130c**

Following the general procedure (6) for acylation with chloroacetic anhydride, alcohol **126-5** (45 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **130c** as a yellow oil (48 mg, 0.11 mmol, 84%). $R_f=0.32$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.71 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.95 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.11 (t, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.69 Hz (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.16 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.11 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 186.3, 173.2, 166.0, 155.8, 154.2, 128.9, 125.9, 75.5, 48.4, 45.7, 44.8, 42.6, 40.9, 38.4, 34.7, 30.4, 28.3, 22.6, 21.2, 11.6, 11.2 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClNO}_4\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426.15; found 426.17.

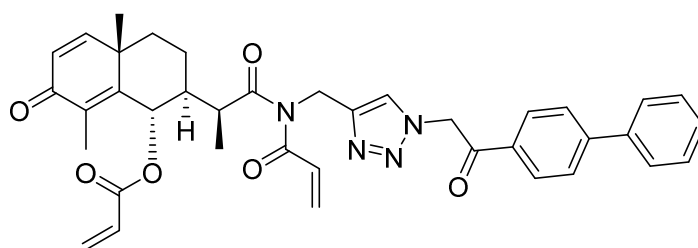
**131a**

Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **127-1** (16 mg, 37 μmol , 1.0 equiv) and acryloyl chloride (4.5 μL , 55 μmol , 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **131a** as a white solid (16 mg, 33 μmol , 90%). $R_f=0.41$ (EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.96 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=9.1$, 4.6 Hz, 3H), 7.24 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J=17.3$, 1.2 Hz, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.23 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J=17.3$, 10.6 Hz, 1H), 5.94 (dd, $J=10.6$, 1.2 Hz, 1H), 5.65 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=15.2$, 5.9 Hz, 1H), 4.51 (dd, $J=15.2$, 5.9 Hz, 1H), 2.63 (dq, $J=11.7$, 4.6 Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.71 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.14 (d, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 186.5, 174.7, 165.0, 163.8, 155.6, 154.8, 132.6, 130.92, 130.89, 128.9, 127.6, 125.8, 122.5, 122.4, 120.7, 116.9, 116.7, 73.6, 46.0, 42.4, 40.7, 38.2, 34.9, 22.5, 21.8, 11.8, 11.1 ppm. LC-MS (ESI $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.23; found 492.62.

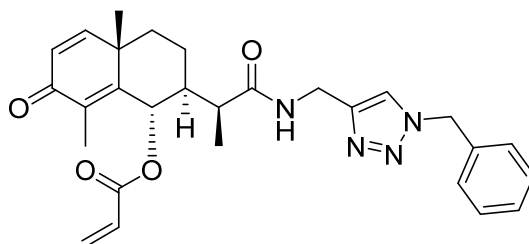
**131c**

Following the general procedure (6) for acylation with chloroacetic anhydride, alcohol **127-1** (16 mg, 37 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **131c** as a yellow oil (18 mg, 35 μmol , 96%). $R_f=0.43$ (EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=9.1$, 4.6 Hz, 2H), 7.23 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.47 (bs, 1H), 6.23 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.58 (d,

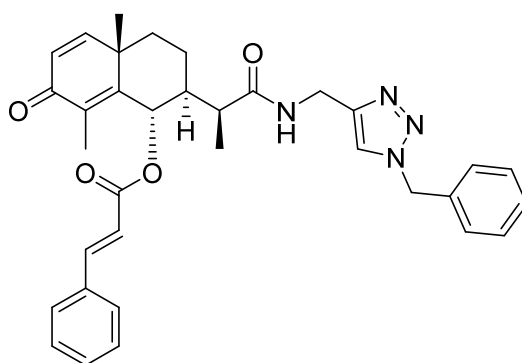
$J=11.7$ Hz, 1H), 4.69-4.54 (m, 2H), 4.13 (dd, $J=14.3$, 7.1 Hz, 2H), 2.65 (dq, $J=11.7$, 4.3 Hz, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.17 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 186.3, 174.6, 166.3, 163.8, 161.3, 155.6, 154.1, 133.1, 133.0, 128.7, 125.8, 122.5, 122.4, 116.9, 116.7, 75.7, 46.2, 42.4, 40.8, 40.7, 38.2, 34.8, 22.4, 22.3, 12.3, 11.0 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClFN}_4\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 515.19; found: 514.83.

**132a**

Et_3N (13 μL , 95 μmol , 3.0 equiv) was added to a solution of alcohol **127-2** (17 mg, 32 μmol , 1.0 equiv) in THF (1.0 mL). Acryloyl chloride (3.8 μL , 47 μmol , 1.5 equiv) was then added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. Et_3N (13 μL , 95 μmol , 3.0 equiv) and acryloyl chloride (3.8 μL , 47 μmol , 1.5 equiv) were added once again and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 50/50 petroleum ether/EtOAc) afforded ester **132a** as a yellow solid (10 mg, 15 μmol , 48%). $R_f=0.24$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, $J=9.5$ Hz, 2H), 7.60 (bs, 3H), 7.56-7.31 (m, 4H), 6.72 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.53-6.38 (m, 2H), 6.29-6.11 (m, 4H), 5.95 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=15.1$, 5.7 Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=15.1$, 4.8 Hz, 1H), 2.61 (dq, $J=5.7$, 11.9 Hz, 1H), 2.48-2.31 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.94-1.67 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.12 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 186.6, 174.8, 165.2, 162.8, 155.8, 154.9, 144.6, 143.0, 140.3, 140.1, 135.2, 132.7, 131.1, 129.3, 129.2, 129.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 126.7, 125.9, 125.6, 121.6, 113.09, 73.8, 46.1, 42.6, 42.1, 40.8, 38.4, 35.0, 29.8, 22.7, 21.8, 17.1, 11.7, 11.4 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 647.29; found 647.06.

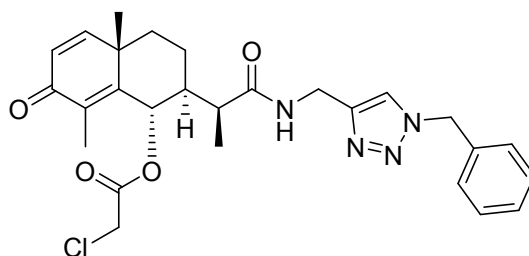
**133a**

Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **127-3** (10 mg, 24 μ mol, 1.0 equiv) and acryloyl chloride (2.9 μ L, 36 μ mol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **133a** as a white solid (11 mg, 22 μ mol, 93%). $R_f=0.30$ (EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.48 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.70 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J=17.2$, 1.1 Hz, 1H), 6.42 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J=17.2$, 10.7 Hz, 1H), 5.92 (dd, $J=10.7$, 1.1 Hz, 1H), 5.63 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.54 (dd, $J=15.4$, 5.9 Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=15.4$, 5.9 Hz, 1H), 2.62 (dq, $J=11.9$, 5 Hz, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.72 (dq, $J=6.5$, 2.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.11 (d, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 185.6, 173.8, 164.2, 154.8, 154.0, 133.4, 131.7, 128.3 ($\times 2$), 128.1, 127.9, 127.3 ($\times 2$), 126.8, 124.9, 72.7, 53.7, 45.0, 41.5, 39.7, 37.3, 34.0, 30.1, 28.8, 21.7, 20.7, 10.7, 10.2 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₈H₃₃N₄O₄⁺ [M+H]⁺: 489.25; found 488.83.

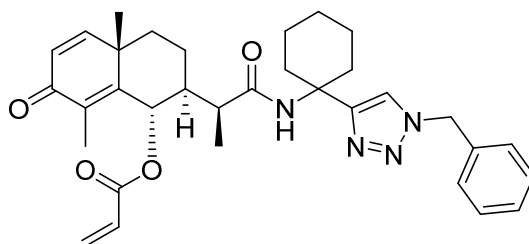
**133b**

Following the same procedure as for compound **130b**, alcohol **127-3** (75 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 50/50 petroleum ether/EtOAc), afforded compound **133b** as a yellow solid (23 mg, 41 μ mol, 24%). $R_f=0.39$

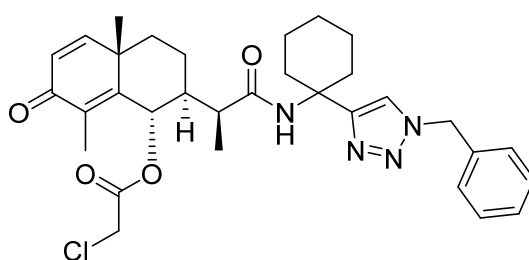
(EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.73 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 7.55 (bs, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.23 (dd, *J*=7.4, 3.7 Hz, 2H), 6.69 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 6.29 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 3H), 4.52 (dd, *J*=15.1, 5.6 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J*=15.1, 5.6 Hz, 1H), 2.63 (dq, *J*=12.4, 4.9 Hz, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.82 (m, *J*=12.9 Hz, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.11 (d, *J*=7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 186.6, 174.9, 166.0, 155.8, 155.2, 146.6, 144.8, 134.5, 134.1, 130.9, 129.3, 129.1 (×2), 128.9, 128.5 (×2), 128.2 (×2), 125.9, 121.9, 117.1, 73.7, 54.3, 46.1, 42.5, 40.9, 38.4, 35.2, 29.8, 22.8, 22.7, 21.8, 11.8, 11.3 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₃₄H₃₇N₄O₄⁺ [M+H]⁺: 565.27; found 564.76.

**133c**

Following the general procedure (6) for acylation with chloroacetic anhydride, alcohol **127-3** (40 mg, 92 μmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 30/70 petroleum ether/EtOAc), compound **133c** as a yellow oil (24 mg, 47 μmol, 51%). *R_f*=0.11 (30/70 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 3H), 7.29 (s, 2H), 6.69 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.24 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.21 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 2.61 (dq, *J*=11.8, 5.9 Hz, 1H), 2.38-2.21 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.12 (d, *J*=7.2 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 186.4, 174.6, 166.5, 155.7, 154.3, 144.7, 131.1, 129.3 (×2), 129.1, 128.3 (×2), 125.9, 122.4, 75.8, 61.9, 54.5, 46.3, 42.6, 40.8, 38.4, 34.9, 29.8, 22.6, 22.3, 12.3, 11.2 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₂₇H₃₂ClN₄O₄⁺ [M+H]⁺: 511.20; found: 510.86.

**134a**

Following the general procedure (4) for acylation, alcohol **127-4** (75 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) and acryloyl chloride (18 μ L, 0.23 mmol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 50/50 petroleum ether/EtOAc), compound **134a** as a white solid (49 mg, 88 μ mol, 61%). R_f =0.27 (30/70 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.5 (s, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.22 (s, 2H), 6.66 (d, J =9.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J =17.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J =9.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, J =17.1, 10.4 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.89 (d, J =10.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J =11.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.40 (d, J =12.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J =12.4 Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.73 (d, J =13.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J =13.3 Hz, 1H), 1.50 (bs, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.01 (d, J =6.8 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 186.6, 173.8, 165.1, 155.9, 155.2, 134.9, 132.5, 129.1 (\times 2), 128.8, 128.7, 127.9 (\times 2), 127.8, 125.8, 121.8, 73.2, 54.1, 53.5, 46.2, 42.5, 40.2, 38.2, 35.3, 35.1, 25.5, 22.6, 22.0, 21.1, 20.9, 14.3, 11.0, 10.2 ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₃₃H₄₁N₄O₄⁺ [M+H]⁺: 557.31; found 556.97.

**134c**

Following the general procedure (6) for acylation with chloroacetic anhydride, alcohol **127-4** (70 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 30/70 petroleum ether/EtOAc), compound **134c** as a yellow oil (42 mg, 73 μ mol, 51%). R_f =0.32 (30/70 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.50 (s, 1H), 7.33 (bs, 3H), 7.23 (bs, 2H), 6.66 (d, J =9.9 Hz, 1H), 6.24 (d, J =9.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.49 (d, J =12.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.11 (d, J =15.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J =15.4 Hz, 1H), 2.60-2.66

(m, 1H), 2.38 (t, $J=13.4$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.74 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.60-1.41 (m, 7H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 186.3, 173.5, 166.4, 155.8, 154.5, 134.9, 129.1 ($\times 2$), 128.7, 128.6, 127.9 ($\times 2$), 125.7, 121.9, 75.4, 54.1, 53.5, 46.4, 42.5, 40.8, 40.6, 40.4, 38.2, 35.2, 35.1, 25.5, 22.0 ($\times 2$), 21.5, 14.3, 11.2, 11.1 ppm (NH signal is not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{ClN}_4\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 579.27; found 578.95.

III. Biological assays

1. Determination of TNF α -induced NF- κ B activity in 293 cells

293 cells stably transfected with NF- κ B-luciferase plasmid (Panomics, Fremont, CA) were treated with test compounds. In brief, transfected cells were incubated for 24 hours in 96-well plates. After 24 hours incubation with TNF α (20 ng/ml) and test compounds, cells were analyzed for luciferase activity. Cells were washed with PBS, lysed using 50 μL 1X Reporter Lysis Buffer (Promega, Madison, WI) for 10 minutes, and the luciferase determination was performed according to the manufacturer's protocol. Results were expressed as a percentage, relative to control (TNF α -treated) samples, and dose-response curves were constructed for the determination of IC₅₀ values. IC₅₀ values were generated from the results of five serial dilutions of test compounds and were the mean of three different experiments. In parallel, the cell viability was determined at 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

2. Nitric oxide production in LPS-induced RAW 264.7 cells

RAW 264.7 cells (ATCC) were incubated for 24 hours in 96-well plates. The cells were treated with test compounds for 30 minutes, followed by induction with lipopolysaccharide (LPS, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) for an additional 20 hours. Resveratrol was used as positive control. An equal volume of media containing the released nitrite and Griess reagent were mixed and the absorbance was measured at 540 nm. Results were expressed as a percentage relative to control (LPS-induced) samples, and dose-response curves were constructed for the determination of IC₅₀ values. IC₅₀ values were generated from the results of five serial dilutions of test compounds and were the mean of three different experiments. In parallel, the cell viability was determined at 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

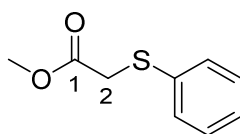
Chapitre 2

I. General procedures

1 - General procedure for sulfide oxidation. A 35% aqueous solution of H_2O_2 (2.0 equiv) was added to a solution of the corresponding sulfide (1.0 equiv) in HFIP (0.5 M) at room temperature. The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the sulfoxide which was used in the next step without further purification.

2 – General procedure for ethanol addition. The corresponding sulfoxide (1.0 equiv) was added dropwise to a suspension of sodium hydride (0.07 equiv) in a mixture of THF (2 M) and ethanol (0.2 M). The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography purification as indicated.

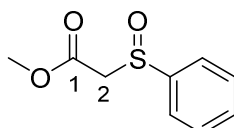
II. Experimental procedures



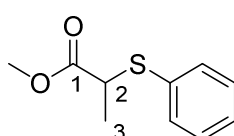
157a-I

Methyl 2-bromoacetate (0.20 mL, 2.1 mmol, 1.05 equiv) and KHCO_3 (226 mg, 2.3 mmol, 1.1 equiv) were added sequentially to a solution of thiophenol (0.20 mL, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (1.0 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with

Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the sulfide **157a-I** as a pale yellow liquid (329 mg, 1.8 mmol, 90%). $R_f=0.63$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.42-7.40 (m, 2H, Ph), 7.33-7.22 (m, 3H, Ph), 3.72 (s, 3H, O-CH₃), 3.66 (s, 2H, 2-H) ppm.

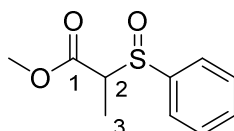
**158a**

Following the general procedure (1) for sulfide oxidation, sulfide **157a-I** (329 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv) gave the desired sulfoxide **158a** as a pale yellow oil (347 mg, 1.8 mmol, quant). $R_f=0.07$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.70-7.68 (m, 2H, Ph), 7.56-7.54 (m, 3H, Ph), 3.86 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.72 (s, 3H, O-CH₃), 3.67 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, 2-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 165.1 (C-1), 131.8 (Ph), 129.4 ($\times 2$, Ph), 124.1 ($\times 2$, Ph), 61.6 (C-2), 52.7 (O-CH₃) ppm (one quaternary carbon not visible). LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₉H₁₁O₃S⁺ [M+H]⁺: 199.04; found: 198.93.

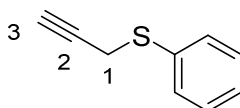
**157b-I**

Methyl 2-bromopropanoate (0.23 mL, 2.1 mmol, 1.05 equiv) and KHCO₃ (226 mg, 2.3 mmol, 1.1 equiv) were added sequentially to a solution of thiophenol (0.20 mL, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (1.0 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the sulfide **157b-I** as a pale yellow liquid (392 mg, 2.0 mmol, 97%). $R_f=0.60$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.46-7.44 (m, 2H, Ph), 7.32-7.30 (m, 3H, Ph), 3.83 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.67 (s, 3H, O-CH₃), 1.52 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, 3-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.0 (C-1), 133.0 ($\times 2$, Ph), 128.9 ($\times 2$, Ph), 128.0 (Ph), 52.2 (O-CH₃), 45.1 (C-2), 17.4 (C-3) ppm (one quaternary carbone not visible). LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₀H₁₃O₂S⁺ [M+H]⁺: 197.06; found: 196.77.

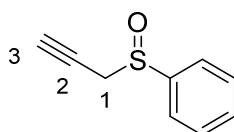
**158b**

Following the general procedure (1) for sulfide oxidation, sulfide **157b-I** (119 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv) gave the desired sulfoxide **158b** as a pale yellow oil (124 mg, 0.58 mmol, 97%). $R_f=0.15$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.64-7.58 (m, 2H, Ph), 7.54-7.52 (m, 3H, Ph), 3.84 (q, $J=7.1$ Hz, 0.5H, 2-H), 3.68 (s, 1.5H, O-CH₃), 3.67 (s, 1.5H, O-CH₃), 3.51 (q, $J=7.1$ Hz, 0.5H, 2-H), 1.48 (d, $J=7.1$ Hz, 1.5H, 3-H), 1.32 (d, $J=7.1$ Hz, 1.5H, 3-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 168.8 (C-1), 168.1 (C-1), 141.8 (Ph), 140.3 (Ph), 131.7 (Ph), 131.5 (Ph), 129.0 ($\times 2$, Ph), 128.9 ($\times 2$, Ph), 124.9 ($\times 2$, Ph), 124.4 ($\times 2$, Ph), 65.4 (C-2), 63.6 (C-2), 52.5 (O-CH₃), 52.4 (O-CH₃), 9.2 (C-3), 8.6 (C-3) ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₀H₁₃O₃S⁺ [M+H]⁺: 213.05; found: 212.94.

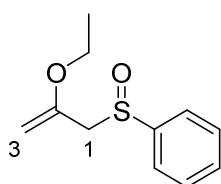
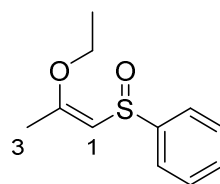
**160**

A solution of propargyl bromide in toluene (0.33 mL, 80% wt, 3.0 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to a stirred solution of thiophenol (0.28 mL, 2.7 mmol, 1.0 equiv) and K₂CO₃ (414 mg, 3.0 mmol, 1.1 equiv) in acetone (30 mL) at room temperature. The white suspension was stirred for 12 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄

and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the sulfide **160** as a colorless liquid (408 mg, 2.7 mmol, quant). $R_f=0.76$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.47-7.45 (m, 2H, Ph), 7.35-7.31 (m, 2H, Ph), 7.27-7.25 (m, 1H, Ph), 3.61 (d, $J=2.6$ Hz, 2H, 1-H), 2.24 (t, $J=2.6$ Hz, 1H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 134.9 (Ph), 130.0 (Ph), 129.0 ($\times 2$, Ph), 126.9 ($\times 2$, Ph), 79.8 (C-2), 71.5 (C-3), 22.5 (C-1) ppm.

**160-I**

Following the general procedure (1) for sulfide oxidation, sulfide **160** (134.8 mg, 0.91 mmol, 1.0 equiv) gave the desired sulfoxide **160-I** as a pale yellow oil (141.7 mg, 0.86 mmol, 95%). $R_f=0.21$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.73-7.71 (m, 2H, Ph), 7.56-7.54 (m, 3H, Ph), 3.69 (dd, $J=15.6, 2.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.62 (dd, $J=15.6, 2.8$ Hz, 1H, 1-H), 2.34 (t, $J=2.8$ Hz, 1H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 142.7 (Ph), 131.7 (Ph), 129.0 ($\times 2$, Ph), 124.4 ($\times 2$, Ph), 76.4 (C-3), 72.7 (C-2), 47.7 (C-1) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₉H₉OS⁺ [M+H]⁺: 165.03; found: 164.80.

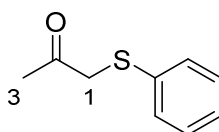
**161a****161b**

Following the general procedure (2) for ethanol addition, sulfoxide **160-I** (16.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 67/30/3 pentane/Et₂O/Et₃N), the enol ethers **161a** (14.2 mg, 68 μmol , 66%) and **161b** (6.1 mg, 29 μmol , 29%) as a colorless oil.

161a. $R_f=0.23$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 7.48-7.46 (m, 2H, Ph), 7.16-6.97 (m, 3H, Ph), 4.01 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.91 (d, $J=2.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.31 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.16 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.28-3.19 (m, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.91 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 153.2 (C-2), 145.9 (Ph), 130.4 (Ph), 128.8 ($\times 2$, Ph), 124.3 ($\times 2$, Ph), 87.8 (C-3), 64.3 (C-1), 63.2 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 14.2 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

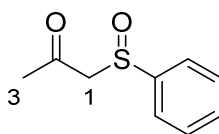
161b. $R_f=0.11$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 7.70-7.68 (m, 2H, Ph), 7.15-7.11 (m, 2H, Ph), 7.06-7.02 (m, 1H, Ph), 5.27 (s, 1H, 1-H), 2.99 (dq, $J=9.6, 7.0$ Hz, 1H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.84 (dq, $J=9.6, 7.0$ Hz, 1H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.97 (s, 3H, 3-H), 0.77 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 165.5 (C-2), 129.7 (Ph), 129.0 ($\times 2$, Ph), 124.5 ($\times 2$, Ph), 109.4 (C-1), 63.5 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 17.9 (C-3), 13.8 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm (one quaternary carbon not visible).

LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}^+$ [M+H]⁺: 211.07; found: 211.00.

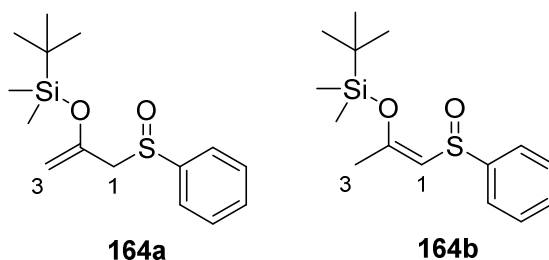


163

Chloroacetone (0.24 mL, 3.0 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to a stirred solution of thiophenol (0.28 mL, 2.7 mmol, 1.0 equiv) and K_2CO_3 (414 mg, 3.0 mmol, 1.1 equiv) in acetone (30 mL) at room temperature. The white suspension was stirred for 12 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 pentane/ Et_2O) yielded the sulfide **163** as a white solid (395.4 mg, 2.4 mmol, 87%). $R_f=0.59$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.35-7.20 (m, 5H, Ph), 3.67 (s, 2H, 1-H), 2.28 (s, 3H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 203.5 (C-2), 134.6 (Ph), 129.5 (Ph), 129.1 ($\times 2$, Ph), 126.9 ($\times 2$, Ph), 44.6 (C-1), 27.9 (C-3) ppm.

**163-I**

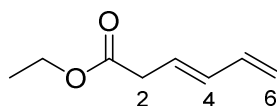
Following the general procedure (1) for sulfide oxidation, sulfide **163** (123.5 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv) gave the desired sulfoxide **163-I** as a white solid (131.3 mg, 0.72 mmol, 97%). $R_f=0.07$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.66-7.63 (m, 2H, Ph), 7.55-7.52 (m, 3H, Ph), 3.87 (d, $J=13.7$ Hz, 1H, 1-H), 3.79 (d, $J=13.7$ Hz, 1H, 1-H), 2.23 (s, 3H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 199.3 (C-2), 142.7 (Ph), 131.6 (Ph), 129.5 ($\times 2$, Ph), 123.9 ($\times 2$, Ph), 66.6 (C-2), 31.9 (C-3) ppm.



Triethylamine (76 μL , 0.54 mmol, 3.0 equiv) and TBSOTf (44 μL , 0.20 mmol, 1.05 equiv) were added sequentially to a solution of sulfide **163-I** (30.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.8 mL) at 0 °C. The mixture was then stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 87/10/3 pentane/ Et_2O / Et_3N) yielded silyl enol ether **164a** and **164b** (47.4 mg, 0.17 mmol, 94%) as a colorless oil. $R_f=0.89$ (75/25 petroleum ether/EtOAc).

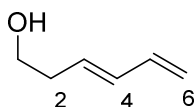
164a. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.33-7.30 (m, 2H, Ph), 7.05-7.00 (m, 2H, Ph), 6.93-6.89 (m, 1H, Ph), 4.21 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, 3-H), 4.14 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.35 (s, 2H, 1-H), 0.97 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 6H, Si-CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 155.0 (C-2), 137.3 (Ph), 129.9 (Ph), 129.0 ($\times 2$, Ph), 126.2 ($\times 2$, Ph), 92.6 (C-3), 40.0 (C-1), 25.8 ($\times 3$, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), -4.6 ($\times 2$, Si-CH_3) ppm.

164b. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.33-7.30 (m, 2H, Ph), 7.05-7.00 (m, 2H, Ph), 6.93-6.89 (m, 1H, Ph), 5.17 (s, 1H, 1-H), 1.66 (s, 3H, 3-H), 0.99 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (s, 6H, Si-CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 153.6 (C-2), 138.6 (Ph), 129.0 (Ph), 127.6 ($\times 2$, Ph), 125.3 ($\times 2$, Ph), 98.6 (C-1), 22.9 (C-3), 25.9 ($\times 3$, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 ($\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), -3.8 ($\times 2$, Si-CH_3) ppm.

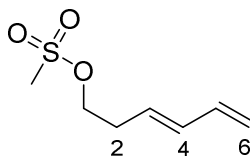


187-I

A solution of *n*-BuLi in hexanes (11 mL, 2.5 M, 28 mmol, 1.9 equiv) was added to a stirred solution of diisopropylamine (4.0 mL, 28 mmol, 1.9 equiv) in THF (20 mL) at -78 °C. After 30 minutes, hexamethylphosphoramide (5.0 mL) was added. The mixture was stirred 30 minutes and ethyl sorbate (2.2 mL, 15 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise. The resulting red mixture was stirred at -78 °C for 1 hour. The reaction was then quenched with an aqueous solution of acetic acid and the aqueous phase was extracted with pentane. The collected organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the non-conjugated ester **187-I** as a yellow oil which was used in the next step without further purification. $R_f=0.81$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.38 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 5-H), 6.18 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 1H, 4-H), 5.80 (dt, $J=15.2$, 7.2 Hz, 1H, 3-H), 5.17 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 6-H), 5.07 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 6-H), 4.15 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, O- CH_2 - CH_3), 3.12 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, 2-H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, O- CH_2 - CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 171.4 (C-1), 136.3 (C-5), 134.3 (C-4), 125.7 (C-3), 116.8 (C-6), 60.7 (O- CH_2 - CH_3), 38.0 (C-2), 14.2 (O- CH_2 - CH_3) ppm.

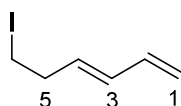
**187-II**

Ester **187-I** (4.24 g, 15 mmol, 1.0 equiv) was added to a suspension of LiAlH_4 (1.18 g, 30 mmol, 2.0 equiv) in Et_2O (30 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 7 hours. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and the white solid formed was filtered. The collected filtrate was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 60/40 pentane/ Et_2O) yielded the alcohol **187-II** as a colorless oil (0.94 g, 9.6 mmol, 64% over 2 steps). $R_f=0.15$ (70/30 pentane/ Et_2O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.33 (ddd, $J=16.9, 10.3, 10.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.17 (dd, $J=15.2, 10.3$ Hz, 1H, 4-H), 5.70 (dt, $J=15.2, 7.2$ Hz, 1H, 3-H), 5.15 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 6-H), 5.02 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 6-H), 3.69 (q, $J=6.0$ Hz, 2H, 1-H), 2.37 (dt, $J=7.2, 6.0$ Hz, 2H, 2-H), 1.39 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, OH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 136.8 (C-5), 133.7 (C-4), 130.6 (C-3), 115.9 (C-6), 61.9 (C-1), 35.9 (C-2) ppm.

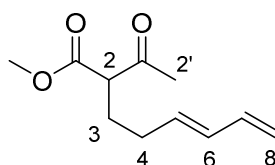
**187-III**

Triethylamine (2.6 mL, 18 mmol, 2.0 equiv) and methanesulfonyl chloride (1.4 mL, 18 mmol, 2.0 equiv) were added sequentially to a solution of alcohol **187-II** (0.90 g, 9.2 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (100 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred 2 hours at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The collected organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the mesylate **187-III** as a colorless oil which was used in the next step without further purification. $R_f=0.18$ (70/30 pentane/ Et_2O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.31 (ddd, $J=16.9, 10.3, 10.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.17 (dd, $J=15.2, 10.3$ Hz, 1H, 4-H), 5.65 (dt, $J=15.2,$

7.2 Hz, 1H, 3-H), 5.18 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 6-H), 5.07 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 6-H), 4.26 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, 1-H), 3.00 (s, 3H, S-CH₃), 2.55 (dt, $J=7.2, 6.7$ Hz, 2H, 2-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 136.3 (C-5), 134.4 (C-4), 127.7 (C-3), 116.9 (C-6), 68.9 (C-1), 37.4 (S-CH₃), 32.2 (C-2) ppm.

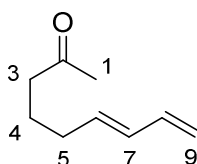
**188**

Sodium iodide (4.14 g, 28 mmol, 3.0 equiv) and copper powder (17.8 mg, 0.28 mmol, 0.03 equiv) were added to a solution of mesylate **187-III** (1.81 g, 9.2 mmol, 1.0 equiv) in acetone (25 mL) at room temperature. The mixture was heated to reflux and stirred for 5 hours. The reaction was quenched with sat. aqueous Na₂S₂O₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the iodide **188** as a pale yellow oil (1.02 g, 4.9 mmol, 53% over 2 steps). $R_f=0.88$ (80/20 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.32 (ddd, $J=16.9, 10.3, 10.0$ Hz, 1H, 2-H), 6.13 (dd, $J=15.2, 10.3$ Hz, 1H, 3-H), 5.63 (dt, $J=15.2, 7.2$ Hz, 1H, 4-H), 5.18 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 1-H), 5.07 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.17 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, 6-H), 2.66 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, 5-H) ppm.

**188-I**

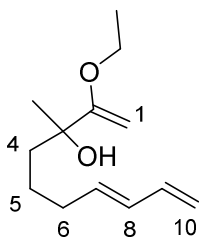
Methyl acetoacetate (0.26 mL, 2.4 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise to a suspension of sodium hydride (100 mg, 60% wt in mineral oil, 2.4 mmol, 1.0 equiv) in THF (5.0 mL) at room temperature. After stirring for 30 minutes, iodide **188** (749.0 mg, 3.6 mmol, 1.5 equiv) was added and the resulting mixture was heated to reflux and stirred for 12 hours. The

reaction was quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 70/30 pentane/ Et_2O) yielded the β -keto ester **188-I** as a pale yellow oil (329 mg, 1.7 mmol, 70%). $R_f=0.50$ (70/30 pentane/ Et_2O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.29 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 7-H), 6.06 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 1H, 6-H), 5.62 (dt, $J=15.2$, 7.2 Hz, 1H, 5-H), 5.12 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 8-H), 5.00 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 8-H), 3.74 (s, 3H, O- CH_3), 3.46 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, 2-H), 2.23 (s, 3H, 2'-H), 2.13-2.07 (m, 2H, 4-H), 2.00-1.94 (m, 2H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 202.9 (C=O), 170.1 (C-1), 136.8 (C-7), 132.8 (C-5), 132.4 (C-6), 115.8 (C-8), 58.7 (C-2), 52.4 (O- CH_3), 30.2 (C-4), 29.0 (C-2'), 27.5 (C-3) ppm.

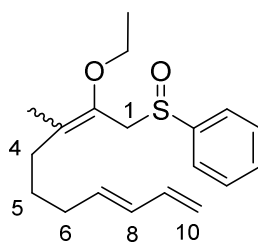


190

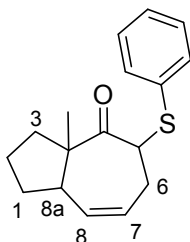
5% aqueous NaOH (7.0 mL) was added to a solution of β -keto ester **188-I** (314 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv) in THF (7.0 mL) and MeOH (7.0 mL). The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with 5% aqueous H_2SO_4 (7.0 mL) and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 70/30 pentane/ Et_2O) yielded the ketone **190** as a pale yellow oil which was used in the next step without further purification. $R_f=0.60$ (70/30 pentane/ Et_2O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.30 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 8-H), 6.05 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 1H, 7-H), 5.65 (dt, $J=15.2$, 7.2 Hz, 1H, 6-H), 5.11 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 9-H), 4.98 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 9-H), 2.43 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, 3-H), 2.13 (s, 3H, 1-H), 2.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, 5-H), 1.69 (quint, $J=7.2$ Hz, 2H, 4-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 208.8 (C-2), 137.0 (C-8), 134.1 (C-6), 131.8 (C-7), 115.2 (C-9), 42.9 (C-3), 31.8 (C-5), 30.0 (C-1), 23.1 (C-4) ppm.

**192**

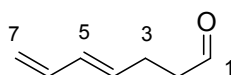
A solution of *t*-BuLi in pentane (3.0 mL, 1.7 M, 5.0 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise to a solution of ethyl vinyl ether (0.72 mL, 7.5 mmol, 6.0 equiv) in THF (10 mL) at -78 °C. The resulting bright yellow solution was stirred for 30 minutes and then, warmed up to 0 °C for 10 minutes. The pale yellow solution was cooled down to -78 °C and stirred for 15 minutes. Ketone **190** (185 mg, 1.3 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 45 minutes. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/7/3 hexane/EtOAc/Et₃N) yielded the enol ether **192** as a yellow oil (191 mg, 0.91 mmol, 73% over 2 steps). *R*_f=0.54 (70/30 pentane/Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 6.30 (ddd, *J*=16.9, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 9-H), 6.04 (dd, *J*=15.2, 10.3 Hz, 1H, 8-H), 5.59 (dt, *J*=15.2, 7.2 Hz, 1H, 7-H), 5.05 (d, *J*=16.9 Hz, 1H, 10-H), 4.92 (d, *J*=10.0 Hz, 1H, 10-H), 4.36 (d, *J*=2.6 Hz, 1H, 1-H), 3.88 (d, *J*=2.6 Hz, 1H, 1-H), 3.39 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 1.99 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, 6-H), 1.79-1.71 (m, 2H, 4-H), 1.60-1.42 (m, 2H, 5-H), 1.36 (s, 3H, 3-CH₃), 0.99 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, O-CH₂-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 167.2 (C-2), 137.8 (C-9), 135.4 (C-7), 131.6 (C-8), 114.7 (C-10), 79.4 (C-1), 73.8 (C-2), 63.0 (O-CH₂-CH₃), 40.5 (C-4), 33.1 (C-6), 27.4 (3-CH₃), 23.9 (C-5), 14.4 (O-CH₂-CH₃) ppm.

**193**

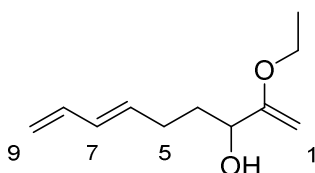
A solution of *n*-BuLi in hexanes (60 μ L, 2.5 M, 0.15 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of the enol ether **192** (28.7 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.0 mL) at -78 $^{\circ}$ C. After stirring 5 minutes, phenylselenenyl chloride (20.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise. The resulting yellow mixture was stirred for 4 hours at room temperature. The reaction was quenched with water. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 85/12/3 hexane/EtOAc/ Et_3N) yielded the sulfoxide **193** as a yellow oil (13.2 mg, 42 μ mol, 30%) and the starting material **192** (17.3 mg, 82 μ mol, 60%). $R_f=0.36$ and 0.20 (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 $^{\circ}$ C): δ 7.62-7.58 (m, 2H, Ph), 7.07-7.00 (m, 3H, Ph), 6.33 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 9-H), 6.07 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 0.5H, 8-H), 6.00 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 0.5H, 8-H), 5.61 (dt, $J=15.2$, 7.2 Hz, 0.5H, 7-H), 5.50 (dt, $J=15.2$, 7.2 Hz, 0.5H, 7-H), 5.08 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.95 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 10-H), 3.75 (d, $J=13.2$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.70 (d, $J=13.2$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.54-3.32 (m, 2H, O- CH_2 - CH_3), 3.39 (d, $J=13.2$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.38 (d, $J=13.2$ Hz, 0.5H, 1-H), 2.08-2.04 (m, 1H, 4-H), 1.98 (dt, $J=7.2$ Hz, 1H, 6-H), 1.82 (dt, $J=7.2$ Hz, 1H, 6-H), 1.63 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, 4-H), 1.61 (s, 1.5H, 3- CH_3), 1.36-1.25 (m, 2H, 5-H), 1.15 (s, 1.5H, 3- CH_3), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 1.5H, O- CH_2 - CH_3), 1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 1.5H, O- CH_2 - CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , 25 $^{\circ}$ C): δ 145.8 (Ph), 145.6 (Ph), 140.6 (C-2), 140.2 (C-2), 137.7 (C-9), 135.1 (C-7), 134.9 (C-7), 131.9 (C-8), 131.8 (C-8), 130.6 (Ph), 130.5 (Ph), 128.9 ($\times 2$, Ph), 128.8 ($\times 2$, Ph), 126.4 (C-3), 126.0 (C-3), 124.5 ($\times 2$, Ph), 124.4 ($\times 2$, Ph), 115.0 (C-10), 114.9 (C-10), 65.1 (O- CH_2 - CH_3), 65.0 (O- CH_2 - CH_3), 59.1 (C-1), 58.5 (C-1), 32.7 (C-6), 32.5 (C-6), 32.4 (C-4), 31.1 (C-4), 27.7 (C-5), 27.6 (C-5), 16.4 (3- CH_3), 15.4 (O- CH_2 - CH_3), 15.3 (3- CH_3) ppm.

**194**

2,6-Di-*tert*-butylpyridine (19 μ L, 84 μ mol, 2.0 equiv) and Tf_2O (14 μ L, 84 μ mol, 2.0 equiv) were added sequentially to a solution of sulfoxide **193** (13.2 mg, 42 μ mol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) at -78°C . The mixture was then stirred for 4 hours at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/7/3 pentane/ Et_2O / Et_3N) yielded the hydroazulenone **194** (4 pairs of enantiomers, 2/1/1/1) as a yellow oil (5.0 mg, 18 μ mol, 44%). $R_f=0.78$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ 7.55-7.42 (m, 2H, Ph), 7.06-6.91 (m, 3H, Ph), 5.59-5.05 (m, 2H, 8-H, 7-H), 4.61 (dd, $J=10.8, 3.6$ Hz, 0.2H, 5-H), 4.58 (dd, $J=11.6, 5.6$ Hz, 0.2H, 5-H), 4.17 (dd, $J=11.6, 5.6$ Hz, 0.2H, 5-H), 4.11 (dd, $J=10.0, 2.9$ Hz, 0.4H, 5-H), 2.56-2.12 (m, 3H, 8a-H, 6-H), 1.78-1.22 (m, 6H, 3-H, 2-H, 1-H), 1.27 (s, 0.6H, 3a- CH_3), 1.01 (s, 0.6H, 3a- CH_3), 0.77 (s, 0.6H, 3a- CH_3), 0.68 (s, 1.2H, 3a- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ 210.3 (C=O), 208.3 (C=O), 136.1 (CH), 135.7 (CH), 135.1 (CH), 134.9 (CH), 134.4 (CH), 132.2 (CH), 131.9 (CH), 131.8 (CH), 131.7 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.4 ($\times 2$, CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 62.7 (C-3a), 59.4 (C-3a), 59.3 (C-3a), 58.8 (C-3a), 57.0 (CH), 55.9 (CH), 55.2 (CH), 54.3 (CH), 48.7 (CH), 45.2 (CH), 44.6 (CH), 43.2 (CH), 37.5 (CH_2), 36.6 (CH_2), 36.1 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.9 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.8 (CH_2), 26.1 (CH_3), 24.3 (CH_3), 24.2 (CH_2), 22.1 (CH_2), 20.3 (CH_2), 19.5 (CH_2), 19.1 (CH_3), 18.3 (CH_3) ppm (one quaternary carbon not visible).

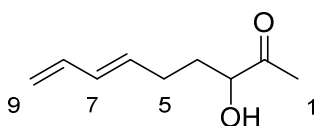
**197**

Mercury acetate (0.24 g, 0.75 mmol, 0.03 equiv) and sodium acetate (80.4 mg, 0.98 mmol, 0.04 equiv) were added to a solution of divinyl carbinol (2.3 mL, 24 mmol, 1.0 equiv) in isobutyl vinyl ether (13 mL, 0.10 mol, 4.2 equiv) at room temperature. The mixture was then stirred at reflux for 12 hours. The resulting yellow solution was then cooled down and anhydrous K_2CO_3 (0.30 g) was added. After filtration, evaporation of isobutyl vinyl ether under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 pentane/ Et_2O) afforded the aldehyde **197** as a colorless oil (1.93 g, 18 mmol, 74%). $R_f=0.71$ (75/25 petroleum ether/ $EtOAc$). ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 9.76 (t, $J=1.5$ Hz, 1H, 1-H), 6.27 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 6-H), 6.07 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 1H, 5-H), 5.68 (dt, $J=15.2$, 7.0 Hz, 1H, 4-H), 5.11 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 7-H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 7-H), 2.54 (bt, $J=7.0$ Hz, 2H, 2-H), 2.41 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, 3-H) ppm. $^{13}C-NMR$ (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 201.7 (C-1), 136.6 (C-6), 132.2 (C-4), 132.0 (C-5), 115.9 (C-7), 43.0 (C-2), 24.9 (C-3) ppm.

**197-I**

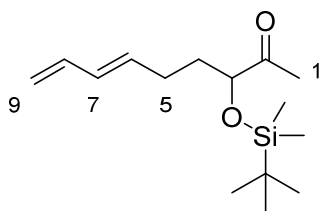
A solution of *t*-BuLi in pentane (22 mL, 1.7 M, 36 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise to a solution of ethyl vinyl ether (5.2 mL, 54 mmol, 6.0 equiv) in THF (50 mL) at -78 °C. The resulting bright yellow solution was stirred for 30 minutes and then, warmed up to 0 °C for 10 minutes. The pale yellow solution was cooled down to -78 °C and stirred for 15 minutes. Aldehyde **197** (1.0 g, 9.1 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 45 minutes. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 92/5/3 hexane/ $EtOAc$ / Et_3N) yielded the enol ether **197-I** as a pale yellow oil (822.9 mg, 3.9 mmol, 43%). $R_f=0.57$ (75/25 petroleum ether/ $EtOAc$). ^1H-NMR

(400 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 6.29 (ddd, $J=16.9, 10.3, 10.0$ Hz, 1H, 8-H), 6.07 (dd, $J=15.2, 10.3$ Hz, 1H, 7-H), 5.59 (dt, $J=15.2, 7.0$ Hz, 1H, 6-H), 5.05 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 9-H), 4.92 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 9-H), 4.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.98-3.95 (m, 1H, 3-H), 3.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.39 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 2.25-2.09 (m, 2H, 5-H), 1.83-1.67 (m, 2H, 4-H), 1.00 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 164.6 (C-2), 137.7 (C-8), 134.9 (C-6), 131.9 (C-7), 114.8 (C-9), 80.6 (C-1), 72.3 (C-3), 62.8 (O-CH₂-CH₃), 35.3 (C-4), 28.9 (C-5), 14.3 (O-CH₂-CH₃) ppm.

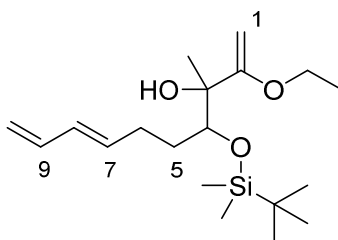


197-II

A few droplets of 1 M aqueous HCl were added to a solution of enol ether **197-I** (48.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.60 mL) at room temperature. The suspension was stirred for 2 hours. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the ketone **197-II** as a pale yellow oil (37.8 mg, 0.25 mmol, 93%). $R_f=0.43$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.29 (ddd, $J=16.9, 10.3, 10.0$ Hz, 1H, 8-H), 6.09 (dd, $J=15.2, 10.3$ Hz, 1H, 7-H), 5.68 (dt, $J=15.2, 7.0$ Hz, 1H, 6-H), 5.11 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 9-H), 4.98 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 9-H), 4.17 (dd, $J=8.1, 3.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.48 (bs, 1H, OH), 2.31-2.13 (m, 2H, 5-H), 2.19 (s, 3H, 1-H), 1.97-1.88 (m, 1H, 4-H), 1.66-1.57 (m, 1H, 4-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 209.7 (C-2), 136.8 (C-8), 133.2 (C-6), 132.2 (C-7), 115.6 (C-9), 76.1 (C-3), 33.0 (C-4), 27.8 (C-5), 25.1 (C-1) ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₉H₁₅O₂⁺ [M+H]⁺: 155.10; found: 154.86.

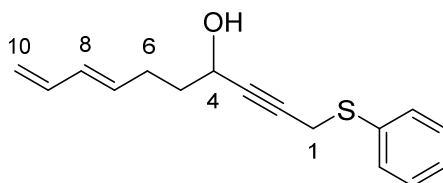
**198**

Imidazole (145.7 mg, 2.1 mmol, 2.0 equiv) and TBSCl (322.6 mg, 2.1 mmol, 2.0 equiv) were added sequentially to a solution of alcohol **197-II** (161.9 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 72 hours at room temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the protected alcohol **198** as a colorless oil (240.0 mg, 0.89 mmol, 85%). *R_f*=0.90 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.28 (ddd, *J*=16.9, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 8-H), 6.05 (dd, *J*=15.2, 10.3 Hz, 1H, 7-H), 5.65 (dt, *J*=15.2, 7.0 Hz, 1H, 6-H), 5.09 (d, *J*=16.9 Hz, 1H, 9-H), 4.97 (d, *J*=10.0 Hz, 1H, 9-H), 4.00 (dd, *J*=7.1, 5.1 Hz, 1H, 3-H), 2.17-2.11 (m, 2H, 5-H), 2.15 (s, 3H, 1-H), 1.79-1.61 (m, 2H, 4-H), 0.93 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, Si-CH₃), 0.05 (s, 3H, Si-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 212.3 (C-2), 136.9 (C-8), 133.7 (C-6), 131.7 (C-7), 115.3 (C-9), 78.3 (C-3), 34.2 (C-4), 27.7 (C-5), 25.7 (×3, Si-C(CH₃)₃), 25.3 (C-1), 18.1 (Si-C(CH₃)₃), -5.0 (×2, Si-CH₃) ppm.

**199**

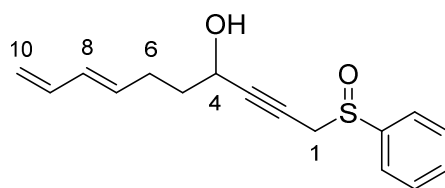
A solution of *t*-BuLi in pentane (0.35 mL, 1.7 M, 0.60 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise to a solution of ethyl vinyl ether (86 μL, 0.90 mmol, 6.0 equiv) in THF (2.0 mL) at -78 °C. The resulting bright yellow solution was stirred for 30 minutes and then, warmed up to 0 °C

for 10 minutes. The pale yellow solution was cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 15 minutes. Ketone **198** (40.2 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 45 minutes. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 82/15/3 pentane/ Et_2O / Et_3N) yielded the enol ether **199** as a colorless oil (48.4 mg, 0.14 mmol, 95%). $R_f=0.83$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 6.32 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 9-H), 6.15 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 1H, 8-H), 5.67 (dt, $J=15.2$, 7.0 Hz, 1H, 7-H), 5.07 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.93 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.92 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.47-3.33 (m, 2H, O- CH_2 - CH_3), 2.46-2.37 (m, 1H, 6-H), 2.23-2.15 (m, 1H, 6-H), 1.96-1.88 (m, 1H, 5-H), 1.75-1.66 (m, 1H, 5-H), 1.51 (s, 3H, 3- CH_3), 1.02 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, O- CH_2 - CH_3), 0.92 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 3H, Si- CH_3), 0.02 (s, 3H, Si- CH_3) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 165.0 (C-2), 137.8 (C-9), 135.7 (C-7), 131.5 (C-8), 114.8 (C-10), 81.0 (C-1), 76.2 (C-3), 76.2 (C-4), 62.7 (O- CH_2 - CH_3), 33.1 (C-5), 29.4 (C-6), 26.2 ($\times 3$, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 (3- CH_3), 18.4 (Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.4 (O- CH_2 - CH_3), -3.7 (Si- CH_3), -4.4 (Si- CH_3) ppm.

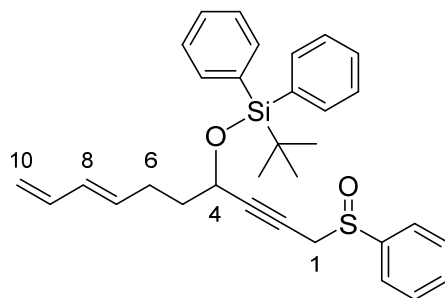
**202**

A solution of *n*-BuLi in hexanes (8.2 mL, 2.5 M, 20 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to a stirred solution of sulfide **160** (3.02 g, 20 mmol, 1.1 equiv) in Et_2O (200 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 30 minutes, aldehyde **197** (1.93 g, 18 mmol, 1.0 equiv) was added slowly. The resulting mixture was stirred for 2 hours at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 to 85/15 petroleum ether/ EtOAc) yielded the alcohol **202** as a yellow oil (3.31 g, 13 mmol, 73%). $R_f=0.59$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 7.44 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph), 7.32 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, Ph),

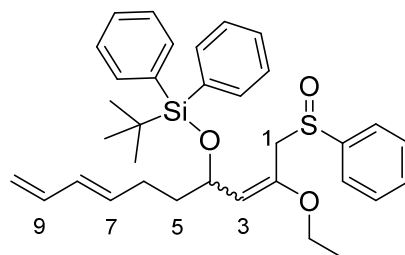
7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ph), 6.29 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 9-H), 6.04 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 1H, 8-H), 5.65 (dt, $J=15.2$, 7.0 Hz, 1H, 7-H), 5.10 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.98 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.35 (t, $J=6.7$ Hz, 1H, C-4), 3.65 (bs, 2H, 1-H), 2.20-2.14 (m, 2H, 6-H), 1.78-1.65 (m, 2H, 5-H) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 137.0 (C-9), 134.9 (Ph), 133.6 (C-7), 131.7 (C-8), 130.3 (Ph), 128.9 ($\times 2$, Ph), 126.9 ($\times 2$, Ph), 115.3 (C-10), 84.2 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 81.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 61.9 (C-4), 36.9 (C-5), 28.0 (C-6), 22.9 (C-1) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{OS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.11; found 259.04.

**202-I**

Following the general procedure (1) for sulfide oxidation, sulfide **202** (22.4 mg, 87 μmol , 1.0 equiv) gave the desired sulfoxide **202-I** as a yellow oil (25.2 mg, 87 μmol , quant). $R_f=0.09$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.71-7.68 (m, 2H, Ph), 7.55-7.53 (m, 3H, Ph), 6.28 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 9-H), 6.04 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 1H, 8-H), 5.64 (dt, $J=15.2$, 7.0 Hz, 1H, 7-H), 5.10 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.98 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.35-4.31 (m, 1H, 4-H), 3.71 (dd, $J=15.6$, 2.0 Hz, 1H, 1-H), 3.66 (dd, $J=15.6$, 2.0 Hz, 1H, 1-H), 2.78 (bs, 1H, OH), 2.18-2.10 (m, 2H, 6-H), 1.80-1.64 (m, 2H, 5-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 142.4 (Ph), 136.9 (C-9), 133.5 (C-7), 131.8 ($\times 2$, C-8, Ph), 129.1 ($\times 2$, Ph), 124.8 ($\times 2$, Ph), 115.3 (C-10), 89.5 (C-3), 73.5 (C-2), 61.6 (C-4), 47.9 (C-1), 36.7 (C-5), 28.0 (C-6) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275.10; found 274.84.

**203a**

Imidazole (11.8 mg, 0.17 mmol, 2.0 equiv) and TBDPSCl (25 μ L, 95 μ mol, 1.1 equiv) were added sequentially to a solution of alcohol **202-I** (25.2 mg, 87 μ mol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/ Et_2O) yielded the protected alcohol **203a** as a yellow oil (39.5 mg, 77 μ mol, 89%). $R_f=0.46$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.70-7.64 (m, 5H, Ph), 7.59-7.55 (m, 1H, Ph), 7.51-7.33 (m, 9H, Ph), 6.25 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 9-H), 5.97 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 1H, 8-H), 5.54 (dt, $J=15.2$, 7.0 Hz, 1H, 7-H), 5.08 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.97 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.37-4.30 (m, 1H, 4-H), 3.60 (dd, $J=15.8$, 1.9 Hz, 0.5H, 1-H), 3.56 (dd, $J=15.8$, 1.9 Hz, 0.5H, 1-H), 3.43 (dd, $J=8.8$, 1.9 Hz, 0.5H, 1-H), 3.40 (dd, $J=8.8$, 1.9 Hz, 0.5H, 1-H), 2.24-2.03 (m, 2H, 6-H), 1.72-1.65 (m, 2H, 5-H), 1.06 (s, 4.5H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (s, 4.5H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 143.1 (Ph), 137.0 (C-9), 135.9 ($\times 2$, Ph), 135.8 ($\times 2$, Ph), 133.8 (C-7), 133.4 (Ph), 133.2 (Ph), 131.5 (Ph), 131.4 C-8), 129.8 (Ph), 129.6 (Ph), 128.9 ($\times 2$, Ph), 127.8 ($\times 2$, Ph), 127.6 ($\times 2$, Ph), 124.7 ($\times 2$, Ph), 115.1 (C-10), 89.1 (C-3), 74.0 (C-2), 63.2 (C-4), 48.1 (C-1), 37.4 (C-5), 27.6 (C-6), 26.8 ($\times 3$, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ($\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{SSi}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 513.22; found 513.03.

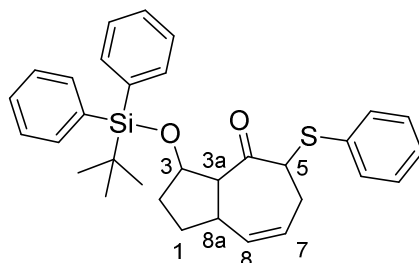
**204a**

Following the general procedure (2) for ethanol addition, sulfoxide **203a** (20.0 mg, 39 μ mol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 87/10/3 pentane/Et₂O/Et₃N), the enol ether **204a** (2 pairs of enantiomers, 1/1) as a pale yellow oil (19 mg, 34 μ mol, 87%).

First diastereoisomers. $R_f=0.53$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 7.81-7.72 (m, 4H, Ph), 7.36-7.19 (m, 8H, Ph), 7.00-6.95 (m, 3H, Ph), 6.44 (ddd, $J=16.9, 10.3, 10.0$ Hz, 1H, 9-H), 6.31 (dd, $J=15.2, 10.3$ Hz, 1H, 8-H), 5.93 (dt, $J=15.2, 7.0$ Hz, 1H, 7-H), 5.13 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.98 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.93 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.70-4.64 (m, 1H, 4-H), 3.32-3.17 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 2.71 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, 1-H), 2.59 (dt, $J=8.2, 7.0$ Hz, 2H, 6-H), 2.46 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, 1-H), 2.20-2.09 (m, 2H, 5-H), 1.17 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.95 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 147.6 (C quat), 146.4 (C quat), 138.1 (C-9), 136.4 ($\times 2$, Ph), 136.2 ($\times 2$, Ph), 135.9 (C-7), 135.0 (Ph), 134.4 (Ph), 131.8 (C-8), 130.3 (Ph), 129.8 (Ph), 129.6 (Ph), 128.9 ($\times 2$, Ph), 127.9 ($\times 2$, Ph), 127.6 ($\times 2$, Ph), 123.9 ($\times 2$, Ph), 114.5 (C-10), 109.1 (C-3), 70.7 (C-4), 62.6 (O-CH₂-CH₃), 60.7 (C-1), 39.4 (C-5), 29.1 (C-6), 27.2 ($\times 3$, Si-C(CH₃)₃), 19.5 (Si-C(CH₃)₃), 14.3 (O-CH₂-CH₃) ppm.

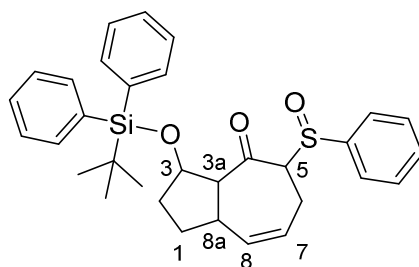
Second diastereoisomers. $R_f=0.46$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 7.81-7.80 (m, 4H, Ph), 7.35-7.15 (m, 8H, Ph), 7.00-6.95 (m, 3H, Ph), 6.36 (ddd, $J=16.9, 10.3, 10.0$ Hz, 1H, 9-H), 6.16 (dd, $J=15.2, 10.3$ Hz, 1H, 8-H), 5.69 (dt, $J=15.2, 7.0$ Hz, 1H, 7-H), 5.09 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.96 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.65 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.41-4.36 (m, 1H, 4-H), 3.02-2.94 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 2.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, 1-H), 2.89 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, 1-H), 2.39-2.24 (m, 2H, 6-H), 1.84-1.75 (m, 1H, 5-H), 1.69-1.61 (m, 1H, 5-H), 1.18 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.72 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 147.0 (C quat), 144.7 (C quat), 137.6 (C-9), 136.2 ($\times 2$, Ph), 136.1 ($\times 2$, Ph), 135.2 (C-7), 134.7 (Ph), 134.3 (Ph), 131.6 (C-8), 130.3 (Ph),

129.8 (Ph), 129.5 (Ph), 128.5 ($\times 2$, Ph), 127.8 ($\times 2$, Ph), 127.6 ($\times 2$, Ph), 124.2 ($\times 2$, Ph), 114.6 (C-10), 107.8 (C-3), 70.5 (C-4), 62.0 (O-CH₂-CH₃), 58.4 (C-1), 39.2 (C-5), 28.8 (C-6), 27.0 ($\times 3$, Si-C(CH₃)₃), 19.4 (Si-C(CH₃)₃), 13.9 (O-CH₂-CH₃) ppm.

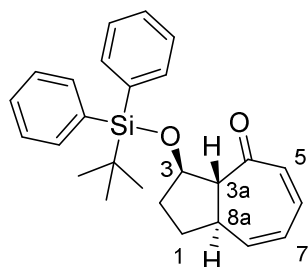


205

2,6-Di-*tert*-butylpyridine (36 μ L, 0.16 mmol, 3.0 equiv) and Tf₂O (11 μ L, 64 μ mol, 1.2 equiv) were added sequentially to a solution of sulfoxide **204a** (30.0 mg, 54 μ mol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (3.6 mL) at -78 °C. The resulting yellow mixture was then stirred for 4 hours at this temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The collected organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃, dried over Mg₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 96/2/2 pentane/Et₂O/Et₃N) yielded the hydroazulenone **205** as a pale yellow oil (13.8 mg, 27 μ mol, 49%). R_f =0.82 (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.81-7.61 (m, 4H, Ph), 7.43-7.17 (m, 11H, Ph), 6.03 (ddd, J =10.5, 3.8, 1.9 Hz, 0.5H, 8-H), 5.90-5.84 (m, 0.5H, 7-H), 5.75-5.64 (m, 1H, 8-H, 7-H), 4.86 (ddd, J =7.5, 6.1, 4.1 Hz, 0.5H, 3-H), 4.79-4.75 (m, 0.5H, 3-H), 3.99 (dd, J =7.1, 2.9 Hz, 0.5H, 5-H), 3.89 (dd, J =10.2, 2.1 Hz, 0.5H, 3a-H), 3.68-3.61 (m, 0.5H, 5-H), 3.63 (t, J =6.0 Hz, 0.5H, 3a-H), 3.35-3.30 (m, 0.5H, 8a-H), 2.74 (dt, J =15.5, 7.1 Hz, 0.5H, 6-H), 2.50-2.46 (m, 1.5H, 6-H), 2.22-2.14 (m, 0.5H, 8a-H), 1.88-1.47 (m, 4H, 1-H, 2-H), 1.00 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 137.5 (C-8), 136.5 (C-8), 136.0 ($\times 2$, Ph), 135.9 ($\times 2$, Ph), 130.9 (Ph), 129.5 (Ph), 129.4 (Ph), 129.1 (Ph), 128.9 (Ph), 127.7 ($\times 2$, Ph), 127.4 ($\times 2$, Ph), 126.2 (C-7), 125.3 (C-7), 76.0 (C-3), 73.4 (C-3), 57.8 (C-5), 57.5 (C-5), 57.0 (C-3a), 42.8 (C-8a), 42.0 (C-8a), 34.3 (C-2), 30.9 (C-1), 29.8 (C-6), 28.1 (C-6), 27.0 ($\times 3$, Si-C(CH₃)₃), 19.2 (Si-C(CH₃)₃) ppm (4 quaternary carbons not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₃₂H₃₇O₂SSi⁺ [M+H]⁺: 513.22; found 513.06.

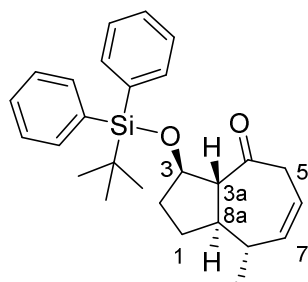
**205-I**

A 35% aqueous solution of H_2O_2 (27 μL , 0.32 mmol, 2.0 equiv) was added to a solution of sulfide **205** (81.8 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of HFIP (1.0 mL) and CH_2Cl_2 (0.50 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous Na_2SO_3 and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Mg_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the sulfoxide **205-I** as a yellow oil (69.5 mg, 0.13 mmol, 82%) which was used in the next step without further purification. $R_f=0.81, 0.59, 0.44, 0.33$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{SSi}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 529.22; found 528.96.

**206**

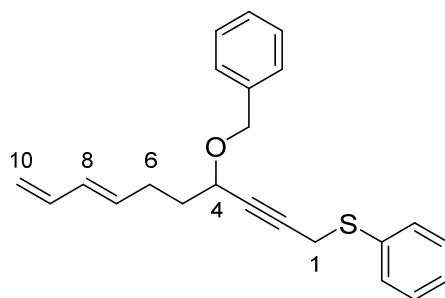
Sulfoxide **205-I** (10.0 mg, 20 μmol , 1.0 equiv) was added to a solution of pyridine (16 μL , 0.20 mmol, 10 equiv) in toluene (0.20 mL) at room temperature. Then the mixture was submitted to microwaves at 100 °C for 10 minutes. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 petroleum ether/EtOAc) yielded the compound **206** as a yellow oil (3.2 mg, 7.9 μmol , 40%). $R_f=0.81$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.56-7.52 (m, 4H, Ph), 7.35-7.24 (m, 6H, Ph), 6.11 (dd, $J=12.3, 7.5$ Hz, 1H, 6-H), 5.95 (dd, $J=11.9, 5.2$ Hz, 1H, 8-H), 5.68 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, 5-H), 5.66 (dd, $J=11.9, 7.5$ Hz, 1H, 7-H), 4.81-4.78 (m, 1H, 3-H), 3.16-3.10

(m, 1H, 8a-H), 2.92 (dd, $J = 7.2, 4.2$ Hz, 1H, 3a-H), 2.01-1.92 (m, 1H, 1-H), 1.80-1.71 (m, 1H, 2-H), 1.58-1.50 (m, 1H, 2-H), 1.38-1.29 (m, 1H, 1-H), 0.98 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 200.5 (C-4), 141.2 (C-8), 135.8 ($\times 4$, Ph), 134.2 (Ph), 133.8 (Ph), 133.7 (C-6), 130.5 (C-5), 129.6 (Ph), 129.5 (Ph), 127.5 ($\times 4$, Ph), 122.7 (C-7), 76.2 (C-3), 63.0 (C-3a), 40.8 (C-8a), 32.0 (C-2), 29.6 (C-1), 26.9 ($\times 3$, Si-C(CH₃)₃), 19.0 (Si-C(CH₃)₃) ppm.

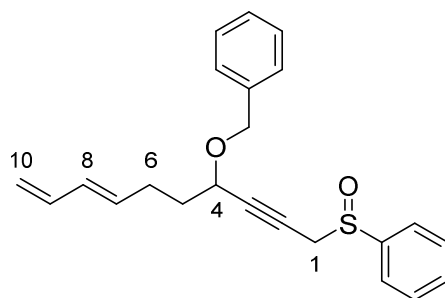


207

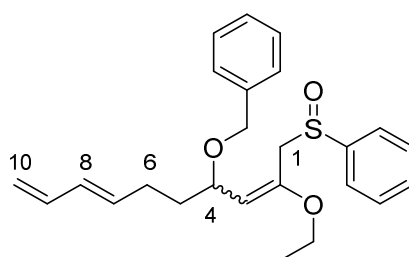
A solution of MeLi in Et₂O (62 μ L, 1.6 M, 99 μ mol, 4.0 equiv) was added to a suspension of CuI (9.4 mg, 50 μ mol, 2.0 equiv) in Et₂O (0.40 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 minutes at this temperature. Then conjugated ketone **206** (10.0 mg, 25 μ mol, 1.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred 1 hour at 0 °C. The reaction was quenched with 30% aqueous ammonia and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Mg₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 petroleum ether/EtOAc) yielded the ketone **207** as a yellow oil (7.5 mg, 18 μ mol, 72%). $R_f = 0.85$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.61-7.59 (m, 4H, Ph), 7.41-7.34 (m, 6H, Ph), 5.60-5.55 (m, 1H, 7-H), 5.48-5.44 (m, 1H, 6-H), 4.78-4.74 (m, 1H, 3-H), 3.08 (dd, $J = 10.6, 2.2$ Hz, 1H, 3a-H), 2.83 (bd, $J = 19.4$ Hz, 1H, 5-H), 2.54 (dtd, $J = 12.1, 10.6, 6.8$ Hz, 1H, 8a-H), 2.39 (dd, $J = 19.4, 7.4$ Hz, 1H, 5-H), 2.16 (dtd, $J = 12.8, 7.5, 2.3$ Hz, 1H, 2-H), 2.03-1.96 (m, 1H, 8-H), 1.84-1.77 (m, 1H, 1-H), 1.70-1.61 (m, 1H, 2-H), 1.13-1.03 (m, 1H, 1-H), 1.03 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃) 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 211.7 (C-4), 138.4 (C-7), 135.8 ($\times 2$, Ph), 135.7 ($\times 2$, Ph), 129.5 ($\times 2$, Ph), 127.6 ($\times 2$, Ph), 127.5 ($\times 2$, Ph), 122.4 (C-6), 74.5 (C-3), 61.9 (C-3a), 53.1 (C-8), 45.4 (C-5), 35.9 (C-2), 35.2 (C-8a), 28.8 (C-1), 27.0 ($\times 3$, Si-C(CH₃)₃), 19.6 (8-CH₃), 19.0 (Si-C(CH₃)₃) ppm (two quaternary carbons not visible).

**197b-I**

A solution of *n*-BuLi in hexanes (80 μ L, 2.5 M, 0.20 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to a stirred solution of sulfide **160** (29.6 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv) in Et₂O (2.0 mL) at -78 °C. After 30 minutes, aldehyde **197** (20.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 2 hours at -78 °C. Benzyl bromide (43 μ L, 0.36 mmol, 2.0 equiv) and HMPA (0.10 mL) were added and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 hours. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 85/15 petroleum ether/EtOAc) yielded the protected alcohol **197b-I** as a yellow oil (18.8 g, 54 μ mol, 30%). R_f =0.50 (90/10 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.45-7.47 (m, 2H, Ph), 7.35-7.21 (m, 8H, Ph), 6.27 (dt, J =16.9, 10.2 Hz, 1H, 9-H), 6.00 (dd, J =15.2, 10.2 Hz, 1H, 8-H), 5.62 (ddd, J =15.2, 7.1, 6.8 Hz, 1H, 7-H), 5.08 (d, J =16.9 Hz, 1H, 10-H), 4.96 (d, J =10.2 Hz, 1H, 10-H), 4.65 (d, J =11.7 Hz, 1H, O-CH₂Ph), 4.36 (d, J =11.7 Hz, 1H, O-CH₂Ph), 4.05 (td, J =6.5, 1.9 Hz, 1H, 4-H), 3.70 (d, J =1.9 Hz, 2H, 1-H), 2.20-2.15 (m, 2H, 6-H), 1.86-1.69 (m, 2H, 5-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 137.9 (Ph), 137.1 (C-9), 133.9 (C-7), 131.6 (C-8), 130.2 (\times 2, Ph), 128.9 (\times 2, Ph), 128.3 (\times 2, Ph), 128.0 (\times 2, Ph), 127.6 (Ph), 126.9 (Ph), 115.1 (C-10), 82.3 (C \equiv C), 82.0 (C \equiv C), 70.4 (O-CH₂Ph), 68.0 (C-4), 35.1 (C-5), 28.2 (C-6), 22.9 (C-1) ppm (one quaternary carbon not visible). LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₃H₂₅OS⁺ [M+H]⁺: 349.15; found 349.03.

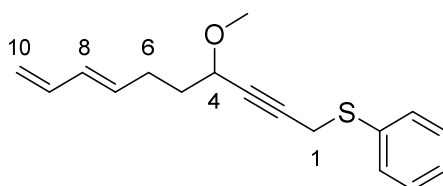
**203b**

Following the general procedure (1) for sulfide oxidation, sulfide **197b-I** (18.8 mg, 54 μmol , 1.0 equiv) gave the desired sulfoxide **203b** as a yellow oil (14.9 mg, 41 μmol , 76%). $R_f=0.52$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.73-7.70 (m, 2H, Ph), 7.53-7.50 (m, 3H, Ph), 7.38-7.27 (m, 5H, Ph), 6.28 (ddd, $J=16.9, 10.4, 10.0$ Hz, 1H, 9-H), 6.04-5.96 (m, 1H, 8-H), 5.65-5.57 (m, 1H, 7-H), 5.09 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.97 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.64 (d, $J=11.7$ Hz, 0.5H, O- CH_2Ph), 4.60 (d, $J=11.7$ Hz, 0.5H, O- CH_2Ph), 4.35 (d, $J=11.7$ Hz, 0.5H, O- CH_2Ph), 4.32 (d, $J=11.7$ Hz, 0.5H, O- CH_2Ph), 4.07-4.03 (m, 1H, 4-H), 3.79 (dd, $J=15.7, 1.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.78 (dd, $J=15.7, 1.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.71 (dd, $J=15.7, 1.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.71 (dd, $J=15.7, 1.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 2.20-2.12 (m, 2H, 6-H), 1.84-1.75 (m, 2H, 5-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 142.9 (Ph), 137.7 (Ph), 137.0 (C-9), 133.5 (C-7), 131.7 ($\times 2$, C-8, Ph), 129.0 ($\times 2$, Ph), 128.3 ($\times 2$, Ph), 127.9 ($\times 2$, Ph), 127.7 (Ph), 124.5 ($\times 2$, Ph), 115.2 (C-10), 87.2 (C-3), 74.5 (C-2), 70.6 (O- CH_2), 67.9 (C-4), 48.0 (C-1), 35.0 (C-5), 28.1 (C-6) ppm.

**204b**

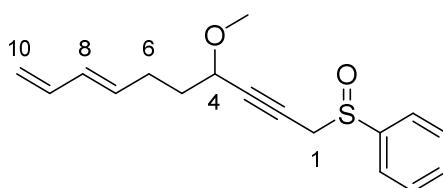
Following the general procedure (2) for ethanol addition, sulfoxide **203b** (14.9 mg, 41 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 94/2/2 petroleum ether/EtOAc/ Et_3N), the enol ether **204b** as a yellow oil (14.2 mg, 34 μmol , 85%). $R_f=0.74$

(75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 7.56-7.54 (m, 1H, Ph), 7.46-7.44 (m, 2H, Ph), 7.35-7.33 (m, 1H, Ph), 7.26-7.22 (m, 1H, Ph), 7.19-6.96 (m, 5H, Ph), 6.30 (ddd, $J=16.9$, 10.4, 10.2 Hz, 0.5, 9-H), 6.40 (ddd, $J=16.9$, 10.4, 10.2 Hz, 0.5H, 9-H), 6.21 (dd, $J=15.0$, 10.4 Hz, 0.5H, 8-H), 6.04 (dd, $J=15.0$, 10.4 Hz, 0.5H, 8-H), 5.84 (dt, $J=15.0$, 6.9 Hz, 0.5H, 7-H), 5.62 (dt, $J=15.0$, 6.9 Hz, 0.5H, 7-H), 5.10 (d, $J=16.9$ Hz, 0.5H, 10-H), 5.04 (d, $J=16.9$ Hz, 0.5H, 10-H), 4.95 (d, $J=10.2$ Hz, 0.5H, 10-H), 4.91 (d, $J=10.2$ Hz, 0.5H, 10-H), 4.80 (d, $J=12.4$ Hz, 0.5H, O- CH_2Ph), 4.68 (d, $J=9.4$ Hz, 0.5H, O- CH_2Ph), 4.59 (d, $J=9.4$ Hz, 0.5H, O- CH_2Ph), 4.58 (d, $J=12.4$ Hz, 0.5H, O- CH_2Ph), 4.47 (d, $J=12.0$ Hz, 0.5H, 3-H), 4.15 (d, $J=12.4$ Hz, 0.5H, 3-H), 4.18-4.13 (m, 0.5H, 4-H), 4.02-3.96 (m, 0.5H, 4-H), 3.63 (d, $J=13.0$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.53 (d, $J=13.0$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.30-3.15 (m, 3H, 1-H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.51-2.42 (m, 1H, 6-H), 2.26-2.10 (m, 1H, 5-H), 2.04-1.99 (m, 1H, 6-H), 1.86-1.77 (m, 0.5H, 5-H), 1.59-1.51 (m, 0.5H, 5-H), 0.98 (t, $J=7.0$ Hz, 1.5 H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 1.5 H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

**197c-I**

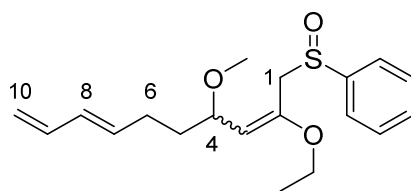
A solution of *n*-BuLi in hexanes (0.80 mL, 2.5 M, 2.0 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to a stirred solution of sulfide **160** (296.4 mg, 2.0 mmol, 1.1 equiv) in Et_2O (20 mL) at -78 °C. After 30 minutes, aldehyde **197** (200.0 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 1 hour at -78 °C. Iodomethane (0.36 mL, 6.0 mmol, 3.3 equiv) and HMPA (0.50 mL) were added and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 12 hours. The reaction was quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with water and brine, dried over Mg_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 to 85/15 petroleum ether/EtOAc) yielded the protected alcohol **197c-I** as a yellow oil (265.2 mg, 0.97 mmol, 54%). $R_f=0.52$ (90/10 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.45-7.43 (m, 2H, Ph), 7.33-7.22 (m, 3H, Ph), 6.29 (ddd, $J=16.9$, 10.3, 10.0 Hz, 1H, 9-H), 6.02 (dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, 1H, 8-H), 5.64 (ddd, $J=15.2$, 7.1, 6.8 Hz, 1H, 7-H), 5.09 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H),

4.97 (d, $J=10.2$ Hz, 1H, 10-H), 3.93-3.89 (m, 1H, 4-H), 3.68 (d, $J=1.9$ Hz, 2H, 1-H), 3.29 (s, 3H, O-CH₃), 2.18-2.13 (m, 2H, 6-H), 1.80-1.67 (m, 2H, 5-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 137.1 (C-9), 135.0 (Ph), 133.8 (C-7), 131.6 (C-8), 130.2 ($\times 2$, Ph), 128.9 ($\times 2$, Ph), 126.9 (Ph), 115.1 (C-10), 82.1 (C \equiv C), 81.9 (C \equiv C), 70.6 (C-4), 56.3 (O-CH₃), 34.9 (C-5), 28.1 (C-6), 22.9 (C-1) ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₇H₂₁OS⁺ [M+H]⁺: 273.12; found 273.00.

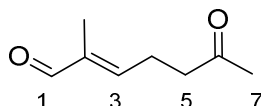


203c

Following the general procedure (1) for sulfide oxidation, sulfide **197c-I** (240.8 mg, 0.88 mmol, 1.0 equiv) gave the desired sulfoxide **203c** as a yellow oil (278.0 mg, 0.88 mmol, quant). $R_f=0.17$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.72-7.70 (m, 2H, Ph), 7.56-7.52 (m, 3H, Ph), 6.33 (ddd, $J=16.9, 10.3, 10.0$ Hz, 1H, 9-H), 6.09-6.01 (m, 1H, 8-H), 5.68-5.60 (m, 1H, 7-H), 5.14 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 10-H), 5.02 (d, $J=10.2$ Hz, 1H, 10-H), 3.92 (tt, $J=6.5, 1.9$ Hz, 1H, 4-H), 3.77 (dd, $J=15.6, 1.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.76 (dd, $J=15.6, 1.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.69 (dd, $J=15.6, 1.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.68 (dd, $J=15.6, 1.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.28 (s, 1.5H, O-CH₃), 3.25 (s, 1.5H, O-CH₃), 2.18-2.10 (m, 2H, 6-H), 1.78-1.65 (m, 2H, 5-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 137.0 (C-9), 133.5 (C-7), 131.7 ($\times 2$, C-8, Ph), 129.0 ($\times 2$, Ph), 124.5 ($\times 2$, Ph), 115.3 (C-10), 86.9 (C-3), 74.7 (C-2), 70.4 (C-4), 56.5 (O-CH₃), 48.0 (C-1), 34.7 (C-5), 28.0 (C-6) ppm (one quaternary carbon not visible). LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₇H₂₁O₂S⁺ [M+H]⁺: 289.12; found 288.93.

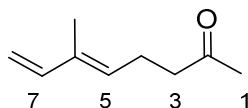
**204c**

Following the general procedure (2) for ethanol addition, sulfoxide **203c** (230.0 mg, 0.80 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 94/2/2 petroleum ether/EtOAc/Et₃N), the enol ether **204c** as a yellow oil (208.0 mg, 0.62 mmol, 78%). $R_f=0.30$ and 0.23 (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 7.51-7.48 (m, 2H, Ph), 7.04-6.96 (m, 3H, Ph), 6.45-6.21 (m, 1.5H, 9-H, 8-H), 6.09 (dd, $J=15.2, 10.2$ Hz, 0.5H, 8-H), 5.83 (ddd, $J=15.2, 7.1, 6.8$ Hz, 0.5H, 7-H), 5.64 (ddd, $J=15.2, 7.1, 6.8$ Hz, 0.5H, 7-H), 5.11 (d, $J=16.9$ Hz, 0.5H, 10-H), 5.05 (d, $J=16.9$ Hz, 0.5H, 10-H), 4.95 (d, $J=10.2$ Hz, 0.5H, 10-H), 4.92 (d, $J=10.2$ Hz, 0.5H, 10-H), 4.59 (d, $J=9.3$ Hz, 0.5H, 3-H), 4.49 (d, $J=9.3$ Hz, 0.5H, 3-H), 3.94-3.88 (m, 0.5H, 4-H), 3.78-3.72 (m, 0.5H, 4-H), 3.71 (d, $J=13.0$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.56 (d, $J=13.0$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.36-3.13 (m, 3H, 1-H, O-CH₂-CH₃), 3.33 (s, 1.5H, O-CH₃), 3.03 (s, 1.5H, O-CH₃), 2.46-2.39 (m, 1H, 6-H), 2.26-2.11 (m, 1H, 6-H), 1.97-1.92 (m, 1H, 5-H), 1.80-1.71 (m, 0.5H, 5-H), 1.55-1.45 (m, 0.5H, 5-H), 0.97 (t, $J=6.9$ Hz, 1.5H, O-CH₂-CH₃), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 1.5H, O-CH₂-CH₃) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 149.4, 149.2, 146.0, 145.4, 138.0 (C-9), 137.7 (C-9), 135.6 (C-7), 135.2 (C-7), 131.7 (C-8), 130.7 (Ph), 129.1 ($\times 2$, Ph), 129.0 ($\times 2$, Ph), 124.3 ($\times 2$, Ph), 124.2 ($\times 2$, Ph), 114.8 (C-10), 114.7 (C-10), 106.4 (C-3), 106.1 (C-3), 77.0 (C-4), 62.8 (O-CH₂-CH₃), 62.7 (O-CH₂-CH₃), 61.1 (C-1), 60.0 (C-1), 55.7 (O-CH₃), 55.3 (O-CH₃), 36.9 (C-5), 36.8 (C-5), 29.0 (C-6), 14.3 (O-CH₂-CH₃), 14.2 (O-CH₂-CH₃) ppm.

**209-I**

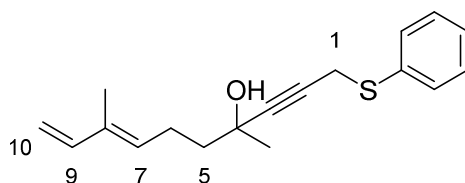
Grubbs II catalyst (127.3 mg, 0.15 mmol, 0.15 equiv) was added to a solution of 5-hexen-2-one (0.42 mL, 5.0 mmol, 5.0 equiv) and methacrolein (0.12 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) at room temperature. The resulting solution was heated to reflux and stirred

for 4 hours. Evaporation of the solvent followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired aldehyde **209-I** as an orange oil (85.7 mg, 0.61 mmol, 61%). $R_f=0.21$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.38 (s, 1H, 1-H), 6.43 (td, $J=6.9, 1.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.69-2.59 (m, 4H, 4-H, 5-H), 2.19 (s, 3H, 7-H), 1.77 (s, 3H, 2-CH₃) ppm.

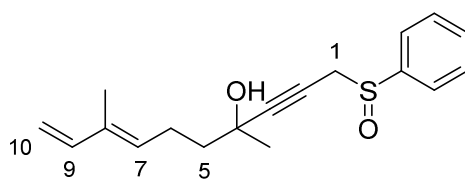


211

A solution of *n*-BuLi in hexanes (0.24 mL, 0.60 mmol, 1.0 equiv) was added to a stirred suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (213.0 mg, 0.60 mmol, 1.0 equiv) in THF (5.0 mL) at -78 °C. The resulting yellow suspension was stirred for 30 minutes at 0 °C before aldehyde **209-I** (83.6 mg, 0.60 mmol, 1.0 equiv) was added quickly at this temperature. The mixture was stirred at reflux for 12 hours. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the ketone **211** as an orange oil (26 mg, 0.19 mmol, 30%). $R_f=0.74$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.33 (dd, $J=17.4, 10.6$ Hz, 1H, 7-H), 5.42 (t, $J=7.3$, 1H, 5-H), 5.10 (d, $J=17.4$ Hz, 1H, 8-H), 4.94 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 8-H), 2.52 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, 3-H), 2.40 (q, $J=7.3$ Hz, 2H, 4-H), 2.14 (s, 3H, 1-H), 1.75 (s, 3H, 6-CH₃) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 208.2 (C-2), 141.1 (C-7), 135.0 (C-6), 130.8 (C-5), 111.1 (C-8), 43.2 (C-3), 29.9 (C-1), 22.5 (C-4), 11.6 (2-CH₃) ppm.

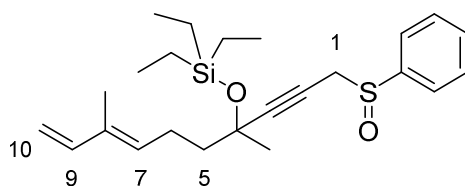
**212**

A solution of *n*-BuLi in hexanes (90 μ L, 0.23 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of sulfide **160** (33.5 mg, 0.23 mmol, 1.2 equiv) in THF (2.0 mL) at -78 $^{\circ}$ C. After stirring for 30 minutes, ketone **211** (26.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) was added at this temperature. The resulting mixture was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched by addition of water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/15 to 85/15 pentane/ Et_2O) yielded the alcohol **212** as an orange oil (21.2 mg, 74 μ mol, 41%). $R_f=0.52$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}$ C): δ 7.44 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph), 7.31 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, Ph), 7.24 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph), 6.35 (dd, $J=17.4$, 10.6 Hz, 1H, 9-H), 5.46 (t, $J=7.5$, 1H, 7-H), 5.09 (d, $J=17.4$ Hz, 1H, 10-H), 4.94 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 10-H), 3.64 (s, 2H, 1-H), 2.35-2.15 (m, 2H, 6-H), 1.72 (s, 3H, 8- CH_3), 1.68-1.62 (m, 2H, 5-H), 1.41 (s, 3H, 4- CH_3) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}$ C): δ 141.3 (C-9), 134.9 (C-8), 134.5 (Ph), 132.1 (Ph), 130.5 (C-7), 128.9 ($\times 2$, Ph), 127.0 ($\times 2$, Ph), 110.8 (C-10), 87.0 (C-3), 79.5 (C-2), 68.2 (C-4), 42.9 (C-5), 29.9 (4- CH_3), 23.7 (C-6), 23.0 (C-1), 11.7 (8- CH_3) ppm.

**212-I**

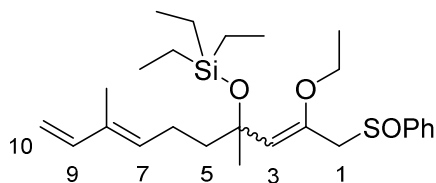
Following the general procedure (1) for sulfide oxidation, sulfide **212** (21.2 mg, 74 μ mol, 1.0 equiv) gave the desired sulfoxide **212-I** as a yellow oil (25.8 mg, 74 μ mol, quant). $R_f=0.05$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}$ C): δ 7.71-7.69 (m, 2H, Ph), 7.54-7.53 (m, 3H, Ph), 6.34 (dd, $J=17.4$, 10.6 Hz, 1H, 9-H), 5.46-5.42 (m, 1H, 7-H), 5.09 (d, $J=17.4$ Hz, 1H, 10-H), 4.94 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 10-H), 3.70 (s, 2H, 1-H), 2.30-

2.05 (m, 2H, 6-H), 1.72 (s, 3H, 8-CH₃), 1.70-1.58 (m, 2H, 5-H), 1.41 (s, 3H, 4-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 142.5 (Ph), 141.3 (C-9), 134.5 (C-8), 131.8 (×2, Ph, C-7), 129.0 (×2, Ph), 124.6 (×2, Ph), 110.9 (C-10), 92.1 (C-3), 72.0 (C-2), 67.9 (C-4), 47.8 (C-1), 42.7 (C-5), 29.6 (4-CH₃), 23.6 (C-6), 11.7 (8-CH₃) ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₈H₂₃O₂S⁺ [M+H]⁺: 303.13; found 302.87.

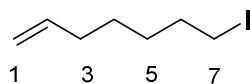


213

Triethylsilyl chloride (5.0 μL, 29 μmol, 1.1 equiv) and imidazole (3.6 mg, 53 μmol, 2.0 equiv) were added to a solution of sulfoxide **212-I** (8.0 mg, 26 μmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.40 mL). The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 85/15 pentane/Et₂O) yielded the alcohol **213** as a yellow oil (2.1 mg, 5.0 μmol, 19%). R_f=0.52 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.72-7.70 (m, 2H, Ph), 7.54-7.52 (m, 3H, Ph), 6.40-6.32 (m, 1H, 9-H), 5.47-5.43 (m, 1H, 7-H), 5.08 (d, *J*=17.4 Hz, 1H, 10-H), 4.93 (d, *J*=10.6 Hz, 1H, 10-H), 3.76 (d, *J*=15.0 Hz, 1H, 1-H), 3.63 (d, *J*=15.0 Hz, 1H, 1-H), 2.34-2.06 (m, 2H, 6-H), 1.72 (s, 3H, 8-CH₃), 1.68-1.47 (m, 2H, 5-H), 1.38 (s, 3H, 4-CH₃), 0.91 (t, *J*=7.9 Hz, 9H, Si-CH₂CH₃), 0.57 (q, *J*=7.9 Hz, 6H, Si-CH₂CH₃) ppm.

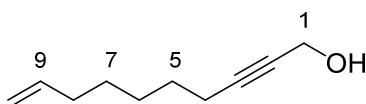
**214**

Following the general procedure (2) for ethanol addition, sulfoxide **213** (6.7 mg, 16 μ mol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 94/2/2 petroleum ether/EtOAc/Et₃N), the enol ether **214** as a yellow oil (4.2 mg, 9.1 μ mol, 56%). R_f =0.56 and 0.61 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.74-7.69 (m, 2H, Ph), 7.17-7.06 (m, 3H, Ph), 6.63 (dd, J =17.4, 10.6 Hz, 0.5H, 9-H), 6.58 (dd, J =17.4, 10.6 Hz, 0.5H, 9-H), 5.84 (t, J =7.3, 0.5H, 7-H), 5.61 (t, J =7.3, 0.5H, 7-H), 5.24 (d, J =17.4 Hz, 0.5H, 10-H), 5.21 (d, J =17.4 Hz, 0.5H, 10-H), 5.07 (d, J =10.6 Hz, 1H, 10-H), 4.89 (s, 0.5H, 3-H), 4.77 (d, J =12.7 Hz, 0.5H, 1-H), 4.73 (s, 0.5H, 3-H), 4.69 (d, J =12.7 Hz, 0.5H, 1-H), 3.77 (d, J =12.6 Hz, 0.5H, 1-H), 3.62 (d, J =12.6 Hz, 0.5H, 1-H), 3.49-3.34 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 2.58-2.49 (m, 0.5H, 6-H), 2.40-2.30 (m, 0.5H, 6-H), 2.16-2.06 (m, 0.5H, 6-H), 1.98 (s, 1.5H, 8-CH₃), 1.86 (s, 1.5H, 8-CH₃), 1.96-1.53 (m, 2.5H, 6-H, 5-H), 1.46 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.41 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.17-1.00 (m, 12H, O-CH₂-CH₃, Si-CH₂-CH₃), 0.77 (q, J =7.9 Hz, 3, Si-CH₂-CH₃), 0.69 (q, J =7.9 Hz, 3H, Si-CH₂-CH₃) ppm.

**216-I**

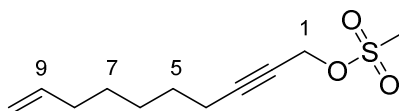
Sodium iodide (2.53 g, 16.8 mmol, 3.0 equiv) and copper powder (10.7 mg, 0.17 mmol, 0.03 equiv) were added to a solution of 7-bromo-1-heptene (0.86 mL, 5.6 mmol, 1.0 equiv) in acetone (40 mL) at room temperature. The mixture was heated to reflux and stirred for 2 hours. The reaction was quenched with sat. aqueous Na₂S₂O₃ and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the iodide **216-I** as a pale yellow liquid (1.19 g, 5.3 mmol, 95%). R_f =0.92 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz,

CDCl₃, 25 °C): δ 5.80 (ddt, $J=17.3, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, 2-H), 5.01 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 1-H), 4.96 (bd, $J=10.2$ Hz, 1H, 1-H), 3.19 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, 7-H), 2.09-2.04 (m, 2H, 3-H), 1.87-1.80 (m, 2H, 6-H), 1.43-1.40 (m, 4H, 5-H, 4-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 138.5 (C-2), 114.5 (C-1), 33.4 (C-3), 33.3 (C-6), 29.9 (C-5), 27.7 (C-4), 7.0 (C-7) ppm.



216-II

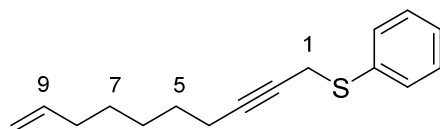
A solution of *n*-BuLi in hexanes (2.5 mL, 2.5 M, 6.2 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise to a stirred solution of propargyl alcohol (0.18 mL, 3.1 mmol, 1.0 equiv) in THF (15 mL) at -78 °C. The white suspension was stirred at 0 °C for 30 minutes. Then HMPA (1.5 mL) was added at -78 °C followed 30 minutes later by iodide **216-I** (700.0 mg, 3.1 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 80/20 pentane/Et₂O) yielded the alcohol **216-II** as a pale yellow liquid (572 mg, 3.8 mmol, 57%). $R_f=0.48$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.81 (ddt, $J=17.3, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, 9-H), 5.00 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 10-H), 4.94 (bd, $J=10.2$ Hz, 1H, 10-H), 4.25 (dt, $J=5.8, 2.0$ Hz, 2H, 1-H), 2.22 (tt, $J=7.1, 2.0$ Hz, 2H, 4-H), 2.09-2.03 (m, 2H, 8-H), 1.57-1.49 (m, 2H, 5-H), 1.45-1.38 (m, 4H, 6-H, 7-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 138.9 (C-9), 114.3 (C-10), 86.5 (C-2), 78.3 (C-3), 51.4 (C-1), 33.6 (C-8), 28.4 (×2, C-6, C-7), 28.3 (C-5), 18.7 (C-4) ppm.



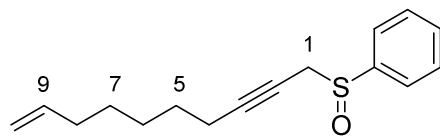
216-III

Triethylamine (22.6 μ L, 0.16 mmol, 2.0 equiv) and methanesulfonyl chloride (12.6 μ L, 0.16 mmol, 2.0 equiv) were added sequentially to a solution of alcohol **216-II** (12.4 mg,

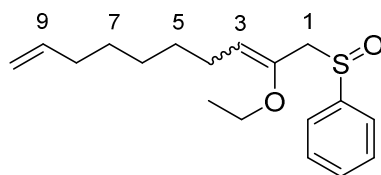
81 μmol , 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The collected organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the mesylate **216-III** as a yellow liquid (18.7 mg, 81 μmol , quant). $R_f=0.58$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.79 (ddt, $J=17.3$, 10.2, 6.7 Hz, 1H, 9-H), 5.00 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 10-H), 4.94 (bd, $J=10.2$ Hz, 1H, 10-H), 4.84 (t, $J=2.0$ Hz, 2H, 1-H), 3.10 (s, 3H, S- CH_3), 2.25 (tt, $J=7.1$, 2.0 Hz, 2H, 4-H), 2.08-2.03 (m, 2H, 8-H), 1.57-1.50 (m, 2H, 5-H), 1.44-1.37 (m, 4H, 6-H, 7-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 138.7 (C-9), 114.5 (C-10), 91.0 (C-2), 72.3 (C-3), 58.5 (C-1), 39.0 (S- CH_3), 33.5 (C-8), 28.2 ($\times 2$, C-6, C-7), 28.0 (C-5), 18.7 (C-4) ppm.

**218**

Thiophenol (0.15 mL, 1.5 mmol, 0.95 equiv) and K_2CO_3 (241.5 mg, 1.7 mmol, 1.1 equiv) were added sequentially to a solution of mesylate **216-III** (366.4 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv) in acetone (10 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 pentane/ Et_2O) yielded the sulfide **218** as a pale yellow oil (264.5 mg, 1.1 mmol, 68%). $R_f=0.88$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.50 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, Ph), 7.43 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, Ph), 7.31 (q, $J=7.7$ Hz, 2H, Ph), 5.80 (ddt, $J=17.3$, 10.2, 6.7 Hz, 1H, 9-H), 5.00 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 10-H), 4.94 (bd, $J=10.2$ Hz, 1H, 10-H), 3.63 (t, $J=2.4$ Hz, 2H, 1-H), 2.16 (tt, $J=7.0$, 2.4 Hz, 2H, 4-H), 2.06-2.01 (m, 2H, 8-H), 1.49-1.42 (m, 2H, 5-H), 1.38-1.32 (m, 4H, 6-H, 7-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 138.9 (C-9), 135.7 (Ph), 129.7 ($\times 2$, Ph), 129.0 (Ph), 128.8 ($\times 2$, Ph), 114.3 (C-10), 84.1 (C-2), 75.5 (C-3), 33.6 (C-8), 28.5 (C-5), 28.4 (CH_2), 28.2 (CH_2), 23.1 (C-1), 18.7 (C-4) ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 245.13; found 245.03.

**218-I**

Following the general procedure (1) for sulfide oxidation, sulfide **218** (245.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) gave the desired sulfoxide **218-I** as a yellow oil (262 mg, 1.0 mmol, quant). $R_f=0.22$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.74-7.68 (m, 2H, Ph), 7.56-49 (m, 3H, Ph), 5.79 (ddt, $J=17.3$, 10.2, 6.7 Hz, 1H, 9-H), 4.99 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 10-H), 4.94 (bd, $J=10.2$ Hz, 1H, 10-H), 3.69 (dt, $J=15.4$, 2.4 Hz, 1H, 1-H), 3.57 (dt, $J=15.4$, 2.4 Hz, 1H, 1-H), 2.15 (tt, $J=7.1$, 2.4 Hz, 2H, 4-H), 2.06-2.00 (m, 2H, 8-H), 1.47-1.25 (m, 6H, 5-H, 6-H, 7-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 143.2 (Ph), 138.8 (C-9), 131.5 (Ph), 128.9 ($\times 2$, Ph), 124.5 ($\times 2$, Ph), 114.4 (C-10), 89.1 (C-2), 68.8 (C-3), 48.6 (C-1), 33.6 (C-8), 30.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 18.7 (C-4) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{OS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.12; found 260.96.

**219**

Following the general procedure (2) for ethanol addition, sulfoxide **218-I** (153.0 mg, 0.59 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 77/20/3 petroleum ether/EtOAc/ Et_3N), the enol ether **219** as a pale yellow oil (147.3 mg, 0.48 mmol, 82%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 7.55-7.53 (m, 2H, Ph), 7.16-7.08 (m, 3H, Ph), 5.79 (ddt, $J=17.3$, 10.2, 6.7 Hz, 1H, 9-H), 5.05 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 10-H), 4.99 (bd, $J=10.2$ Hz, 1H, 10-H), 4.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.69 (d, $J=13.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.32 (d, $J=13.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.28 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, O- CH_2 - CH_3), 2.02-1.80 (m, 4H, 4-H, 8-H), 1.36-1.19 (m, 6H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.96 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, O- CH_2 - CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 146.5 (C quat), 146.1 (C quat), 139.2 (C-9), 130.5 (Ph), 128.8 ($\times 2$, Ph), 124.4 ($\times 2$, Ph), 114.5 (C-10), 104.6 (C-3), 62.3 (O- CH_2 - CH_3), 60.5 (C-1), 34.1 (C-8), 31.0 (C-5), 29.2 (C-7), 29.0 (C-6), 27.2 (C-4), 14.5 (O- CH_2 - CH_3) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.17; found 307.06.

Chapitre 3

I. General procedures

1 – General procedure for propargylation with *n*-butyllithium. A solution of *n*-BuLi in hexanes (1.0 equiv/alkyne) was added to a solution of the corresponding alkyne in THF (0.1 M) at -78 °C. After 20 minutes, the corresponding aldehyde (1.0 equiv) was added and the mixture was stirred for 1 hour at -78 °C. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography as indicated.

2 – General procedure for propargylation with isopropylmagnesium chloride. A solution of isopropylmagnesium chloride (1.0 equiv/alkyne) was added to a solution of the corresponding alkyne in THF (0.1 M) at 0 °C. After 3 hours, the corresponding aldehyde (1.0 equiv) was added at -78 °C and the mixture was stirred for 1 hour. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography as indicated.

3 – General procedure for LiAlH₄ addition. A solution of LiAlH₄ in THF (3.0 equiv) was added to a solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) in THF (0.1 M) at 0 °C. The resulting suspension was then heated to reflux for 3 hours. EtOAc (10 equiv) was added at 0 °C. After 20 minutes, iodine (3.0 equiv) was added at 0 °C and the solution was stirred at this temperature for 1 hour. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO₃ and sat. aqueous Na₂S₂O₃. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography as indicated.

4 – General procedure for carbonylation. Ni(CO)₂(PPh₃)₂ (1.1 equiv) and triethylamine (2.0 equiv) were added to a solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) in toluene (0.07 M) at room temperature. The solution was stirred at reflux for 15 minutes and then, let

cooled down to room temperature. Filtration of the reaction mixture as indicated yielded the desired lactone.

5 – General procedure for deprotection of THP group. 2,4,6-Trimethylpyridine (4.0 equiv) and TESOTf (3.0 equiv) were added to a solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 M) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 1 hour at this temperature. The reaction was quenched with water and let stirred 15 minutes further. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography as indicated.

6 – General procedure for deprotection of acetal group. 2,6-Lutidine (4.0 equiv) and TMSOTf (3.0 equiv) were added to a solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 M) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 1 hour at this temperature. The reaction was quenched with water and let stirred 15 minutes further. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired aldehyde which was used in the next step without further purification or purified as indicated.

7 – General procedure for deprotection of TMS group. K_2CO_3 (2.0 equiv) was added to a solution of protected alcohol (1.0 equiv) in MeOH (0.1 M). After 30 minutes, the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography as indicated.

8 – General procedure for Mitsunobu esterification. A solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) and PPh_3 (1.0 equiv) in Et_2O was added to a solution of (2-bromomethyl)acrylic acid (1.0 equiv) and DIAD (1.0 equiv) in Et_2O (0.1 M) at 0 °C. The mixture was then stirred at room temperature for 12 hours. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography as indicated.

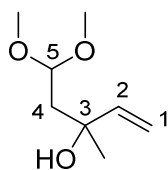
9 – General procedure for Barbier-type reaction. Zinc powder (1.3 equiv) was added to a solution of the corresponding bromolactone (1.1 equiv) and the corresponding aldehyde (1.0 equiv) in a mixture of THF (1 M) and sat. aqueous NH_4Cl (2 M) at room temperature. The mixture was stirred for 20 minutes. After addition of water, the aqueous phase was extracted with EtOAc and the collected organic layers were washed with brine, dried over

Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography as indicated.

10 – General procedure for acetylation. Acetyl chloride (1.1 equiv) was added to a solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) and pyridine (1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (0.1 M) at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour. Filtration of the reaction mixture as indicated yielded the desired ester.

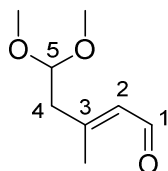
11 – General procedure for methacrylation. Methacryloyl chloride (1.1 equiv) was added to a solution of the corresponding alcohol (1.0 equiv) and Et₃N (1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (0.1 M) at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour. Filtration of the reaction mixture as indicated yielded the desired ester.

II. Experimental procedures



227-I

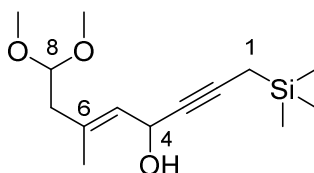
A solution of vinylmagnesium bromide in THF (100 mL, 1.0 M, 100 mmol, 2.4 equiv) was added *via* cannula to a solution of 4,4-dimethoxybutan-2-one (5.4 mL, 41 mmol, 1.0 equiv) in THF (300 mL) at -78 °C. The resulting yellow solution was stirred at -78 °C for 2 hours. The reaction was quenched by addition of sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired alcohol **227-I** as a pale yellow oil (4.83 g, 30 mmol, 73%). *R*_f=0.29 (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.93 (dd, *J*=17.2, 10.7 Hz, 1H, 2-H), 5.34 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 1H, 1-H), 5.11 (dd, *J*=10.7, 1.7 Hz, 1H, 1-H), 4.57 (dd, *J*=8.3, 3.9 Hz, 1H, 5-H), 3.70 (s, 1H, OH), 3.39 (s, 3H, O-CH₃), 3.35 (s, 3H, O-CH₃), 1.97 (dd, *J*=14.4, 8.3 Hz, 1H, 4-H), 1.81 (dd, *J*=14.4, 3.9 Hz, 1H, 4-H), 1.29 (s, 3H, 3-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 144.3 (C-2), 112.1 (C-1), 102.8 (C-5), 71.2 (C-3), 53.6 (O-CH₃), 52.2 (O-CH₃), 42.8 (C-4), 28.9 (3-CH₃) ppm.

**224**

Pyridinium chlorochromate (10 g, 49 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of alcohol **227-I** (2.6 g, 16 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (125 mL) at room temperature. The black suspension was stirred for 48 hours at room temperature. The mixture was filtrated on silica (96/2/2 pentane/ Et_2O / Et_3N) to yield the desired aldehyde **224** (2 diastereoisomers, 2/1 *E/Z*) as a yellow oil (2.0 g, 13 mmol, 81%). $R_f=0.42$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc).

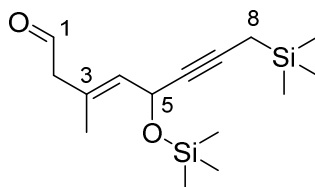
E diastereoisomer. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 10.0 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, 1-H), 5.93 (bd, $J=7.9$ Hz, 1H, 2-H), 4.56 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 5-H), 3.35 (s, 6H, O- CH_3), 2.52 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, 4-H), 2.22 (d, $J=1.5$ Hz, 3H, 3- CH_3) ppm.

Z diastereoisomer. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 9.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, 1-H), 5.96 (bd, $J=7.9$ Hz, 1H, 2-H), 4.52 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 5-H), 3.37 (s, 6H, O- CH_3), 2.87 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, 4-H), 2.03 (d, $J=1.5$ Hz, 3H, 3- CH_3) ppm.

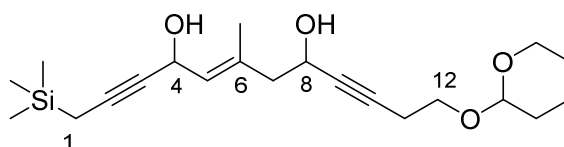
**228**

Following the general procedure (1) for propargylation, aldehyde **224** (1.53 g, 9.7 mmol, 1.0 equiv) and trimethyl(propargyl)silane (1.7 mL, 11 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 96/2/2 to 50/43/2 pentane/ Et_2O / Et_3N), the desired alcohol (*E*)-**228** as a yellow oil (0.80 g, 3.0 mmol, 31%). $R_f=0.42$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.39 (d, $J=8.2$ Hz, 5-H), 5.02 (dt, $J=8.2$, 2.2 Hz, 1H, 4-H), 4.46 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, 8-H), 3.28 (s, 6H, O- CH_3), 2.29 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, 7-H), 1.72 (s, 3H, 6- CH_3), 1.45 (d, $J=2.2$ Hz, 2H, 1-H), 0.06 (s, 9H, Si- CH_3) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 133.9 (C-6), 128.8 (C-

5), 103.4 (C-8), 82.9 (C-3), 79.6 (C-2), 59.0 (C-4), 52.8 (O-CH₃), 52.6 (O-CH₃), 42.3 (C-7), 16.9 (6-CH₃), 7.0 (C-1), -2.2 (×3, Si-CH₃) ppm.

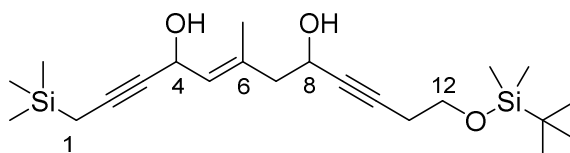
**228-I**

Following the general procedure (6) for deprotection of acetal group, acetal **228** (529.2 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) gave the desired aldehyde **228-I** as a red oil which was used in the next step without further purification. $R_f=0.85$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.63 (t, $J=2.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, 4-H), 5.09 (dt, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 3.05 (t, $J=2.3$ Hz, 2H, 2-H), 1.75 (s, 3H, 3-CH₃), 1.49 (d, $J=2.0$ Hz, 2H, 8-H), 0.18 (s, 9H, O-Si-CH₃), 0.09 (s, 9H, C-Si-CH₃) ppm.

**223a**

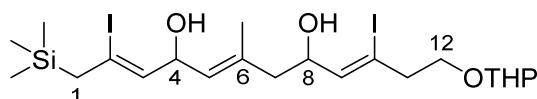
Following the general procedures (2) for propargylation with isopropylmagnesium chloride and (7) for deprotection of TMS group, aldehyde **228-I** (2.0 g, 1.9 mmol, 1.0 equiv) and 2-(3-butynyloxy)tetrahydro-2H-pyran (1.2 mL, 7.8 mmol, 4.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 70/30 petroleum ether/EtOAc), the desired alcohol **223a** as a yellow oil (316 mg, 0.83 mmol, 43% over 3 steps). $R_f=0.06$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.45 (d, $J=8.2$ Hz, 5-H), 5.04 (dt, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H, 4-H), 4.64 (s, 1H, THP), 4.44 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, 8-H), 3.89-3.72 (m, 2H, THP, 12-H), 3.58-3.47 (m, 2H, THP, 12-H), 2.49 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, 11-H), 2.38-2.35 (m, 2H, 7-H), 1.86-1.51 (m, 6H, THP), 1.76 (s, 1.5H, 6-CH₃), 1.75 (s, 1.5H, 6-CH₃), 1.48 (bs, 2H, 1-H), 0.08 (s, 9H, Si-CH₃) ppm (2 OH signals not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 134.1 (C-6),

129.9 (C-5), 98.8 (THP), 83.3 (C≡C), 82.3 (C≡C), 81.9 (C≡C), 81.8 (C≡C), 79.4 (C-2), 65.6 (C-12), 62.2 (THP), 60.8 (C-8), 60.4 (C-8), 59.1 (C-4), 47.6 (C-7), 30.5 (THP), 25.3 (THP), 20.2 (C-11), 19.4 (THP), 16.9 (6-CH₃), 16.6 (6-CH₃), 7.1 (C-1), -2.1 (×3, Si-CH₃) ppm.



223b

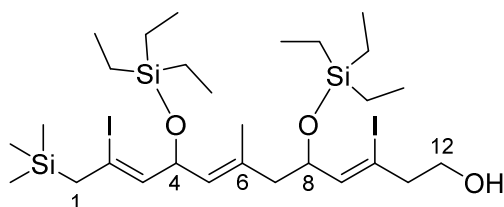
Following the general procedures (2) for propargylation with isopropylmagnesium chloride and (7) for deprotection of TMS group, aldehyde **228-I** (20 mg, 74 μmol, 1.0 equiv) and 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-butyne (54.6 mg, 0.30 mmol, 4.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 70/30 petroleum ether/EtOAc), the desired alcohol **223b** as a yellow oil (15.1 mg, 37 μmol, 50% over 3 steps). $R_f=0.21$ et 0.13 (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.47 (d, $J=8.3$ Hz, 5-H), 5.06 (dt, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H, 4-H), 4.45 (td, $J=6.0, 2.0$ Hz, 1H, 8-H), 3.71 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, 12-H), 2.44-2.38 (m, 4H, 11-H, 7-H), 1.77 (s, 3H, 6-CH₃), 1.49 (t, $J=2.2$ Hz, 2H, 1-H), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.09 (s, 9H, Si-CH₃), 0.05 (s, 6H, Si-CH₃) ppm (2 OH signals not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 134.4 (C-6), 129.9 (C-5), 83.7 (C≡C), 83.6 (C≡C), 82.7 (C≡C), 82.6 (C≡C), 81.9 (C≡C), 81.8 (C≡C), 79.3 (C-2), 61.8 (C-12), 60.7 (C-8), 60.6 (C-8), 59.3 (C-4), 47.8 (C-7), 25.9 (×3, Si-C(CH₃)₃), 23.1 (C-11), 16.8 (6-CH₃), 7.1 (C-1), -2.0 (×3, Si-CH₃), -2.1 (×3, Si-CH₃), -5.2 (×2, Si-CH₃), -5.3 (×2, Si-CH₃) ppm.



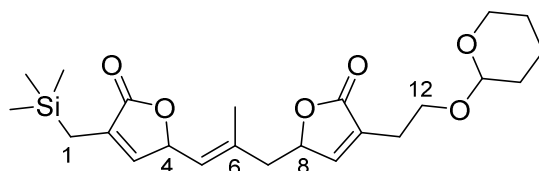
222

A solution of LiAlH₄ in THF (1.9 mL, 1.0 M, 1.9 mmol, 6.0 equiv) was added to a solution of diol **223a** (120.0 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.0 mL) at 0 °C. The resulting suspension was then heated to reflux for 3 hours. EtOAc (0.60 mL, 6.3 mmol, 20 equiv) was added at 0 °C. After 20 minutes, iodine (322.0 mg, 1.3 mmol, 4.0 equiv) was added at 0 °C

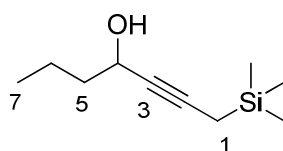
and the dark red solution was stirred at this temperature for 3 hours. The reaction was then diluted in acetonitrile and quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and sat. aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 70/30 petroleum ether/EtOAc) yielded the desired alcohol **222** as a yellow oil (91.7 mg, 0.14 mmol, 46%). $R_f=0.10-0.19$ (60/40 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, 9-H), 5.39-5.31 (m, 2H, 3-H, 5-H), 4.96 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, 4-H), 4.58 (s, 1H, THP), 4.41-4.35 (m, 1H, 8-H), 3.88-3.72 (m, 2H, THP, 12-H), 3.56-3.47 (m, 2H, THP, 12-H), 2.81-1.46 (m, 15H, 11-H, 7-H, 6- CH_3 , 1-H, THP), 0.09 (s, 9H, Si- CH_3) ppm (2 OH signals not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 139.0 (C-9), 138.8 (C-9), 135.0 (C-3), 133.8 (C-3), 129.0 (C-5), 128.8 (C-5), 104.0 (C quat), 103.7 (C quat), 103.4 (C quat), 103.2 (C quat), 98.8 (THP), 98.6 (THP), 74.3 (C-4, C-8), 65.8 (C-12), 62.3 (THP), 62.1 (THP), 45.9 (C-7), 45.3 (C-11), 37.3 (C-1), 30.5 (THP), 25.3 (THP), 19.4 (THP), 19.3 (THP), 18.0 (6- CH_3), 17.4 (6- CH_3), -1.3 ($\times 3$, Si- CH_3) ppm (one quaternary carbon not visible).

**231**

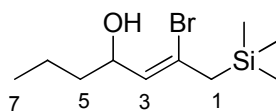
Following the general procedure (5) for deprotection of THP group, alcohol **222** (16.1 mg, 19 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/ Et_2O), the desired primary alcohol **231** as a colourless oil (7.6 mg, 9.8 μmol , 52%). $R_f=0.66$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.64-5.59 (m, 1H, 9-H), 5.31-5.15 (m, 2H, 5-H, 3-H), 4.90-4.84 (m, 1H, 4-H), 4.42-4.37 (m, 1H, 8-H), 3.75-3.67 (m, 2H, 12-H), 2.71-2.18 (m, 6H, 11-H, 7-H, 1-H), 1.91-1.89 (m, 3H, 6- CH_3), 0.98-0.93 (m, 18H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.65-0.58 (m, 12H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.09-0.08 (s, 9H, Si- CH_3) ppm (OH signal not visible).

**233**

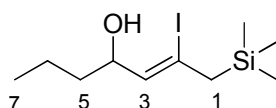
Ni(CO)₂(PPh₃)₃ (160.8 mg, 0.25 mmol, 2.1 equiv) and triethylamine (50 μ L, 0.36 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of diol **222** (75.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) in toluene (1.7 mL) at room temperature. The solution was heated to reflux for 1 hour. The reaction was quenched by addition of sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 70/30 petroleum ether/EtOAc) yielded the desired lactone **233** as a yellow oil (23.7 mg, 55 μ mol, 46%). R_f =0.10-0.19 (60/40 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.18 (bs, 1H, 9-H), 6.66 (bs, 1H, 3-H), 5.58 (m, 1H, 5-H), 5.10-4.98 (m, 2H, 8-H, 4-H), 4.59 (bs, 1H, THP), 3.95-3.48 (m, 4H, THP, 12-H), 2.60-2.56 (m, 2H, 11-H), 2.51-2.22 (m, 4H, 7-H, 1-H), 1.92-1.53 (m, 9H, 6-CH₃, THP), 0.05 (s, 9H, Si-CH₃) ppm. **LC-MS** (**ESI**⁺): m/z calculated for C₂₃H₃₄O₆SiNa⁺ [M+Na]⁺: 457.21; found: 457.22.

**229**

Following the general procedure (1) for propargylation with *n*-butyllithium, butyraldehyde (0.11 mL, 1.2 mmol, 1.0 equiv) and trimethyl(propargyl)silane (0.20 mL, 1.3 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O), the desired alcohol **229** as a colourless oil (152.5 mg, 0.83 mmol, 68%). R_f =0.68 (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 $^\circ\text{C}$): δ 4.38-4.34 (m, 1H, 4-H), 1.68-1.42 (m, 6H, 6-H, 5-H, 1-H), 0.94 (t, J =7.4 Hz, 3H, 7-H), 0.10 (s, 9H, Si-CH₃) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 $^\circ\text{C}$): δ 83.2 (C-2), 80.2 (C-3), 62.8 (C-4), 40.5 (C-5), 18.5 (C-6), 13.8 (C-7), 7.0 (C-1), -2.1 (\times 3, Si-CH₃) ppm.

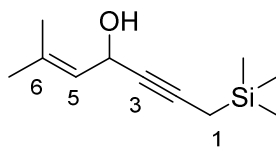
**230b**

A solution of LiAlH_4 in THF (0.49 mL, 1.0 M, 0.49 mmol, 3.0 equiv) was added to a solution of alcohol **229** (30.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.0 mL) at 0 °C. The resulting suspension was then heated to reflux for 3 hours. EtOAc (0.15 mL, 1.6 mmol, 10 equiv) was added at 0 °C. After 20 minutes, *N*-bromosuccinimide (58.0 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv) was added at 0 °C and the solution was stirred at this temperature for 3 hours. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 pentane/ Et_2O) yielded the desired alcohol **230b** as a yellow oil (12.1 mg, 45 μmol , 28%). $R_f=0.73$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.47 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, 3-H), 4.47 (ddd, $J=7.8, 6.9, 6.0$ Hz, 1H, 4-H), 2.14 (d, $J=13.8$ Hz, 1H, 1-H), 2.08 (d, $J=13.8$ Hz, 1H, 1-H), 1.66-1.43 (m, 4H, 6-H, 5-H), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.10 (s, 9H, Si- CH_3) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 129.0 (C-3), 72.0 (C-4), 38.7 (C-5), 33.1 (C-1), 18.5 (C-6), 14.0 (C-7), -1.4 ($\times 3$, Si- CH_3) ppm (one quaternary carbon not visible).

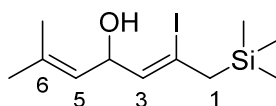
**230a**

Following the general procedure (3) for LiAlH_4 addition, alcohol **229** (30.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 pentane/ Et_2O), the desired alcohol **230a** as a yellow oil (23 mg, 74 μmol , 45%). $R_f=0.81$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, 3-H), 4.24 (dt, $J=7.6, 6.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.41 (d, $J=14.3$ Hz, 1H, 1-H), 2.32 (d, $J=14.3$ Hz, 1H, 1-H), 1.74-1.36 (m, 4H, 6-H, 5-H), 0.95 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, 7-H), 0.11 (s, 9H, Si- CH_3) ppm (OH signal not

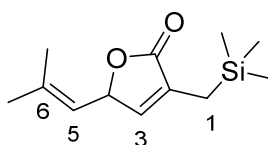
visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 135.0 (C-3), 104.0 (C-2), 77.0 (C-4), 38.5 (C-5), 37.3 (C-1), 18.5 (C-6), 14.1 (C-7), -1.2 ($\times 3$, Si- CH_3) ppm.

**235-I**

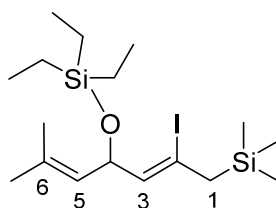
Following the general procedure (1) for propargylation with *n*-butyllithium, 3-methylbutenal (0.29 mL, 3.0 mmol, 1.0 equiv) and trimethyl(propargyl)silane (0.49 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/ Et_2O), the desired alcohol **235-I** as a pale yellow oil (570.2 mg, 2.9 mmol, 97%). $R_f=0.59$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.34 (bd, $J=8.5$ Hz, 1H, 5-H), 5.05 (bd, $J=8.5$ Hz, 1H, 4-H), 1.74 (s, 3H, 6- CH_3), 1.71 (s, 3H, 6- CH_3), 1.50 (d, $J=2.3$ Hz, 2H, 1-H), 0.11 (s, 9H, Si- CH_3) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 135.8 (C-6), 125.8 (C-5), 83.2 (C-3), 79.7 (C-2), 59.5 (C-4), 25.5 (6- CH_3), 18.0 (6- CH_3), 7.1 (C-1), -2.1 ($\times 3$, Si- CH_3) ppm.

**236**

Following the general procedure (3) for LiAlH_4 addition, alcohol **235-I** (300.0 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 pentane/ Et_2O), the desired alcohol **236** as a yellow oil (170.5 mg, 53 μmol , 34%). $R_f=0.64$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.34 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, 3-H), 5.25 (bd, $J=8.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.97 (dd, $J=8.6$, 7.7 Hz, 1H, 4-H), 2.38 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, 1-H), 2.33 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, 1-H), 1.80 (s, 3H, 6- CH_3), 1.74 (s, 3H, 6- CH_3), 0.10 (s, 9H, Si- CH_3) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 136.2 (C-6), 134.0 (C-3), 125.1 (C-5), 103.4 (C-2), 74.8 (C-4), 37.3 (C-1), 25.8 (6- CH_3), 19.1 (6- CH_3), -1.3 ($\times 3$, Si- CH_3) ppm.

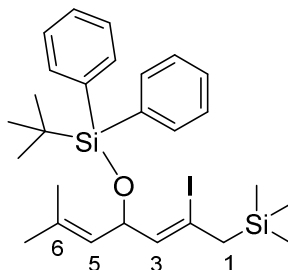
**237**

Following the general procedure (4) for carbonylation, alcohol **236** (40.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), the desired lactone **237** as a yellow oil (17.7 mg, 79 μmol, 64%). *R_f*=0.67 (60/40 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.65 (s, 1H, 3-H), 5.56 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, 5-H), 4.87 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, 4-H), 1.80 (s, 3H, 6-CH₃), 1.77 (s, 3H, 6-CH₃), 1.75 (s, 2H, 1-H), 0.05 (s, 9H, Si-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 143.7 (C-3), 140.3 (C-6), 131.9 (C-2), 119.3 (C-5), 77.9 (C-4), 25.8 (6-CH₃), 18.5 (6-CH₃), 15.2 (C-1), -1.8 (×3, Si-CH₃) ppm (one quaternary carbon not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₁₂H₂₁O₂Si⁺ [M+H]⁺: 225.12; found: 224.91.

**239a**

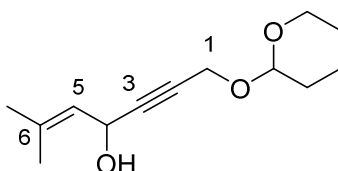
TESOTf (42 μL, 0.19 mmol, 3.0 equiv) and 2,4,6-trimethylpyridine (33 μL, 0.25 mmol, 4.0 equiv) were added to a solution of alcohol **236** (20.0 mg, 62 μmol, 1.0 equiv) in DMF (1.0 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 hour at 0 °C. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O) yielded the desired protected alcohol **239a** as a colourless oil (27 mg, 62 μmol, quant). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.32 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, 3-H), 5.18 (bd, *J*=8.6 Hz, 1H, 5-H), 4.88 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H, 4-H), 2.34 (d, *J*=14.1 Hz, 1H, 1-H), 2.30 (d, *J*=14.1 Hz, 1H, 1-H), 1.80 (s, 3H, 6-CH₃), 1.70 (s, 3H, 6-CH₃), 0.95 (t, *J*=7.7 Hz, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.62 (q, *J*=7.7 Hz, 6H, Si-CH₂-CH₃), 0.08 (s, 9H, Si-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C):

δ 140.0 (C-6), 135.1 (C-3), 126.6 (C-5), 100.1 (C-2), 75.7 (C-4), 37.1 (C-1), 25.8 (6-CH₃), 19.6 (6-CH₃), 6.8 ($\times 3$, Si-CH₂-CH₃), 5.0 ($\times 3$, Si-CH₂-CH₃), -1.2 ($\times 3$, Si-CH₃) ppm.

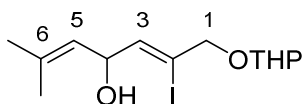


239b

TBDPSCI (19 μ L, 74 μ mol, 1.2 equiv) and imidazole (8.4 mg, 0.12 mmol, 2.0 equiv) were added to a solution of alcohol **236** (20.0 mg, 62 μ mol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and the collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O) yielded the desired protected alcohol **239b** as a colourless oil (34 mg, 62 μ mol, quant). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.71-7.67 (m, 4H, Ph), 7.41-7.32 (m, 6H, Ph), 5.48 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, 3-H), 5.18 (bd, $J=9.2$ Hz, 1H, 5-H), 4.90 (dd, $J=9.2, 7.7$ Hz, 1H, 4-H), 2.33 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, 1-H), 2.26 (d, $J=14.1$ Hz, 1H, 1-H), 1.57 (s, 3H, 6-CH₃), 1.26 (s, 3H, 6-CH₃), 1.04 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.08 (s, 9H, Si-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 136.0 ($\times 4$, Ph), 135.2 (C-3), 134.1 (Ph), 133.3 (Ph), 129.4 (Ph), 129.3 (Ph), 127.5 ($\times 2$, Ph), 127.3 ($\times 2$, Ph), 126.0 (C-5), 99.8 (C-2), 76.6 (C-4), 37.2 (C-1), 27.0 ($\times 3$, Si-C(CH₃)₃), 26.9 (6-CH₃), 19.3 (Si-C(CH₃)₃), 19.2 (6-CH₃), -1.3 ($\times 3$, Si-CH₃) ppm (one quaternary carbon not visible).

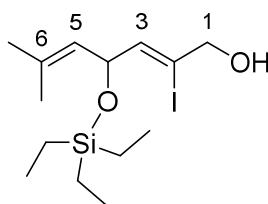
**250a**

Following the general procedure (1) for propargylation with *n*-butyllithium, 3-methylbutenal (0.48 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) and tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2*H*-pyran (0.77 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O), the desired alcohol **250a** as a yellow oil (1.00 g, 4.6 mmol, 89%). *R_f*=0.36 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.38 (bd, *J*=8.7 Hz, 1H, 5-H), 5.12 (bd, *J*=8.7 Hz, 1H, 4-H), 4.82 (t, *J*=3.4 Hz, 1H, THP), 4.36 (d, *J*=14.9 Hz, 1H, 1-H), 4.28 (d, *J*=14.9 Hz, 1H, 1-H), 3.88-3.82 (m, 1H, THP), 3.57-3.52 (m, 1H, THP), 2.12-2.08 (m, 1H, OH), 1.89-1.54 (m, 6H, THP), 1.77 (s, 3H, 6-CH₃), 1.74 (s, 3H, 6-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 124.5 (C-5), 96.8 (THP), 86.5 (C≡C), 80.4 (C≡C), 61.9 (THP), 59.1 (C-4), 54.3 (C-1), 30.2 (THP), 25.6 (6-CH₃), 25.3 (THP), 19.0 (THP), 18.1 (6-CH₃) ppm.

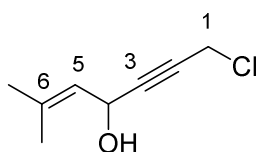
**247a**

A solution of Red-Al[®] in toluene (0.35 mL, 60% wt, 1.1 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of alcohol **250a** (200 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL) at 0 °C. After 15 minutes, EtOAc (84 μL, 0.89 mmol, 1.0 equiv) was added, followed by iodine (453 mg, 1.8 mmol, 2.0 equiv) 15 minutes later. The mixture was stirred 2 hours at 0 °C. The reaction was then quenched by addition of sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O) yielded the alcohol **247a** as a pale yellow oil (237.7 mg, 0.68 mmol, 80%). *R_f*=0.47 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.06 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, 3-H), 5.26-5.22 (m, 1H, 5-H), 5.09 (dd, *J*=8.9, 7.7 Hz, 1H,

4-H), 4.70-4.66 (m, 1H, THP), 4.36 (d, $J=13.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 4.32 (d, $J=13.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 4.19 (d, $J=13.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 4.16 (d, $J=13.9$ Hz, 0.5H, 1-H), 3.89-3.83 (m, 1H, THP), 3.53-3.47 (m, 1H, THP), 1.87-1.49 (m, 7H, OH, THP), 1.81 (s, 3H, 6-CH₃), 1.73 (s, 3H, 6-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 137.8 (C-3), 137.7 (C-3), 137.1 (C-6), 124.4 (C-5), 103.5 (C-2), 97.2 (THP), 74.3 (C-1), 73.2 (C-4), 73.1 (C-4), 62.0 (THP), 30.3 (THP), 25.8 (6-CH₃), 25.3 (THP), 19.1 (6-CH₃), 19.0 (THP) ppm.

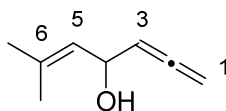
**247b**

Following the general procedure (5) for deprotection of THP group, alcohol **247a** (20.0 mg, 57 μ mol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), the desired alcohol **247b** as a yellow oil (10.4 mg, 27 μ mol, 48%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.03 (bd, $J=7.8$ Hz, 1H, 3-H), 5.04-5.17 (m, 1H, 5-H), 5.04 (ddd, $J=7.8, 8.9, 1.8$ Hz, 1H, 4-H), 4.31-4.13 (m, 2H, 1-H), 1.82 (s, 3H, 6-CH₃), 1.70 (s, 3H, 6-CH₃), 0.94 (t, $J=8.2$ Hz, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.61 (q, $J=8.2$ Hz, 6H, Si-CH₂-CH₃) ppm (OH signal not visible).

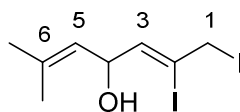
**250b**

Following the general procedure (1) for propargylation with *n*-butyllithium, 3-methylbutenal (0.48 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) and propargyl chloride (0.40 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O), the desired alcohol **250b** as a yellow oil (0.75 g, 4.7 mmol, 95%). $R_f=0.41$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.35 (bd, $J=8.7$ Hz, 1H, 5-H), 5.13-5.09 (m, 1H, 4-H),

4.17 (d, $J=1.8$ Hz, 2H, 1-H), 1.90-1.89 (m, 1H, OH), 1.76 (s, 3H, 6-CH₃), 1.72 (s, 3H, 6-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 137.8 (C-6), 123.9 (C-5), 86.9 (C-3), 79.2 (C-2), 59.1 (C-4), 30.4 (C-1), 25.6 (6-CH₃), 18.1 (6-CH₃) ppm.

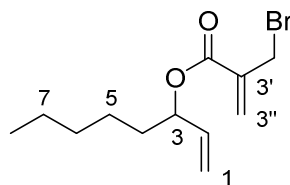
**251**

A solution of Red-Al® in toluene (0.98 mL, 60% wt, 3.0 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of alcohol **250b** (400 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (30 mL) at 0 °C. After 10 minutes, the reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the volatile alcohol **251** as a pale yellow oil (280 mg, 2.3 mmol, 89%). $R_f=0.43$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.29-5.24 (m, 2H, 5-H, 3-H), 4.95-4.89 (m, 1H, 4-H), 4.87 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, 1-H), 1.74 (s, 3H, 6-CH₃), 1.71 (s, 3H, 6-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 207.1 (C-2), 135.7 (C-6), 126.2 (C-5), 94.4 (C-3), 77.6 (C-1), 66.6 (C-4), 25.6 (6-CH₃), 18.2 (6-CH₃) ppm.

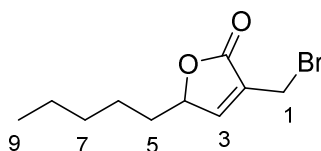
**247d**

Iodine (20 mg, 81 μ mol, 1.0 equiv) was added to a solution of alcohol **251** (10 mg, 81 μ mol, 1.0 equiv) in THF (1.0 mL) at room temperature. After 2 hours, the reaction was quenched by addition of sat. aqueous Na₂S₂O₃ and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent yielded the iodide **247d** as a yellow oil (27.0 mg, 71 μ mol, 89%) which was used in the next step without further purification. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.04

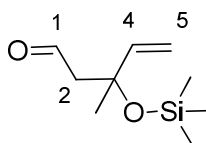
(d, $J=7.3$ Hz, 1H, 3-H), 5.22 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.96 (dd, $J=7.3, 9.8$ Hz, 1H, 4-H), 4.38 (s, 2H, 1-H), 1.82 (s, 3H, 6-CH₃), 1.76 (s, 3H, 6-CH₃) ppm (OH signal not visible).

**257**

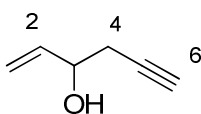
Following the general procedure (8) for Mitsunobu esterification, oct-1-èn-3-ol (37 μ L, 0.24 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O 95/5), the desired ester **257** as a pale yellow oil (43.0 mg, 0.16 mmol, 64%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.34 (s, 1H, 3''-H), 5.94 (s, 1H, 3''-H), 5.82 (ddd, $J=17.3, 10.6, 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.35 (q, $J=6.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.29 (dt, $J=17.2, 1.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.19 (dt, $J=10.6, 1.1$ Hz, 1H, 1-H), 4.19 (s, 2H, CH₂Br), 1.73-1.60 (m, 2H, 4-H), 1.39-1.19 (m, 6H, 7-H, 6-H, 5-H), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, 8-H) ppm.

**258**

Grubbs II catalyst (26 mg, 32 μ mol, 0.20 equiv) was added to a refluxing solution of ester **257** (43.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL, 0.01 M). The mixture was then stirred for 2 hours at reflux. Evaporation of the solvent followed by flash chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O 95/5 to 50/50), yielded the bromolactone **258** as a yellow oil (35 mg, 0.14 mmol, 91%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.40 (q, $J=1.4$ Hz, 1H, 3-H), 4.98 (ddq, $J=7.5, 5.4, 1.4$ Hz, 1H, 4-H), 4.10 (t, $J=1.4$ Hz, 2H, 1-H), 1.81-1.62 (m, 2H, 5-H), 1.48-1.25 (m, 6H, 8-H, 7-H, 6-H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, 9-H) ppm.

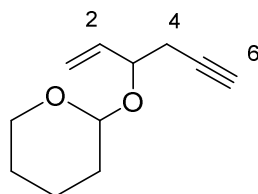
**266**

Following the general procedure (6) for deprotection of acetal group, acetal **227-I** (600 mg, 3.8 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), the desired aldehyde **266** (388 mg, 2.1 mmol, 56%) as a pale yellow oil. $R_f=0.85$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.75 (t, $J=3.0$ Hz, 1H, 1-H), 5.97 (dd, $J=17.2, 10.6$ Hz, 1H, 4-H), 5.22 (dd, $J=17.2, 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 5.11 (dd, $J=10.6, 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 2.51 (dd, $J=14.8, 3.0$ Hz, 1H, 2-H), 2.47 (dd, $J=14.8, 3.0$ Hz, 1H, 2-H), 1.44 (s, 3H, 3-CH₃), 0.13 (s, 9H, Si-CH₃) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 203.1 (C-1), 144.0 (C-4), 113.2 (C-5), 74.5 (C-3), 55.6 (C-2), 28.1 (3-CH₃), 2.4 ($\times 3$, Si-CH₃) ppm.

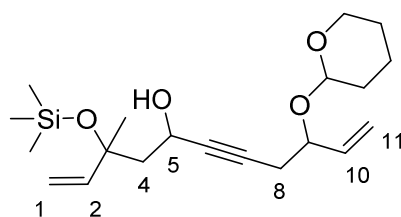
**265**

A solution of propargyl bromide in toluene (3.2 mL, 80% wt, 29 mmol, 1.5 equiv) was added over 30 minutes to a suspension of magnesium (918.6 mg, 38 mmol, 2.0 equiv), HgCl₂ (25.8 mg, 95 μ mol, 0.005 equiv) and iodine in refluxing Et₂O (200 mL). After the completion of the addition, the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The solution was then transferred *via* cannula to a solution of acrolein (1.3 mL, 19 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (100 mL) at -78 °C. The mixture was stirred at this temperature for 1 hour. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired alcohol **265** as a pale yellow oil (1.32 g, 14 mmol, 72%). $R_f=0.46$ (75/25 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.93 (ddd, $J=17.2, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 5.32 (dt, $J=17.2, 1.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.19 (d, $J=10.5, 1.3$ Hz, 1H, 1-H), 4.29 (dddd, $J=6.5, 5.7, 5.6, 5.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.49 (ddd, $J=16.3, 5.6, 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 2.43

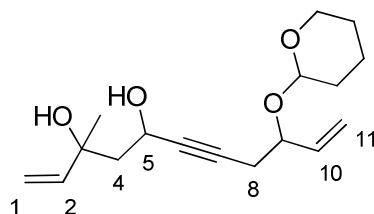
(ddd, $J=16.3, 6.5, 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 2.13 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, OH), 2.06 (t, $J=2.7$ Hz, 1H, 6-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 138.8 (C-2), 115.9 (C-1), 80.2 (C-5), 70.9 (C-6), 70.7 (C-3), 27.3 (C-4) ppm.

**263**

Pyridinium *para*-toluenesulfonate (13.1 mg, 52 μmol , 0.10 equiv) was added to a solution of alcohol **265** (50 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv) and dihydropyran (95 μL , 1.0 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at room temperature. After 1 hour, the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/Et $_2\text{O}$) yielded the desired alkyne **263** as a colourless oil (86.5 mg, 0.48 mmol, 92%). $R_f=0.78$ (75/25 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.97 (ddd, $J=17.2, 10.5, 6.0$ Hz, 0.5H, 2-H), 5.74 (ddd, $J=17.2, 10.3, 7.4$ Hz, 0.5H, 2-H), 5.35 (dt, $J=17.2, 1.3$ Hz, 0.5H, 1-H), 5.29 (bd, $J=17.2$ Hz, 0.5H, 1-H), 5.27 (bd, $J=10.3$ Hz, 0.5H, 1-H), 5.19 (d, $J=10.5, 1.3$ Hz, 0.5H, 1-H), 4.85 (t, $J=4.0$ Hz, 0.5H, THP), 4.69 (t, $J=3.8$ Hz, 0.5H, THP), 4.31-4.24 (m, 1H, 3-H), 4.00-3.85 (m, 1H, THP), 3.54-3.46 (m, 1H, THP), 2.61-2.39 (m, 2H, 4-H), 2.01-1.89 (m, 1H, 6-H), 1.89-1.50 (m, 6H, THP) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 137.8 (C-2), 136.7 (C-2), 118.4 (C-1), 115.9 (C-1), 97.4 (THP), 95.4 (THP), 80.9 (C-5), 80.7 (C-5), 74.8 (C-3), 74.6 (C-3), 69.9 (C-6), 69.8 (C-6), 62.4 (THP), 62.0 (THP), 30.6 (THP), 30.5 (THP), 25.8 (C-4), 25.5 (THP), 25.4 (THP), 24.7 (C-4), 19.4 (THP), 19.2 (THP) ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 181.12; found 181.00.

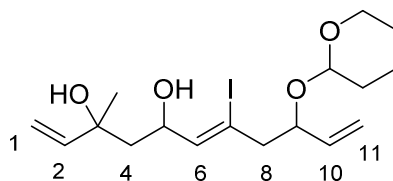
**266-I**

Following the general procedure (2) for propargylation with isopropylmagnesium chloride, aldehyde **266** (371.0 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) and alkyne **263** (983.6 mg, 5.5 mmol, 2.8 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/EtOAc), the desired alcohol **266-I** as a yellow oil (523 mg, 1.4 mmol, 72%). $R_f=0.64$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.98-5.64 (m, 2H, 10-H, 2-H), 5.32-5.02 (m, 4H, 11-H, 1-H), 4.81-4.55 (m, 2H, THP, 5-H), 4.24-4.18 (m, 1H, 9-H), 3.95-3.81 (m, 1H, THP), 3.48-3.42 (m, 1H, THP), 2.59-2.33 (m, 2H, 8-H), 2.05-1.46 (m, 8H, THP, 4-H), 1.39 (s, 1.5H, 3-CH₃), 1.38 (s, 1.5H, 3-CH₃), 0.13 (bs, 4.5H, Si-CH₃), 0.10 (bs, 4.5H, Si-CH₃) ppm (OH signal not visible). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 145.0 (C-2), 142.6 (C-2), 142.5 (C-2), 138.0 (C-10), 136.9 (C-10), 118.0 (C-11), 115.5 (C-11), 113.6 (C-1), 112.7 (C-1), 97.4 (THP), 95.0 (THP), 82.8 (C≡C), 82.7 (C≡C), 82.6 (C≡C), 80.9 (C≡C), 80.7 (C≡C), 80.5 (C≡C), 77.7 (C-3), 76.4 (C-3), 75.1 (C-9), 74.7 (C-9), 62.3 (THP), 61.7 (THP), 60.2 (C-5), 59.9 (C-5), 49.7 (C-4), 49.6 (C-4), 30.6 (THP), 30.4 (THP), 28.8 (3-CH₃), 26.0 (C-8), 25.4 (×2, THP, 3-CH₃), 25.3 (THP), 24.9 (C-8), 19.4 (THP), 19.0 (THP), 2.2 (×3, Si-CH₃) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₀H₃₄O₄SiNa⁺ [M+Na]⁺: 389.22; found 389.21.

**262**

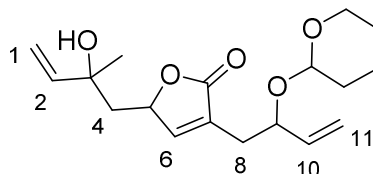
Following the general procedure (7) for deprotection of TMS group, protected alcohol **266-I** (400.0 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/EtOAc), the desired alcohol **262** as a yellow oil (283.5 mg, 0.96 mmol, 88%).

$R_f=0.19$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.97-5.67 (m, 2H, 10-H, 2-H), 5.37-5.04 (m, 4H, 11-H, 1-H), 4.83-4.56 (m, 2H, THP, 5-H), 4.29-4.19 (m, 1H, 9-H), 3.97-3.82 (m, 1H, THP), 3.53-3.46 (m, 1H, THP), 2.62-2.41 (m, 2H, 8-H), 2.07-1.50 (m, 8H, THP, 4-H), 1.34 (s, 1.5H, 3- CH_3), 1.28 (s, 1.5H, 3- CH_3) ppm (2 OH signals not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 144.8 (C-2), 143.3 (C-2), 143.2 (C-2), 137.9 (C-10), 136.8 (C-10), 118.3 (C-11), 118.2 (C-11), 115.9 (C-11), 115.8 (C-11), 113.2 (C-1), 113.1 (C-1), 111.9 (C-1), 97.3 (THP), 95.6 (THP), 95.5 (THP), 82.7 (C \equiv C), 82.6 (C \equiv C), 82.5 (C \equiv C), 82.4 (C \equiv C), 82.3 (C \equiv C), 82.1 (C \equiv C), 81.7 (C \equiv C), 75.0 (C-9), 74.9 (C-9), 74.8 (C-9), 73.8 (C-3), 73.7 (C-3), 72.9 (C-3), 72.8 (C-3), 62.4 (THP), 62.2 (THP), 62.1 (THP), 60.7 (C-5), 60.0 (C-5), 48.0 (C-4), 47.9 (C-4), 47.7 (C-4), 30.6 (THP), 30.5 (THP), 29.7 (3- CH_3), 27.2 (3- CH_3), 27.1 (3- CH_3), 26.0 (C-8), 25.5 (THP), 25.4 (THP), 24.9 (C-8), 19.4 (THP), 19.3 (THP) ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}^+$ [M+Na] $^+$: 317.18; found 317.19.

**262-I**

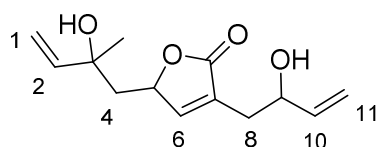
Following the general procedure (3) for LiAlH_4 addition, diol **262** (272.0 mg, 0.92 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/EtOAc), the desired alcohol **262-I** as a yellow oil (336.4 mg, 0.80 mmol, 87%). $R_f=0.21$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.04-5.57 (m, 3H, 10-H, 6-H, 2-H), 5.41-5.03 (m, 4H, 11-H, 1-H), 4.74-4.20 (m, 3H, THP, 9-H, 5-H), 3.93-3.79 (m, 1H, THP), 3.53-3.48 (m, 1H, THP), 2.88-2.59 (m, 2H, 8-H), 1.87-1.25 (m, 11H, THP, 4-H, 3- CH_3) ppm (2 OH signals not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 145.6 (C-2), 143.6 (C-2), 143.4 (C-2), 143.3 (C-2), 140.2 (C-6), 140.1 (C-6), 139.9 (C-6), 138.0 (C-10), 137.8 (C-10), 136.6 (C-10), 118.5 (C-11), 118.4 (C-11), 118.2 (C-11), 118.1 (C-11), 115.8 (C-11), 115.7 (C-11), 115.6 (C-11), 113.1 (C-1), 113.0 (C-1), 112.9 (C-1), 111.7 (C-1), 111.6 (C-1), 102.9 (C-7), 102.8 (C-7), 102.7 (C-7), 102.6 (C-7), 102.5 (C-7), 98.5 (THP), 98.4 (THP), 98.3 (THP), 95.4 (THP), 95.3 (THP), 94.2 (THP), 76.2 (C-9), 76.0 (C-9), 75.3 (C-9), 75.2 (C-9), 74.8 (C-9), 74.6 (C-9), 74.2 (C-3), 74.1 ($\times 2$, C-9, C-3), 73.7 (C-3), 73.6 (C-3), 73.5 (C-3),

62.6 (THP), 62.4 (THP), 62.3 (THP), 61.6 (C-5), 51.2 (C-8), 51.0 (C-8), 50.9 (C-8), 50.7 (C-8), 45.3 (C-4), 45.2 (C-4), 45.1 (C-4), 45.0 (C-4), 44.9 (C-4), 44.8 (C-4), 30.6 (THP), 30.5 (THP), 30.4 (THP), 30.2 (3-CH₃), 30.1 (3-CH₃), 26.6 (3-CH₃), 26.5 (3-CH₃), 26.4 (3-CH₃), 25.5 (THP), 25.4 (THP), 19.5 (THP), 19.4 (THP), 19.3 (THP), 18.8 (THP) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₇H₂₇IO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 445.10; found 445.12.

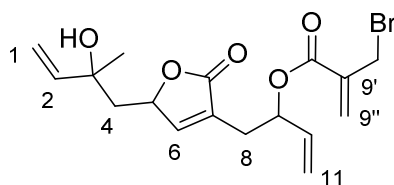


267

Following the general procedure (4) for carbonylation, alcohol **262-I** (326.4 mg, 0.77 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 50/50 pentane/EtOAc), the desired lactone **267** as a yellow oil (122.5 mg, 0.38 mmol, 49%). **R_f**=0.59 (50/50 pentane/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.48 (bs, 0.2 H, 6-H), 7.41 (bs, 0.1 H, 6-H), 7.37-7.27 (m, 0.6H, 6-H), 7.2 (bs, 0.1 H, 6-H), 6.06-5.61 (m, 2H, 10-H, 2-H), 5.37-5.01 (m, 5H, 11-H, 5-H, 1-H), 4.70-4.55 (m, 1H, THP), 4.39-4.28 (m, 1H, 9-H), 3.90-3.77 (m, 1H, THP), 3.48-3.43 (m, 1H, THP), 2.57-2.52 (m, 2H, 8-H), 1.95-1.35 (m, 11H, THP, 4-H, 3-CH₃) ppm (OH signal not visible). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.8 (C=O), 173.4 (C=O), 173.3 (C=O), 152.7 (C-6), 152.1 (C-6), 151.7 (C-6), 151.4 (C-6), 144.1 (C-2), 143.9 (C-2), 143.5 (C-2), 143.4 (C-2), 137.2 (C-10), 137.1 (C-10), 137.0 (C-10), 129.9 (C-7), 129.7 (C-7), 129.4 (C-7), 129.1 (C-7), 118.3 (C-11), 118.0 (C-11), 117.9 (C-11), 113.0 (C-1), 112.9 (C-1), 112.8 (C-1), 96.4 (THP), 96.3 (THP), 95.8 (THP), 95.6 (THP), 78.8 (C-5), 78.7 (C-5), 78.6 (C-5), 74.7 (C-9), 74.4 (C-9), 74.3 (C-9), 74.1 (C-9), 72.3 (C-3), 72.2 (C-3), 72.1 (C-3), 72.0 (C-3), 71.9 (C-3), 63.3 (THP), 63.2 (THP), 62.8 (THP), 62.7 (THP), 45.4 (C-4), 45.2 (C-4), 45.1 (C-4), 45.0 (C-4), 31.0 (C-8), 30.8 (THP), 30.7 (THP), 29.5 (3-CH₃), 29.3 (3-CH₃), 28.6 (3-CH₃), 28.4 (3-CH₃), 25.4 (THP), 25.3 (THP), 20.2 (THP), 20.1 (THP), 19.9 (THP), 19.8 (THP), 19.7 (THP) ppm.

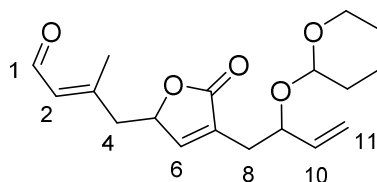
**267-I**

Camphorsulfonic acid (8.8 mg, 38 μ mol, 0.30 equiv) was added to a solution of protected alcohol **267** (40.8 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (1.5 mL) at room temperature. The solution was stirred for 2 hours. The reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 to 50/50 pentane/EtOAc) yielded the desired diol **267-I** as a pale yellow oil (25.0 mg, 0.10 mmol, 83%). $R_f=0.19$ (75/25 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.38-7.37 (m, 0.5 H, 6-H), 7.26-7.25 (m, 0.5 H, 6-H), 6.01-5.81 (m, 2H, 10-H, 2-H), 5.36-5.05 (m, 5H, 11-H, 5-H, 1-H), 4.41-4.34 (m, 1H, 9-H), 2.75-2.47 (m, 2H, 8-H), 2.00-1.78 (m, 2H, 4-H), 1.37-1.35 (m, 3H, 3- CH_3) ppm (2 OH signals not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 174.4 (C=O), 152.9 (C-6), 152.1 (C-6), 152.0 (C-6), 144.0 (C-2), 143.4 (C-2), 139.8 (C-10), 139.7 (C-10), 130.0 (C-7), 129.9 (C-7), 115.3 (C-11), 115.2 (C-11), 113.0 (C-1), 112.9 (C-1), 112.7 (C-1), 79.2 (C-5), 72.3 (C-3), 72.0 (C-3), 70.7 (C-9), 70.6 (C-9), 70.5 (C-9), 45.0 (C-4), 44.9 (C-4), 33.0 (C-8), 32.9 (C-8), 29.5 (3- CH_3), 28.8 (3- CH_3), 28.5 (3- CH_3) ppm.

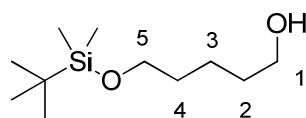
**268**

Following the general procedure (8) for Mitsunobu esterification, alcohol **267-I** (25.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 pentane/EtOAc), the desired lactone **268** as a pale yellow oil (17.1 mg, 44 μ mol, 43%). $R_f=0.66$ (50/50 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.35-7.21 (m, 1H, 6-H), 6.35 (s, 1H, 9''-H), 6.02-5.82 (m, 2H, 10-H, 2-H), 5.96 (s, 1H, 9'-H), 5.64-5.61 (m, 1H,

9-H), 5.37-5.13 (m, 5H, 11-H, 5-H, 1-H), 4.18 (s, 2H, 9'-CH₂Br), 2.73-2.70 (m, 2H, 8-H), 1.98-1.75 (m, 2H, 4-H), 1.28-1.26 (m, 3H, 3-CH₃) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₇H₂₁BrO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 407.06; found 407.04.

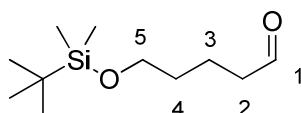
**271**

Pyridinium chlorochromate (100 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of alcohol **267** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) at room temperature. The black suspension was stirred for 72 hours at room temperature. The mixture was filtrated on silica (80/20 pentane/EtOAc) to yield the desired aldehyde **271** as a yellow oil (12 mg, 37 μmol, 24%). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 10.01 (d, *J*=7.7 Hz, 0.7H, 1-H), 9.85-9.81 (m, 0.3H, 1-H), 7.34-7.14 (m, 1H, 6-H), 6.08-5.92 (m, 1H, 2-H), 5.89-5.61 (m, 1H, 10-H), 5.28-5.09 (m, 3H, 11-H, 5-H), 4.70-4.56 (m, 1H, THP), 4.42-4.37 (m, 1H, 9-H), 3.89-3.78 (m, 1H, THP), 3.49-3.44 (m, 1H, THP), 2.61-2.47 (m, 2H, 8-H), 2.26 (bs, 2H, 3-CH₃), 2.06 (bs, 1H, 3-CH₃), 1.83-1.51 (m, 8H, THP, 4-H) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₈H₂₄O₅Na⁺ [M+Na]⁺: 343.16; found 343.12.

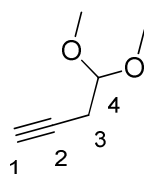
**273-I**

TBSCl (1.507 g, 10 mmol, 1.0 equiv) and imidazole (1.361 g, 20 mmol, 2.0 equiv) were added to a solution of pentan-1,5-diol (1.0 mL, 10 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (100 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂,

80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired alcohol **273-I** as a pale yellow oil (1.12 g, 5.1 mmol, 51%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.67-3.61 (m, 4H, 5-H, 1-H), 1.63-1.52 (m, 4H, 4-H, 2-H), 1.47 (bs, 1H, OH), 1.44-.39 (m, 2H, 3-H), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si-CH₃) ppm.

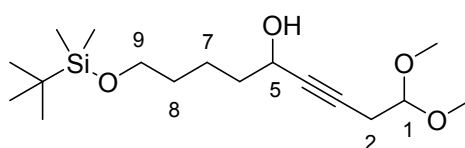
**273-II**

Dess-Martin periodinane (2.379 g, 5.6 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of alcohol **273-I** (1.12 g, 5.1 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (50 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was then quenched with sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired aldehyde **273-II** as a pale yellow oil (900 mg, 4.2 mmol, 81%). *R_f*=0.86 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.77 (t, *J*=1.8 Hz, 1H, 1-H), 3.63 (t, *J*=6.2 Hz, 2H, 5-H), 2.46 (td, *J*=7.3, 1.8 Hz, 2H, 2-H), 1.74-1.67 (m, 2H, 4-H), 1.59-1.52 (m, 2H, 3-H), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si-CH₃) ppm.

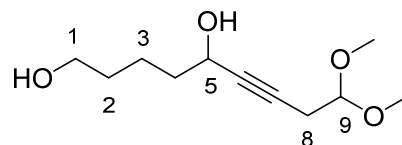
**274**

A solution of propargyl bromide in toluene (50 mL, 80% wt, 0.45 mol, 1.5 equiv) was added to a refluxing suspension of aluminium powder (18.6 g, 0.69 mol, 2.3 equiv) and HgCl₂ (1.1 g, 3.9 mmol, 0.013 equiv) in Et₂O (300 mL) over 2 hours. The grey suspension was heated to reflux for 1 hour. Trimethyl orthoformate (33 mL, 0.30 mol, 1.0 equiv) was added at -78 °C. After 2 hours, water (200 mL) and 1 M aqueous NaOH (60 mL) were added and the mixture

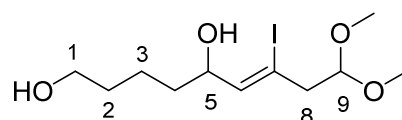
was stirred for 15 minutes at room temperature. The aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired alkyne **274** as a pale yellow oil (34 g, 0.30 mol, quant). $R_f=0.62$ (75/25 pentane/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.58 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 4-H), 3.39 (s, 6H, O-CH₃), 2.56 (dd, $J=5.6, 2.7$ Hz, 2H, 3-H), 2.06 (t, $J=2.7$ Hz, 1H, 1-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 102.3 (C-4), 79.3 (C-2), 70.0 (C-1), 53.5 ($\times 2$, O-CH₃), 23.7 (C-3) ppm.

**276**

Following the general procedure (1) for propargylation with *n*-butyllithium, aldehyde **273-II** (900 mg, 4.2 mmol, 1.0 equiv) and alkyne **274** (712 mg, 6.2 mmol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O), the desired alcohol **276** as a yellow oil (1.14 g, 3.4 mmol, 83%). $R_f=0.41$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.51 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.36 (tt, $J=6.5, 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 3.64-3.60 (m, 2H, 9-H), 3.36 (s, 6H, O-CH₃), 2.54 (dd, $J=5.7, 2.0$ Hz, 2H, 2-H), 1.74-1.65 (m, 2H, 6-H), 1.59-1.43 (m, 4H, 8-H, 7-H), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 102.5 (C-1), 83.0 (C \equiv C), 80.0 (C \equiv C), 63.0 (C-9), 62.6 (C-5), 53.4 ($\times 2$, O-CH₃), 37.7 (C-6), 32.4 (C-8), 25.9 ($\times 3$, Si-C(CH₃)₃), 23.9 (C-2), 21.5 (C-7), -5.3 (Si-CH₃) ppm (one quaternary carbon not visible). LC-MS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₇H₃₅O₄Si⁺ [M+H]⁺: 331.22; found 330.76.

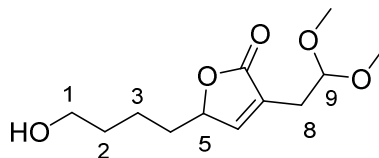
**276-I**

A solution of TBAF in THF (0.60 mL, 1.0 M, 0.30 mmol, 2.0 equiv) was added to a solution of protected alcohol **276** (100 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv) in THF (3.0 mL) at room temperature. The mixture was then stirred for 4 hours. The reaction was then quenched with sat. aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 100% EtOAc) yielded the desired alcohol **276-I** as a yellow oil (50 mg, 0.23 mmol, 76%). $R_f=0.16$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 4.50 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 9-H), 4.34 (tt, $J=6.4$, 2.0 Hz, 1H, 5-H), 3.61 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, 1-H), 3.34 (s, 6H, O- CH_3), 2.82 (bs, 2H, OH), 2.52 (dd, $J=5.6$, 2.0 Hz, 2H, 8-H), 1.71-1.65 (m, 2H, 4-H), 1.59-1.48 (m, 4H, 2-H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 102.3 (C-9), 83.1 (C-6), 79.7 (C-7), 62.4 (C-1), 62.1 (C-5), 53.2 ($\times 2$, O- CH_3), 37.3 (C-4), 32.0 (C-2), 23.7 (C-8), 21.5 (C-3) ppm. **LC-MS (ESI) $^+$** : m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.14; found 216.79.

**276-II**

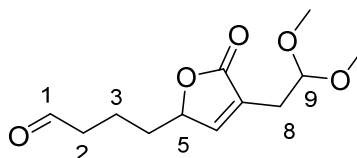
Following the general procedure (3) for LiAlH_4 addition, diol **276-I** (649 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/EtOAc), the desired alcohol **276-II** as a yellow oil (620.3 mg, 1.8 mmol, 60%). $R_f=0.20$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, 6-H), 4.66 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 9-H), 4.31 (td, $J=6.4$, 5.5 Hz, 1H, 5-H), 3.66 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, 1-H), 3.34 (bs, 6H, O- CH_3), 2.85-2.76 (m, 2H, 8-H), 1.71-1.41 (m, 6H, 4-H, 3-H, 2-H) ppm (2 OH signals not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 140.4 (C-6), 103.0 (C-9), 101.1 (C-7),

76.2 (C-5), 62.1 (C-1), 53.5 (O-CH₃), 53.4 (O-CH₃), 48.0 (C-8), 35.6 (C-4), 32.5 (C-2), 21.3 (C-3) ppm.



277

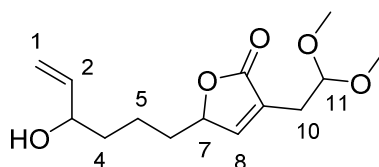
Following the general procedure (4) for carbonylation, diol **276-II** (620 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 50/50 pentane/EtOAc), the desired lactone **277** as a yellow oil (262 mg, 1.1 mmol, 60%). $R_f=0.23$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.19 (q, $J=1.6$ Hz, 1H, 6-H), 4.95 (ddq, $J=7.3, 5.1, 1.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.63 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 9-H), 3.65 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, 1-H), 3.35 (s, 6H, O-CH₃), 2.61 (dt, $J=5.6, 1.6$ Hz, 2H, 8-H), 1.85-1.47 (m, 6H, 4-H, 3-H, 2-H) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 150.5 (C-6), 132.0 (C-7), 102.1 (C-9), 81.4 (C-5), 62.5 (C-1), 53.3 ($\times 2$, O-CH₃), 33.1 (C-4), 32.3 (C-8), 28.8 (C-2), 21.3 (C-3) ppm (one quaternary carbon not visible).



277-I

Dess-Martin periodinane (500 mg, 1.2 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of alcohol **277** (262 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was quenched by addition of sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/EtOAc to 100% EtOAc) yielded the desired aldehyde **277-I** as a yellow oil (218.3 mg, 0.90 mmol,

84%). $R_f=0.29$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 9.78 (t, $J=1.4$ Hz, 1H, 1-H), 7.18 (q, $J=1.6$ Hz, 1H, 6-H), 4.96-4.92 (m, 1H, 5-H), 4.63 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 9-H), 3.36 (s, 6H, O- CH_3), 2.62 (dt, $J=5.6, 1.6$ Hz, 2H, 8-H), 2.56-2.52 (m, 2H, 2-H), 1.89-1.59 (m, 4H, 4-H, 3-H) ppm.



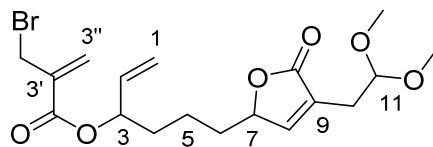
278

A solution of vinyl magnesium bromide in THF (1.4 mL, 0.7 M, 0.99 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of aldehyde **277-I** (218.3 mg, 0.90 mmol, 1.0 equiv) at -78 °C in THF (10 mL). After 1 hour, the mixture was warmed up to room temperature. After 1 hour, the reaction was quenched with sat. aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc and the collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 70/30 pentane/EtOAc to 100% EtOAc) yielded the desired alcohol **278** (2 pairs of enantiomers) as yellow oils (90 mg, 0.31 mmol, 57%; 57 mg, 0.20 mmol, 35%).

First diastereoisomers. $R_f=0.18$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.19 (bs, 1H, 8-H), 5.92-5.80 (m, 1H, 2-H), 5.23 (d, $J=17.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.12 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 1-H), 4.96-4.91 (m, 1H, 7-H), 4.63 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 11-H), 4.15-4.06 (m, 1H, 3-H), 3.35 (s, 6H, O- CH_3), 2.61 (dt, $J=5.6, 1.6$ Hz, 2H, 10-H), 1.85-1.46 (m, 6H, 6-H, 5-H, 4-H) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 150.4 (C-8), 140.9 (C-2), 114.9 (C-1), 101.9 (C-11), 81.2 (C-7), 72.7 (C-3), 53.1 ($\times 2$, O- CH_3), 36.2 (C-4), 33.2 (C-6), 28.6 (C-10), 20.8 (C-5) ppm (2 quaternary carbons not visible).

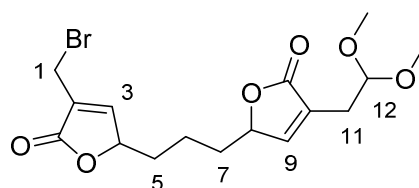
Second diastereoisomers. $R_f=0.03$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.18 (bs, 1H, 8-H), 5.88-5.78 (m, 1H, 2-H), 5.21 (d, $J=17.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.10 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 1-H), 4.97-4.91 (m, 1H, 7-H), 4.63 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 11-H), 4.14-4.04 (m, 1H, 3-H), 3.35 (s, 6H, O- CH_3), 2.61 (m, 2H, 10-H), 1.85-1.46 (m, 6H, 6-H, 5-H, 4-H) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 173.3 (C=O), 151.6

(C-8), 140.8 (C-2), 129.1 (C-9), 114.6 (C-1), 102.0 (C-11), 81.4 (C-7), 72.4 (C-3), 53.1 ($\times 2$, O-CH₃), 36.7 (C-4), 32.8 (C-6), 28.7 (C-10), 21.5 (C-5) ppm.



278-I

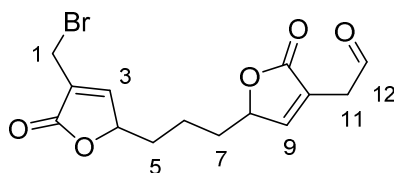
Following the general procedure (8) for Mitsunobu esterification, alcohol **278** (90 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/EtOAc), the desired ester **278-I** as a yellow oil (47.6 mg, 0.11 mmol, 35%). $R_f=0.58$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.16 (bs, 1H, 8-H), 6.32 (s, 1H, 3''-H), 5.93 (s, 1H, 3''-H), 5.79 (ddd, $J=17.3, 10.6, 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.34 (q, $J=6.3$ Hz, 1H, 3-H), 5.27 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.19 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 1-H), 4.93-4.88 (m, 1H, 7-H), 4.63 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 11-H), 4.16 (s, 2H, 3'-CH₂Br), 3.33 (s, 6H, O-CH₃), 2.59-2.57 (m, 2H, 10-H), 1.84-1.46 (m, 6H, 6-H, 5-H, 4-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.6 (C=O), 164.0 (C=O), 150.3 (C-8), 137.5 (C-3'), 135.5 (C-2), 129.3 (C-9), 129.1 (C-3''), 117.3 (C-1), 102.0 (C-11), 81.2 (C-7), 75.2 (C-3), 53.2 ($\times 2$, O-CH₃), 33.7 (C-4), 33.0 (C-6), 29.8 (3'-CH₂Br), 29.3 (C-10), 20.6 (C-5), 20.4 (C-5) ppm.



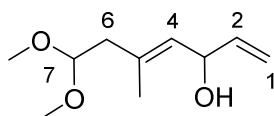
278-II

Grubbs II catalyst (9.5 mg, 11 μmol , 0.15 equiv) was added to a solution of ester **278-I** (47.6 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (11 mL, 0.01 M). The mixture was heated to reflux for 1 hour. DMSO (40 μL , 50 equiv/catalyst) was then added at room temperature and the mixture was stirred for 12 hours. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/EtOAc to 100% EtOAc) yielded the

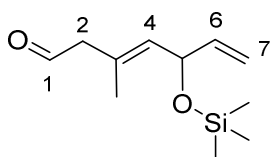
desired lactone **278-II** as a yellow oil (31.9 mg, 82 μmol , 72%). $R_f=0.15$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.36 (bs, 1H, 3-H), 7.17 (bs, 1H, 9-H), 4.99-4.91 (m, 2H, 8-H, 4-H), 4.63-4.60 (m, 1H, 12-H), 4.08 (s, 2H, 1-H), 3.34 (s, 6H, O-CH₃), 2.61-2.59 (m, 2H, 11-H), 1.92-1.56 (m, 6H, 7-H, 6-H, 5-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 173.4 (C=O), 170.6 (C=O), 151.9 (C-3), 150.1 (C-9), 131.4 (C-2), 129.5 (C-10), 102.0 (C-12), 81.0 (C-8), 80.9 (C-4), 80.8 (C-4), 53.3 (O-CH₃), 53.2 (O-CH₃), 32.9 (C-10), 32.8 (C-5), 32.7 (C-7), 28.8 (C-11), 20.8 (C-6), 20.7 (C-1) ppm.

**279**

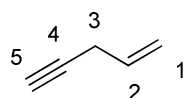
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (17 mg, 63 μmol , 3.5 equiv) was added to a solution of acetal **278-II** (7.0 mg, 18 μmol , 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.60 mL) at room temperature. The yellow mixture was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 100% EtOAc) yielded the desired aldehyde **279** as a pale yellow oil (2.5 mg, 7.2 μmol , 40%). $R_f=0.13$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 9.05 (s, 1H, 12-H), 6.42-6.31 (m, 1H, 9-H), 6.17 (bs, 1H, 3-H), 4.14-4.07 (m, 1H, 8-H), 4.00-3.92 (m, 1H, 4-H), 3.58 (bs, 2H, 1-H), 3.34 (s, 6H, O-CH₃), 2.81-2.60 (m, 2H, 11-H), 1.82-1.37 (m, 6H, 7-H, 6-H, 5-H) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343.01; found 342.95.

**224-I**

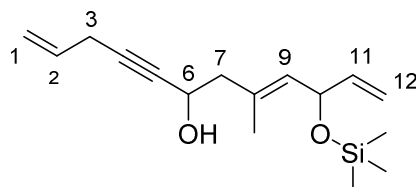
A solution of vinylmagnesium bromide in THF (50 mL, 0.7 M, 35 mmol, 2.4 equiv) was added to a solution of aldehyde **224** (3.3 g, 21 mmol, 1.0 equiv) in THF (200 mL) at -78 °C. The resulting solution was stirred for 1 hour at this temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/EtOAc) yielded the desired alcohol (*E*)-**224-I** as a yellow oil (1.16 g, 6.2 mmol, 30%). *R_f*=0.35 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.89 (ddd, *J*=17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, 2-H), 5.29 (dq, *J*=8.3, 1.1 Hz, 1H, 4-H), 5.25 (dt, *J*=17.2, 1.5 Hz, 1H, 1-H), 5.10 (dt, *J*=10.4, 1.5 Hz, 1H, 1-H), 4.89 (dddt, *J*=8.3, 5.7, 3.8, 1.5 Hz, 1H, 3-H), 4.50 (t, *J*=5.8 Hz, 1H, 7-H), 3.33 (s, 3H, O-CH₃), 3.32 (s, 3H, O-CH₃), 2.36 (dd, *J*=15.0, 5.8 Hz, 1H, 6-H), 2.32 (dd, *J*=15.0, 5.8 Hz, 1H, 6-H), 1.75 (d, *J*=1.1 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.51 (d, *J*=3.8 Hz, 1H, OH) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 139.6 (C-2), 134.3 (C-5), 128.8 (C-4), 114.3 (C-1), 103.3 (C-7), 69.6 (C-3), 52.8 (O-CH₃), 52.7 (O-CH₃), 42.5 (C-6), 17.1 (5-CH₃) ppm.

**286**

Following the general procedure (6) for deprotection of acetal group, acetal **224-I** (185.5 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) gave the desired aldehyde **286** as a red oil which was used in the next step without further purification. ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 9.16 (t, *J*=2.2 Hz, 1H, 1-H), 5.84 (ddd, *J*=17.1, 10.3, 5.2 Hz, 1H, 6-H), 5.26 (dt, *J*=17.1, 1.8 Hz, 1H, 7-H), 5.24 (dq, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1H, 4-H), 4.99 (dt, *J*=10.3, 1.8 Hz, 1H, 7-H), 4.85 (ddt, *J*=8.3, 5.2, 1.8 Hz, 1H, 5-H), 2.45-2.44 (m, 1H, 2-H), 1.42 (d, *J*=1.5 Hz, 3H, 3-CH₃), 0.14 (s, 9H, Si-CH₃) ppm.

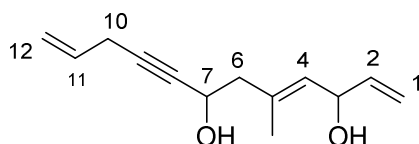
**283**

Allyl bromide (13 mL, 0.15 mol, 1.0 equiv) was added to a suspension of ethynylmagnesium bromide (300 mL, 0.5 M in THF, 0.15 mol, 1.0 equiv) and CuBr (2.15 g, 15 mmol, 0.10 equiv) at 0 °C. After 5 minutes, the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with sat. aqueous NH₄Cl at 0 °C. Decaline (100 mL) was then added and the organic phase was washed with cold water and cold brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The resulting solution was distilled at atmospheric pressure to yield the desired alkyne **283** (38-40 °C) as a colorless liquid (4.2 g, 64 mmol, 42%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.82 (ddt, *J*=17.0, 10.1, 5.3 Hz, 1H, 2-H), 5.36 (dq, *J*=17.0, 1.8 Hz, 1H, 1-H), 5.14 (dq, *J*=10.1, 1.8 Hz, 1H, 1-H), 2.98 (ddt, *J*=5.3, 2.7, 1.8 Hz, 2H, 3-H), 2.12 (t, *J*=2.7 Hz, 1H, 5-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 131.9 (C-2), 116.4 (C-1), 81.0 (C-4), 70.5 (C-5), 22.7 (C-3) ppm.

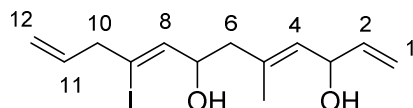
**286-I**

Following the general procedure (2) for propargylation with isopropylmagnesium chloride, aldehyde **286** (212 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and alkyne **283** (197.5 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 88/10/2 pentane/Et₂O/Et₃N), the desired alcohol **286-I** as a yellow oil (165.4 mg, 55 μmol, 60% over 2 steps). *R*_f=0.65 (75/25 pentane/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.86-5.74 (m, 2H, 11-H, 2-H), 5.32-5.26 (m, 2H, 2H, 1-H, 9-H), 5.19 (dq, *J*=17.2, 1.6 Hz, 1H, 12-H), 5.13-5.08 (m, 1H, 1-H), 5.03 (dq, *J*=10.3, 1.6 Hz, 1H, 12-H), 4.85 (dd, *J*=8.3, 5.5 Hz, 1H, 10-H), 4.50 (tq, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1H, 6-H), 3.00-2.97 (m, 2H, 3-H), 2.42 (bd, *J*=6.8 Hz, 2H, 7-H), 1.74 (d, *J*=1.3 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.12 (s, 9H, Si-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 139.6 (C-11), 131.9 (C-2), 131.2 (C-8), 131.3 (C-8), 130.9 (C-9), 115.9 (C-1), 113.3

(C-12), 113.2 (C-12), 82.9 (C-5), 82.8 (C-5), 82.0 (C-4), 81.8 (C-4), 70.2 (C-10), 70.1 (C-10), 60.7 (C-6), 60.5 (C-6), 47.8 (C-7), 45.8 (C-7), 22.7 (C-3), 22.4 (C-3), 16.6 (8-CH₃), 0.01 (×3, Si-CH₃) ppm.

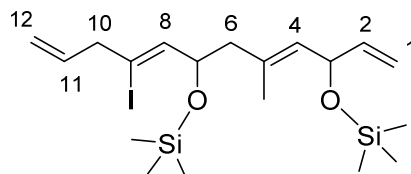
**282**

Following the general procedure (7) for deprotection of TMS group, protected alcohol **286-I** (890.0 mg, 3.2 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 75/25 pentane/EtOAc), the desired alcohol **282** as a yellow oil (585.1 mg, 2.8 mmol, 89%). $R_f=0.32$ and 0.45 (50/50 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.93-5.75 (m, 2H, 11-H, 2-H), 5.34 (bd, $J=8.6$ Hz, 1H, 4-H), 5.32-5.24 (m, 2H, 12-H, 1-H), 5.13-5.09 (m, 2H, 12-H, 1-H), 4.91-4.86 (m, 1H, 3-H), 4.54-4.51 (m, 1H, 7-H), 3.01-2.97 (m, 2H, 10-H), 2.44-2.42 (m, 2H, 6-H), 1.78 (d, $J=1.5$ Hz, 1.5H, 5-CH₃), 1.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1.5H, 5-CH₃) ppm (2 OH signals not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 139.4 (C-2), 134.5 (C-5), 134.2 (C-5), 132.3 (C-11), 132.2 (C-11), 130.0 (C-4), 129.8 (C-4), 116.3 (C-12), 116.2 (C-12), 114.6 (C-1), 83.1 (C-8), 83.0 (C-8), 82.4 (C-9), 69.8 (C-3), 69.7 (C-3), 60.9 (C-7), 60.8 (C-7), 48.7 (C-6), 47.9 (C-6), 23.0 (C-10), 22.7 (C-10), 17.1 (5-CH₃), 16.8 (5-CH₃) ppm.

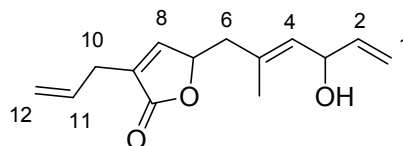
**288**

Following the general procedure (3) for LiAlH₄ addition, diol **282** (35.1 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/EtOAc), the desired alcohol **288** as a yellow oil (36.2 mg, 0.11 mmol, 64%). $R_f=0.10$ - 0.19 (60/40 petroleum ether/EtOAc). $R_f=0.57$ and 0.53 (50/50 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.95-5.75 (m, 2H, 11-H, 2-H), 5.69-5.65 (m, 1H, 8-H), 5.34-5.01 (m, 5H,

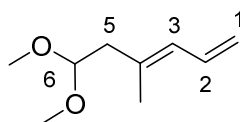
12-H, 4-H, 1-H), 4.92-4.88 (m, 1H, 3-H), 4.46-4.40 (m, 1H, 7-H), 3.30-3.27 (m, 2H, 10-H), 2.35-2.19 (m, 2H, 6-H), 1.81 (bs, 3H, 5-CH₃) ppm (2 OH signals not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 139.5 (C-2), 137.5 (C-8), 134.9 (C-11), 134.8 (C-5), 134.6 (C-5), 129.8 (C-4), 118.0 (C-12), 114.7 (C-1), 114.5 (C-1), 106.4 (C-9), 74.3 (C-7), 74.2 (C-7), 69.8 (C-3), 49.6 (C-10), 46.3 (C-6), 46.1 (C-6), 17.1 (5-CH₃), 16.8 (5-CH₃) ppm.

**289**

2,6-Lutidine (50 μL, 0.43 mmol, 4.8 equiv) and TMSOTf (40 μL, 0.22 mmol, 2.4 equiv) were added to a solution of diol **288** (30.0 mg, 90 μmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 1 hour at this temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O) yielded the desired silyl ether **289** as a pale yellow oil (31.5 mg, 66 μmol, 73%). *R_f*=0.91 (75/25 pentane/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.84-5.70 (m, 2H, 11-H, 2-H), 5.54 (dt, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 5.19-5.11 (m, 4H, 12-H, 4-H, 1-H), 5.01 (dt, *J*=10.3, 1.3 Hz, 1H, 1-H), 4.85-4.81 (m, 1H, 3-H), 4.39 (q, *J*=7.0 Hz, 1H, 7-H), 3.27-3.21 (m, 2H, 10-H), 2.18 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, 6-H), 1.75 (d, *J*=1.5 Hz, 3H, 5-CH₃), 0.12 (s, 9H, Si-CH₃), 0.11 (s, 9H, Si-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 140.2 (C-2), 138.6 (C-8), 135.0 (C-11), 132.1 (C-5), 130.3 (C-4), 117.8 (C-12), 113.2 (C-1), 104.6 (C-9), 76.8 (C-7), 70.7 (C-3), 49.6 (C-10), 47.3 (C-6), 17.6 (5-CH₃), 0.33 (×6, Si-CH₃) ppm.

**291**

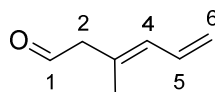
Following the general procedure (4) for carbonylation, diol **288** (50.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 50/50 pentane/EtOAc), the desired lactone **291** as a yellow oil (24.7 mg, 0.11 mmol, 70%). $R_f=0.71$ and 0.53 (50/50 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.04-7.03 (m, 1H, 8-H), 5.90-5.80 (m, 2H, 11-H, 2-H), 5.29 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, 4-H), 5.23 (dt, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.18-5.12 (m, 2H, 12-H), 5.10 (dt, $J=10.3, 1.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.05-5.01 (m, 1H, 3-H), 4.88-4.84 (m, 1H, 7-H), 3.02-3.00 (m, 2H, 10-H), 2.38 (d, $J=6.3$ Hz, 2H, 6-H), 1.76 (d, $J=1.5$ Hz, 3H, 5-CH₃) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.0 (C=O), 148.4 (C-8), 139.2 (C-2), 133.0 (C quat), 132.9 (C-11), 132.8 (C quat), 130.1 (C-4), 117.8 (C-12), 114.7 (C-1), 79.9 (C-7), 69.7 (C-3), 43.1 (C-6), 29.5 (C-10), 17.3 (5-CH₃) ppm.

**224-II**

A solution of *n*-BuLi in hexanes (4.7 mL, 1.6 M, 7.6 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (2.9 g, 8.2 mmol, 1.3 equiv) in THF at 0 °C. The resulting orange mixture was stirred at this temperature for 1 hour. Aldehyde **224** (1.0 g, 6.3 mmol, 1.0 equiv) was then added and the mixture was heated to reflux for 2 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the desired lactone **224-II** (2 diastereoisomers, 2/1 *E/Z*) as a colorless oil (564.9 mg, 3.6 mmol, 57%). $R_f=0.74$ (75/25 pentane/EtOAc).

E diastereoisomer. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.58 (dt, $J=16.8$, 10.6 Hz, 1H, 2-H), 5.92 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.13 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, 1-H), 5.03 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 1-H), 4.51 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, 6-H), 3.33 (s, 6H, O- CH_3), 2.37 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, 5-H), 1.81 (s, 3H, 4- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 134.5 (C-5), 133.0 (C-2), 128.2 (C-3), 115.5 (C-1), 103.4 (C-6), 52.8 ($\times 2$, O- CH_3), 42.9 (C-5), 17.1 (4- CH_3) ppm (one quaternary carbon not visible).

Z diastereoisomer. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.58 (dt, $J=16.8$, 10.6 Hz, 1H, 2-H), 5.95 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.12 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, 1-H), 5.01 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 1-H), 4.48 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, 6-H), 3.34 (s, 6H, O- CH_3), 2.50 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, 5-H), 1.84 (s, 3H, 4- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 134.6 (C-5), 132.7 (C-2), 128.3 (C-3), 115.5 (C-1), 103.7 (C-6), 53.2 ($\times 2$, O- CH_3), 36.0 (C-5), 24.6 (4- CH_3) ppm (one quaternary carbon not visible).

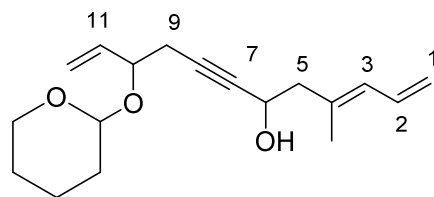


294

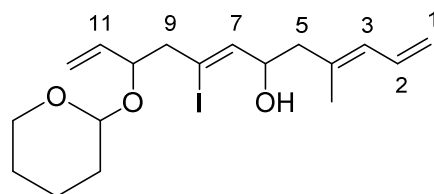
Following the general procedure (6) for deprotection of acetal group, acetal **224-II** (40 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) gave the desired aldehyde **294** (2 diastereoisomers, 2/1 *E/Z*) as a pale yellow oil which was used in the next step without further purification.

E diastereoisomer. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 9.11 (t, $J=2.3$ Hz, 1H, 1-H), 6.36 (dt, $J=16.9$, 10.5 Hz, 1H, 5-H), 5.62 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 4-H), 5.01 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 6-H), 4.94 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.45 (d, $J=2.3$ Hz, 2H, 2-H), 1.38 (bs, 3H, 3- CH_3) ppm.

Z diastereoisomer. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 9.07 (t, $J=2.3$ Hz, 1H, 1-H), 6.19 (dt, $J=16.9$, 10.5 Hz, 1H, 5-H), 5.82 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 4-H), 4.99 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 6-H), 4.89 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.60 (d, $J=2.3$ Hz, 2H, 2-H), 1.43 (bs, 3H, 3- CH_3) ppm.

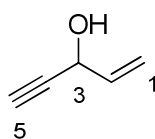
**295**

Following the general procedure (2) for propargylation with isopropylmagnesium chloride, aldehyde **294** (28 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and alkyne **263** (70 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O), the desired alcohol **295** as a pale yellow oil (20.0 mg, 69 μmol, 27% over 2 steps). $R_f=0.42$ (75/25 pentane/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.65-6.52 (m, 1H, 2-H), 6.04 (d, $J=11.0$ Hz, 0.5H, 3-H), 6.01-5.92 (m, 0.5H, 11-H), 5.97 (d, $J=11.0$ Hz, 0.5H, 3-H), 5.74 (ddd, $J=17.3, 10.3, 7.4$ Hz, 0.5H, 11-H), 5.35-5.02 (m, 4H, 12-H, 1-H), 4.83 (bs, 0.5H, THP), 4.68 (bs, 0.5H, THP), 4.52-4.48 (m, 1H, 6-H), 4.28-4.21 (m, 1H, 10-H), 3.98-3.84 (m, 1H, THP), 3.54-3.45 (m, 1H, THP), 2.68-2.39 (m, 4H, 9-H, 5-H), 1.87 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.84 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.87-1.51 (m, 6H, THP) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 137.9 (C-11), 136.8 (C-11), 134.3 (C-4), 134.2 (C-4), 134.1 (C-4), 132.8 (C-2), 132.7 (C-2), 129.7 (C-3), 129.2 (C-3), 118.2 (CH₂), 116.3 (CH₂), 116.2 (CH₂), 115.9 (CH₂), 115.8 (CH₂), 97.3 (THP), 95.4 (THP), 82.5 (C≡C), 82.3 (C≡C), 82.2 (C≡C), 82.0 (C≡C), 81.9 (C≡C), 75.0 (C-10), 74.8 (C-10), 74.7 (C-10), 62.3 (THP), 62.1 (THP), 61.2 (C-6), 61.1 (C-6), 60.9 (C-6), 60.8 (C-6), 48.3 (C-5), 40.9 (C-5), 30.6 (THP), 30.5 (THP), 26.1 (C-9), 25.5 (THP), 25.4 (THP), 25.0 (C-9), 24.4 (4-CH₃), 19.4 (THP), 19.2 (THP), 17.0 (4-CH₃) ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₈H₂₇O₃⁺ [M+H]⁺: 291.19; found 290.92.

**296**

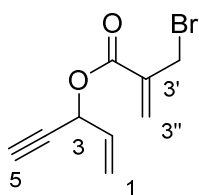
Following the general procedure (3) for LiAlH₄ addition, alcohol **295** (60.0 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O), the

desired alcohol **296** as a pale yellow oil (49.2 mg, 0.12 mmol, 57%). $R_f=0.56$ (75/25 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.66-6.51 (m, 1H, 2-H), 6.06-5.55 (m, 3H, 11-H, 7-H, 3-H), 5.32-5.00 (m, 4H, 12-H, 1-H), 4.74-4.66 (m, 1H, THP), 4.44-4.36 (m, 2H, 10-H, 6-H), 3.93-3.83 (m, 1H, THP), 3.51-3.47 (m, 1H, THP), 2.90-2.16 (m, 4H, 9-H, 5-H), 1.88-1.83 (m, 3H, 4- CH_3), 1.88-1.48 (m, 6H, THP) ppm (OH signal not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{IO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.10; found 418.83.

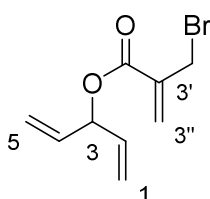


264-I

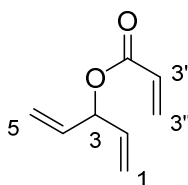
A solution of ethynyl magnesium bromide in THF (3.0 mL, 0.5 M, 1.5 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of acrolein (70 μL , 1.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (7.0 mL) at room temperature. The solution was stirred for 2 hours. The reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/ Et_2O) yielded the desired alcohol **264-I** as a pale yellow oil (64.8 mg, 0.79 mmol, 79%). $R_f=0.45$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.96 (ddd, $J=17.1$, 10.2, 5.3 Hz, 1H, 2-H), 5.48 (dt, $J=17.1$, 1.5 Hz, 1H, 1-H), 5.23 (dt, $J=10.2$, 1.5 Hz, 1H, 1-H), 4.88-4.86 (m, 1H, 3-H), 2.57 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, 5-H) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 136.4 (C-2), 116.7 (C-1), 82.6 (C-4), 74.3 (C-5), 62.8 (C-3) ppm.

**300**

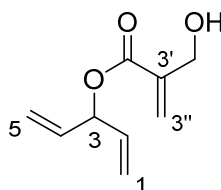
Following the general procedure (8) for Mitsunobu esterification, alcohol **264-I** (16.4 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/EtOAc), the desired ester **300** as a yellow oil (14 mg, 61 μmol, 31%). $R_f=0.73$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.41 (s, 1H, 3''-H), 6.02 (s, 1H, 3'-H), 6.00-5.91 (m, 2H, 3-H, 2-H), 5.63 (d, $J=16.1$ Hz, 1H, 1-H), 5.38 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 1-H), 4.19 (m, 2H, 3'-CH₂Br), 2.61 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, 5-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 163.5 (C=O), 136.9 (C-3'), 132.1 (C-2), 130.1 (C-3''), 119.7 (C-1), 79.0 (C-4), 75.7 (C-5), 65.0 (C-3), 29.0 (3'-CH₂Br) ppm.

**248a**

Lindlar catalyst (250 mg, 100% wt) was added to a solution of ester **300** (250 mg, 1.1 mmol) in EtOAc (6 mL) at room temperature. The nitrogen atmosphere was then replaced by hydrogen. After 3 hours, Lindlar catalyst (250 mg, 100% wt) was added again and the mixture was stirred for 12 hours. The solvent was removed and the crude filtered on a small pad of silica. The resulting compound was submitted again in the same conditions. Evaporation of the solvent followed by filtration yielded the desired alkene **248a** as a yellow oil (134 mg, 0.58 mmol, 53%). $R_f=0.79$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.37 (s, 1H, 3''-H), 5.97 (s, 1H, 3'-H), 5.93-5.81 (m, 3H, 4-H, 3-H, 2-H), 5.35 (d, $J=16.1$ Hz, 2H, 5-H, 1-H), 5.26 (d, $J=10.0$ Hz, 2H, 5-H, 1-H), 4.19 (m, 2H, 3'-CH₂Br) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 163.7 (C=O), 137.5 (C-3'), 134.6 (×2, C-4, C-2), 129.3 (C-3''), 117.8 (×2, C-5, C-1), 76.0 (C-3), 29.2 (3'-CH₂Br) ppm.

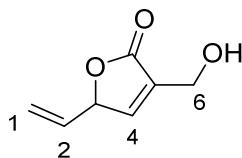
**196-I**

Acryloyl chloride (3.4 mL, 41 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of 1,4-pentadien-3-ol (4.0 mL, 41 mmol, 1.0 equiv) and triethylamine (6.4 mL, 45 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (100 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 hour and then, filtrated on silica (SiO_2 , 95/5 pentane/ Et_2O) to yield the desired ester **196-I** as a colorless oil (5.4 g, 39 mmol, 95%). $R_f=0.85$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.44 (dd, $J=17.3$, 1.5 Hz, 1H, 3''-H), 6.16 (dd, $J=17.3$, 10.3 Hz, 1H, 3'-H), 5.92-5.83 (m, 3H, 4-H, 2-H, 3''-H), 5.80-5.77 (m, 1H, 3-H), 5.33 (d, $J=17.3$ Hz, 2H, 5-H, 1-H), 5.25 (d, $J=10.3$ Hz, 2H, 5-H, 1-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 165.1 (C=O), 134.9 ($\times 2$, C-4, C-2), 130.9 (C-3''), 128.5 (C-3'), 117.5 (C-5, C-1), 75.1 (C-3) ppm.

**301**

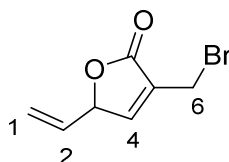
DABCO (4.4 g, 39 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of ester **196-I** (5.4 g, 39 mmol, 1.0 equiv) and formaldehyde (3.0, 37% wt in H_2O , 39 mmol, 1.0 equiv) in $\text{H}_2\text{O}/1,4\text{-dioxane}$ (400 mL, 1/1) at room temperature. The mixture was stirred for 48 hours and then, diluted with EtOAc . The organic phase was washed with sat. aqueous NH_4Cl , dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired alcohol **301** as a yellow oil (2.8 g, 17 mmol, 43%). $R_f=0.59$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.32 (bs, 1H, 3''-H), 5.92-5.79 (m, 4H, 4-H, 3-H, 2-H, 3''-H), 5.34 (d, $J=17.3$ Hz, 2H, 5-H, 1-H), 5.26 (d, $J=10.3$ Hz, 2H, 5-H, 1-H), 4.36 (s, 2H, 3'- CH_2OH) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 165.2 (C=O),

139.5 (C-3'), 134.7 (×2, C-4, C-2), 126.0 (C-3''), 117.8 (×2, C-5, C-1), 75.5 (C-3), 62.6 (3'-CH₂OH) ppm.



301-I

Grubbs II catalyst (127 mg, 0.15 mmol, 0.10 equiv) was added to a refluxing solution of alcohol **301** (252 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.5 L, 1 mM). The mixture was stirred at reflux for 2 hours. DMSO (0.53 mL, 7.5 mmol, 50 equiv/catalyst) was added at room temperature and the mixture was stirred for 12 hours. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O to 100% Et₂O) yielded the desired lactone **301-I** as a yellow oil (157 mg, 1.1 mmol, 75%). $R_f=0.26$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.24 (bs, 1H, 4-H), 5.71 (ddd, $J=17.3, 10.3, 6.8$ Hz, 1H, 2-H), 5.48 (d, $J=17.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.39 (bd, $J=6.8$ Hz, 1H, 3-H), 5.36 (d, $J=10.3$ Hz, 1H, 1-H), 4.45 (s, 2H, 6-H) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 172.4 (C=O), 147.7 (C-4), 133.4 (C-5), 131.6 (C-2), 120.0 (C-1), 82.4 (C-3), 57.1 (C-6) ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₇H₉O₃⁺ [M+H]⁺: 141.05; found 141.02.



246a

First procedure

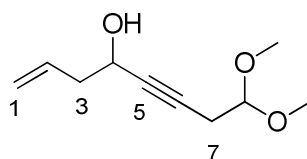
Grubbs II catalyst (6 mg, 6.9 μ mol, 0.30 equiv) was added by portions to a refluxing solution of alkene **248a** (5 mg, 23 μ mol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (23 mL, 1 mM) over 3 hours and then DMSO (40 μ L, 100 equiv/catalyst) was added at room temperature and the mixture was

stirred for 12 hours. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired ester **246a** as a yellow oil (3 mg, 15 μmol, 65%).

Second procedure

CBr₄ (759 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv) and PPh₃ (599 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv) were added to a solution of lactone **301-I** (320 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0°C. The reaction was stirred for 1 hour at this temperature. Filtration on silica (95/5 to 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired lactone **246a** as a pale yellow oil (408 mg, 2.0 mmol, 88%).

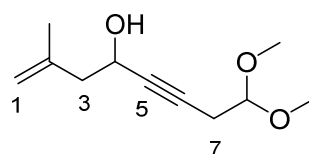
$R_f=0.73$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.36 (q, $J=1.5$ Hz, 1H, 4-H), 5.71 (ddd, $J=17.3, 10.3, 6.8$ Hz, 1H, 2-H), 5.50 (d, $J=17.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.41-5.38 (m, 1H, 3-H), 5.38 (d, $J=10.3$ Hz, 1H, 1-H), 4.10 (t, $J=1.5$ Hz, 2H, 6-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 170.6 (C=O), 150.8 (C-4), 140.1 (C-5), 131.2 (C-2), 120.3 (C-1), 81.6 (C-3), 20.6 (C-6) ppm.



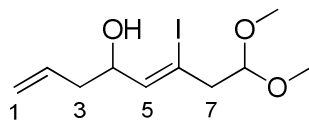
302a

Dess-Martin periodinane (5.0 g, 12 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of 3-buten-1-ol (0.92 mL, 11 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (100 mL) at room temperature. After 1 hour, the suspension was transferred to a solution of alkyne **274** (6.1 g, 53 mmol, 5.0 equiv) and *n*-BuLi (26 mL, 1.6 M in hexanes, 43 mmol, 4.0 equiv) in Et₂O (150 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 1 hour at this temperature. The reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 to 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired alcohol **302a** as a yellow oil (884.4 mg, 4.8 mmol, 45%). $R_f=0.30$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.94-5.84 (m, 1H, 2-H), 5.19 (d, $J=17.1$ Hz, 1H, 1-H), 5.18 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 1-H), 4.52 (t, $J=5.7$ Hz,

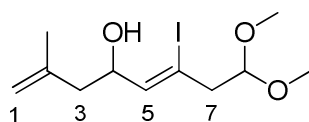
1H, 8-H), 4.44-4.40 (m, 1H, 4-H), 3.37 (s, 6H, O-CH₃), 2.55 (dd, $J=5.7, 2.0$ Hz, 2H, 7-H), 2.48-2.44 (m, 2H, 3-H) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 133.2 (C-2), 118.6 (C-1), 102.4 (C-8), 82.4 (C \equiv C), 80.4 (C \equiv C), 61.6 (C-4), 53.3 ($\times 2$, O-CH₃), 42.2 (C-3), 23.9 (C-7) ppm.

**302b**

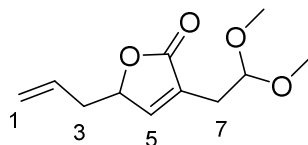
Dess-Martin periodinane (12.7 g, 30 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of 3-methyl-3-buten-1-ol (3.0 mL, 30 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (250 mL) at room temperature. After 1 hour, the stirring was stopped and the suspension let to settle. The clear supernatant was transferred *via* cannula to a solution of alkyne **274** (17.1 g, 0.15 mol, 5.0 equiv) and *n*-BuLi (75 mL, 1.6 M in hexanes, 0.12 mol, 4.0 equiv) in Et₂O (300 mL) at -78 °C. The resulting mixture was then warmed to room temperature. After 2 hours, the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 to 50/50 pentane/Et₂O) yielded the desired alcohol **302b** as a yellow oil (4.26 g, 21 mmol, 72%). $R_f=0.29$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.90 (s, 1H, 1-H), 4.84 (s, 1H, 1-H), 4.52 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, 8-H), 4.52-4.48 (m, 1H, 4-H), 3.36 (s, 6H, O-CH₃), 2.55 (dd, $J=5.8, 2.0$ Hz, 2H, 7-H), 2.43 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, 3-H), 1.79 (s, 3H, 2-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 141.2 (C-2), 114.2 (C-1), 102.4 (C-8), 82.6 (C-6), 80.2 (C-5), 60.5 (C-4), 53.4 ($\times 2$, O-CH₃), 46.2 (C-3), 24.0 (C-7), 22.6 (2-CH₃) ppm.

**298a**

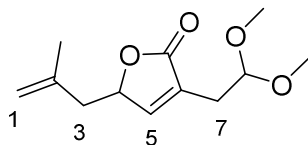
Following the general procedure (3) for LiAlH_4 addition, alcohol **302a** (864.4 mg, 4.7 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/EtOAc), the desired alcohol **298a** as a yellow oil (1.07 g, 3.4 mmol, 73%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.89-5.79 (m, 1H, 2-H), 5.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, 5-H), 5.17 (d, $J=17.1$ Hz, 1H, 1-H), 5.16 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 1-H), 4.66 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, 8-H), 4.38-4.33 (m, 1H, 4-H), 3.36 (s, 3H, O- CH_3), 3.35 (s, 3H, O- CH_3), 2.83-2.80 (m, 2H, 7-H), 2.44-2.29 (m, 2H, 3-H) ppm (OH signal not visible).

**298b**

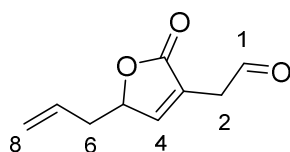
Following the general procedure (3) for LiAlH_4 addition, alcohol **302b** (8.2 g, 41 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/EtOAc), the desired alcohol **298b** as a yellow oil (11.5 g, 35 mmol, 85%). $R_f=0.32$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.74 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.90 (s, 1H, 1-H), 4.83 (s, 1H, 1-H), 4.65 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 8-H), 4.47-4.38 (m, 1H, 4-H), 3.35 (s, 3H, O- CH_3), 3.34 (s, 3H, O- CH_3), 2.86-2.76 (m, 2H, 7-H), 2.34-2.21 (m, 2H, 3-H), 1.82 (s, 3H, 2- CH_3) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 141.5 (C-2), 139.9 (C-5), 114.2 (C-1), 103.1 (C-8), 100.9 (C-6), 74.0 (C-4), 53.5 ($\times 2$, O- CH_3), 48.1 (C-3), 44.4 (C-7), 22.4 (2- CH_3) ppm.

**303a**

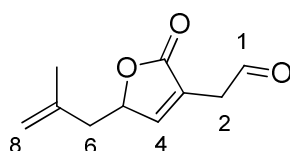
Following the general procedure (4) for carbonylation, alcohol **298a** (1.07 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 50/50 pentane/EtOAc), the desired lactone **303a** as a yellow oil (228.4 mg, 1.07 mmol, 31%). $R_f=0.38$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.19 (q, $J=1.6$ Hz, 1H, 5-H), 5.75 (ddt, $J=17.0, 10.3, 7.0$ Hz, 1H, 2-H), 5.18 (d, $J=17.0$ Hz, 1H, 1-H), 5.17 (d, $J=10.3$ Hz, 1H, 1-H), 4.97 (tq, $J=6.4, 1.6$ Hz, 1H, 4-H), 4.63 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, 8-H), 3.35 (s, 6H, O-CH₃), 2.61 (dt, $J=5.7, 1.6$ Hz, 2H, 7-H), 2.54-2.42 (m, 2H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 150.0 (C-5), 131.2 (C-2), 129.8 (C-6), 119.4 (C-1), 102.1 (C-8), 80.5 (C-4), 53.3 ($\times 2$, O-CH₃), 37.5 (C-3), 29.0 (C-7) ppm (one quaternary carbon not visible).

**303b**

Following the general procedure (4) for carbonylation, alcohol **298b** (200.0 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 50/50 pentane/EtOAc), the desired lactone **303b** as a yellow oil (62 mg, 0.27 mmol, 45%). $R_f=0.63$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.21 (q, $J=1.6$ Hz, 1H, 5-H), 5.06 (ddq, $J=7.2, 6.9, 1.6$ Hz, 1H, 4-H), 4.91 (s, 1H, 1-H), 4.82 (s, 1H, 1-H), 4.63 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, 8-H), 3.35 (s, 6H, O-CH₃), 2.61 (dt, $J=5.7, 1.6$ Hz, 2H, 7-H), 2.43 (dd, $J=13.9, 7.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.34 (dd, $J=13.9, 6.9$ Hz, 1H, 3-H), 1.80 (s, 3H, 2-CH₃) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.5 (C=O), 150.4 (C-5), 139.6 (C-2), 129.3 (C-6), 114.3 (C-1), 102.1 (C-8), 80.0 (C-4), 53.3 ($\times 2$, O-CH₃), 41.5 (C-3), 28.9 (C-7), 23.0 (2-CH₃) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₂H₁₉O₄⁺ [M+H]⁺: 227.12; found 226.83.

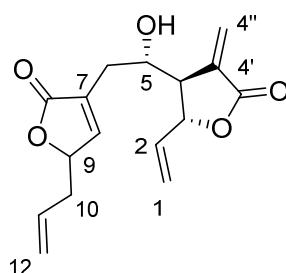
**297a**

FeCl₃·6H₂O (760 mg, 2.8 mmol, 3.5 equiv) was added to a solution of acetal **303a** (213 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (50 mL) at room temperature. The yellow mixture was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded a mixture of acetal **303a** and aldehyde **297a** which was submitted again in the same conditions. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired aldehyde **297a** as a pale yellow oil (119 mg, 0.72 mmol, 72%). *R_f*=0.59 (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 9.02 (t, *J*=1.2 Hz, 1H, 1-H), 6.42 (q, *J*=1.5 Hz, 1H, 4-H), 5.39 (ddt, *J*=17.1, 10.3, 7.0 Hz, 1H, 7-H), 4.91 (bd, *J*=10.3 Hz, 1H, 8-H), 4.85 (dq, *J*=17.1, 1.6 Hz, 1H, 8-H), 4.18 (tq, *J*=6.4, 1.6 Hz, 1H, 5-H), 2.69 (q, *J*=1.2 Hz, 2H, 2-H), 1.90-1.85 (m, 2H, 6-H) ppm. LC-MS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₉H₁₁O₃⁺ [M+H]⁺: 167.06; found 166.91.

**297b**

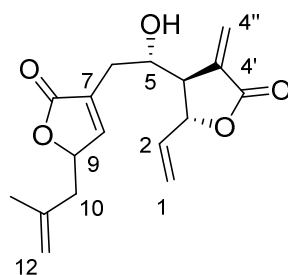
FeCl₃·6H₂O (970 mg, 3.6 mmol, 3.5 equiv) was added to a solution of acetal **303b** (232 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature. The yellow mixture was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded a mixture of acetal **303b** and aldehyde **297b** which was submitted again in the same conditions. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired aldehyde **297b** as a pale yellow oil (110 mg,

0.61 mmol, 60%). $R_f=0.40$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 9.79 (t, $J=1.0$ Hz, 1H, 1-H), 7.45 (q, $J=1.5$ Hz, 1H, 4-H), 5.18-5.13 (m, 1H, 5-H), 4.94 (s, 1H, 8-H), 4.84 (s, 1H, 8-H), 3.50 (bs, 2H, 2-H), 2.52-2.36 (m, 2H, 6-H), 1.82 (s, 3H, 7- CH_3) ppm.

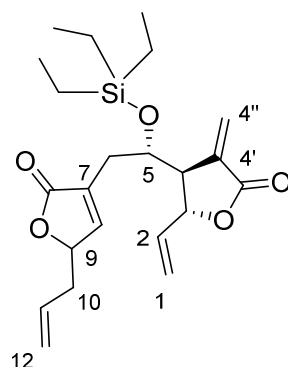


304a

Following the general procedure (9) for Barbier-type reaction, aldehyde **297a** (119 mg, 0.72 mmol, 1.0 equiv) and bromolactone **246a** (161 mg, 0.79 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/Et₂O), the desired alcohol **304a** as a yellow oil (58 mg, 0.20 mmol, 28%). $R_f=0.22$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.23 (bs, 1H, 8-H), 6.41 (bs, 1H, 4''-H), 5.90-5.65 (m, 2H, 11-H, 2-H), 5.82 (bs, 1H, 4''-H), 5.38 (d, $J=17.0$ Hz, 1H, 1-H), 5.24 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.19 (d, $J=16.7$ Hz, 1H, 12-H), 5.18 (d, $J=10.7$ Hz, 1H, 12-H), 5.06-5.00 (m, 1H, 9-H), 4.94 (bs, 1H, 3-H), 4.05-3.98 (m, 1H, 5-H), 3.07-2.88 (m, 1H, 4-H), 2.56-2.47 (m, 4H, 10-H, 6-H) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 174.6 (C=O), 169.6 (C=O), 151.5 (C-8), 151.4 (C-8), 135.7 (C-2), 135.6 (C-2), 134.3 (C-4'), 131.0 (C-7), 130.8 (C-11), 125.7 (C-4''), 119.9 (C-12), 119.8 (C-12), 117.7 (C-1), 81.1 (C-9), 80.7 (C-9), 79.3 (C-3), 71.0 (C-5), 50.4 (C-4), 37.4 (C-10), 37.3 (C-10), 30.2 (C-6) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.12; found 290.77.

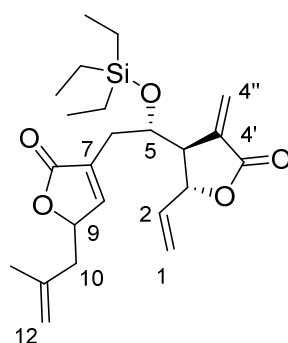
**304b**

Following the general procedure (9) for Barbier-type reaction, aldehyde **297b** (0.20 g, 1.1 mmol, 1.0 equiv) and bromolactone **246a** (246 mg, 1.2 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 60/40 pentane/EtOAc), the desired alcohol **304b** as a yellow oil (127 mg, 0.42 mmol, 64%). $R_f=0.61$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.24 (bs, 1H, 8-H), 6.43 (bs, 1H, 4''-H), 5.89-5.79 (m, 1H, 2-H), 5.82 (bs, 1H, 4''-H), 5.38 (d, $J=17.0$ Hz, 1H, 1-H), 5.26 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.15-5.10 (m, 1H, 9-H), 4.94 (bs, 2H, 12-H, 3-H), 4.83 (s, 1H, 12-H), 4.05-4.00 (m, 1H, 5-H), 2.98-2.94 (m, 1H, 4-H), 2.62-2.34 (m, 4H, 10-H, 6-H), 1.80 (s, 3H, 11-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 174.3 (C=O), 170.0 (C=O), 151.8 (C-8), 139.6 (C-11), 139.5 (C-11), 135.6 (C-2), 134.2 (C-4'), 130.5 (C-7), 130.4 (C-7), 125.8 (C-4''), 117.3 (C-1), 114.5 (C-12), 80.6 (C-9), 80.5 (C-9), 79.6 (C-3), 79.5 (C-3), 70.8 (C-5), 70.7 (C-5), 50.4 (C-4), 41.2 (C-10), 30.1 (C-6), 23.0 (11-CH₃), 22.9 (11-CH₃) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₇H₂₁O₅⁺ [M+H]⁺: 305.13; found 304.90.

**306a**

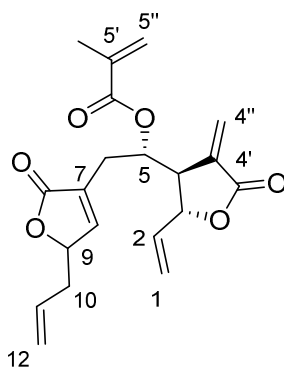
Triethylsilyl chloride (12 μ L, 69 μ mol, 4.0 equiv) was added to a solution of alcohol **306a** (5.0 mg, 17 μ mol, 1.0 equiv) and imidazole (9.4 mg, 0.14 mmol, 8.0 equiv) in CH₂Cl₂ at room

temperature. The mixture was stirred for 3 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/EtOAc) yielded the alkene **306a'** as a yellow oil (4.8 mg, 12 μmol , 69%). $R_f=0.70$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.13 (bs, 0.5H, 8-H), 7.11 (bs, 0.5H, 8-H), 6.37 (bs, 0.5H, 4''-H), 6.32 (bs, 0.5H, 4''-H), 5.84-5.69 (m, 2H, 11-H, 2-H), 5.76 (bs, 0.5H, 4''-H), 5.69 (bs, 0.5H, 4''-H), 5.42-5.16 (m, 4H, 12-H, 1-H), 5.02-4.98 (m, 1H, 9-H), 4.95-4.90 (m, 1H, 3-H), 4.42-4.32 (m, 1H, 5-H), 2.96-2.92 (m, 1H, 4-H), 2.55-2.43 (m, 4H, 10-H, 6-H), 0.99-0.91 (m, 9H, $\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.64-0.56 (m, 6H, $\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. LC-MS (ESI^+): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405.20; found 404.99.

**306b**

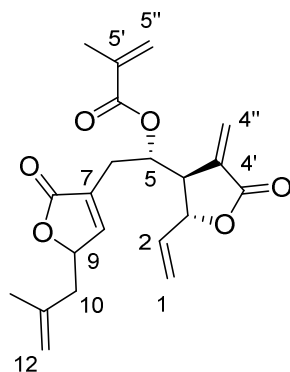
Triethylsilyl chloride (19 μL , 0.12 mmol, 5.0 equiv) was added to a solution of alcohol **304b** (7 mg, 23 μmol , 1.0 equiv) and imidazole (16 mg, 0.23 mmol, 10 equiv) in CH_2Cl_2 (0.75 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 4 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/EtOAc) yielded the protected alcohol **306b''** as a yellow oil (4 mg, 9.6 μmol , 42%). $R_f=0.61$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.15 (bs, 0.5H, 8-H), 7.12 (bs, 0.5H, 8-H), 6.37 (d, $J=2.0$ Hz, 0.5H, 4''-H), 6.32 (d, $J=2.0$ Hz, 0.5H, 4''-H), 5.84-5.75 (m, 1H, 2-H), 5.76 (d, $J=2.0$ Hz, 0.5H, 4''-H), 5.73 (d, $J=2.0$ Hz, 0.5H, 4''-H), 5.33 (bd, $J=17.0$ Hz, 1H, 1-H), 5.21 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.03-5.00 (m, 2H, 9-H, 3-H), 4.92 (bs, 1H, 12-H), 4.83 (s, 0.5H, 12-H), 4.82 (s, 0.5H, 12-H), 4.42-4.32 (m, 1H, 5-H), 2.96-2.92 (m, 1H, 4-H), 2.54-2.27

(m, 4H, 10-H, 6-H), 1.80 (s, 3H, 11-CH₃), 0.97-0.91 (m, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.64-0.54 (m, 6H, Si-CH₂-CH₃) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₃H₃₅O₅Si⁺ [M+H]⁺: 419.22; found 419.28.

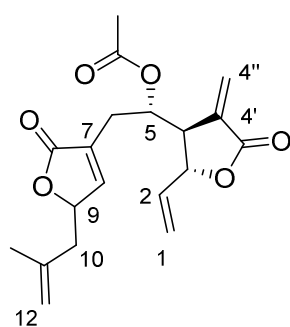


306a'

Methacrylic anhydride (30 μ L, 0.20 mmol, 2.0 equiv), triethylamine (42 μ L, 0.30 mmol, 3.0 equiv) and DMAP (1.2 mg, 10 μ mol, 0.1 equiv) were added to a solution of alcohol **304a** (29 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 12 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/EtOAc) yielded the compound **306a** as a yellow oil (29 mg, 81 μ mol, 81%). **R_f**=0.39 (50/50 cyclohexane/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.14 (bs, 0.5H, 8-H), 7.12 (bs, 0.5H, 8-H), 6.46 (bs, 1H, 4''-H), 6.07 (bs, 1H, 5''-H), 5.90 (bs, 1H, 4''-H), 5.83-5.64 (m, 2H, 11-H, 2-H), 5.61 (bs, 1H, 5''-H), 5.46-5.40 (m, 1H, 5-H), 5.35 (d, J =16.9 Hz, 1H, 1-H), 5.24 (d, J =10.3 Hz, 1H, 1-H), 5.17 (d, J =16.9 Hz, 1H, 12-H), 5.14 (d, J =10.3 Hz, 1H, 12-H), 4.96-4.92 (m, 1H, 9-H), 4.89-4.88 (m, 1H, 3-H), 3.14 (bs, 1H, 4-H), 2.73-2.61 (m, 2H, 6-H), 2.47-2.37 (m, 2H, 10-H), 1.89 (s, 3H, 5'-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 172.9 (C=O), 172.8 (C=O), 169.3 (C=O), 169.2 (C=O), 166.4 (C=O), 166.3 (C=O), 150.5 (C-8), 150.4 (C-8), 135.3 (C-5'), 135.0 (C-2), 133.3 (C-4'), 133.2 (C-4'), 130.9 (C-11), 130.7 (C-11), 129.9 (C-7), 127.1 (C-5''), 126.2 (C-4''), 119.7 (C-12), 119.6 (C-12), 117.8 (C-1), 80.5 (C-9), 79.4 (C-3), 79.3 (C-3), 72.5 (C-5), 72.4 (C-5), 48.0 (C-4), 37.3 (C-10), 37.2 (C-10), 26.9 (C-6), 26.7 (C-6), 18.2 (5'-CH₃) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₀H₂₃O₆⁺ [M+H]⁺: 359.14; found 358.84.

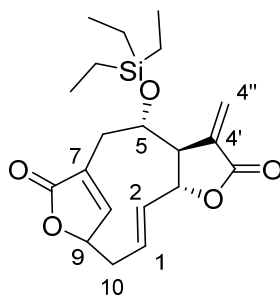
**306b'**

Following the general procedure (11) for methacrylation, alcohol **304b** (10.0 mg, 33 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 60/40 pentane/EtOAc), the desired ester **306b** as a yellow oil (3.3 mg, 8.9 μmol , 27%). $R_f=0.70$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.16-7.14 (m, 1H, 8-H), 6.47 (bs, 1H, 4''-H), 6.08 (bs, 1H, 5''-H), 5.91-5.90 (m, 1H, 4''-H), 5.84-5.75 (m, 1H, 2-H), 5.62 (bs, 1H, 5''-H), 5.47-5.41 (m, 1H, 5-H), 5.36 (d, $J=17.0$ Hz, 1H, 1-H), 5.25 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.06-5.01 (m, 1H, 9-H), 4.91-4.88 (m, 1H, 12-H, 3-H), 4.79 (bs, 0.5H, 12-H), 4.77 (bs, 0.5H, 12-H), 3.15-3.13 (m, 1H, 4-H), 2.71-2.62 (m, 2H, 6-H), 2.44-2.22 (m, 2H, 10-H), 1.90 (bs, 3H, 5'- CH_3), 1.77 (s, 3H, 11- CH_3) ppm. LC-MS (ESI $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373.16; found 372.79.

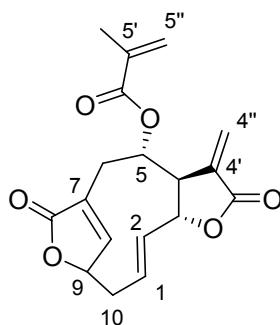
**306b''**

Following the general procedure for acetylation (10), alcohol **304b** (5.0 mg, 16 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 60/40 pentane/EtOAc), the desired alkene **306b'** as a yellow oil (6 mg, 16 μmol , quant). $R_f=0.55$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.17-7.15 (m, 1H, 8-H), 6.46 (d,

$J=2.3$ Hz, 1H, 4''-H), 5.88-5.87 (m, 1H, 4''-H), 5.83-5.75 (m, 1H, 2-H), 5.40-5.36 (m, 1H, 5-H), 5.36 (d, $J=17.0$ Hz, 1H, 1-H), 5.26 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.08-5.03 (m, 1H, 9-H), 4.92-4.91 (m, 1H, 12-H), 4.89-4.87 (m, 1H, 3-H), 4.81-4.80 (m, 1H, 12-H), 3.10-3.08 (m, 1H, 4-H), 2.65-2.61 (m, 2H, 6-H), 2.46-2.27 (m, 2H, 10-H), 2.03 (bs, 3H, COCH₃), 1.79 (s, 3H, 11-CH₃) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₉H₂₃O₆⁺ [M+H]⁺: 347.14; found 346.85.

**307**

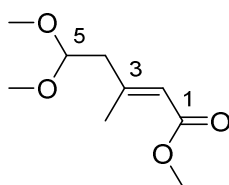
Grubbs I catalyst (0.61 mg, 0.70 μ mol, 0.30 equiv) was added to a solution of compound **306a'** (1.0 mg, 2.5 μ mol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (25 mL, 0.1 mM) at reflux. The mixture was stirred for 12 hours. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the desired cyclic compound **307** (2 diastereoisomers, 1/1, 8% conversion by NMR). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.84 (bs, 1H, 8-H), 6.49 (d, $J=1.5$ Hz, 0.5H, 4''-H), 6.48 (d, $J=1.5$ Hz, 0.5H, 4''-H), 6.02 (d, $J=1.5$ Hz, 0.5H, 4''-H), 6.01 (d, $J=1.5$ Hz, 0.5H, 4''-H), 5.42 (ddd, $J=16.1, 10.4, 4.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.33-5.32 (m, 1H, 9-H), 5.16 (dd, $J=16.1, 9.7$ Hz, 1H, 2-H), 4.41 (dd, $J=9.7, 7.9$ Hz, 1H, 3-H), 3.91 (ddd, $J=10.3, 4.4, 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.93 (dt, $J=13.0, 4.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.85 (dd, $J=7.9, 4.4$ Hz, 1H, 4-H), 2.81 (bd, $J=12.6$ Hz, 1H, 6-H), 2.59 (dd, $J=12.6, 10.3$ Hz, 1H, 6-H), 2.32 (ddd, $J=13.0, 10.4, 2.0$ Hz, 1H, 10-H), 0.95 (t, $J=8.1$ Hz, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.66 (q, $J=8.1$ Hz, 6H, Si-CH₂-CH₃) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₀H₂₉O₅Si⁺ [M+H]⁺: 377.17; found 377.12.

**308**

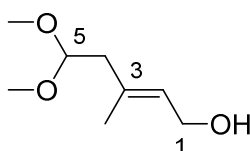
Grubbs I catalyst (69 mg, 84 μmol , 1.0 equiv) was added by portions over 24 hours to a solution of compound **306a** (30 mg, 84 μmol , 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (840 mL, 0.1 mM) at reflux. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 to 50/50 hexane/EtOAc) yielded the desired cyclic compound **308** (2 diastereoisomers, 1/1) as a colorless oil (3.5 mg, 11 μmol , 13%). The diastereoisomers were then separated by HPLC (MeCN in H_2O , 30% to 90%, 3 mL/min).

308a. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.00 (s, 1H, 8-H), 6.25 (d, $J=3.7$ Hz, 1H, 4''-H), 6.12 (bs, 1H, 5''-H), 5.63 (quint, $J=1.4$ Hz, 1H, 5''-H), 5.62 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, 4''-H), 5.47 (ddd, $J=16.1, 10.7, 4.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.38-5.36 (m, 1H, 9-H), 5.28 (dd, $J=16.1, 9.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.89 (dd, $J=9.6, 7.7$ Hz, 1H, 3-H), 4.64 (ddd, $J=11.6, 3.4, 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 3.02 (bdd, $J=12.9, 2.0$ Hz, 1H, 6-H), 2.97 (dt, $J=13.3, 4.3$ Hz, 1H, 10-H), 2.91 (dq, $J=7.7, 3.4$ Hz, 4-H), 2.75 (dd, $J=12.9, 11.6$ Hz, 1H, 6-H), 2.47 (ddd, $J=13.3, 10.7, 2.2$ Hz, 1H, 10-H), 1.92 (s, 3H, 5'- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 172.3 (C=O), 169.0 (C=O), 166.4 (C=O), 152.8 (C-8), 139.4 (C=C), 135.7 (C-5'), 133.6 (C-4'), 130.0 (C-7), 126.6 (C-5''), 125.8 (C=C), 124.2 (C-4''), 82.2 (C-9), 80.4 (C-3), 71.6 (C-5), 51.1 (C-4), 34.2 (CH_2), 33.6 (CH_2), 18.2 (5'- CH_3) ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.11; found 330.84.

308b. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.88 (s, 1H, 8-H), 6.39 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, 4''-H), 6.09 (bs, 1H, 5''-H), 5.73 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, 4''-H), 5.63 (s, 1H, 5''-H), 5.51 (ddd, $J=16.0, 10.3, 5.2$ Hz, 1H, 1-H), 5.36-5.33 (m, 1H, 9-H), 5.25 (dd, $J=16.0, 9.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.90 (dd, $J=9.6, 8.9$ Hz, 1H, 3-H), 4.03 (bd, $J=8.3$ Hz, 1H, 5-H), 3.02-2.96 (m, 2H, 10-H, 6-H), 2.93-2.88 (m, 1H, 4-H), 2.52 (dd, $J=14.8, 2.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.45 (ddd, $J=12.5, 10.3, 1.7$ Hz, 1H, 10-H), 1.94 (s, 3H, 5'- CH_3) ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.11; found 330.90.

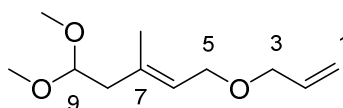
**312**

A solution of *n*-BuLi in hexanes (100 mL, 1.6 M, 0.16 mol, 1.2 equiv) was added to a solution of diisopropylamine (24 mL, 0.17 mol, 1.1 equiv) in THF (300 mL) at 0 °C. The yellow solution was stirred for 20 minutes at 0 °C and then, cooled down at -78 °C. Ethyl 3-methylbut-2-enoate (20 mL, 0.15 mol, 1.0 equiv) was added and the solution was stirred for 1 hour at -78 °C. Trimethylsilyl chloride (37 mL, 0.29 mol, 2.0 equiv) was added and the solution was warmed up to room temperature and the solution stirred for 45 minutes. Evaporation of the solvent yielded the desired silyl enol ether which was added without further purification to a solution of trimethyl orthoformate (32 mL, 0.29 mol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (400 mL) at -78 °C. Trimethylsilyl triflate (1.8 mL, 10 mmol, 0.07 equiv) was then added. After 12 hours, the reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired ester **312** as a yellow oil (20.2 g, 99 mmol, 69%). $R_f=0.81$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.73-5.72 (m, 1H, 2-H), 4.53 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.14 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.32 (s, 6H, O-CH₃), 2.43 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, 4-H), 2.19 (d, $J=1.4$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, O-CH₂-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 166.5 (C=O), 154.5 (C-3), 118.2 (C-2), 102.8 (C-5), 59.6 (O-CH₂-CH₃), 53.0 (×2, O-CH₃), 43.9 (C-4), 19.2 (3-CH₃), 14.3 (O-CH₂-CH₃) ppm.

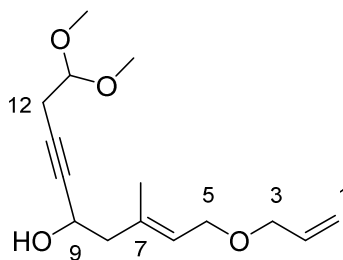
**312-I**

A solution of DIBAL-H in toluene (100 mL, 1.2 M, 0.12 mol, 3.0 equiv) was added to a solution of ester **312** (9.2 g, 45 mmol, 1.0 equiv) in toluene (400 mL) at -78 °C. The mixture

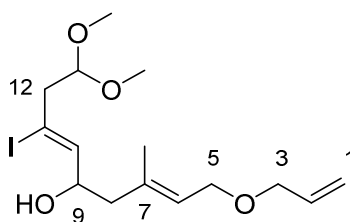
was stirred for 2 hours at this temperature. The reaction was quenched with an aqueous solution of Rochelle's salt and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired alcohol **312-I** as a yellow oil (4.11 g, 26 mmol, 56%). *R_f*=0.11 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.50 (bt, *J*=7.0 Hz, 1H, 2-H), 4.51 (t, *J*=5.6 Hz, 1H, 5-H), 4.18 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, 1-H), 3.33 (s, 6H, O-CH₃), 2.34 (d, *J*=5.6 Hz, 2H, 4-H), 1.73 (bs, 3H, 3-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 134.9 (C-3), 126.5 (C-2), 103.3 (C-5), 59.2 (C-1), 52.7 (×2, O-CH₃), 42.5 (C-4), 16.7 (3-CH₃) ppm.

**313**

Alcohol **312-I** (350 mg, 2.2 mmol, 1.0 equiv) was added to a suspension of sodium hydride (105 mg, 60% in mineral oil, 2.6 mmol, 1.2 equiv) in THF (20 mL) at room temperature. After 30 minutes, allyl bromide (0.38 mL, 4.4 mmol, 2.0 equiv) was added and the mixture heated to reflux for 12 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/EtOAc) yielded the desired ether **313** as a yellow oil (398 mg, 2.0 mmol, 91%). *R_f*=0.75 and 0.72 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.98-5.87 (m, 1H, 2-H), 5.44 (t, *J*=6.7 Hz, 1H, 6-H), 5.27 (bd, *J*=17.6 Hz, 1H, 1-H), 5.18 (bd, *J*=10.3 Hz, 1H, 1-H), 4.51 (t, *J*=5.8 Hz, 1H, 9-H), 4.02-3.96 (m, 4H, 5-H, 3-H), 3.32 (s, 6H, O-CH₃), 2.35 (d, *J*=5.8 Hz, 2H, 8-H), 1.71 (bs, 3H, 7-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 135.6 (C-7), 135.0 (C-2), 124.0 (C-6), 117.0 (C-1), 103.4 (C-9), 71.0 (C-3), 66.4 (C-5), 52.7 (×2, O-CH₃), 42.6 (C-8), 17.0 (7-CH₃) ppm.

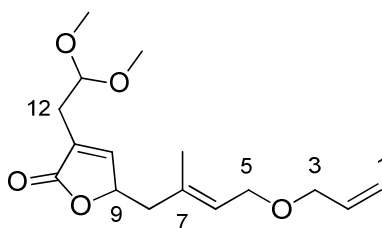
**314**

Following the general procedure (6) for deprotection of acetal group, acetal **313** (100.0 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) yielded the desired aldehyde as a red oil which was used in the next step without further purification. Following the general procedure (1) for propargylation with *n*-butyllithium, the previous aldehyde (77 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and alkyne **274** (285 mg, 2.5 mmol, 5.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 92/7/2 pentane/EtOAc/Et₃N), the desired alcohol **314** as a yellow oil (60 mg, 0.22 mmol, 45% over 2 steps). *R_f*=0.68 (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.97-5.87 (m, 1H, 2-H), 5.50 (t, *J*=6.5 Hz, 1H, 6-H), 5.28 (bd, *J*=17.2 Hz, 1H, 1-H), 5.18 (bd, *J*=10.4 Hz, 1H, 1-H), 4.54-4.45 (m, 2H, 13-H, 9-H), 4.03-3.96 (m, 4H, 5-H, 3-H), 3.36 (bs, 6H, O-CH₃), 2.56-2.54 (m, 2H, 12-H), 2.47-2.40 (m, 2H, 8-H), 1.74 (bs, 3H, 7-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 135.3 (C-7), 134.9 (C-2), 125.3 (C-6), 117.1 (C-1), 102.4 (C-13), 82.6 (C-10), 80.4 (C-11), 71.1 (C-3), 66.3 (C-5), 60.7 (C-9), 53.4 (×2, O-CH₃), 47.9 (C-8), 23.9 (C-12), 16.8 (7-CH₃) ppm. LC-MS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₅H₂₄O₄Na⁺ [M+ Na]⁺: 291.17; found 291.14.

**314-I**

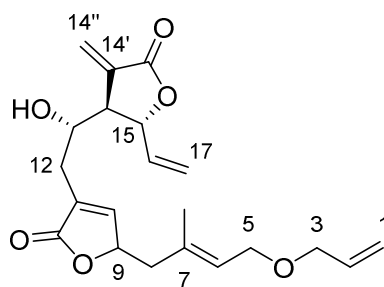
Following the general procedure (3) for LiAlH₄ addition, alcohol **314** (60 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/EtOAc), the desired alcohol **314-I** as a pale yellow oil (84 mg, 0.21 mmol, 95%). *R_f*=0.38 (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.01-5.87 (m, 1H, 2-H), 5.74

(d, $J=8.3$ Hz, 1H, 10-H), 5.49 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, 6-H), 5.28 (bd, $J=17.2$ Hz, 1H, 1-H), 5.19 (bd, $J=10.4$ Hz, 1H, 1-H), 4.65 (t, $J=5.5$ Hz, 1H, 13-H), 4.46-4.32 (m, 1H, 9-H), 4.03-3.97 (m, 4H, 5-H, 3-H), 3.36 (bs, 6H, O-CH₃), 2.82-2.80 (m, 2H, 12-H), 2.51-2.19 (m, 2H, 8-H), 1.76 (bs, 3H, 7-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 139.9 (C-10), 135.6 (C-7), 134.9 (C-2), 125.3 (C-6), 117.1 (C-1), 103.1 (C-13), 100.9 (C-11), 74.2 (C-9), 71.2 (C-3), 66.4 (C-5), 53.5 ($\times 2$, O-CH₃), 48.0 (C-12), 46.1 (C-8), 16.7 (7-CH₃) ppm.

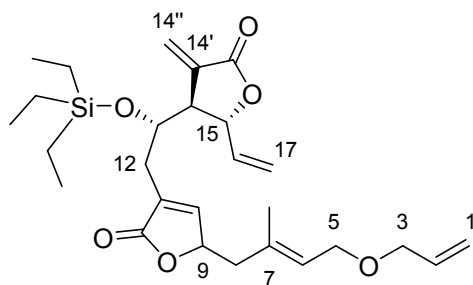


315

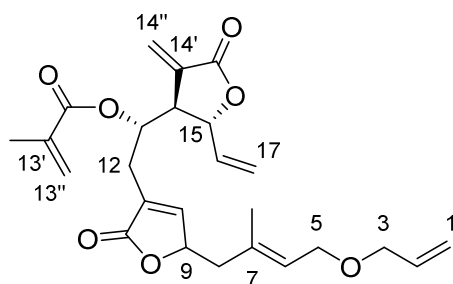
Following the general procedure (4) for carbonylation, alcohol **314-I** (20.0 mg, 50 μ mol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 92/7/2 pentane/EtOAc/Et₃N), the desired lactone **315** as a yellow oil (9 mg, 30 μ mol, 61%). $R_f=0.61$ and 0.56 (50/50 pentane/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.20 (bs, 1H, 10-H), 5.95-5.87 (m, 1H, 2-H), 5.48 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, 6-H), 5.27 (bd, $J=17.2$ Hz, 1H, 1-H), 5.18 (bd, $J=10.4$ Hz, 1H, 1-H), 5.06-5.00 (m, 1H, 9-H), 4.63-4.60 (m, 1H, 13-H), 4.03-3.97 (m, 4H, 5-H, 3-H), 3.34 (bs, 6H, O-CH₃), 2.60 (d, $J=5.4$ Hz, 2H, 12-H), 2.50-2.36 (m, 2H, 8-H), 1.74 (bs, 3H, 7-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.4 (C=O), 150.4 (C-10), 134.8 (C-2), 134.0 (C-7), 129.4 (C-11), 125.5 (C-6), 117.2 (C-1), 102.0 (C-13), 80.2 (C-9), 71.2 (C-3), 66.3 (C-5), 53.2 ($\times 2$, O-CH₃), 43.2 (C-8), 28.8 (C-12), 17.2 (7-CH₃) ppm.

**316**

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (539 mg, 2.0 mmol, 3.5 equiv) was added to a solution of acetal **315** (169 mg, 0.57 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) at room temperature. The yellow mixture was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded a mixture of acetal and aldehyde which were submitted again in the same conditions. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired aldehyde as a yellow oil which was used in the next step without further purification. Following the general procedure (9) for Barbier-type reaction, the previous aldehyde (0.14 g, 0.57 mmol, 1.0 equiv) and bromolactone **246a** (127 mg, 0.63 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 60/40 pentane/EtOAc), the desired alcohol **316** as a yellow oil (42 mg, 0.11 mmol, 30% over 2 steps). $R_f=0.19$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.24-7.18 (m, 1H, 10-H), 6.40 (bs, 1H, 14''-H), 5.94-5.75 (m, 3H, 16-H, 14''-H, 2-H), 5.47-5.17 (m, 5H, 17-H, 6-H, 1-H), 5.11-5.07 (m, 1H, 9-H), 4.93-4.89 (m, 1H, 15-H), 3.98-3.88 (m, 5H, 13-H, 5-H, 3-H), 2.92-2.87 (m, 1H, 14-H), 2.52-2.41 (m, 4H, 12-H, 8-H), 1.80 (s, 1.5H, 7- CH_3), 1.72 (s, 1.5H, 7- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 151.4 (C-10), 135.7 (C-16), 134.5 (C-2), 125.7 (C-6), 125.6 (C-14''), 125.4 ($\times 2$, C-14'', C-6), 117.9 (CH_2), 117.5 (CH_2), 117.4 (CH_2), 117.3 (CH_2), 80.6 (C-9), 80.5 (C-9), 79.5 (C-15), 71.7 (C-3), 71.5 (C-3), 66.2 (C-13), 66.0 (C-5), 50.5 (C-14), 50.3 (C-14), 42.5 (C-8), 35.7 (C-8), 29.8 (C-12), 24.4 (7- CH_3), 17.0 (7- CH_3) ppm (5 quaternary carbons not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_6$ $^+ [\text{M}+\text{H}]$: 375.17; found 374.82.

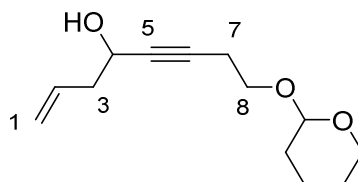
**310a**

TESOTf (9 μ L, 48 μ mol, 2.0 equiv) and 2,6-lutidine (11 μ L, 96 μ mol, 4.0 equiv) were added to a solution of alcohol **316** (9.0 mg, 24 μ mol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. After 1 hour, filtration of the mixture (SiO_2 , 80/20 pentane/EtOAc) yielded the desired protected alcohol **310a** as a yellow oil (4 mg, 8.2 μ mol, 34%). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.13 (bs, 0.5H, 10-H), 7.10 (bs, 0.5H, 10-H), 6.40-6.30 (m, 1H, 14''-H), 5.96-5.71 (m, 3H, 16-H, 14''-H, 2-H), 5.61-5.58 (m, 1H, 6-H), 5.36-5.17 (m, 4H, 17-H, 1-H), 5.02-4.94 (m, 2H, 15-H, 9-H), 4.44-4.31 (m, 1H, 13-H), 4.02-3.91 (m, 4H, 5-H, 3-H), 2.95-2.91 (m, 1H, 14-H), 2.54-2.38 (m, 4H, 12-H, 8-H), 1.82 (s, 1.5H, 7- CH_3), 1.74 (s, 1.5H, 7- CH_3), 0.98-0.89 (m, 9H, Si- CH_2 - CH_3), 0.65-0.52 (m, 6H, Si- CH_2 - CH_3) ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}^+$ [M+H] $^+$: 489.26; found 488.96.

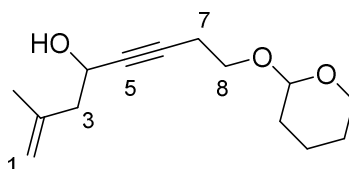
**310b**

Following the general procedure (11) for methacrylation, alcohol **316** (9.0 mg, 24 μ mol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/EtOAc), the desired ester **310b** as a yellow oil (4.0 mg, 9.1 μ mol, 38%). $R_f=0.48$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.16-7.12 (m, 1H, 10-H), 6.47 (s, 1H, 14''-H), 6.07 (s, 1H, 13''-H), 5.95-5.75 (m, 3H, 16-H, 14''-H, 2-H), 5.62-5.17 (m, 7H, 17-H, 13''-H, 13-H, 6-H, 1-H), 5.02-4.98 (m, 1H, 9-H), 4.89-4.87 (m, 1H, 15-H), 4.00-3.89 (m, 4H,

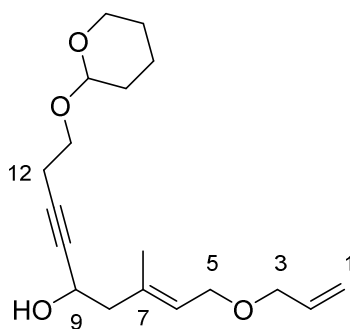
5-H, 3-H), 3.14 (bs, 1H, 14-H), 2.66-2.24 (m, 4H, 12-H, 8-H), 1.90 (s, 3H, 13'-CH₃), 1.79-1.74 (m, 3H, 7-CH₃), 0.98-0.89 (m, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.65-0.52 (m, 6H, Si-CH₂-CH₃) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₅H₃₁O₇⁺ [M+H]⁺: 443.20; found 443.42.

**320a**

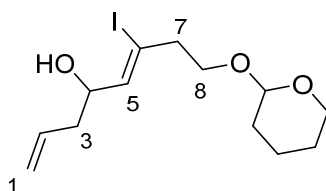
Dess-Martin periodinane (10.7 g, 25 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of 3-buten-1-ol (2.0 mL, 23 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (200 mL) at room temperature. After 1 hour, the stirring was stopped and the suspension let to settle. The clear supernatant was transferred *via* cannula to a solution of 2-(3-butynyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (14.5 g, 94 mmol, 4.1 equiv) and *n*-BuLi (55 mL, 1.6 M, 88 mmol, 3.8 equiv) in Et₂O (300 mL) at -78 °C. The resulting mixture was then warmed to room temperature. After 2 hours, the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 to 50/50 pentane/Et₂O) yielded the desired alcohol **320a** as a pale yellow oil (2.1 g, 9.4 mmol, 41%). **R_f**=0.39 (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.89 (ddt, *J*=16.9, 10.5, 7.1 Hz, 1H, 2-H), 5.17 (bd, *J*=16.9 Hz, 1H, 1-H), 5.17 (bd, *J*=10.5 Hz, 1H, 1-H), 4.65-4.63 (m, 1H, THP), 4.40 (qt, *J*=6.0, 2.0 Hz, 1H, 4-H), 3.91-3.78 (m, 2H, 8-H, THP), 3.57-3.45 (m, 2H, 8-H, THP), 2.52 (td, *J*=7.2, 2.0 Hz, 2H, 7-H), 2.46-2.42 (m, 2H, 3-H), 1.90 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, OH), 1.86-1.50 (m, 6H, THP) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 133.2 (C-2), 118.7 (C-1), 98.7 (THP), 82.7 (C-6), 81.5 (C-5), 65.6 (C-8), 62.2 (THP), 61.7 (C-4), 42.4 (C-3), 30.5 (THP), 25.4 (THP), 20.2 (THP), 19.4 (C-7) ppm.

**320b**

Dess-Martin periodinane (2.12 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of 3-methyl-3-buten-1-ol (0.50 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (100 mL) at room temperature. After 1 hour, the stirring was stopped and the suspension let to settle. The clear supernatant was transferred *via* cannula to a solution of 2-(3-butynyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (3.4 mL, 22 mmol, 4.3 equiv) and *n*-BuLi (12.5 mL, 1.6 M in hexanes, 20 mmol, 4.0 equiv) in THF (200 mL) at -78 °C. The resulting mixture was then warmed to room temperature. After 2 hours, the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 to 50/50 pentane/Et₂O) yielded the desired alcohol **320b** as a yellow oil (0.45 g, 1.9 mmol, 38%). *R*_f=0.30 (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.90 (s, 1H, 1-H), 4.84 (s, 1H, 1-H), 4.65-4.63 (m, 1H, THP), 4.49 (tt, *J*=7.0, 1.9 Hz, 1H, 4-H), 3.91-3.78 (m, 2H, 8-H, THP), 3.58-3.49 (m, 2H, 8-H, THP), 2.52 (td, *J*=7.2, 1.9 Hz, 2H, 7-H), 2.42 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, 3-H), 1.86-1.50 (m, 6H, THP), 1.79 (s, 3H, 2-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 141.2 (C-2), 114.1 (C-1), 98.7 (THP), 82.3 (C≡C), 81.9 (C≡C), 65.6 (C-8), 62.2 (THP), 60.5 (C-4), 46.3 (C-3), 30.5 (THP), 25.4 (THP), 22.6 (2-CH₃), 20.2 (C-7), 19.3 (THP) ppm. LC-MS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₄H₂₃O₃⁺ [M+H]⁺: 239.16; found 238.89.

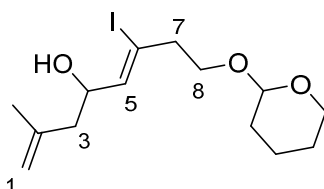
**320c**

Following the general procedure (6) for deprotection of acetal group, acetal **313** (8.8 g, 44 mmol, 1.0 equiv) yielded the desired aldehyde as a red oil which was used in the next step without further purification. Following the general procedure (1) for propargylation with *n*-butyllithium, the previous aldehyde (8.7 g, 44 mmol, 1.0 equiv) and 2-(3-butynyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (15 g, 97 mmol, 2.2 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 92/7/2 pentane/EtOAc/Et₃N), the desired alcohol as a yellow oil (5.4 g, 18 mmol, 40% over 2 steps). $R_f=0.22$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.93 (ddt, $J=17.3, 10.4, 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 5.49 (bt, $J=6.7$ Hz, 1H, 6-H), 5.28 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.18 (bd, $J=10.4$ Hz, 1H, 1-H), 4.63 (bs, 1H, THP), 4.49-4.45 (m, 1H, 9-H), 4.02 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, 5-H), 3.98 (bd, $J=5.7$ Hz, 2H, 3-H), 3.90-3.78 (m, 2H, 13-H, THP), 3.57-3.48 (m, 2H, 13-H, THP), 2.52 (td, $J=7.3, 2.0$ Hz, 2H, 12-H), 2.42 (d, $J=6.5$ Hz, 2H, 8-H), 1.83-1.50 (m, 6H, THP), 1.73 (bs, 3H, 7-CH₃) ppm (OH signal not visible). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 135.3 (C-7), 134.9 (C-2), 125.3 (C-6), 117.1 (C-1), 98.8 (THP), 82.4 (C-10), 81.8 (C-11), 71.1 (C-3), 66.3 (C-5), 65.6 (C-13), 62.3 (THP), 60.7 (C-9), 48.0 (C-8), 30.6 (THP), 25.4 (THP), 20.2 (C-12), 19.4 (THP), 16.8 (7-CH₃) ppm.

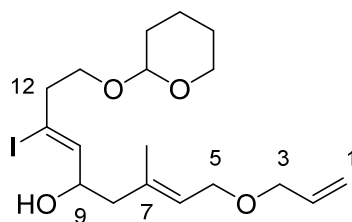
**320a-I**

Following the general procedure (3) for LiAlH₄ addition, alcohol **320a** (1.0 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O), the

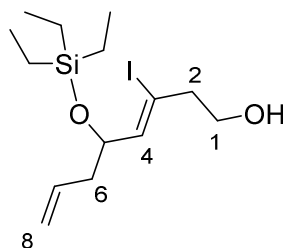
desired alcohol **320a-I** as a yellow oil (1.2 g, 3.4 mmol, 76%). $R_f=0.45$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.90-5.79 (m, 1H, 2-H), 5.73 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, 5-H), 5.17 (bd, $J=16.9$ Hz, 1H, 1-H), 5.15 (bd, $J=10.5$ Hz, 1H, 1-H), 4.61-4.59 (m, 1H, THP), 4.38-4.33 (m, 1H, 4-H), 3.88-3.77 (m, 2H, 8-H, THP), 3.58-3.47 (m, 2H, 8-H, THP), 2.85-2.73 (m, 2H, 7-H), 2.42-2.28 (m, 2H, 3-H), 1.96-1.51 (m, 6H, THP) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 138.6 (C-5), 138.5 (C-5), 133.6 (C-2), 118.6 (C-1), 98.9 (THP), 75.5 (C-4), 65.8 (C-8), 62.3 (THP), 45.6 (C-7), 45.5 (C-7), 40.5 (C-3), 30.5 (THP), 30.6 (THP), 25.4 (THP), 19.5 (THP). 19.3 (THP) ppm (one quaternary carbon).

**320b-I**

Following the general procedure (3) for LiAlH_4 addition, alcohol **320b** (430 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 to 50/50 pentane/ Et_2O), the desired alcohol **320b-I** as a yellow oil (590 mg, 1.6 mmol, 89%). $R_f=0.52$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.72 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.90 (s, 1H, 1-H), 4.83 (s, 1H, 1-H), 4.62-4.59 (m, 1H, THP), 4.49 (ddd, $J=8.7, 7.3, 4.6$ Hz, 1H, 4-H), 3.90-3.76 (m, 2H, 8-H, THP), 3.59-3.44 (m, 2H, 8-H, THP), 2.86-2.73 (m, 2H, 7-H), 2.39-2.19 (m, 2H, 3-H), 1.86-1.50 (m, 6H, THP), 1.82 (s, 3H, 2- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 141.6 (C-2), 138.8 (C-5), 114.3 (C-1), 114.2 (C-1), 104.5 (C-6), 104.4 (C-6), 98.9 (THP), 98.7 (THP), 74.0 (C-4), 65.9 (C-8), 65.8 (C-8), 62.3 (THP), 62.1 (THP), 45.5 (C-7), 45.4 (C-7), 44.5 (C-3), 30.6 (THP), 30.5 (THP), 25.4 (THP), 22.4 (2- CH_3), 19.4 (THP), 19.3 (THP) ppm.

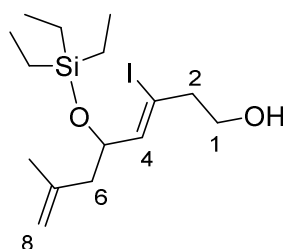
**320c-I**

Following the general procedure (3) for LiAlH_4 addition, alcohol **320c** (4.7 g, 15 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/EtOAc), the desired alcohol **320c-I** as a pale yellow oil (5.7 g, 13 mmol, 86%). $R_f=0.59$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.91-5.80 (m, 1H, 2-H), 5.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, 10-H), 5.44-5.41 (m, 1H, 6-H), 5.21 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.12 (bd, $J=10.4$ Hz, 1H, 1-H), 4.53 (bs, 1H, THP), 4.36-4.31 (m, 1H, 9-H), 3.96 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, 5-H), 3.91 (bd, $J=6.1$ Hz, 2H, 3-H), 3.83-3.75 (m, 2H, 13-H, THP), 3.51-3.38 (m, 2H, 13-H, THP), 2.78-2.66 (m, 2H, 12-H), 2.36-2.12 (m, 2H, 8-H), 1.81-1.44 (m, 6H, THP), 1.70 (bs, 3H, 7- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 138.8 (C-10), 135.7 (C-7), 134.9 (C-2), 125.3 (C-6), 117.1 (C-1), 104.4 (C-11), 98.8 (THP), 74.2 (C-9), 71.2 (C-3), 66.4 (C-5), 65.9 (C-13), 65.8 (C-13), 62.3 (THP), 62.1 (THP), 46.2 (C-8), 45.5 (C-12), 45.4 (C-12), 30.5 (THP), 25.4 (THP), 19.5 (THP), 19.3 (THP), 16.7 (7- CH_3) ppm.

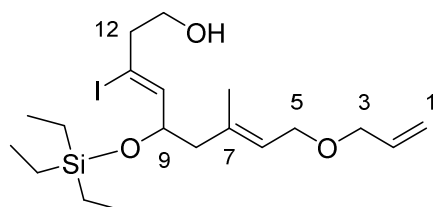
**321a**

Following the general procedure (5) for deprotection of THP group, alcohol **320a-I** (528 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 to 80/20 pentane/EtOAc), the desired primary alcohol **321a** as a yellow oil (336 mg, 0.88 mmol, 59%). $R_f=0.82$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.86 (ddt, $J=17.2, 10.2, 7.2$ Hz, 1H, 7-H), 5.69 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, 4-H), 5.08 (d, $J=17.2$, 1H, 8-H), 5.06 (d, $J=10.2$, 1H, 8-H), 4.37 (dd, $J=7.7, 6.3$ Hz, 1H, 5-H), 3.75-3.68 (m, 2H, 1-H), 2.73-2.70

(m, 2H, 2-H), 2.39-2.24 (m, 2H, 6-H), 0.95 (t, $J=7.8$ Hz, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.61 (q, $J=7.8$ Hz, 6H, Si-CH₂-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 141.1 (C-4), 134.4 (C-7), 117.4 (C-8), 102.1 (C-3), 76.9 (C-1), 60.8 (C-5), 48.1 (C-2), 42.1 (C-6), 6.9 (Si-CH₂-CH₃), 4.9 (Si-CH₂-CH₃) ppm.

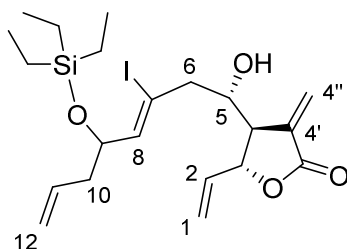
**321b**

Following the general procedure (5) for deprotection of THP group, alcohol **320b-I** (2.3 mg, 5.4 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 80/20 pentane/EtOAc), the desired primary alcohol **321b** as a yellow oil (2.13 g, 4.6 mmol, 85%). $R_f=0.52$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, 4-H), 4.79 (s, 1H, 8-H), 4.72 (s, 1H, 8-H), 4.42 (ddt, $J=7.7$, 6.4 Hz, 1H, 5-H), 3.73-3.67 (m, 2H, 1-H), 2.72-2.68 (m, 2H, 2-H), 2.27-2.18 (m, 2H, 6-H), 1.81 (s, 3H, 7-CH₃), 0.94 (t, $J=7.8$ Hz, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.61 (q, $J=7.8$ Hz, 6H, Si-CH₂-CH₃) ppm (OH signal not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 142.4 (C-7), 141.5 (C-4), 113.5 (C-8), 102.2 (C-3), 76.1 (C-5), 60.7 (C-1), 48.2 (C-2), 45.9 (C-6), 23.4 (2-CH₃), 6.8 ($\times 3$, Si-CH₂-CH₃), 5.0 ($\times 3$, Si-CH₂-CH₃) ppm.

**321c**

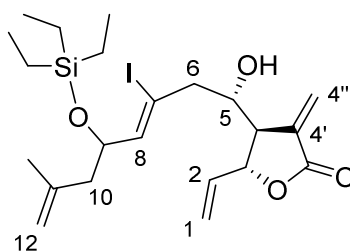
Following the general procedure (5) for deprotection of THP group, alcohol **320c-I** (654 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 80/20

pentane/EtOAc), the desired primary alcohol **321c** (583 mg, 1.3 mmol, 83%). $R_f=0.54$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.97-5.88 (m, 1H, 2-H), 5.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, 10-H), 5.36 (t, $J=6.7$ Hz, 1H, 6-H), 5.29 (bd, $J=17.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.19 (bd, $J=10.4$ Hz, 1H, 1-H), 4.43-4.37 (m, 1H, 9-H), 4.02-3.88 (m, 4H, 5-H, 3-H), 3.77-3.60 (m, 2H, 13-H), 2.76-2.57 (m, 2H, 12-H), 2.30-2.19 (m, 2H, 8-H), 1.81-1.44 (m, 6H, THP), 1.76 (bs, 3H, 7- CH_3), 0.95 (t, $J=7.8$ Hz, 9H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.61 (q, $J=7.8$ Hz, 6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 140.8 (C-10), 135.9 (C-7), 134.8 (C-2), 124.6 (C-6), 117.2 (C-1), 104.1 (C-11), 76.0 (C-9), 71.4 (C-3), 66.5 (C-5), 60.4 (C-13), 48.6 (C-12), 47.6 (C-8), 17.8 (7- CH_3), 6.7 (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.9 (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

**322a**

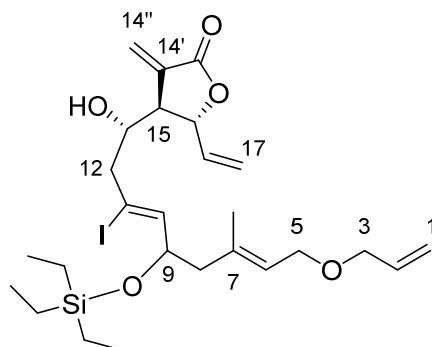
Dess-Martin periodinane (610 mg, 1.4 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of alcohol **321a** (500 mg, 1.3 mmol, 1.0 equiv) in Et_2O (15 mL) at room temperature. After 1 hour, the stirring was stopped and the suspension let to settle. The clear supernatant was washed with sat. aqueous NaHCO_3 , water and brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired aldehyde which was used in the next step without further purification. Following the general procedure (9) for Barbier-type reaction, the previous aldehyde (0.50 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv) and bromolactone **246a** (290 mg, 1.4 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/ Et_2O), the desired alcohol **322a** as a yellow oil (140 mg, 0.28 mmol, 21% over 2 steps). $R_f=0.65$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.43 (bs, 1H, 4''-H), 5.89-5.64 (m, 4H, 11-H, 8-H, 4''-H, 2-H), 5.47-5.24 (m, 2H, 1-H), 5.10-5.05 (m, 2H, 12-H), 4.91-4.89 (m, 1H, 3-H), 4.38-4.41 (m, 1H, 9-H), 4.09-4.14 (m, 1H, 5-H), 3.00-2.98 (m, 1H, 4-H), 2.67-2.57 (m, 2H, 6-H), 2.40-2.26 (m, 2H, 10-H), 0.95 (t, $J=8.0$ Hz, 9H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.64-0.57 (m, 6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 169.7 (C=O), 142.8 (C-8), 142.7 (C-8), 135.7 (C-2), 135.6 (C-2), 134.6 (C-11), 134.4 (C-

11), 125.7 (C-4''), 125.5 (C-4''), 117.7 (C-12), 117.6 (C-12), 117.5 (C-1), 117.4 (C-1), 100.7 (C-7), 100.5 (C-7), 79.5 (C-3), 79.3 (C-3), 76.7 (C-9), 76.5 (C-9), 70.7 (C-5), 70.2 (C-5), 49.1 (C-4), 49.0 (C-6), 42.4 (C-10), 6.8 (Si-CH₂-CH₃), 4.9 (Si-CH₂-CH₃) ppm (one quaternary carbon not visible).

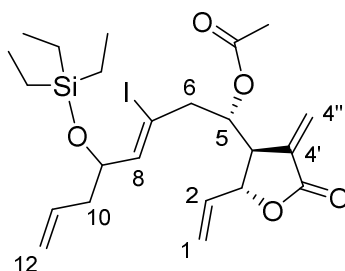


322b

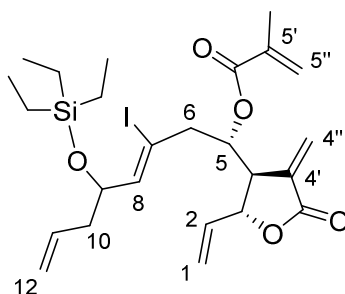
Dess-Martin periodinane (117 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of alcohol **321b** (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (2.5 mL) at room temperature. After 1 hour, the stirring was stopped and the suspension let to settle. The clear supernatant was washed with sat. aqueous NaHCO₃, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired aldehyde which was used in the next step without further purification. Following the general procedure (9) for Barbier-type reaction, the previous aldehyde (0.10 g, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and bromolactone **246a** (56 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O), the desired alcohol **322b** as a yellow oil (43 mg, 83 μmol, 33% over 2 steps). *R*_f=0.69 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.43 (bs, 1H, 4''-H), 5.89-5.81 (m, 2H, 2-H, 4''-H), 5.75 (d, *J*=8.8 Hz, 0.5H, 8-H), 5.67 (d, *J*=8.8 Hz, 0.5H, 8-H), 5.39 (d, *J*=16.8 Hz, 1H, 1-H), 5.26 (d, *J*=10.7 Hz, 1H, 1-H), 4.92-4.90 (m, 1H, 3-H), 4.73 (s, 1H, 12-H), 4.69 (s, 1H, 12-H), 4.48-4.38 (m, 1H, 9-H), 4.00-3.96 (m, 1H, 5-H), 3.02-2.97 (m, 1H, 4-H), 2.43-2.21 (m, 4H, 10-H, 6-H), 1.82 (s, 1.5H, 11-CH₃), 1.80 (s, 1.5H, 11-CH₃), 0.95 (t, *J*=8.0 Hz, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.60 (q, *J*=8.0 Hz, 6H, Si-CH₂-CH₃) ppm (OH signal not visible).

**322c**

Dess-Martin periodinane (206 mg, 0.48 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of alcohol **321c** (206 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (2.0 mL) at room temperature. After 1 hour, the stirring was stopped and the suspension let to settle. The clear supernatant was washed with sat. aqueous NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired aldehyde which was used in the next step without further purification. Following the general procedure (9) for Barbier-type reaction, the previous aldehyde (204 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv) and bromolactone **246a** (98 mg, 0.48 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O), the desired alcohol **322c** as a yellow oil (84 mg, 0.14 mmol, 32% over 2 steps). *R_f*=0.61 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.40 (d, *J*=2.4 Hz, 0.5H, 14''-H), 6.38 (d, *J*=2.4 Hz, 0.5H, 14''-H), 5.95-5.80 (m, 3H, 16-H, 14''-H, 2-H), 5.69 (d, *J*=7.4 Hz, 0.5H, 10-H), 5.56 (d, *J*=8.0 Hz, 0.5H, 10-H), 5.40-5.17 (m, 5H, 17-H, 6-H, 1-H), 4.92-4.82 (m, 1H, 15-H), 4.41-4.36 (m, 1H, 9-H), 4.02-3.73 (m, 5H, 13-H, 5-H 3-H), 2.94-2.80 (m, 1H, 14-H), 2.67-2.21 (m, 4H, 8-H, 12-H), 1.76 (s, 1.5H, 7-CH₃), 1.75 (s, 1.5H, 7-CH₃), 0.97-0.91 (m, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.63-0.56 (m, 6H, Si-CH₂-CH₃) ppm (OH signal not visible).

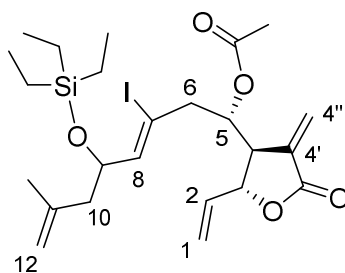
**323a**

Following the general procedure (10) for acetylation, alcohol **322a** (10.5 mg, 20 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/ Et_2O), the desired alcohol **323a** as a yellow oil (2.5 mg, 5.0 μmol , 50%). $R_f=0.57$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.45-6.40 (m, 1H, 4''-H), 5.86-5.65 (m, 4H, 11-H, 8-H, 4''-H, 2-H), 5.48-5.34 (m, 2H, 5-H, 1-H), 5.26 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 1-H), 5.09-5.03 (m, 2H, 12-H), 4.89-4.87 (m, 1H, 3-H), 4.34-4.25 (m, 1H, 9-H), 3.17-3.13 (m, 1H, 4-H), 2.86-2.64 (m, 2H, 6-H), 2.30-2.20 (m, 2H, 10-H), 2.03 (s, 1.5H, COCH_3), 2.02 (s, 1.5H, COCH_3), 0.94 (t, $J=8.0$ Hz, 9H, $\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.59 (q, $J=8.0$ Hz, 6H, $\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 169.6 (C=O), 169.3 (C=O), 142.4 (C-8), 142.2 (C-8), 135.3 (C-2), 135.2 (C-2), 133.8 (C-11), 125.7 (C-4''), 125.6 (C-4''), 117.7 (C-1), 117.6 (C-1), 117.5 (C-12), 98.7 (C-7), 98.6 (C-7), 79.4 (C-3), 79.3 (C-3), 76.8 (C-9), 76.6 (C-9), 73.0 (C-5), 72.5 (C-5), 48.3 (C-4), 47.2 (C-4), 45.6 (C-6), 44.9 (C-6), 43.1 (C-10), 41.8 (C-10), 20.9 (COCH_3), 20.8 (COCH_3), 6.8 ($\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$), 4.9 ($\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$) ppm (one quaternary carbon not visible).

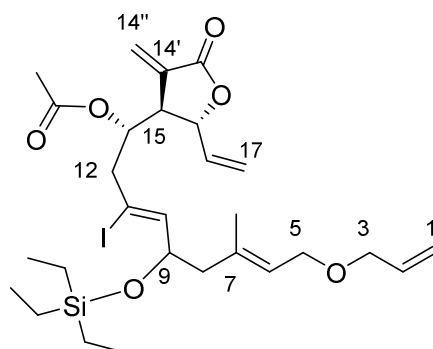
**323b**

Following the general procedure (11) for methacrylation, alcohol **322a** (280 mg, 0.56 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/ Et_2O), the

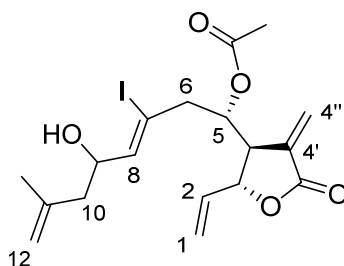
desired alcohol **323b** as a pale yellow oil (117 mg, 0.21 mmol, 38%). $R_f=0.80$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.47-6.45 (m, 1H, 4''-H), 6.08 (s, 1H, 5''-H), 5.90-5.61 (m, 5H, 11-H, 8-H, 5''-H, 4''-H, 2-H), 5.48-5.23 (m, 3H, 5-H, 1-H), 5.08-5.00 (m, 2H, 12-H), 4.91-4.86 (m, 1H, 3-H), 4.34-4.19 (m, 1H, 9-H), 3.21-3.11 (m, 1H, 4-H), 2.90 (dd, $J=14.4, 8.6$ Hz, 1H, 6-H), 2.75 (dd, $J=14.4, 4.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.34-2.15 (m, 2H, 10-H), 1.93 (s, 1.5H, 5'- CH_3), 1.90 (s, 1.5H, 5'- CH_3), 0.97-0.90 (m, 9H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.61-0.55 (m, 6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 169.4 (C=O), 166.4 (C=O), 165.9 (C=O), 142.5 (C-8), 142.3 (C-8), 135.3 (C-2), 135.2 (C-2), 134.3 (C-11), 127.0 (C-5''), 126.9 (C-5''), 125.8 (C-4''), 125.6 (C-4''), 117.6 (C-1), 117.5 (C-12), 98.6 (C-7), 79.6 (C-3), 79.4 (C-3), 76.9 (C-9), 76.6 (C-9), 73.5 (C-5), 72.9 (C-5), 48.4 (C-4), 46.7 (C-4), 45.8 (C-6), 44.9 (C-6), 43.1 (C-10), 41.8 (C-10), 18.2 (5'- CH_3), 6.8 (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.8 (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm (two quaternary carbons not visible).

**323c**

Following the general procedure (10) for acetylation, alcohol **322b** (10.5 mg, 20 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/ Et_2O), the desired alcohol **325b** as a yellow oil (6.0 mg, 11 μmol , 56%). $R_f=0.79$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.43 (bs, 1H, 4''-H), 5.85-5.74 (m, 2H, 2-H, 4''-H), 5.68-5.62 (m, 1H, 8-H), 5.47-5.34 (m, 2H, 5-H, 1-H), 5.25 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, 1-H), 4.88-4.83 (m, 1H, 3-H), 4.76-4.69 (m, 2H, 12-H), 4.41-4.31 (m, 1H, 9-H), 3.18-3.14 (m, 1H, 4-H), 2.87-2.49 (m, 2H, 6-H), 2.38-2.14 (m, 2H, 10-H), 2.03 (s, 1.5H, O- CH_3), 2.01 (s, 1.5H, O- CH_3), 1.79 (s, 3H, 11- CH_3), 0.95-0.91 (m, 9H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.60-0.55 (m, 6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

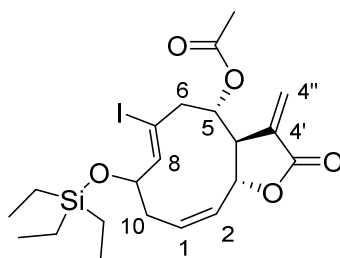
**323d**

Following the general procedure (10) for acetylation, alcohol **322c** (10 mg, 17 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/ Et_2O), the desired alcohol **325c** as a yellow oil (4.0 mg, 6.3 μmol , 41%). $R_f=0.74$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.46-6.44 (m, 1H, 14''-H), 5.96-5.74 (m, 3H, 16-H, 14''-H, 2-H), 5.69 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, 10-H), 5.45-5.16 (m, 6H, 17-H, 13-H, 6-H, 1-H), 4.88-4.86 (m, 1H, 15-H), 4.36-4.30 (m, 1H, 9-H), 3.97-3.94 (m, 4H, 5-H 3-H), 3.16-3.02 (m, 1H, 14-H), 2.81 (dd, $J=14.4$, 8.9 Hz, 1H, 12-H), 2.67 (dd, $J=14.4$, 4.1 Hz, 1H, 12-H), 2.41-2.11 (m, 2H, 8-H), 1.73 (s, 1.5H, 7- CH_3), 1.54 (s, 1.5H, 7- CH_3), 0.95-0.90 (m, 9H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.58-0.55 (m, 6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

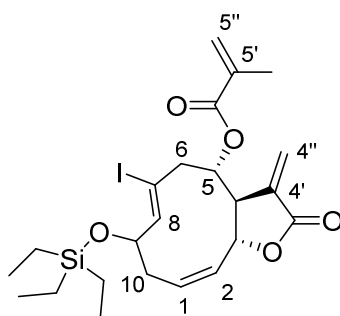
**323c'**

PTSA monohydrate (0.37 mg, 2.0 μmol , 0.10 equiv) was added to a solution of compound **325b** (10 mg, 18 μmol , 1.0 equiv) in 5/1 THF/ H_2O (1.2 mL) at room temperature. After 2 hours, the reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO_3 . The organic phase was dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired alcohol **327** as a yellow oil (7.2 mg, 16 μmol , 90%). $R_f=0.20$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.44 (bs, 1H, 4''-H), 5.84-5.70 (m, 3H,

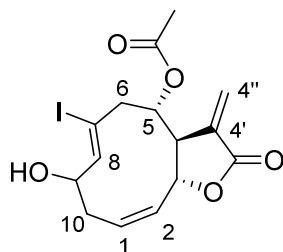
8-H, 4''-H, 2-H), 5.47-5.42 (m, 1H, 5-H), 5.37 (d, $J=16.9$ Hz, 1H, 1-H), 5.26 (d, $J=10.1$ Hz, 1H, 1-H), 4.89-4.88 (m, 2H, 3-H, 12-H), 4.83-81 (m, 1H, 12-H), 4.39-4.32 (m, 1H, 9-H), 3.15-3.11 (m, 1H, 4-H), 2.85 (dd, $J=14.8, 9.2$ Hz, 1H, 6-H), 2.72 (dd, $J=14.8, 4.0$ Hz, 1H, 6-H), 2.30-2.17 (m, 2H, 10-H), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 1.80 (s, 3H, 11-CH₃) ppm.

**324a**

Grubbs II catalyst (14 mg, 16 μmol , 0.30 equiv) was added to a solution of compound **323a** (30 mg, 55 μmol , 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (500 mL, 0.1 mM) at reflux. The mixture was stirred for 12 hours. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 90/10 pentane/Et₂O) yielded the desired cyclic compound **324a** as a yellow oil (8.0 mg, 15 μmol , 30%). $R_f=0.55$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.39 (s, 1H, 4''-H), 5.88 (td, $J=10.4, 6.8$ Hz, 1H, 1-H), 5.83 (d, $J=5.7$ Hz, 1H, 8-H), 5.74 (s, 1H, 4''-H), 5.47 (t, $J=10.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.11 (td, $J=10.4, 3.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.85 (dt, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.44 (dt, $J=5.8, 3.0$ Hz, 1H, 9-H), 3.01-2.77 (m, 4H, 10-H, 6-H, 4-H), 2.20-2.14 (m, 1H, 10-H), 2.01 (s, 3H, COCH₃), 0.96 (t, $J=8.0$ Hz, 9H, Si-CH₂-CH₃), 0.60 (q, $J=8.0$ Hz, 6H, Si-CH₂-CH₃) ppm.

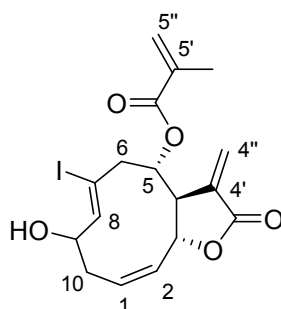
**324b**

Grubbs II catalyst (48 mg, 57 μmol , 0.30 equiv) was added to a solution of compound **323b** (110 mg, 0.19 mol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (2 L, 0.1 mM) at reflux. The mixture was stirred for 12 hours. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/ Et_2O) yielded the desired cyclic compound **324b** as a yellow oil (34 mg, 63 μmol , 33%). $R_f=0.59$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.35 (s, 1H, 4''-H), 6.08 (s, 1H, 5''-H), 5.89 (td, $J=10.4$, 6.9 Hz, 1H, 1-H), 5.85 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, 8-H), 5.70 (s, 1H, 4''-H), 5.59 (s, 1H, 5''-H), 5.47 (t, $J=10.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.19 (td, $J=10.3$, 3.7 Hz, 1H, 5-H), 4.87 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, 3-H), 4.46-4.43 (m, 1H, 9-H), 3.05-2.92 (m, 3H, 6-H, 4-H), 2.85-2.78 (m, 1H, 10-H), 2.36-2.22 (m, 1H, 10-H), 1.91 (s, 3H, 5'- CH_3), 0.96 (t, $J=8.0$ Hz, 9H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.60 (q, $J=8.0$ Hz, 6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 169.2 (C=O), 165.7 (C=O), 145.1 (C-8), 135.9 (C-5'), 134.0 (C-4'), 129.9 (C-2), 128.4 (C-1), 127.6 (C-4''), 126.1 (C-5''), 94.7 (C-7), 76.1 (C-9), 75.7 (C-3), 69.9 (C-5), 52.3 (C-6), 50.2 (C-4), 32.8 (C-10), 18.3 (5'- CH_3), 6.8 (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.7 (Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

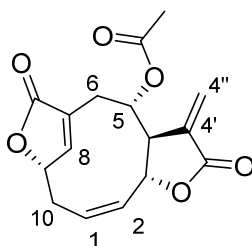
**324a-I**

PTSA monohydrate (0.26 mg, 1.4 μmol , 0.10 equiv) was added to a solution of compound **324a** (7.0 mg, 14 μmol , 1.0 equiv) in 5/1 THF/ H_2O (0.60 mL) at room temperature. After

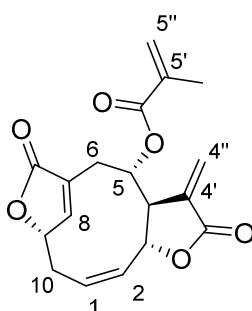
2 hours, the reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO_3 . The organic phase was dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired alcohol **324a-I** as a yellow oil which was used in the next without further purification. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.40 (s, 1H, 4''-H), 5.92-5.85 (m, 2H, 8-H, 1-H), 5.76 (s, 1H, 4''-H), 5.51 (t, $J=10.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.12 (td, $J=10.4, 3.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.86 (dt, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.55 (dt, $J=5.8, 3.0$ Hz, 1H, 9-H), 3.04-2.84 (m, 4H, 10-H, 6-H, 4-H), 2.38-2.32 (m, 1H, 10-H), 2.02 (s, 3H, COCH_3) ppm.

**324b-I**

PTSA monohydrate (0.59 mg, 3.1 μmol , 0.10 equiv) was added to a solution of compound **324b** (17 mg, 31 μmol , 1.0 equiv) in 5/1 THF/ H_2O (2.4 mL) at room temperature. After 2 hours, the reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO_3 . The organic phase was dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired alcohol **324b-I** as a yellow oil which was used in the next without further purification. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.36 (s, 1H, 4''-H), 6.08 (s, 1H, 5''-H), 5.93-5.86 (m, 2H, 8-H, 1-H), 5.73 (s, 1H, 4''-H), 5.60 (s, 1H, 5''-H), 5.52 (t, $J=10.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.21 (td, $J=10.4, 3.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.88 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, 3-H), 4.56 (dt, $J=6.0, 3.3$ Hz, 1H, 9-H), 3.08-2.86 (m, 4H, 10-H, 6-H, 4-H), 2.39-2.30 (m, 1H, 10-H), 1.92 (s, 3H, 5'- CH_3) ppm.

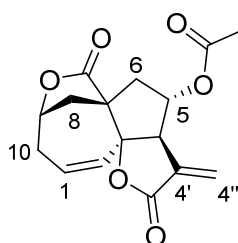
**325a**

Following the general procedure (4) for carbonylation, alcohol **324a-I** (4.0 mg, 9.9 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 to 50/50 pentane/EtOAc), the desired lactone **325a** as a colorless oil (2.0 mg, 6.6 μmol , 49% over 2 steps). $R_f=0.34$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.26 (bs, 1H, 8-H), 6.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 4''-H), 5.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 4'-H), 5.59-5.45 (m, 2H, 2-H, 1-H), 5.37 (dt, $J=8.2$, 1.8 Hz, 1H, 9-H), 5.16 (ddd, $J=11.2$, 9.4, 5.4 Hz, 1H, 5-H), 4.70 (dd, $J=10.5$, 3.3 Hz, 1H, 3-H), 3.03 (dt, $J=14.2$, 8.2 Hz, 1H, 10-H), 2.97-2.90 (m, 2H, 6-H, 4-H), 2.75 (dd, $J=14.3$, 11.2 Hz, 1H, 6-H), 2.47 (dd, $J=14.2$, 7.3 Hz, 1H, 10-H), 2.08 (s, 3H, COCH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 177.5 (C=O), 173.3 (C=O), 169.7 (C=O), 151.9 (C-8), 133.3 (C-4'), 132.8 (C-2), 128.4 (C-4''), 128.2 (C-7), 123.0 (C-1), 77.2 (C-9), 77.1 (C-3), 71.1 (C-5), 48.8 (C-4), 29.1 (C-6), 28.1 (C-10), 21.0 (COCH_3) ppm. **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_6$ $^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.09; found 304.90.

**325b**

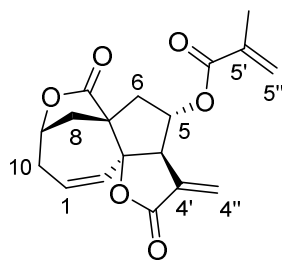
Following the general procedure (4) for carbonylation, alcohol **324b-I** (14 mg, 33 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 to 50/50 pentane/EtOAc), the desired lactone **325b** as a colorless oil (5.6 mg, 17 μmol , 52% over 2 steps). $R_f=0.38$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.30

(t, $J=1.7$ Hz, 1H, 8-H), 6.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 4''-H), 6.14 (bs, 1H, 5''-H), 5.78 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 4''-H), 5.66 (bs, 1H, 5''-H), 5.60-5.46 (m, 2H, 2-H, 1-H), 5.38 (ddd, $J=8.3, 2.4, 1.7$ Hz, 1H, 9-H), 5.27 (ddd, $J=11.1, 9.3, 5.5$ Hz, 1H, 5-H), 4.73 (dd, $J=10.4, 3.4$ Hz, 1H, 3-H), 3.04 (dt, $J=14.1, 8.3$ Hz, 1H, 10-H), 3.00-2.93 (m, 2H, 6-H, 4-H), 2.81 (dd, $J=14.5, 11.1$ Hz, 6-H), 2.49 (dbd, $J=14.1, 7.3$ Hz, 1H, 10-H), 1.94 (s, 3H, 5'-CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.4 (C=O), 168.7 (C=O), 166.0 (C=O), 151.9 (C-8), 135.7 (C-5'), 133.1 (C-4'), 132.8 (C-2), 128.5 (C-4''), 128.3 (C-7), 126.8 (C-5''), 123.0 (C-1), 77.2 (C-9), 77.0 (C-3), 71.4 (C-5), 49.0 (C-4), 29.2 (C-6), 28.1 (C-10), 18.3 (5'-CH₃) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₈H₁₉O₆⁺ [M+H]⁺: 331.11; found 330.95.

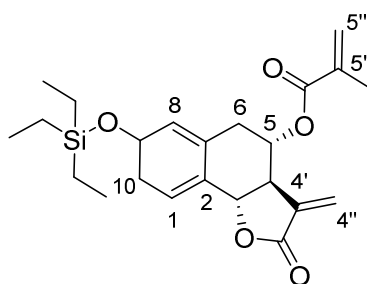


326a

A solution of compound **325a** (0.5 mg, 1.6 μ mol) in MeCN-d₈ (1.0 mL) was submitted to UV-light (254 nm, 4W) for 3 days. Evaporation of the solvent yielded the tetracycle **326a** (0.5 mg, 1.6 μ mol, quant). $R_f=0.91$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.41 (d, $J=1.3$ Hz, 1H, 4''-H), 6.06 (d, $J=1.3$ Hz, 1H, 4''-H), 5.75 (dd, $J=12.2, 6.6$ Hz, 1H, 1-H), 5.68 (dd, $J=12.2, 2.8$ Hz, 1H, 2-H), 4.89-4.86 (m, 2H, 9-H, 5-H), 3.55 (bs, 1H, 4-H), 2.92 (dt, $J=18.4, 6.6$ Hz, 1H, 10-H), 2.78 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, 8-H), 2.59-2.52 (m, 2H, 10-H, 8-H), 2.46 (dd, $J=15.3, 8.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.33 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, 6-H), 2.16 (s, 3H, COCH₃) ppm. **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 176.2 (C=O), 171.5 (C=O), 168.2 (C=O), 136.7 (C-4'), 131.0 (C-1), 126.2 ($\times 2$, C-4'', C-2), 94.1 (C-3), 80.9 (C-5), 74.4 (C-9), 58.0 (C-4), 54.5 (C-7), 39.0 (C-6), 35.7 (C-10), 34.7 (C-8), 21.1 (COCH₃) ppm.

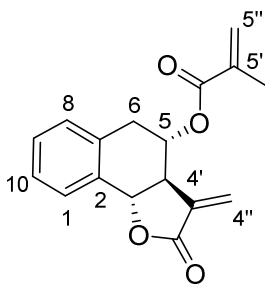
**326b**

A solution of compound **325b** (1.6 mg, 4.8 μmol) in MeCN-d_8 (1.0 mL) was submitted to UV-light (254 nm, 4W) for 7 days. Evaporation of the solvent yielded the tetracycle **325b** (1.6 mg, 4.8 μmol , quant). $R_f=0.91$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.44 (s, 1H, 4''-H), 6.37 (s, 1H, 5''-H), 6.13 (s, 1H, 4''-H), 5.75 (dd, $J=11.9, 6.8$ Hz, 1H, 1-H), 5.69 (dd, $J=11.9, 2.6$ Hz, 1H, 2-H), 5.66 (bs, 1H, 5''-H), 4.97 (bd, $J=8.1$ Hz, 1H, 5-H), 4.87 (bt, $J=6.2$ Hz, 1H, 9-H), 3.56 (bs, 1H, 4-H), 2.92 (dt, $J=18.0, 6.2$ Hz, 1H, 10-H), 2.80 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, 8-H), 2.60-2.54 (m, 2H, 10-H, 8-H), 2.48 (dd, $J=15.3, 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 2.36 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, 6-H), 2.00 (s, 3H, 5'- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 176.7 (C=O), 168.2 (C=O), 167.3 (C=O), 136.6 (C-4'), 136.0 (C-5'), 131.1 (C-1), 126.9 (C-5''), 126.5 (C-4''), 126.4 (C-2), 94.1 (C-3), 81.0 (C-5), 74.3 (C-9), 58.3 (C-4), 54.4 (C-7), 38.8 (C-6), 35.7 (C-10), 34.8 (C-8), 18.1 (5'- CH_3) ppm.

**327**

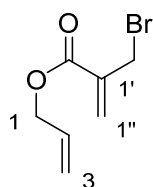
Methyl boronic acid (1.1 m, 19 μmol , 3.0 equiv), $\text{K}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ (4.4 mg, 13 μmol , 2.0 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.29 mg, 1.3 μmol , 0.2 equiv), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (1.1 mg, 2.6 μmol , 0.4 equiv) were added to a solution of cyclic compound **324b** (3.5 mg, 6.4 μmol , 1.0 equiv) in toluene (0.20 mL). The resulting mixture was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 48 hours. Filtration of the reaction mixture (SiO_2 , 80/20 pentane/ Et_2O) yielded the compound **327** as a yellow oil which was used in the next step without further purification. $R_f=0.77$

(75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 6.15 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, 4''-H), 6.08 (s, 1H, 5''-H), 5.85-5.82 (m, 1H, 1-H), 5.60-5.58 (m, 3H, 8-H, 5''-H, 4''-H), 5.22-5.17 (m, 1H, 5-H), 4.49-4.42 (m, 2H, 9-H, 3-H), 2.98-2.85 (m, 2H, 6-H, 4-H), 2.35-2.29 (m, 3H, 10-H, 6-H), 1.90 (bs, 3H, 5'- CH_3), 0.88 (t, $J=8.0$ Hz, 9H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.53 (q, $J=8.0$ Hz, 6H, Si- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

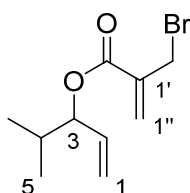


328

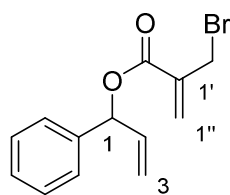
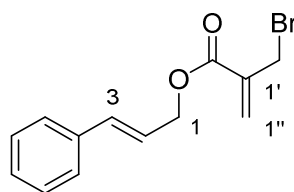
PTSA monohydrate (0.12 mg, 0.64 μmol , 0.10 equiv) was added to a solution of compound **327** (2.8 mg, 6.4 μmol , 1.0 equiv) in 5/1 THF/ H_2O (0.60 mL) at room temperature. After 2 hours, the reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO_3 . The organic phase was dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/EtOAc) yielded the cycle **328** (1.4 mg, 4.9 μmol , 60% over 2 steps). $R_f=0.63$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.47-7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.17 (m, 1H, Ar-H), 6.28 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, 4''-H), 6.17 (s, 1H, 5''-H), 5.74 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, 4''-H), 5.68 (t, $J=1.7$ Hz, 1H, 5''-H), 5.53 (ddd, $J=10.6, 8.0, 5.7$ Hz, 1H, 5-H), 4.99 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.64 (dd, $J=17.7, 8.0$ Hz, 1H, 6-H), 3.14 (ddt, $J=11.6, 10.6, 3.1$ Hz, 1H, 4-H), 2.95 (dd, $J=17.7, 5.7$ Hz, 1H, 6-H), 2.00 (bs, 3H, 5'- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 169.7 (C=O), 166.6 (C=O), 136.5 (C-4'), 135.7 (C-5'), 134.7 (C-Ar), 132.2 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 126.7 ($\times 2$, C-5'', C-Ar), 122.5 (C-Ar), 121.1 (C-4''), 77.4 (C-3), 69.7 (C-5), 49.3 (C-4), 36.3 (C-6), 18.3 (5'- CH_3) ppm.

**330a**

Following the general procedure (8) for Mitsunobu esterification, allyl alcohol (0.31 mL, 0.26 g, 4.5 mmol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), the desired ester **330a** as a pale yellow oil (305 mg, 1.5 mmol, 50%). $R_f=0.78$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.37 (s, 1H, 1''-H), 5.98 (s, 1H, 1''-H), 6.01-5.92 (m, 1H, 2-H), 5.37 (dq, $J=17.2, 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 5.27 (dq, $J=10.5, 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.72 (dt, $J=5.7, 1.5$ Hz, 2H, 1-H), 4.19 (s, 2H, 1'-CH₂Br) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 164.5 (C=O), 137.3 (C-1'), 131.8 (C-2), 129.3 (C-1''), 118.5 (C-3), 65.8 (C-1), 29.2 (1'-CH₂Br) ppm.

**330b**

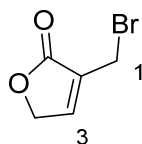
Following the general procedure (8) for Mitsunobu esterification, 4-methyl-1-penten-3-ol (450.7 mg, 4.5 mmol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), the desired ester **330b** as a pale yellow oil (280 mg, 1.1 mmol, 38%). $R_f=0.83$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.36 (s, 1H, 1''-H), 5.95 (s, 1H, 1''-H), 5.79 (ddt, $J=17.4, 10.6, 1.5$ Hz, 1H, 2-H), 5.28 (dt, $J=17.4, 1.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.24 (dt, $J=10.5, 1.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.20-5.16 (m, 1H, 3-H), 4.20 (s, 2H, 1'-CH₂Br), 2.00-1.92 (m, 1H, 4-H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 5-H), 0.89 (d, $J=6.8$ Hz, 4-CH₃) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 164.1 (C=O), 137.7 (C-1'), 134.2 (C-2), 129.0 (C-1''), 117.9 (C-1), 80.4 (C-3), 31.9 (C-4), 29.3 (1'-CH₂Br), 18.1 (C-5), 17.8 (4-CH₃) ppm.

**330c****330c'**

Following the general procedure (8) for Mitsunobu esterification, α -vinylbenzyl alcohol (2.7 g, 20 mmol, 1.2 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 95/5 pentane/Et₂O), the desired ester **330c** as a pale yellow oil with the side-product **330c'** (1/1) (3.03 g, 11 mmol, 65%). $R_f=0.79$ (75/25 petroleum ether/EtOAc).

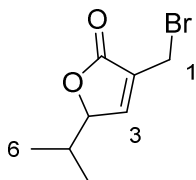
330c. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.42-7.25 (m, 5H, Ph), 6.42 (s, 1H, 1''-H), 6.38-6.29 (m, 1H, 1-H), 6.06 (ddd, $J=17.2, 10.5, 5.9$ Hz, 1H, 2-H), 5.99 (s, 1H, 1'''-H), 5.37 (dq, $J=17.2, 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 5.29 (dq, $J=10.5, 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.21 (s, 2H, 1'-CH₂Br) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 164.6 (C=O), 138.5 (Ph), 137.4 (C-1'), 135.9 (C-2), 129.6 (C-1''), 128.6 ($\times 2$, Ph), 128.3 (Ph), 127.1 ($\times 2$, Ph), 117.3 (C-3), 77.2 (C-1), 29.2 (1'-CH₂Br) ppm.

330c'. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.42-7.25 (m, 5H, Ph), 6.71 (d, $J=15.5$ Hz, 1H, 3-H), 6.39 (s, 1H, 1''-H), 6.38-6.29 (m, 1H, 2-H), 5.99 (s, 1H, 1'''-H), 4.88 (dd, $J=6.4, 1.4$ Hz, 2H, 1-H), 4.20 (s, 2H, 1'-CH₂Br) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 164.6 (C=O), 137.4 (C-1'), 136.1 (Ph), 134.5 (C-3), 129.4 (C-1''), 128.6 ($\times 2$, Ph), 128.2 (Ph), 126.6 ($\times 2$, Ph), 122.8 (C-2), 65.8 (C-1), 29.3 (1'-CH₂Br) ppm.

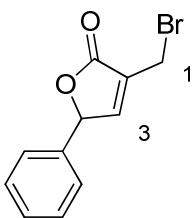
**241**

Grubbs II catalyst (60 mg, 72 μ mol, 0.30 equiv) was added by portions to a refluxing solution of ester **330a** (50 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (50 mL, 5 mM) over 2 hours. The mixture was then filtered (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O) to yield the desired ester **241** (12 mg, 68 μ mol, 28%). $R_f=0.48$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.52 (quint, $J=1.7$ Hz, 1H, 3-H), 4.86 (q, $J=1.7$ Hz, 2H, 4-H), 4.11 (q, $J=1.7$ Hz, 2H, 1-H)

ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 171.5 (C=O), 148.8 (C-3), 135.8 (C-2), 70.1 (C-4), 20.8 (C-1) ppm.

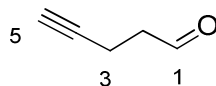
**331b**

Grubbs II catalyst (212 mg, 0.26 mmol, 0.20 equiv) was added by portions to a refluxing solution of ester **330b** (308 mg, 1.3 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (130 mL, 0.01 M) over 1 hour. The mixture was then filtered on silica (SiO_2 , 80/20 pentane/ Et_2O) and the evaporation of the solvent yielded the desired ester **331b** (191 mg, 0.87 mmol, 70%). $R_f=0.61$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.40 (bs, 1H, 3-H), 4.80-4.77 (m, 1H, 4-H), 4.10 (t, $J=1.5$ Hz, 2H, 1-H), 2.08-1.99 (m, 1H, 5-H), 1.00 (d, $J=7.2$ Hz, 6H, 6-H, 5- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 151.1 (C-3), 131.8 (C-2), 85.9 (C-4), 31.8 (C-5), 20.9 (C-1), 17.9 (C-6), 17.5 (5- CH_3) ppm.

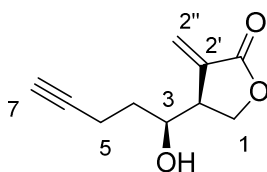
**331c**

Grubbs II catalyst (318 mg, 0.38 mmol, 0.15 equiv) was added by portions to a refluxing solution of esters **330c** and **330c'** (702.8 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (250 mL, 0.01 M) over 1 hour. The mixture was then filtrated on silica (SiO_2 , 80/20 pentane/ Et_2O) and the evaporation of the solvent yielded the desired ester **331c** (290 mg, 1.1 mmol, 46%, 92% from **330c**). $R_f=0.52$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.52-7.48 (m, 1H, 3-H), 7.43-7.38 (m, 3H, Ph), 7.29-7.27 (m, 2H, Ph), 5.97 (q, $J=1.9$ Hz, 1H, 4-H), 4.16 (q, $J=1.9$ Hz, 2H, 1-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 151.3 (C-3),

129.4 (Ph), 129.2 (×2, Ph), 126.5 (×2, Ph), 82.3 (C-4), 20.7 (C-1) ppm (2 quaternary carbons not visible).

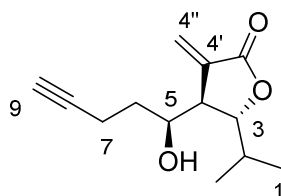
**332**

Dess-Martin periodinane (501 mg, 1.2 mmol, 1.1 equiv) was added to a stirred solution of alcohol (0.10 mL, 1.1 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (10.0 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was quenched by addition of sat. aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The collected organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 60/40 pentane/Et₂O) yielded the desired aldehyde **332** as a yellow oil (50 mg, 0.61 mmol, 57%). *R_f*=0.65 (75/25 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 9.80 (t, *J*=1.1 Hz, 1-H), 2.70 (bt, *J*=7.1 Hz, 2H, 2-H), 2.51 (td, *J*=7.1, 2.6 Hz, 2H, 3-H), 1.99 (t, *J*=2.7 Hz, 1H, 5-H) ppm.

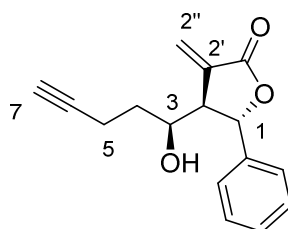
**333a**

Following the general procedure (9) for Barbier-type reaction, aldehyde **332** (5.6 mg, 68 μmol, 1.0 equiv) and bromolactone **241** (13 mg, 75 μmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/EtOAc) the desired alcohol **333a** as a yellow oil (7 mg, 39 μmol, 57%). *R_f*=0.14 (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.40 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, 2''-H), 5.83 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, 2''-H), 4.41 (dd, *J*=9.5, 8.0 Hz, 1H, 1-H), 4.26 (dd, *J*=9.5, 3.6 Hz, 1H, 1-H), 3.92-3.86 (m, 1H, 3-H), 3.20-3.14 (m, 1H, 2-H), 2.24-2.38 (m, 2H, 5-H), 2.20 (d, *J*=4.6 Hz, 1H, OH), 2.02 (t, *J*=2.7 Hz, 1H, 7-H), 1.69 (q, *J*=6.6 Hz, 2H, 4-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 170.5 (C=O), 134.9 (C-2'), 124.9 (C-2''), 83.2 (C-6), 72.0 (C-3), 69.8 (C-7), 67.7 (C-1),

44.5 (C-2), 31.8 (C-4), 15.0 (C-5) ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₀H₁₃O₃⁺ [M+H]⁺: 181.08; found 180.88.

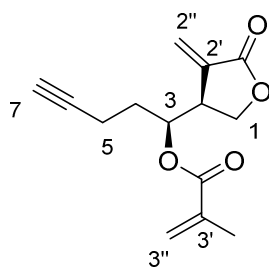
**333b**

Following the general procedure (9) for Barbier-type reaction, aldehyde **332** (21 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv) and bromolactone **331b** (163 mg, 0.29 mmol, 1.1 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 90/10 to 70/30 pentane/EtOAc), the desired alcohol **333b** as a colorless oil (30 mg, 0.13 mmol, 50%). R_f=0.52 (50/50 petroleum ether/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.37 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, 4''-H), 5.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, 4''-H), 4.24 (dd, *J*=5.7, 2.5 Hz, 1H, 3-H), 3.84-3.78 (m, 1H, 5-H), 2.88-2.85 (m, 1H, 4-H), 2.42-2.38 (m, 2H, 7-H), 2.06 (d, *J*=4.6 Hz, OH), 2.01 (t, *J*=2.5 Hz, 1H, 9-H), 1.89-1.81 (m, 1H, 2-H), 1.72-1.64 (m, 2H, 6-H), 0.97 (d, *J*=5.2 Hz, 3H, 1-H), 0.95 (d, *J*=5.2 Hz, 3H, 2-CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 135.7 (C-4'), 124.5 (C-4''), 84.4 (C-3), 83.2 (C-8), 72.1 (C-5), 69.6 (C-9), 47.7 (C-4), 33.2 (C-2), 31.7 (C-6), 18.0 (C-1), 17.8 (2-CH₃), 15.3 (C-7) ppm (one quaternary carbon not visible). LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₃H₁₉O₃⁺ [M+H]⁺: 223.13; found 222.86.

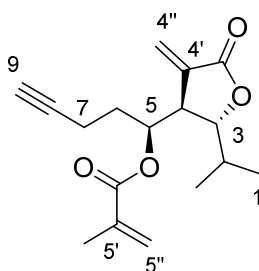
**333c**

Following the general procedure (9) for Barbier-type reaction, aldehyde **332** (22 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv) and bromolactone **331c** (75 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv) gave, after

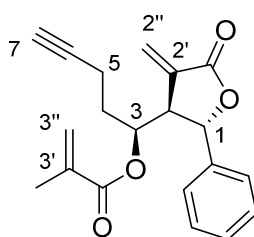
purification by flash chromatography (SiO₂, 90/10 to 70/30 pentane/EtOAc), the desired alcohol **333c** as a colorless oil (47 mg, 0.18 mmol, 67%). $R_f=0.52$ (50/50 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.40-7.27 (m, 5H, Ph), 6.47 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, 2''-H), 5.79 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, 2''-H), 5.47 (d, $J=2.9$ Hz, 1H, 1-H), 4.06-4.01 (m, 1H, 3-H), 3.14-3.11 (m, 1H, 2-H), 2.44-2.40 (m, 2H, 5-H), 2.02 (t, $J=2.6$ Hz, 1H, 7-H), 1.81-1.75 (m, 2H, 4-H) ppm. (OH signal not visible) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 140.0 (Ph), 134.6 (C-2'), 128.9 ($\times 2$, Ph), 128.5 (Ph), 125.5 (C-2''), 125.3 ($\times 2$, Ph), 83.2 (C-6), 80.4 (C-1), 72.1 (C-3), 69.8 (C-7), 53.3 (C-2), 31.7 (C-4), 15.2 (C-5) ppm (one quaternary carbon not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₆H₁₇O₃⁺ [M+H]⁺: 257.11; found 256.90.

**334a**

Following the general procedure (11) for methacrylation, alcohol **333a** (7 mg, 39 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO₂, 80/20 pentane/Et₂O), the desired lactone **334a** as a yellow oil (2.2 mg, 8.9 μmol , 23%). $R_f=0.56$ (75/25 petroleum ether/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 6.42 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, 2''-H), 6.10 (bs, 1H, 3''-H), 5.79 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, 2''-H), 5.62 (bs, 1H, 3''-H), 5.27-5.23 (m, 1H, 3-H), 4.37 (dd, $J=9.5, 7.6$ Hz, 1H, 1-H), 4.30 (dd, $J=9.5, 3.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.52-3.45 (m, 1H, 2-H), 2.31-2.23 (m, 2H, 5-H), 1.99 (t, $J=3.1$ Hz, 1H, 7-H), 1.93 (bs, 3H, 3'-CH₃), 1.92-1.77 (m, 2H, 4-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 126.7 (C-3''), 125.1 (C-2''), 82.4 (C-6), 74.0 (C-3), 69.6 (C-7), 67.3 (C-1), 41.8 (C-2), 28.8 (C-4), 18.2 (3'-CH₃), 14.9 (C-5) ppm (3 quaternary carbons not visible). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₁₄H₁₇O₄⁺ [M+H]⁺: 249.10; found 248.97.

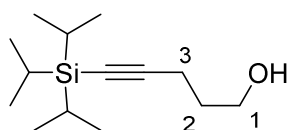
**334b**

Following the general procedure (11) for methacrylation, alcohol **333b** (17 mg, 77 μmol , 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/ Et_2O), the desired lactone **334b** as a yellow oil (5.5 mg, 19 μmol , 25%). $R_f=0.76$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 6.39 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 4''-H), 6.10 (bs, 1H, 5''-H), 5.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 4''-H), 5.62 (bs, 1H, 5''-H), 5.16 (dt, $J=9.9, 4.2$ Hz, 1H, 5-H), 4.22 (dd, $J=6.1, 2.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.24 (dq, $J=4.2, 2.3$ Hz, 1H, 4-H), 2.30-2.22 (m, 2H, 7-H), 1.98 (t, $J=2.6$ Hz, 1H, 9-H), 1.93 (bs, 3H, 5'- CH_3), 1.95-1.75 (m, 1H, 6-H), 1.82-1.75 (m, 1H, 2-H), 0.92 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, 1-H), 0.89 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, 2- CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 135.6 (C quat), 135.0 (C quat), 126.6 (C-5''), 124.7 (C-4''), 83.7 (C-3), 74.6 (C-5), 69.6 (C-9), 44.3 (C-4), 33.2 (C-2), 28.4 (C-6), 18.2 (5'- CH_3), 17.5 (C-1), 17.0 (2- CH_3), 15.1 (C-7) ppm (2 quaternary carbons not visible). **LC-MS (ESI $^+$)**: m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.15; found 290.96.

**334c**

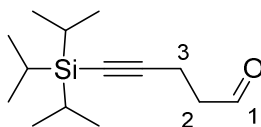
Following the general procedure (11) for methacrylation, alcohol **333c** (30 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/ Et_2O), the desired lactone **334c** as a yellow oil (5.0 mg, 15 μmol , 13%). $R_f=0.67$ (75/25 petroleum ether/ EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 7.38-7.31 (m, 3H, Ph), 7.22-7.20 (m, 2H, Ph), 6.49 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, 2''-H), 6.10 (bs, 1H, 3''-H), 5.81 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, 2''-H),

5.63 (bs, 1H, 3''-H), 5.45 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, 1-H), 5.39 (dt, $J=9.7, 3.9$ Hz, 1H, 3-H), 3.43-3.40 (m, 1H, 2-H), 2.37-2.22 (m, 2H, 5-H), 1.99 (t, $J=2.7$ Hz, 1H, 7-H), 1.93 (bs, 3H, 3'-CH₃), 2.07-1.83 (m, 2H, 4-H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 139.5 (Ph), 135.6 (C quat), 133.8 (C quat), 129.0 ($\times 2$, Ph), 128.7 (Ph), 126.7 (C-3''), 125.5 (C-2''), 125.3 ($\times 2$, Ph), 82.2 (C-6), 80.0 (C-1), 73.8 (C-3), 69.7 (C-7), 50.5 (C-2), 29.0 (C-4), 18.3 (3'-CH₃), 15.1 (C-5) ppm (2 quaternary carbons visible). LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₁O₄⁺ [M+H]⁺: 325.14; found 324.90.

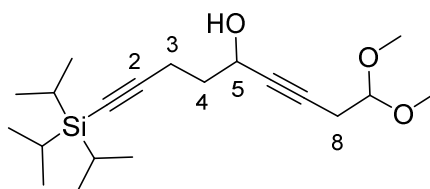


336

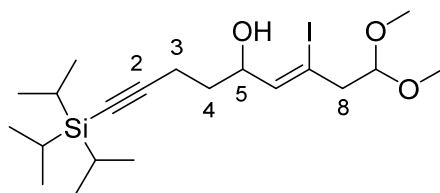
A solution of *n*-BuLi in hexanes (19 mL, 1.6 M, 30 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of 4-pentyn-1-ol (2.8 mL, 30 mmol, 1.0 equiv) in THF (200 mL) at -78 °C. After 15 minutes, TMSCl (3.8 mL, 30 mmol, 1.0 equiv) was added and the mixture was stirred 30 minutes at room temperature. A solution of *n*-BuLi in hexanes (19 mL, 1.6 M, 30 mmol, 1.0 equiv) was then added at -78 °C. After 15 minutes, TIPSCl (7.1 mL, 33 mmol, 1.1 equiv) was added and the mixture was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was then quenched with water the organic layer was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired TMS-protected alcohol as a yellow oil which was then dissolved in methanol (200 mL). K₂CO₃ (8.28 g, 60 mmol, 2.0 equiv) was added at room temperature. After 30 minutes, water and Et₂O were added and the organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO₂, 95/5 to 80/20 pentane/Et₂O) yielded the desired alcohol **336** as a yellow oil (6.2 g, 26 mmol, 86%). $R_f=0.33$ (75/25 pentane/EtOAc). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.79 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, 1-H), 2.38 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, 3-H), 1.79 (tt, $J=6.8, 6.1$ Hz, 2H, 2-H), 1.58 (bs, 1H, OH), 1.06-1.04 (m, 21H, Si-CH(CH₃)₂) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 108.2 (C-5), 81.1 (C-4), 62.0 (C-1), 31.4 (C-2), 18.6 ($\times 6$, Si-CH(CH₃)₂), 16.6 (C-3), 11.3 ($\times 3$, Si-CH(CH₃)₂) ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₄H₂₉OSi⁺ [M+H]⁺: 241.19; found 240.95.

**336-I**

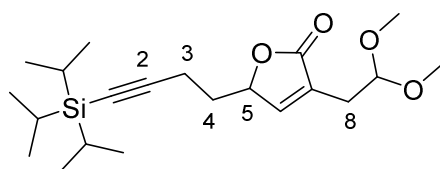
Dess-Martin periodinane (7.7 g, 19 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of alcohol **336** (4.0 g, 17 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (100 mL) at 0 °C. The resulting suspension was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was quenched with sat. aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The collected organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (SiO_2 , 90/10 pentane/EtOAc) yielded the desired alcohol **336-I** as a colorless oil (2.6 g, 11 mmol, 70%). $R_f=0.91$ (75/25 pentane/Et₂O). $R_f=0.91$ (75/25 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 9.81 (t, $J=1.5$ Hz, 1H, 1-H), 2.69-2.56 (m, 4H, 3-H, 2-H), 1.06-1.03 (m, 21H, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 200.6 (C-1), 106.3 (C-5), 81.8 (C-4), 42.8 (C-2), 18.6 ($\times 6$, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 13.3 (C-3), 11.2 ($\times 3$, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

**336-II**

Following the general procedure (1) for propargylation with *n*-butyllithium, aldehyde **336-I** (2.6 g, 11 mmol, 1.0 equiv) and alkyne **274** (1.9 g, 16 mmol, 1.5 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/Et₂O), the desired alcohol **336-II** as a yellow oil (1.8 g, 5.1 mmol, 47%). $R_f=0.58$ (75/25 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 4.55-4.51 (m, 2H, 9-H, 5-H), 3.37 (s, 6H, O- CH_3), 2.56 (dd, $J=5.7, 2.1$ Hz, 2H, 8-H), 2.53-2.37 (m, 2H, 3-H), 2.08 (bs, 1H, OH), 1.92 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, 4-H), 1.06-1.03 (m, 21H, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 107.8 (C-1), 102.4 (C-9), 82.1 ($\times 2$, C-7, C-2), 80.6 (C-6), 61.8 (C-5), 53.4 ($\times 2$, O- CH_3), 36.8 (C-4), 24.0 (C-8), 18.6 ($\times 6$, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 16.0 (C-3), 11.2 ($\times 3$, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm. **LC-MS (ESI)⁺**: m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 353.24; found 353.01.

**337**

Following the general procedure (3) for LiAlH_4 addition, alcohol **336-II** (1.6 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 80/20 pentane/EtOAc), the desired alcohol **337** as a yellow oil (1.9 g, 4.0 mmol, 87%). $R_f=0.47$ (75/25 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, 6-H), 4.66 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 9-H), 4.46 (td, $J=7.3, 5.7$ Hz, 1H, 5-H), 3.36 (s, 6H, O- CH_3), 2.81 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, 8-H), 2.44-2.39 (m, 2H, 3-H), 1.83-1.78 (m, 2H, 4-H), 1.07-1.04 (m, 21H, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm (OH signal not visible). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 139.9 (C-6), 108.1 (C-1), 103.1 (C-9), 101.0 (C-7), 81.3 (C-2), 75.5 (C-5), 53.7 (O- CH_3), 53.4 (O- CH_3), 48.1 (C-8), 34.8 (C-4), 18.6 ($\times 6$, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 16.1 (C-3), 11.3 ($\times 3$, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm. LC-MS (ESI $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{IO}_3\text{Si}^+$ [M+H] $^+$: 481.16; found 480.99.

**338**

Following the general procedure (4) for carbonylation, alcohol **337** (1.9 g, 4.0 mmol, 1.0 equiv) gave, after purification by flash chromatography (SiO_2 , 95/5 to 50/50 pentane/EtOAc), the desired lactone **338** as a yellow oil (805 mg, 2.1 mmol, 54%). $R_f=0.40$ (50/50 pentane/EtOAc). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 7.25 (bs, 1H, 6-H), 5.12-5.09 (m, 1H, 5-H), 4.64 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, 9-H), 3.36 (s, 6H, O- CH_3), 2.62 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, 8-H), 2.49-2.43 (m, 2H, 3-H), 2.00-1.77 (m, 2H, 4-H), 1.06-1.04 (m, 21H, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 173.5 (C=O), 150.2 (C-6), 129.5 (C-7), 106.6 (C-1), 102.1 (C-9), 82.1 (C-2), 80.2 (C-5), 53.3 ($\times 2$, O- CH_3), 33.0 (C-4), 28.9 (C-8), 18.6 ($\times 6$, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 16.2 (C-3), 11.2 ($\times 3$, Si- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

Chapitre 4

I. General Procedures

1 - General procedure for thioglycosylation in solution. Pre-cooled triethylamine (310 μ L, 2.3 mmol, 9.0 equiv) was added to a solution of glucose (45 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) and DMC (127 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv) in 1/1 H₂O/1,4-dioxane (0.50 mL) at -10 °C. The mixture was stirred for 30 minutes. The corresponding thiol (0.25 mmol, 1.0 equiv) was then added and the reaction was stirred for 3 hours at -10°C. Evaporation of the solvent under reduced pressure was followed by flash chromatography (SiO₂, 9/1 CH₂Cl₂/MeOH).

2 – General procedure for loading reduction with alanine coupling (for peptides > 10 amino-acids). HOBt (67.0 mg, 0.50 mmol, 5.0 equiv) and DIC (234 μ L, 1.5 mmol, 15 equiv) were added sequentially to a solution of Fmoc-Ala-OH (31.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) in NMP (7.0 mL). The mixture was stirred for 5 minutes at room temperature before NovaPEG Rink amide resin (500 mg) was added. The reaction mixture was shaken for 16 hours and the resin was subsequently washed with DMF (6 \times 10 mL) and CH₂Cl₂ (6 \times 10 mL) to obtain a final loading of 0.20 mmol/g.

3 - General procedure for Fmoc deprotection (loading 0.20 mmol/g). Piperidine in DMF (10 μ L/mg of resin, 20% v/v) was added to the corresponding resin. After 4 minutes, the resin was washed with DMF and the sequence was repeated a second time. Finally, the resin was washed with DMF (\times 5) and CH₂Cl₂ (\times 3).

4 - General procedure for capping (loading 0.20 mmol/g). 2,6-Lutidine (1.1 equiv) was added to a solution of acetic anhydride (1.0 equiv) in DMF (0.52 M). A volume of this mixture (10 μ L/mg of resin) was added to the corresponding resin. After 5 minutes, the resin was washed with DMF (\times 2).

5 - General procedure for amino acid coupling. A solution of HATU in NMP (0.5 M, 3.5 equiv) and a solution of DIPEA and 2,6-lutidine in NMP [DIPEA (1.2 M, 4.0 equiv) and 2,6 lutidine (1.8 M, 6.0 equiv)] were added sequentially to a solution of Fmoc protected

aminoacid (4.0 equiv) in NMP (0.05 M). The mixture was then added to the corresponding resin (1.0 equiv). After 20 minutes, the resin was filtered and washed with DMF and the sequence was repeated. The resin was then filtered and washed with DMF (×6) and CH₂Cl₂ (×6). Finally, the resin was capped following the general procedure (4) and the Fmoc groups were removed following the general procedure (3).

6 - General procedure for Cys(Mmt) deprotection (loading 0.20 mmol/g). A mixture of 95/3/2 CH₂Cl₂/TES/TFA (15 μL/mg of resin) was added to the corresponding resin. After 5 minutes, the resin was filtered and the sequence was repeated 6 times. Finally, the resin was washed with DMF (×5) and CH₂Cl₂ (×3).

7 - General procedure for thioglycosylation on resin (loading 0.20 mmol/g). A solution of saccharide (1.0 equiv) in 1/1 H₂O/1,4-dioxane (0.45 M), at -10 °C was treated with DMC (1.5 equiv) and Et₃N (4.5 equiv). After 30 minutes, a volume of this mixture (9 μL/mg of resin, that is 6 equiv sugar/thiol) was added to a suspension of resin in 1/1 H₂O/1,4-dioxane (3 μL/mg of resin) in order to achieve a final concentration of 0.3 M in saccharide. The suspension was stirred for 1 hour at -10 °C. The resin was then filtered and washed with H₂O (×4), DMF (×4) and CH₂Cl₂ (×4).

8 - General procedure for saccharide acetylation (loading 0.20 mmol/g). DMAP (0.01 equiv) and pyridine (1.5 equiv) were added to a solution of acetic anhydride (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.3 M). A volume of this mixture (10 μL/mg of resin) was added to the corresponding resin. After 2 hours, the resin was filtered and washed with DMF (×3) and CH₂Cl₂ (×3).

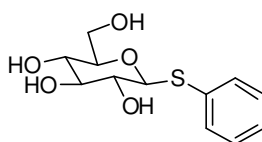
9 - General procedure for cleavage (loading 0.20 mmol/g). Dry resin was treated with a mixture of 98/1/1 TFA/TES/H₂O (10 μL/mg of resin) and shaken for 2 hours. The solution was collected, precipitated in cool Et₂O (10×TFA volume) and centrifuged to recover the product as a pellet. The precipitate was dissolved in 1/1 H₂O/MeCN and then lyophilized. For cleavage of product **381**, the crude cleavage cocktail was concentrated by evaporation under reduced pressure.

10 - General procedure for small scale cleavage. Few beads of resin were added to a mixture of 98/1/1 TFA/TES/H₂O (50 μL) in an Eppendorf and shaken for 30 minutes. For peptides without basic residues, the sample was evaporated in vacuo, diluted in 1/1 H₂O/MeCN and filtered for LC/MS or MALDI analysis. For longer peptides with basic

residues, the cleavage solution was diluted in Et₂O (10×TFA volume) and centrifuged at 14000 rpm for 5 minutes. The resulting pellet was dissolved in 1/1 H₂O/MeCN and filtered for LC/MS or MALDI analysis. *It should be noted that small amount of esterification with TFA may be observed as a result of prolonged exposure to TFA during sample evaporation.*

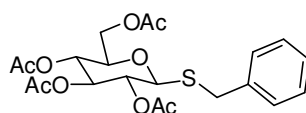
11 - General procedure for acetate deprotection. A solution of ammonia in methanol (200 μL/mg of peptide, 2 M) was added to a solution of lyophilized peptide in 1/1 H₂O/MeCN (100 μL/mg of peptide). After 12 hours, the solution was diluted with water (200 μL/mg of peptide) frozen in dry ice and lyophilized.

II. Experimental procedures



374

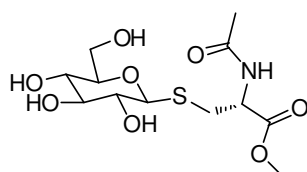
β-Thiophenylglucose **374** was prepared following the general procedure (1) using 52 μL of thiophenol. $R_f=0.10$ (9/1 CH₂Cl₂/MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, D₂O, 25 °C): δ 8.05 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 3H), 5.23 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, **1-H α**), 4.31 (dd, $J=12.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=12.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.77 (t, $J=9.0$ Hz, 1H) ppm (OH signals not visible). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 131.6, 130.5, 128.6, 127.0, 86.6, 79.4, 76.8, 71.4, 68.8, 60.4 ppm.



375'

β-Benzylmercaptanglucose **375** was prepared following the general procedure (1) using 59 μL of benzylmercaptan. Pyridine (2.0 mL) and acetic anhydride (0.30 mL, 3.2 mmol, 13 equiv, that is >3.0 equiv/OH) were added to the crude mixture. After 12 hours, the mixture was concentrated *in vacuo*, diluted in CH₂Cl₂ and washed with 1M HCl, sat. aqueous

NaHCO₃ and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and filtered. Evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired compound **375'**. $R_f=0.45$ (1/1 petroleum ether/EtOAc). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.32 (d, $J=9.5$ Hz, 1H, **1-H α**), 4.27 (dd, $J=12.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.62 (ddd, $J=9.5, 5.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 129.0, 128.6, 127.4, 81.9, 75.8, 73.8, 69.8, 68.3, 62.2, 33.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₁H₂₆O₉SN⁺ [M+Na⁺]: 477.21; found 476.89. RT=1.78 min (method A).

**376**

β -(acetylcysteine methyl ester)glucose **376** was prepared following the general procedure (1) using 88 mg of acetyl-cysteine methyl ester. $R_f=0.08$ (9/1 CH₂Cl₂/MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CD₃OD, 25 °C): δ 4.66 (dd, $J=8.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=9.5$ Hz, 1H, **1-H α**), 3.87 (dd, $J=12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (dd, $J=12.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.03 (s, 3H) ppm (OH signals not visible). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 84.8, 80.0, 77.1, 72.0, 69.4, 60.8, 53.2, 52.9, 30.4, 21.6 ppm.

HS-Ph-Phe-Phe-Rink Amide resin

377

Resin **377** was prepared from NovaPEG Rink amide resin (188 mg, 92 μ mol, loading 0.49 mmol/g) following the general procedure (5) applied 2 times with Fmoc-Phe-OH. After Fmoc deprotection following the general procedure (3), HO₂CPhS-SPhCO₂H (71 mg, 0.23 mmol, 2.5 equiv) was coupled using DIC (35 μ L, 0.23 mmol, 2.5 equiv) and HOBt (31 mg, 0.23 mmol, 2.5 equiv). The resin was filtered and washed with CH₂Cl₂ and DMF. The disulfide was reduced using TCEP (79 mg, 0.26 mmol, 3.0 equiv) and DIPEA (46 μ L, 0.26 mmol, 3.0

equiv) in 3/1 DMF/H₂O (4.0 mL) for 2 hours. The resin was filtered and washed with CH₂Cl₂ and DMF.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₂₅H₂₆N₃O₃S⁺ [M+H]⁺: 448.16; found 448.11. RT=1.49 min (method A).

Glucose-S-Ph-Phe-Phe-NH₂

378

Glycopeptide **378** was prepared from resin **377** following the general procedure (7) with D-Glucose and cleavage from the resin following the general procedure (9). **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₃₁H₃₆N₃O₈S⁺ [M+H]⁺: 610.22; found 610.37. RT=1.06 min (method A).

Fmoc-Cys-Phe-Phe-Rink Amide resin

379

Resin **379** was prepared from NovaPEG Rink amide resin (700 mg, 0.34 mmol, loading 0.49 mmol/g) following the general procedure (5) using successively Fmoc-Phe-OH (×2) and Fmoc-Cys(Mmt)-OH. Mmt deprotection of the cysteine residue was performed following the general procedure (6).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₃₆H₃₇N₄O₅S⁺ [M+H]⁺: 637.25; found 637.16. RT=1.85 min (method A).

Fmoc-Cys(Glucose)-Phe-Phe-Rink Amide resin

380a

Resin **380a** was prepared from resin **379** following the general procedure (7) applied 3 times with D-glucose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₂H₄₇N₄O₁₀S⁺ [M+H]⁺: 799.30; found 799.11. RT=1.56 min (method A).

Fmoc-Cys(Galactose)-Phe-Phe-Rink Amide resin

380b

Resin **380b** was prepared from resin **379** following the general procedure (7) applied 3 times with D-galactose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₂H₄₇N₄O₁₀S⁺ [M+H]⁺: 799.30; found 799.09. RT=1.54 min (method A).

Fmoc-Cys(Mannose)-Phe-Phe-Rink Amide resin

380c

Resin **380c** was prepared from resin **379** following the general procedure (7) applied 3 times with D-Mannose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₂H₄₇N₄O₁₀S⁺ [M+H]⁺: 799.30; found 799.14. RT=1.53 min (method A).

Fmoc-Cys(Fucose)-Phe-Phe-Rink Amide resin

380d

Resin **380d** was prepared from resin **379** following the general procedure (7) applied 3 times with L-fucose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₂H₄₇N₄O₉S⁺ [M+H]⁺: 783.30; found 783.10. RT=1.61 min (method A).

Fmoc-Cys(Lactose)-Phe-Phe-Rink Amide resin

380e

Resin **380e** was prepared from resin **379** following the general procedure (7) applied 3 times with D-lactose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₈H₅₇N₄O₁₅S⁺ [M+H]⁺: 961.35; found 961.29. RT=1.46 min (method A).

Fmoc-Cys(Cellobiose)-Phe-Phe-Rink Amide resin

380f

Resin **380f** was prepared from resin **379** following the general procedure (7) applied 3 times with D-cellobiose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₈H₅₇N₄O₁₅S⁺ [M+H]⁺: 961.35; found 961.24. RT=1.46 min (method A).

Fmoc-Cys(Melibiose)-Phe-Phe-Rink Amide resin

380g

Resin **380g** was prepared from resin **379** following the general procedure (7) applied 3 times with D-melibiose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₈H₅₇N₄O₁₅S⁺ [M+H]⁺: 961.35; found 961.26. RT=1.45 min (method A).

Fmoc-Cys(Maltose)-Phe-Phe-Rink Amide resin

380h

Resin **380h** was prepared from resin **379** following the general procedure (7) applied 3 times with D-maltose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired tripeptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₈H₅₇N₄O₁₅S⁺ [M+H]⁺: 961.35; found 961.27. RT=1.46 min (method A).

Ac-Cys(perOAc-Glucose)-Phe-Phe-NH₂

381a

Glycopeptide **381a** was prepared from resin **380a** following the general procedures (3), (8) and (9). The crude material was then purified by filtration through a plug of silica gel (SiO₂, 9/1 CH₂Cl₂/MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.36-7.18 (m, 6H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.72 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.25 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.10-4.98 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.62 (d, *J*=10.0 Hz, 1H, **1-H α**), 4.54-4.66 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.04 (dd, *J*=12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.18-2.73 (m, 6H), 2.07 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.1, 170.9, 170.6, 170.5, 170.3, 169.6, 169.5 (×2), 136.9, 135.9, 129.2 (×2), 129.1 (×2), 128.8 (×2), 128.7 (×2), 127.3, 127.0, 84.9, 76.6, 73.4, 69.5, 68.1, 61.8, 55.5, 54.0, 52.9, 37.2, 36.9, 32.8, 22.8, 20.7, 20.6, 20.6 (×2) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₃₇H₄₇N₄O₁₃S⁺ [M+H]⁺: 787.285; found 786.88. RT=1.40 min (method B).

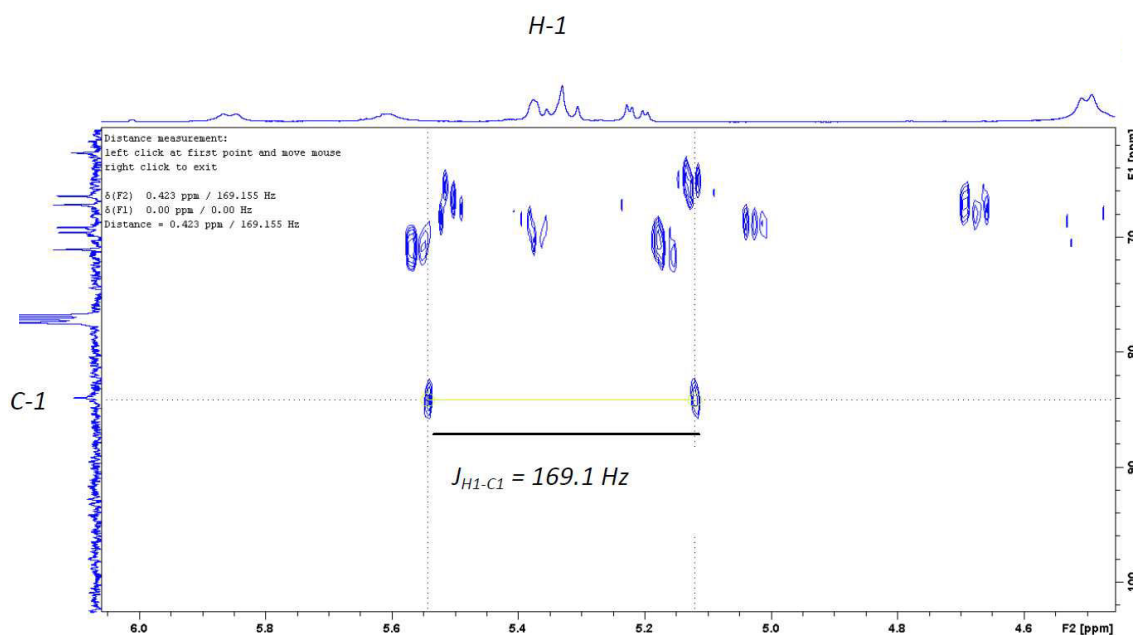
Ac-Cys(perOAc-Galactose)-Phe-Phe-NH₂**381b**

Glycopeptide **381b** was prepared from resin **380b** following the general procedures (3), (8) and (9). The crude material was then purified by filtration through a plug of silica gel (SiO₂, 9/1 CH₂Cl₂/MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.35-7.23 (m, 6H), 7.21 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.25 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.60 (d, *J*=10.0 Hz, 1H, **1-H α**), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.20-3.02 (m, 3H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.1, 170.8, 170.7, 170.5, 170.2, 170.0, 169.8 (×2), 136.9, 135.8, 129.3 (×2), 129.1 (×2), 128.8 (×2), 128.7 (×2), 127.7, 126.9, 84.8, 75.5, 71.5, 67.4, 66.7, 61.7, 55.3, 54.0, 52.9, 37.1, 36.9, 32.1, 22.8, 20.8, 20.6, 20.6 (×2) ppm. LC-MS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₃₇H₄₇N₄O₁₃S⁺ [M+H]⁺: 787.285; found 786.85. RT=1.38 min (method B).

Ac-Cys(perOAc-Mannose)-Phe-Phe-NH₂**381c**

Glycopeptide **381c** was prepared from resin **380c** following the general procedures (3), (8) and (9). The crude material was then purified by filtration through a plug of silica gel (SiO₂, 9/1 CH₂Cl₂/MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.33-7.25 (m, 6H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, *J*=7.0, 1.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.33 (dd, *J*=3.5, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, **1-H β**), 5.19 (dd, *J*=9.5, 3.5 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.31-4.18 (m, 3H), 3.17-2.99 (m, 4H), 2.95 (dd, *J*=14.0, 7.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J*=14.0, 5.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 172.8, 170.8, 170.8, 170.3, 170.3, 170.1, 169.9, 169.7, 136.7, 135.9, 129.3 (×2), 129.2 (×2), 128.9 (×2), 128.7 (×2), 127.3, 127.0, 83.5, 71.0, 69.8, 69.0, 66.4, 62.4, 55.0, 54.1, 53.2, 37.6, 37.2, 33.6, 23.0, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7 ppm. LC-MS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₃₇H₄₇N₄O₁₃S⁺ [M+H]⁺: 787.285; found 786.86. RT=1.38 min (method B).

The anomeric configuration (α) was determined by running a HSQC experiment without H-C decoupling and measuring the coupling between 1-H and C-1, that is 169.1 Hz.



Ac-Cys(perOAc-Fucose)-Phe-Phe-NH₂

381d

Glycopeptide **381d** was prepared from resin **380d** following the general procedures (3), (8) and (9). The crude material was then purified by filtration through a plug of silica gel (SiO₂, 9/1 CH₂Cl₂/MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.34-7.19 (m, 8H), 7.06 (dd, $J=7.0, 2.0$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.33-5.29 (m, 2H), 5.07 (dd, $J=10.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.78 (td, $J=8.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.45 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, **1-H α**), 4.42 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.30 (dd, $J=14.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=14.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.64 (dd, $J=14.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.15 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.4, 171.0, 171.0, 170.5, 170.5, 170.1, 169.8, 137.2, 135.6, 129.2 ($\times 2$), 129.1 ($\times 2$), 128.9 ($\times 2$), 128.6 ($\times 2$), 127.2, 126.8, 83.5, 74.0, 71.9, 70.0, 66.4, 54.5, 54.1, 53.7, 37.0, 36.6, 30.9, 22.8, 20.8, 20.6, 20.6, 16.6 ppm. LC-MS (ESI⁺): m/z calculated for C₃₅H₄₅N₄O₁₁S⁺ [M+H]⁺: 729.280; found 728.87. RT=1.36 min (method B).

Ac-Cys(perOAc-Lactose)-Phe-Phe-NH₂**381e**

Glycopeptide **381e** was prepared from resin **380e** following the general procedures (3), (8) and (9). The crude material was then purified by filtration through a plug of silica gel (SiO₂, 9/1 CH₂Cl₂/MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.33-7.19 (m, 8H), 7.15 (m, 2H), 6.83 (bs, 1H), 6.38 (bs, 1H), 6.08 (bs, 1H), 5.56 (bs, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.21 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.13 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.95 (t, *J*=9.5 Hz, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.68-4.51 (m, 3H), 4.57 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, **1-H α**), 4.53 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.79 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21-2.95 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.06 (s, 9H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 171.0, 170.8, 170.4 (×2), 170.2, 170.1 (×2), 169.8, 169.6, 169.1 (×2), 136.9, 136.3, 129.3 (×2), 129.1 (×2), 128.8 (×2), 128.7 (×2), 127.1, 126.9, 101.0, 84.9, 77.5, 75.7, 73.4, 71.0, 70.8, 69.9, 69.1, 66.7, 61.7, 60.9, 55.7, 54.2, 53.2, 37.3, 36.9, 33.0, 22.8, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7 (×3), 20.5 ppm. LC-MS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₄₉H₆₃N₄O₂₁S⁺ [M+H]⁺: 1075.370; found 1074.94. RT=1.50 min (method B).

Ac-Cys(perOAc-Cellobiose)-Phe-Phe-NH₂**381f**

Glycopeptide **381f** was prepared from resin **380f** following the general procedures (3), (8) and (9). The crude material was then purified by filtration through a plug of silica gel (SiO₂, 9/1 CH₂Cl₂/MeOH). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.34-7.20 (m, 8H), 7.14 (m, 2H), 6.89 (bs, 1H), 6.52 (bs, 1H), 6.12 (bs, 1H), 5.72 (bs, 1H), 5.20 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.19 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.09 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.95 (t, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.69-4.49 (m, 3H), 4.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, **1a-H α**), 4.55 (d, *J*=10.0 Hz, 1H, **1b-H α**), 4.40 (dd, *J*=12.5, 4.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J*=12.5, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J*=12.5, 5.5 Hz, 1H), 3.80-3.66 (m, 3H), 3.19-2.94 (m, 4H), 2.83 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.93 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 173.2, 171.1, 170.9, 170.6, 170.5 (×2), 170.3, 169.9, 169.3, 169.1, 136.8, 136.3, 129.3 (×2), 129.1 (×2), 128.7 (×2), 128.6 (×2), 127.1, 126.9, 100.7, 84.9, 77.6, 76.0, 73.1, 72.9, 72.0, 71.6, 69.8, 67.8, 61.6 (×2), 55.7, 54.3, 53.3, 37.3, 36.9, 32.9, 22.8, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6

($\times 2$), 20.5 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₉H₆₃N₄O₂₁S⁺ [M+H]⁺: 1075.370; found 1074.94. RT=1.54 min (method B).

Ac-Cys(perOAc-Melibiose)-Phe-Phe-NH₂

381g

Glycopeptide **381g** was prepared from resin **380g** following the general procedures (3), (8) and (9). The crude material was then purified by filtration through a plug of silica gel (SiO₂, 9/1 CH₂Cl₂/MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.32-7.18 (m, 8H), 7.14 (m, 2H), 6.80 (bs, 2H), 6.12 (bs, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.40 (bs, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.25-5.21 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.01 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.54 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, **1a-H α**), 4.55 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.14-2.84 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.94 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C): δ 173.0, 171.1, 171.0, 170.8, 170.6, 170.4, 170.2, 170.0, 169.7, 169.4, 137.0, 136.2, 129.4 ($\times 2$), 129.3 ($\times 2$), 128.8 ($\times 2$), 128.5 ($\times 2$), 127.1, 126.9, 96.0, 83.1, 77.2, 73.5, 69.8, 68.7, 68.4, 68.2, 67.7, 66.7, 65.5, 62.0, 55.3, 53.4, 52.8, 37.2, 37.0, 30.7, 22.7, 21.1, 20.9, 20.7, 20.7 ($\times 3$), 20.6 ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₉H₆₃N₄O₂₁S⁺ [M+H]⁺: 1075.370; found 1074.93. RT=1.57 min (method B).

Ac-Cys(perOAc-Maltose)-Phe-Phe-NH₂

381h

Glycopeptide **381h** was prepared from resin **380h** following the general procedures (3), (8) and (9). The crude material was then purified by filtration through a plug of silica gel (SiO₂, 9/1 CH₂Cl₂/MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.32-7.18 (m, 8H), 7.12 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 6.40 (bs, 1H), 6.02 (bs, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.42 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, **1a-H β**), 5.36 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.30 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.92-4.78 (m, 3H), 4.65 (d, $J=9.5$ Hz, 1H, **1b-H α**), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.29 (dd, $J=12.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 9H), 1.96 (s, 3H)

ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 170.9, 170.6 ($\times 2$), 170.3, 169.9 ($\times 2$), 169.8, 169.7, 169.4, 136.8, 136.2, 129.3 ($\times 2$), 129.2 ($\times 2$), 128.7 ($\times 2$), 128.6 ($\times 2$), 127.1, 126.9, 95.7, 84.9, 77.6, 75.8, 72.4, 70.4, 70.1, 69.3, 68.5, 67.9, 62.3, 61.4, 55.5, 53.1 ($\times 2$), 37.4, 37.0, 33.4, 22.8, 20.9, 20.9, 20.7, 20.6, 20.5 ($\times 3$) ppm. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{49}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_{21}\text{S}^+$ [M+H]⁺: 1075.370; found 1074.97. RT=1.55 min (method B).

Fmoc-Cys-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

II

Resin **II** was prepared from NovaPEG Rink amide resin (100 mg, 50 μmol , loading 0.20 mmol/g) following the general procedures (2), (4) and (5) using successively Fmoc-Pro-OH ($\times 2$), Fmoc-Ala-OH and Fmoc-Cys(Mmt)-OH. Mmt deprotection of the cysteine residue was performed following the general procedure (6).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired peptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_{17}\text{S}^+$ [M+H]⁺: 679.2914; found 679.36. RT=1.41 min (method A).

Fmoc-Cys(Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

IIIa

Resin **IIIa** was prepared from resin **II** following the general procedure (7) applied 3 times with D-glucose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired peptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}^+$ [M+H]⁺: 841.34; found 841.54. RT=1.19 min (method A).

Fmoc-Cys(perOAc-Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin**IVa**

Resin **IVa** was prepared from resin **IIIa** following the general procedure (8).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired peptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₈H₆₁N₈O₁₆S⁺ [M+H]⁺: 1009.38; found 1009.65. RT=1.57 min (method A).

Fmoc-Cys(Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin**IIIb**

Resin **IIIb** was prepared from resin **II** following the general procedure (7) applied 3 times with D-lactose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired peptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₄₆H₆₃N₆O₁₇S⁺ [M+H]⁺: 1003.39; found 1003.67. RT=1.11 min (method A).

Fmoc-Cys(perOAc-Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin**IVb**

Resin **IVb** was prepared from resin **IIIb** following the general procedure (8).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired peptide. **LC-MS (ESI⁺)**: m/z calculated for C₆₀H₇₇N₆O₂₄S⁺ [M+H]⁺: 1297.47; found 1297.81. RT=1.62 min (method A).

Fmoc-Cys-Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

Va

Resin **Va** was prepared from resin **IVa** following the general procedure (5) using successively Fmoc-Ser(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH and Fmoc-Cys(Mmt)-OH. Mmt deprotection of the cysteine residue was performed following the general procedure (6).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **LC-MS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₇₅H₁₀₅N₁₆O₂₄S₂⁺ [M+H]⁺: 1677.69; found 1678.17. RT=1.41 min (method A).

Fmoc-Cys- Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

Vb

Resin **Vb** was prepared from resin **IVb** following the general procedure (5) using successively Fmoc-Ser(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH and Fmoc-Cys(Mmt)-OH. Mmt deprotection of the cysteine residue was performed following the general procedure (6).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **LC-MS (ESI⁺)**: *m/z* calculated for C₈₇H₁₂₁N₁₆O₃₂S₂⁺ [M+H]⁺: 1965.78; found 1966.35. RT=1.47 min (method A).

Fmoc-Cys(Glucose)- Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

VIaa

Resin **VIaa** was prepared from resin **Va** following the general procedure (7) applied 3 times with D-glucose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: m/z calculated for $C_{81}H_{115}N_{16}O_{29}S_2^+$ $[M+H]^+$: 1839.745; found 1839.950.

Fmoc-Cys(Lactose)- Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

VIab

Resin **VIab** was prepared from resin **Va** following the general procedure (7) applied 3 times with D-lactose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: m/z calculated for $C_{87}H_{125}N_{16}O_{34}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2001.798; found 2001.859.

Fmoc-Cys(Glucose)- Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

VIba

Resin **VIba** was prepared from resin **Vb** following the general procedure (7) applied 3 times with D-glucose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: m/z calculated for $C_{93}H_{131}N_{16}O_{37}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2127.830; found 2127.782.

Fmoc-Cys(Lactose)- Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

VIbb

Resin **VIbb** was prepared from resin **Vb** following the general procedure (7) applied 3 times with D-lactose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: *m/z* calculated for $C_{99}H_{141}N_{16}O_{42}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2289.882; found 2289.971.

Fmoc-Cys(perOAc-Glucose)- Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

VIIaa

Resin **VIIaa** was prepared from resin **VIaa** following the general procedure (8).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: *m/z* calculated for $C_{89}H_{123}N_{16}O_{33}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2007.787; found 2007.947.

Fmoc-Cys(perOAc-Lactose)- Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

VIIab

Resin **VIIab** was prepared from resin **VIab** following the general procedure (8).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: *m/z* calculated for $C_{101}H_{139}N_{16}O_{41}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2295.872; found 2296.025.

Fmoc-Cys(perOAc-Glucose)- Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

VIIba

Resin **VIIba** was prepared from resin **VIba** following the general procedure (8).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: m/z calculated for $C_{101}H_{139}N_{16}O_{41}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2295.872; found 2296.103.

Fmoc-Cys(perOAc-Lactose)- Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

VIIbb

Resin **VIIbb** was prepared from resin **VIbb** following the general procedure (8).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: m/z calculated for $C_{113}H_{156}N_{16}O_{49}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2583.956; found 2584.035.

Fmoc-His(Trt)-Gly-Val-Thr(*t*-Bu)-Ser(*t*-Bu)-Ala-Pro-Asp(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Glucose)-Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin

VIIIaa

Resin **VIIIaa** was prepared from resin **VIIaa** following the general procedure (5) using successively Fmoc-Asp(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Thr(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Gly-OH and Fmoc-His(Trt)-OH.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: m/z calculated for $C_{121}H_{171}N_{26}O_{45}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2772.133; found 2772.065. **LC-MS (ESI⁺)**: RT=1.47 min (method A).

**Fmoc-His(Trt)-Gly-Val-Thr(*t*-Bu)-Ser(*t*-Bu)-Ala-Pro-Asp(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Lactose)-
Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink
Amide resin**

VIIIab

Resin **VIIIab** was prepared from resin **VIIab** following the general procedure (5) using successively Fmoc-Asp(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Thr(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Gly-OH and Fmoc-His(Trt)-OH.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: *m/z* calculated for C₁₃₃H₁₈₇N₂₆O₅₃S₂⁺ [M+H]⁺: 3060.596; found 3060.217. **LC-MS (ESI⁺)**: RT=1.38 min (method A).

**Fmoc-His(Trt)-Gly-Val-Thr(*t*-Bu)-Ser(*t*-Bu)-Ala-Pro-Asp(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Glucose)-
Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink
Amide resin**

VIIIba

Resin **VIIIba** was prepared from resin **VIIba** following the general procedure (5) using successively Fmoc-Asp(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Thr(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Gly-OH and Fmoc-His(Trt)-OH.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: *m/z* calculated for C₁₃₃H₁₈₇N₂₆O₅₃S₂⁺ [M+H]⁺: 3060.596; found 3060.552. **LC-MS (ESI⁺)**: RT=1.40 min (method A).

**Fmoc-His(Trt)-Gly-Val-Thr(*t*-Bu)-Ser(*t*-Bu)-Ala-Pro-Asp(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Lactose)-
Arg(Pbf)-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(perOAc-Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink
Amide resin**

VIIIbb

Resin **VIIIbb** was prepared from resin **VIIIb** following the general procedure (5) using successively Fmoc-Asp(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Thr(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Gly-OH and Fmoc-His(Trt)-OH.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: *m/z* calculated for C₁₄₅H₂₀₃N₂₆O₆₁S₂⁺ [M+H]⁺: 3348.302; found 3348.507. **LC-MS (ESI⁺)**: RT=1.46 min (method A).

**His-Gly-Val-Thr-Ser-Ala-Pro-Asp-Cys(Glucose)-Arg-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser-
Cys(Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-NH₂**

382b

Peptide **382b** was prepared from resin **VIIIaa** following the general procedures (3), (9) and (11).

MALDI-TOF: *m/z* calculated for C₉₀H₁₄₅N₂₆O₃₅S₂⁺ [M+H]⁺: 2213.980; found 2214.465.

**His-Gly-Val-Thr-Ser-Ala-Pro-Asp-Cys(Lactose)-Arg-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser-
Cys(Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-NH₂**

384

Peptide **384** was prepared from resin **VIIIab** following the general procedures (3), (9) and (11).

MALDI-TOF: *m/z* calculated for C₉₆H₁₅₅N₂₆O₄₀S₂⁺ [M+H]⁺: 2376.033; found 2376.003.

**His-Gly-Val-Thr-Ser-Ala-Pro-Asp-Cys(Glucose)-Arg-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser-
Cys(Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-NH₂**

385

Peptide **385** was prepared from resin **VIIIba** following the general procedures (3), (9) and (11).

MALDI-TOF: m/z calculated for C₉₆H₁₅₅N₂₆O₄₀S₂⁺ [M+H]⁺: 2376.033; found 2375.973.

**His-Gly-Val-Thr-Ser-Ala-Pro-Asp-Cys(Lactose)-Arg-Pro-Ala-Pro-Gly-Ser-
Cys(Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-NH₂**

383b

Peptide **383b** was prepared from resin **VIIIbb** following the general procedures (3), (9) and (11).

MALDI-TOF: m/z calculated for C₁₀₂H₁₆₅N₂₆O₄₅S₂⁺ [M+H]⁺: 2538.086; found 2538.074.

**Fmoc-His(Trt)-Gly-Val-Thr(*t*-Bu)-Ser(*t*-Bu)-Ala-Pro-Asp(*t*-Bu)-Cys- Arg(Pbf)-Pro-Ala-
Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin**

IX

Resin **IX** was prepared from NovaPEG Rink amide resin (100 mg, 50 μmol, loading 0.20 mmol/g) following the general procedures (2), (4) and (5) using successively Fmoc-Pro-OH (×2), Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Mmt)-OH, Fmoc-Ser(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Cys(Mmt)-OH, Fmoc-Asp(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Thr(*t*-Bu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Gly-OH and Fmoc-His(Trt)-OH. Mmt deprotection of the cysteine residues was performed following the general procedure (6).

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide. **MALDI-TOF**: m/z calculated for $C_{93}H_{135}N_{26}O_{27}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2111.943; found 2111.893. **LC-MS (ESI⁺)**: RT=1.08 min (method A).

**Fmoc-His(Trt)-Gly-Val-Thr(*t*-Bu)-Ser(*t*-Bu)-Ala-Pro-Asp(*t*-Bu)-Cys(Glucose)- Arg(Pbf)-
Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(Glucose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin**

X (382a)

Resin **X** was prepared from resin **IX** following the general procedure (7) applied 3 times with D-glucose.

Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired peptide **382a**. **MALDI-TOF**: m/z calculated for $C_{105}H_{156}N_{26}O_{37}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2436.049; found 2435.955. **LC-MS (ESI⁺)**: RT=1.07 min (method A).

**Fmoc-His(Trt)-Gly-Val-Thr(*t*-Bu)-Ser(*t*-Bu)-Ala-Pro-Asp(*t*-Bu)-Cys(Lactose)- Arg(Pbf)-
Pro-Ala-Pro-Gly-Ser(*t*-Bu)-Cys(Lactose)-Ala-Pro-Pro-Ala-Rink Amide resin**

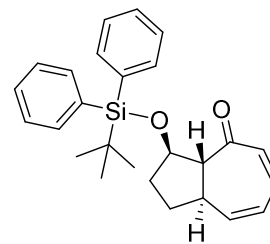
XI (383a)

Resin **XI** was prepared from resin **IX** following the general procedure (7) applied 3 times with D-lactose.

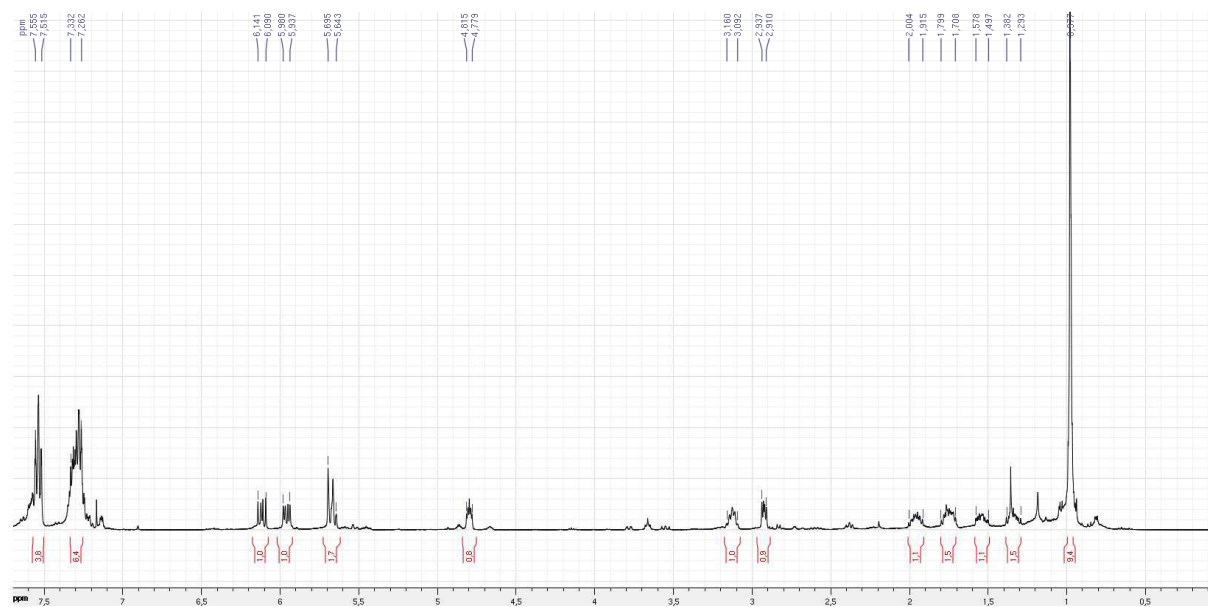
Following the general procedure (10), small scale cleavage led to the desired deprotected peptide **383a**. **MALDI-TOF**: m/z calculated for $C_{117}H_{175}N_{26}O_{47}S_2^+$ $[M+H]^+$: 2760.154; found 2760.188. **LC-MS (ESI⁺)**: RT=1.04 min (method A).

Annexes

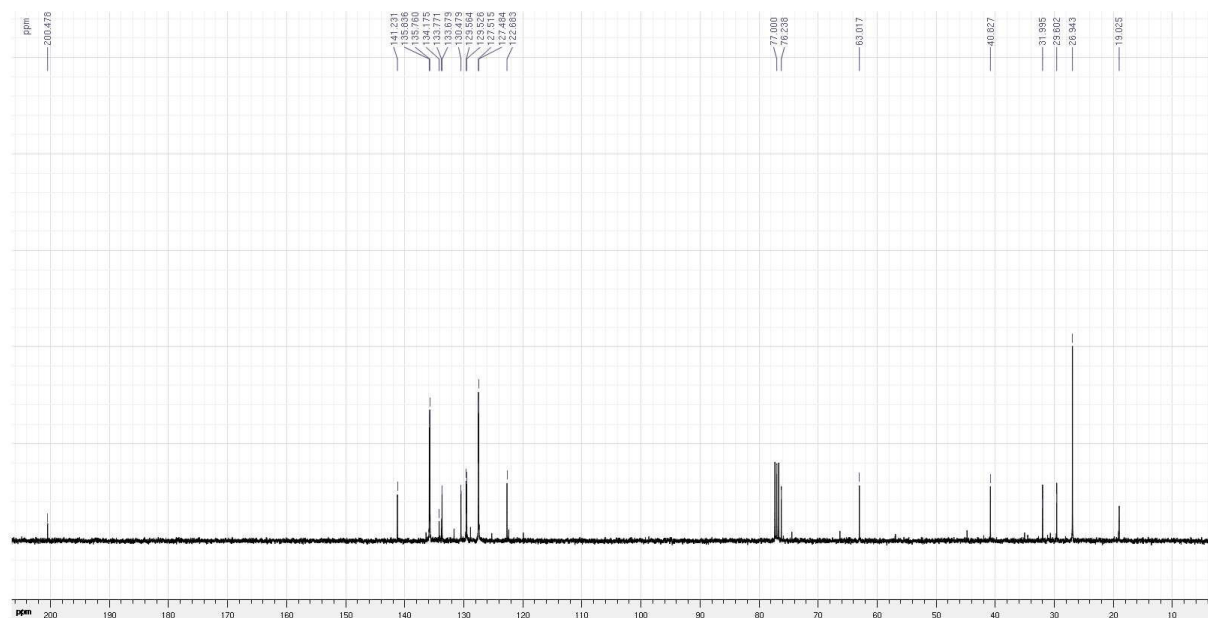
I. Spectres RMN du composé 206



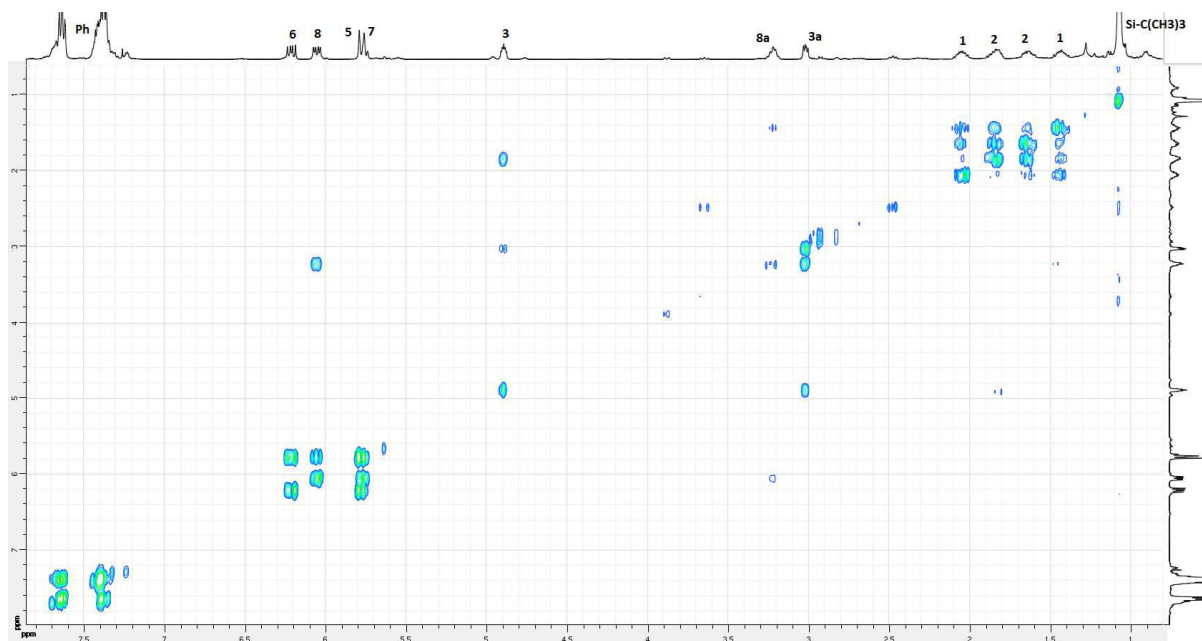
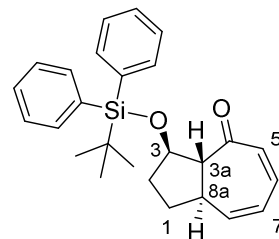
1. RMN ^1H



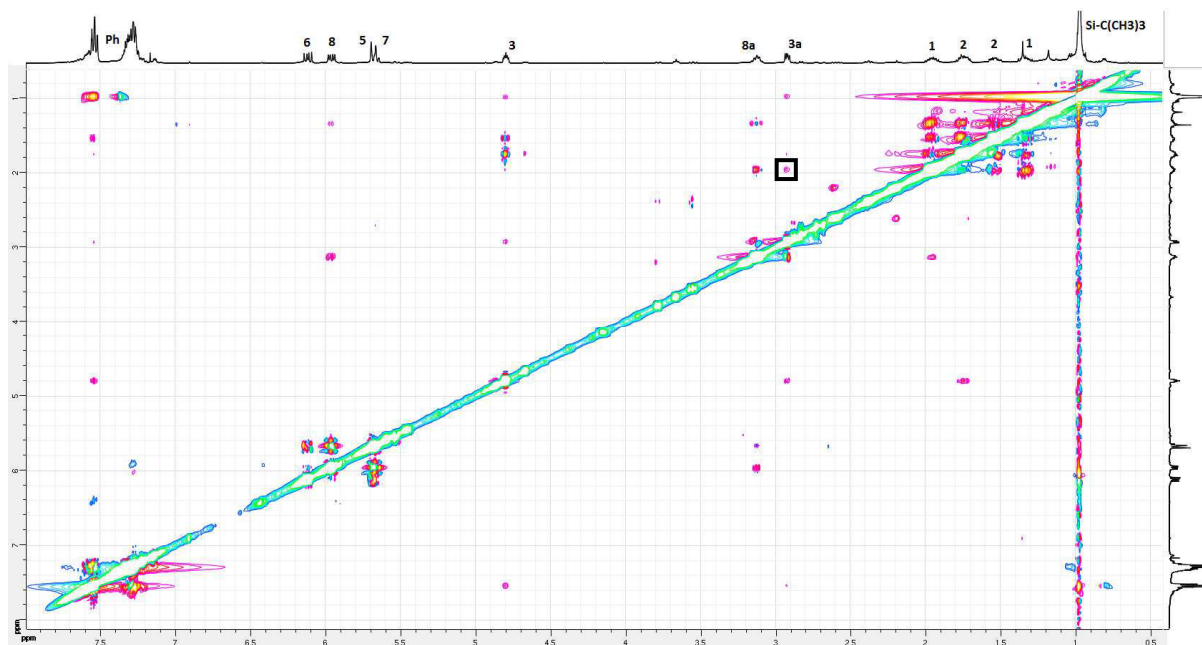
2. RMN ^{13}C



3. COSY

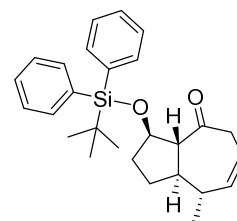


4. NOESY

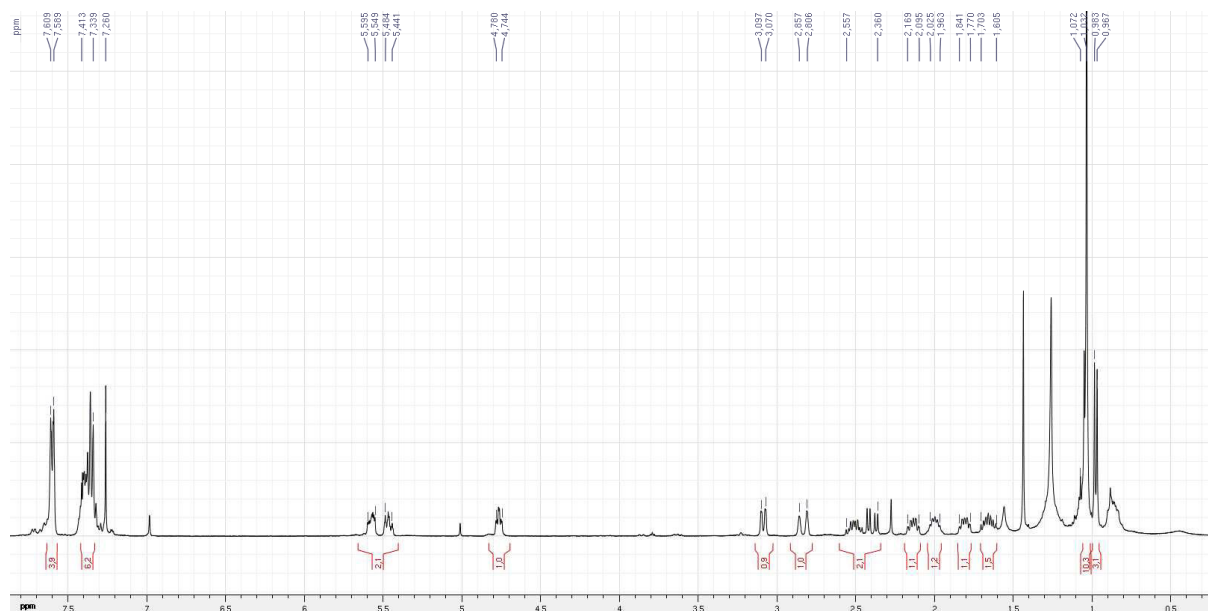


Corrélation entre les protons 3a et 1.

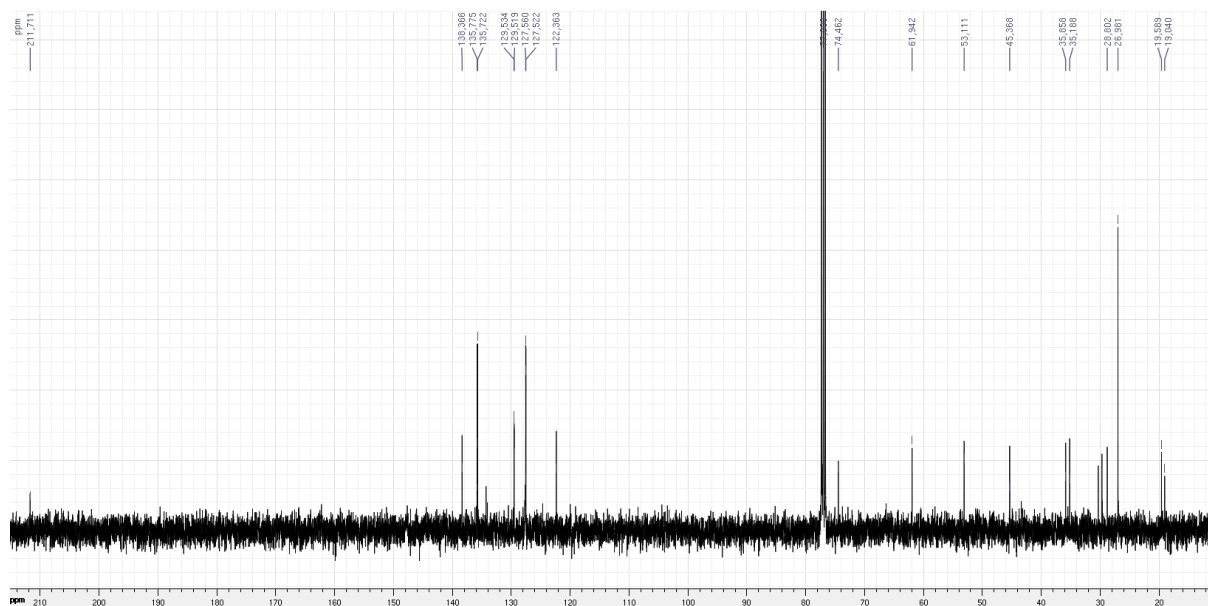
II. Spectres RMN du composé 207

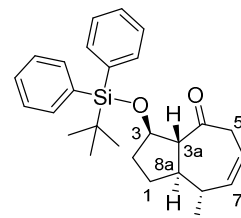


1. RMN ^1H

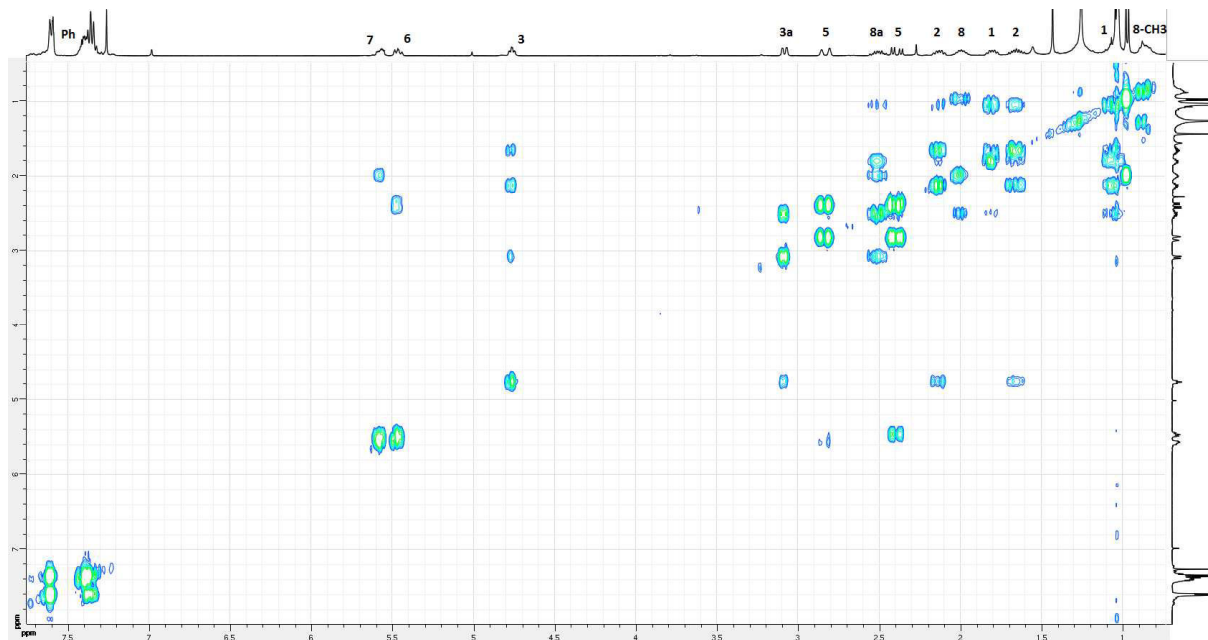


2. RMN ^{13}C

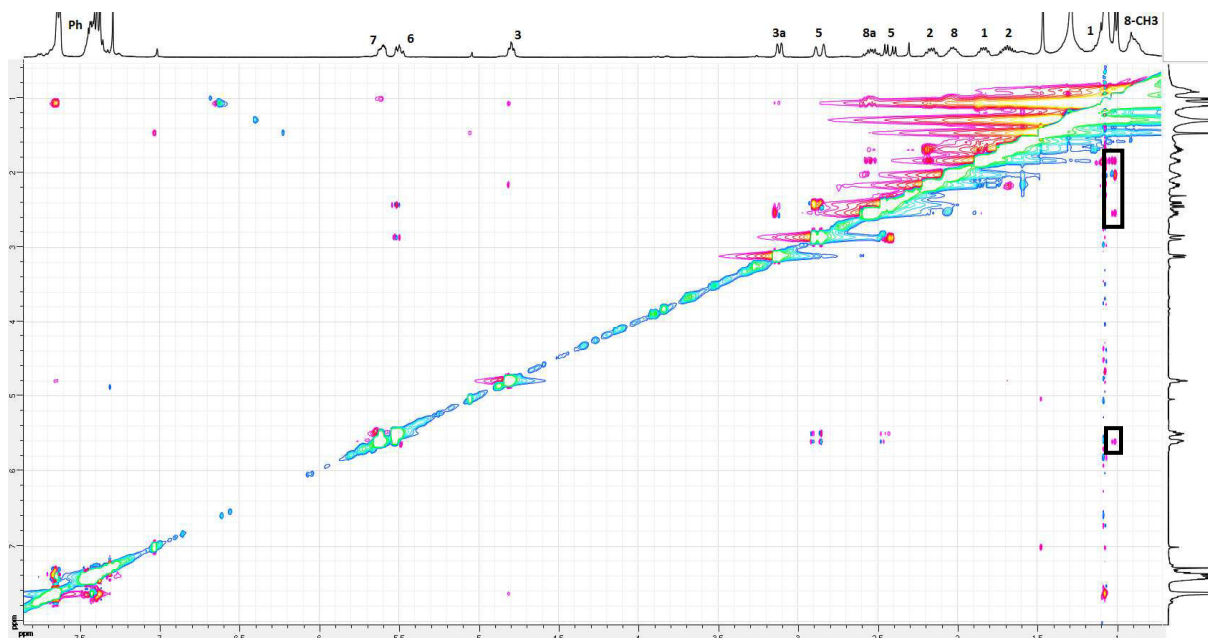




3. COSY

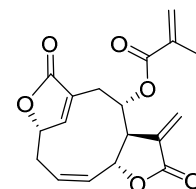


4. NOESY

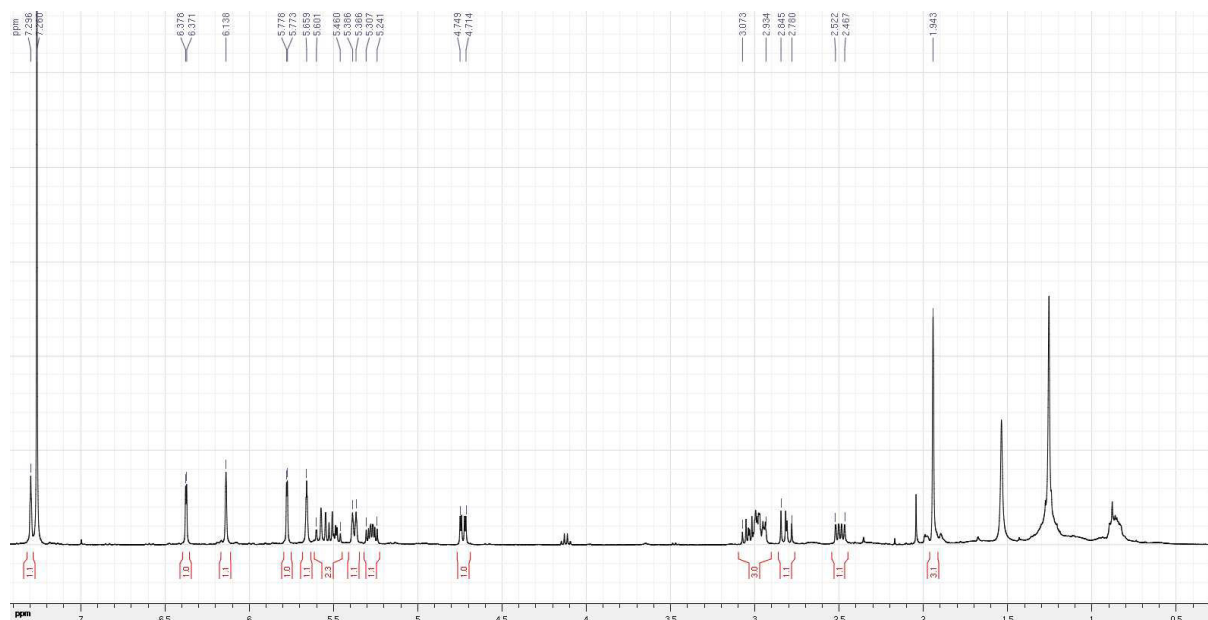


Corrélations entre les protons du groupe méthyle 8-CH₃ et les protons 1, 8, 8a et 7.

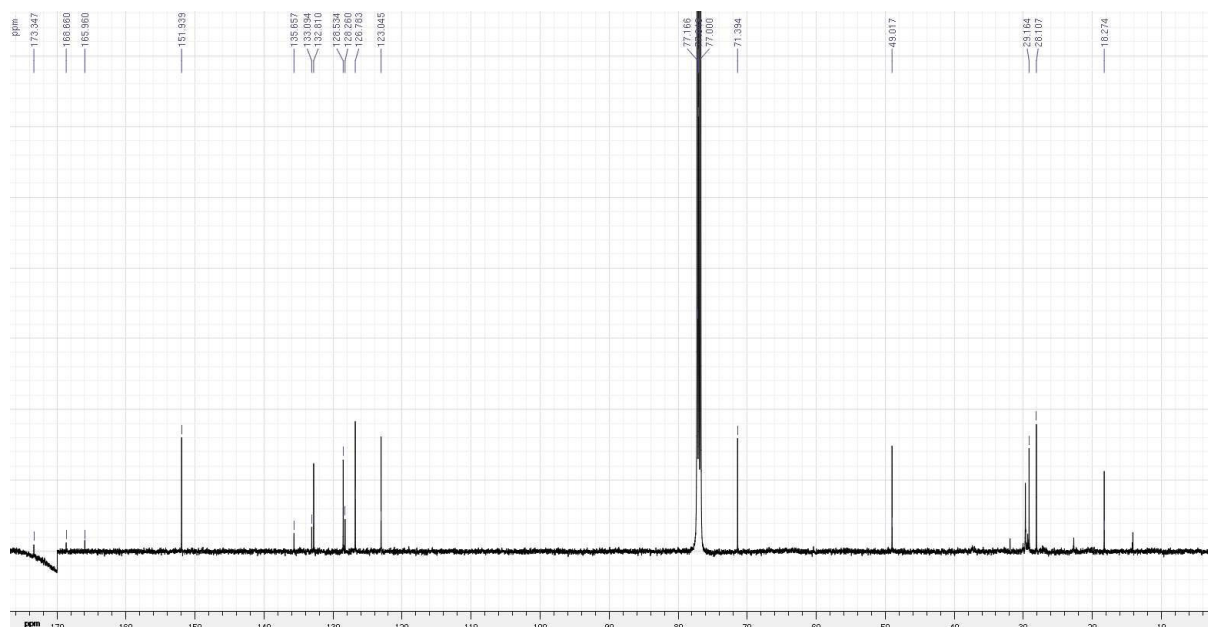
IV. Spectres RMN du composé 325b



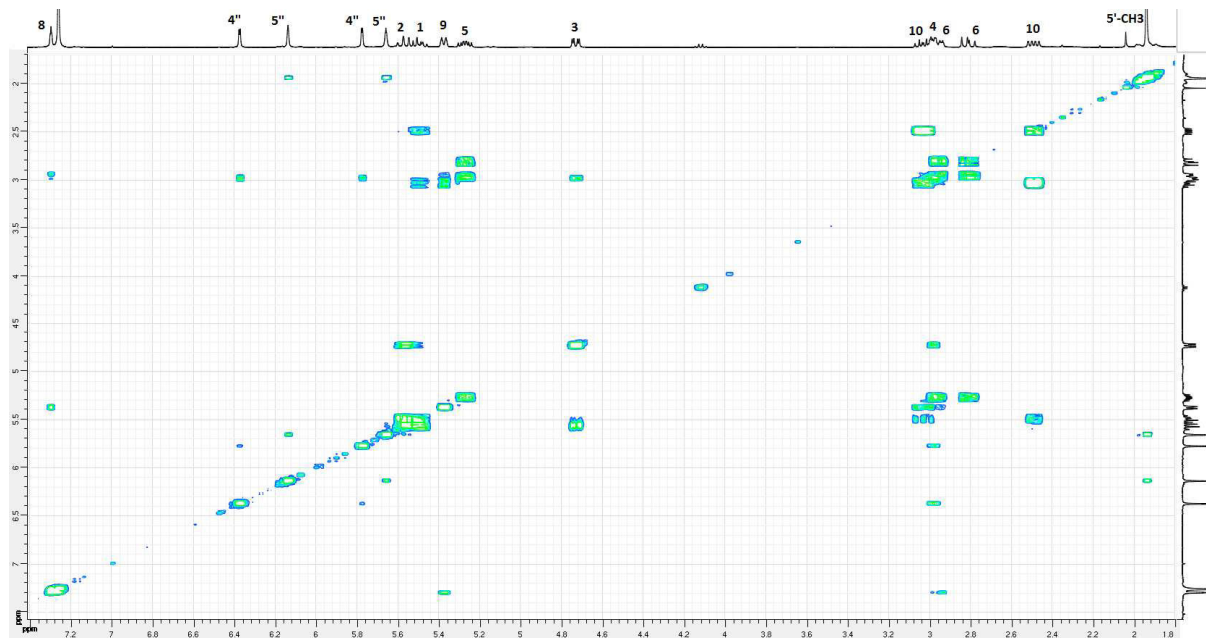
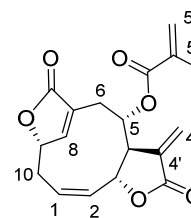
1. RMN ^1H



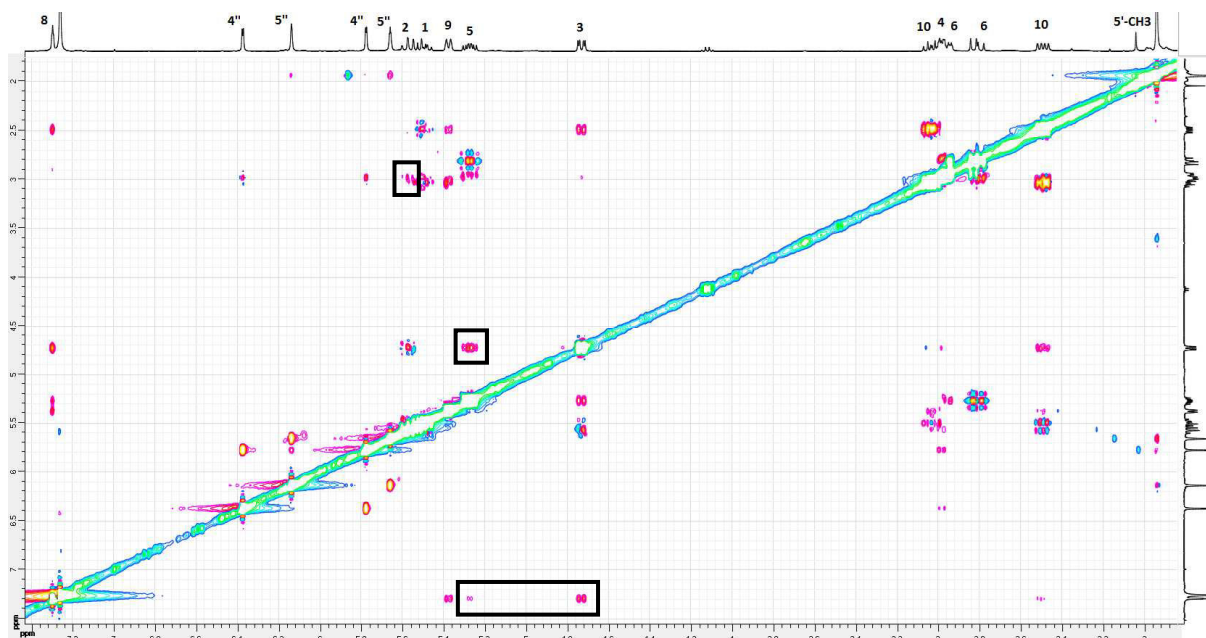
2. RMN ^{13}C



3. COSY

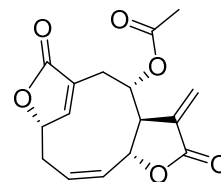


4. NOESY

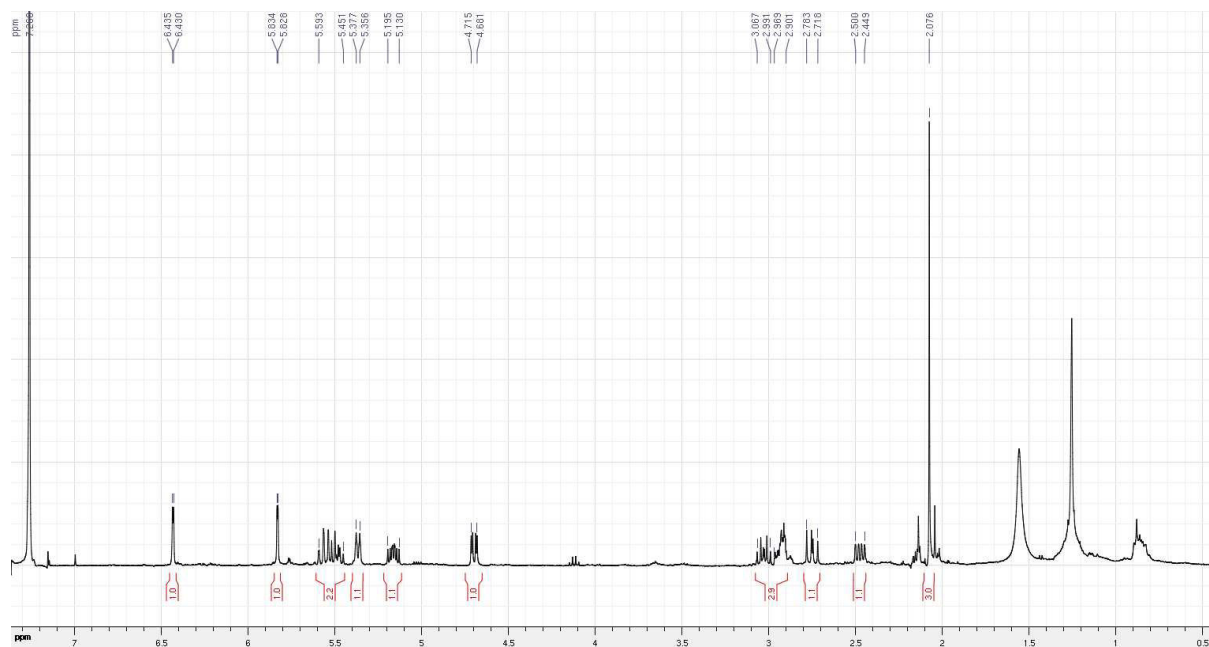


Corrélations entre le proton 8 et les protons 5 et 3 ; entre les protons 5 et 3 ; entre les protons 2 et 4.

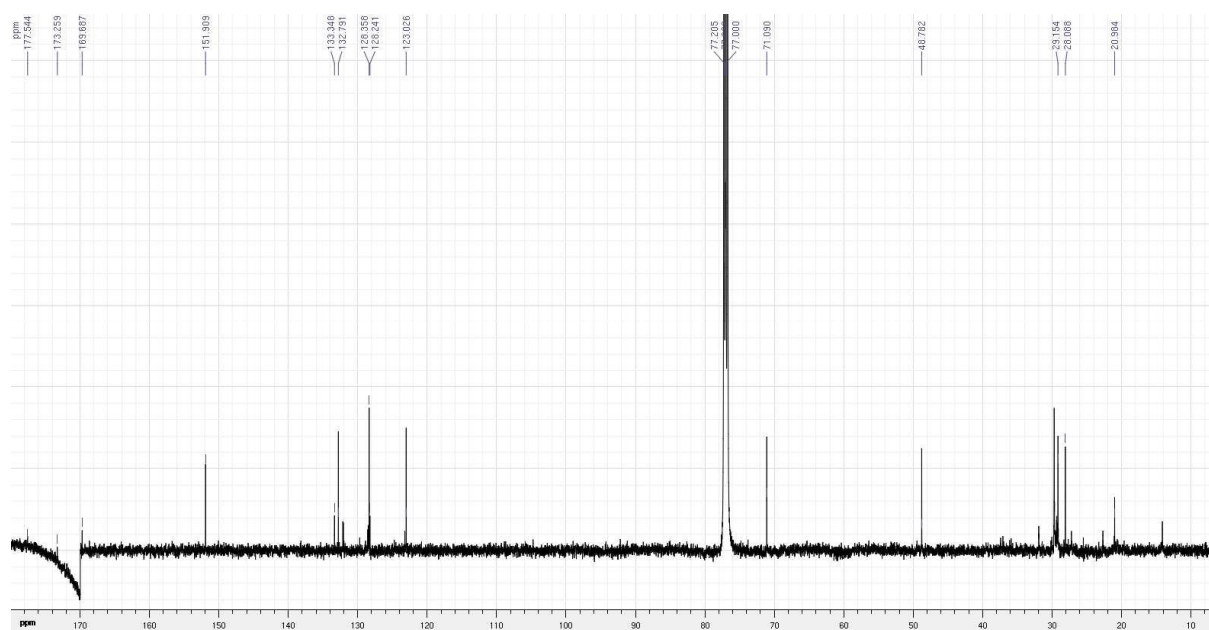
V. Spectres RMN du composé 325a



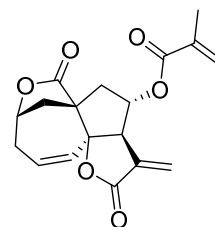
1. RMN ^1H



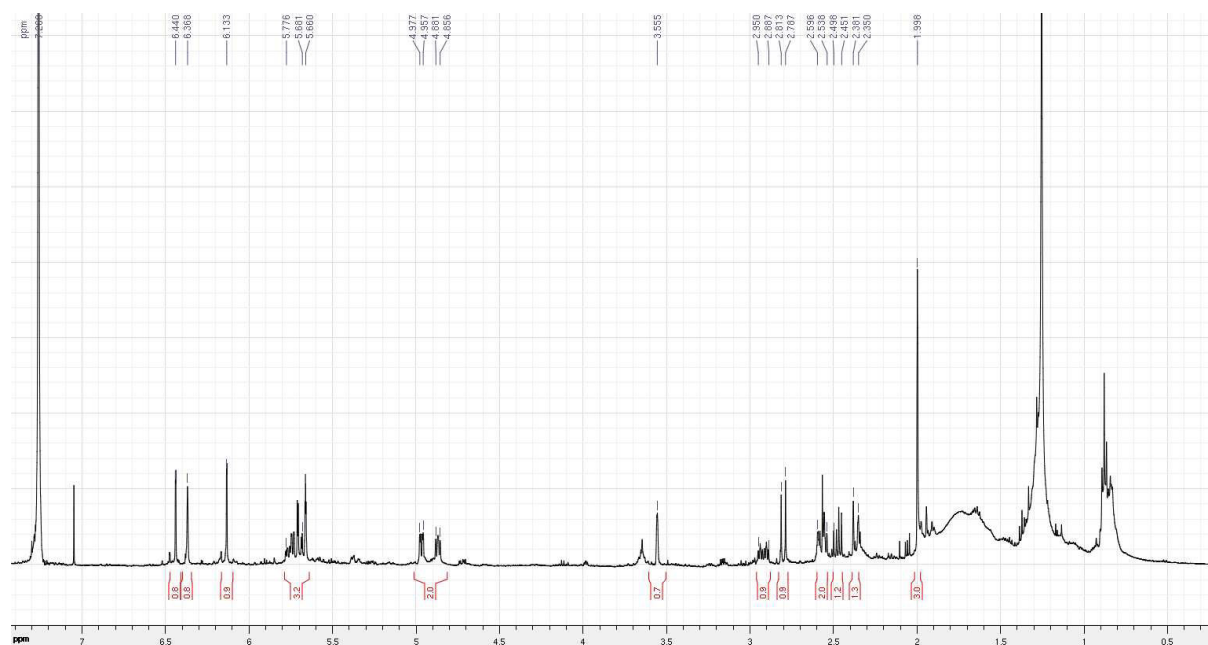
2. RMN ^{13}C



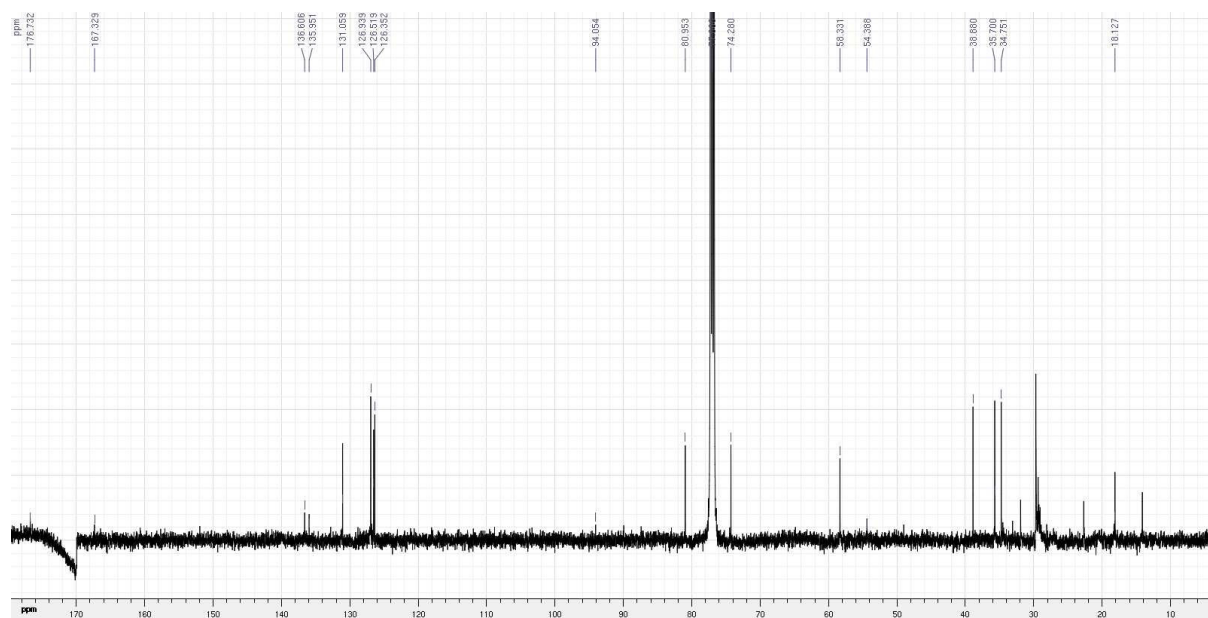
VI. Spectres RMN du composé 326b

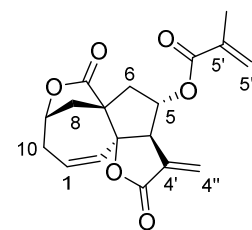


1. RMN ^1H

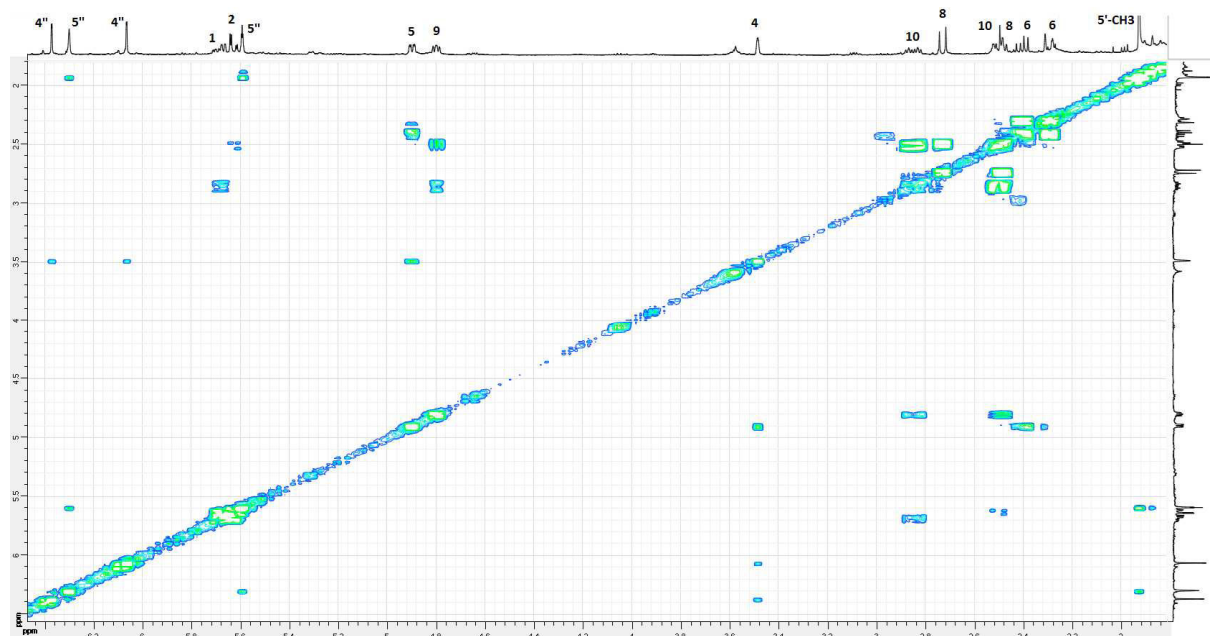


2. RMN ^{13}C

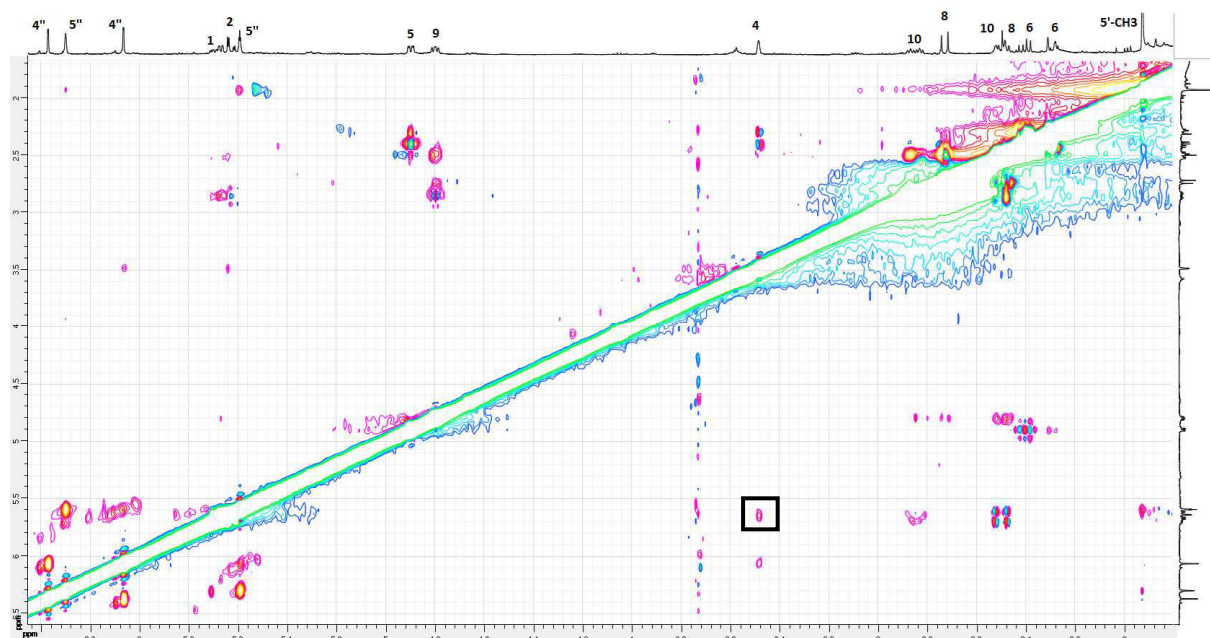




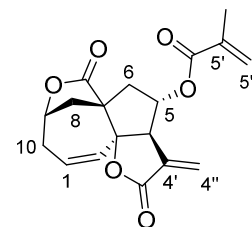
3. COSY



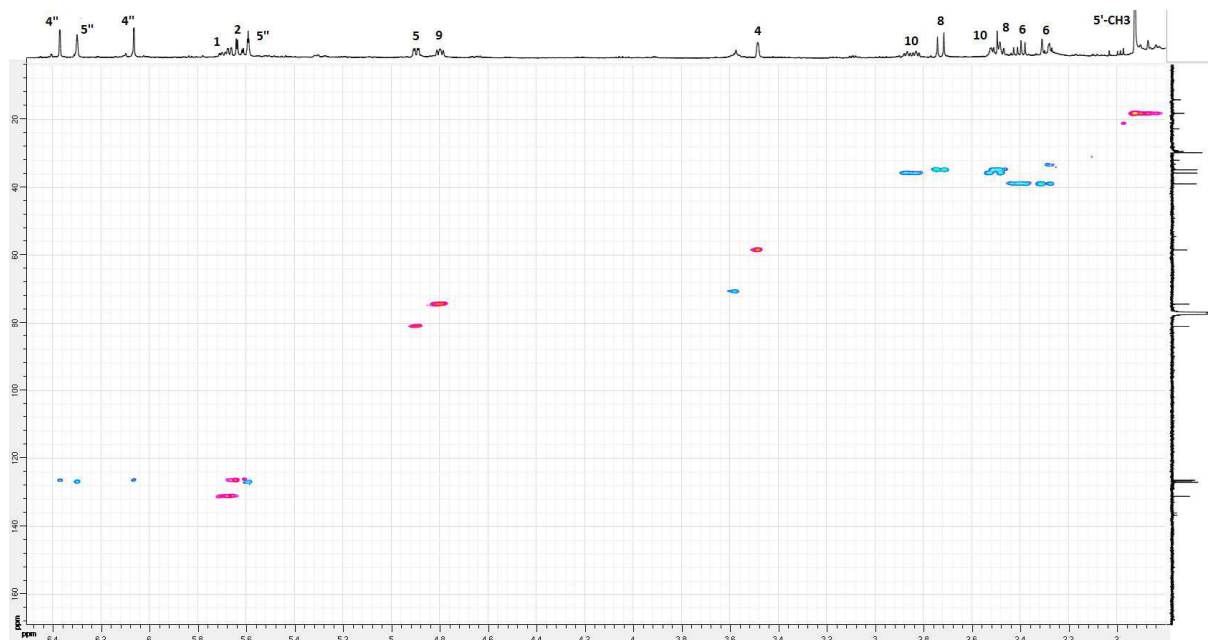
4. NOESY



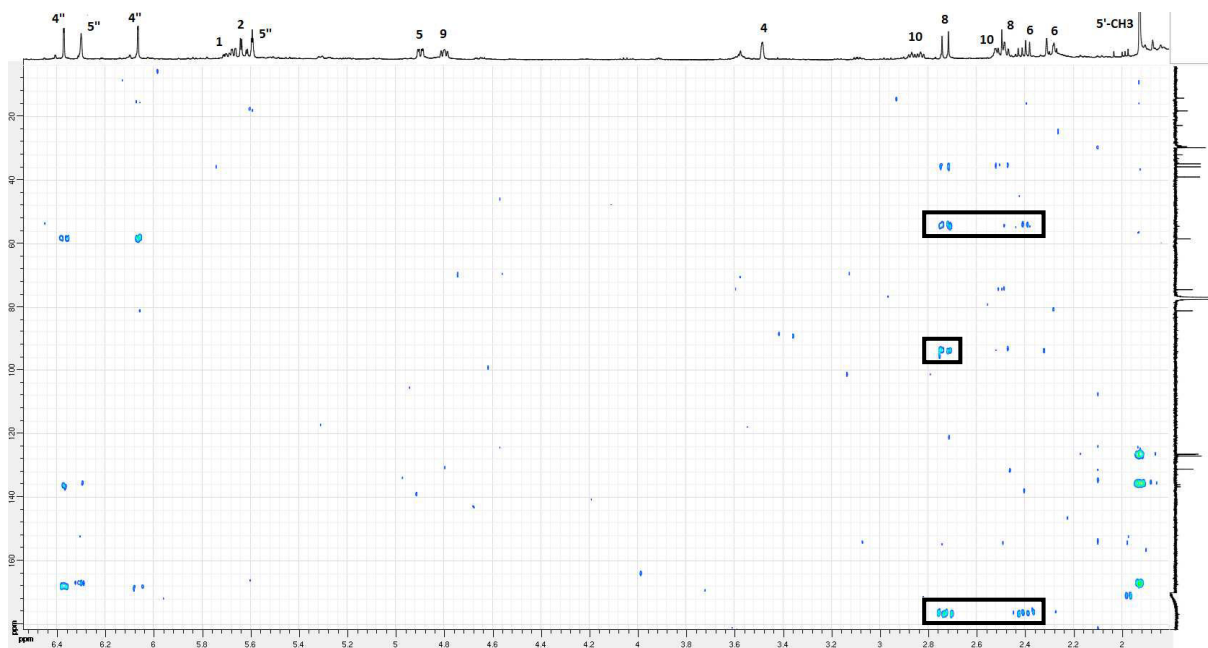
Corrélation entre les protons 4 et 2.



5. HSQC

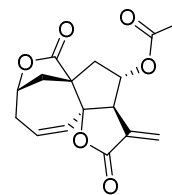


6. HMBC

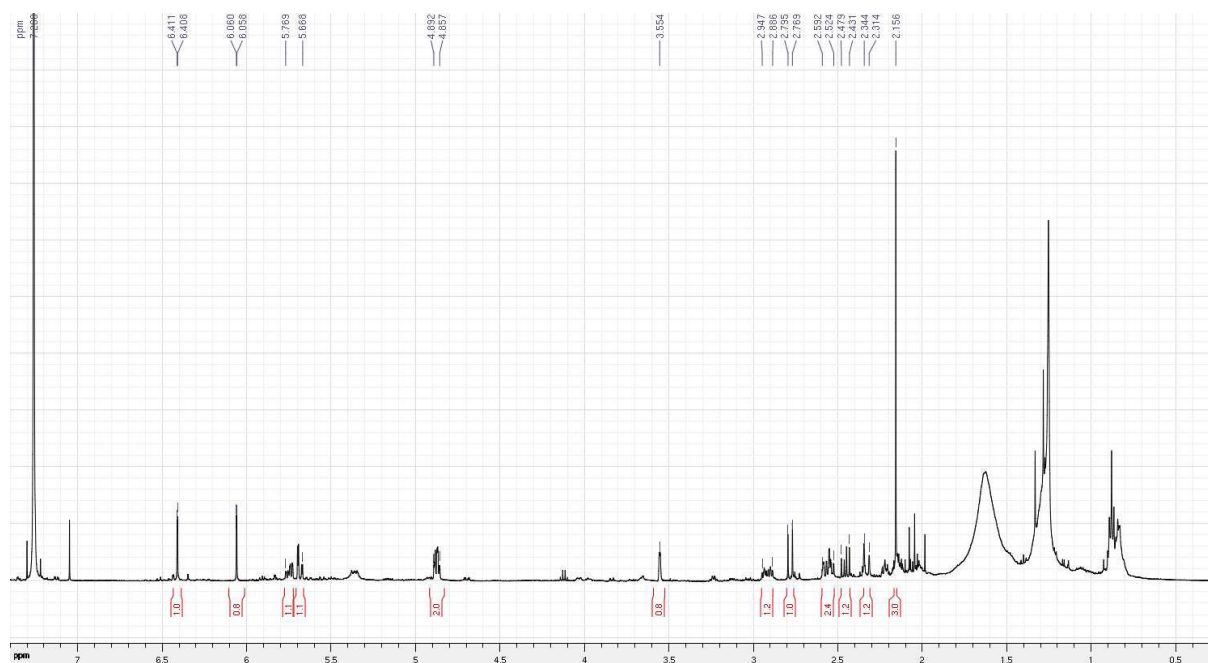


Corrélations entre les protons 8 et 6 et les atomes de carbone quaternaires 7, 3 et C=O.

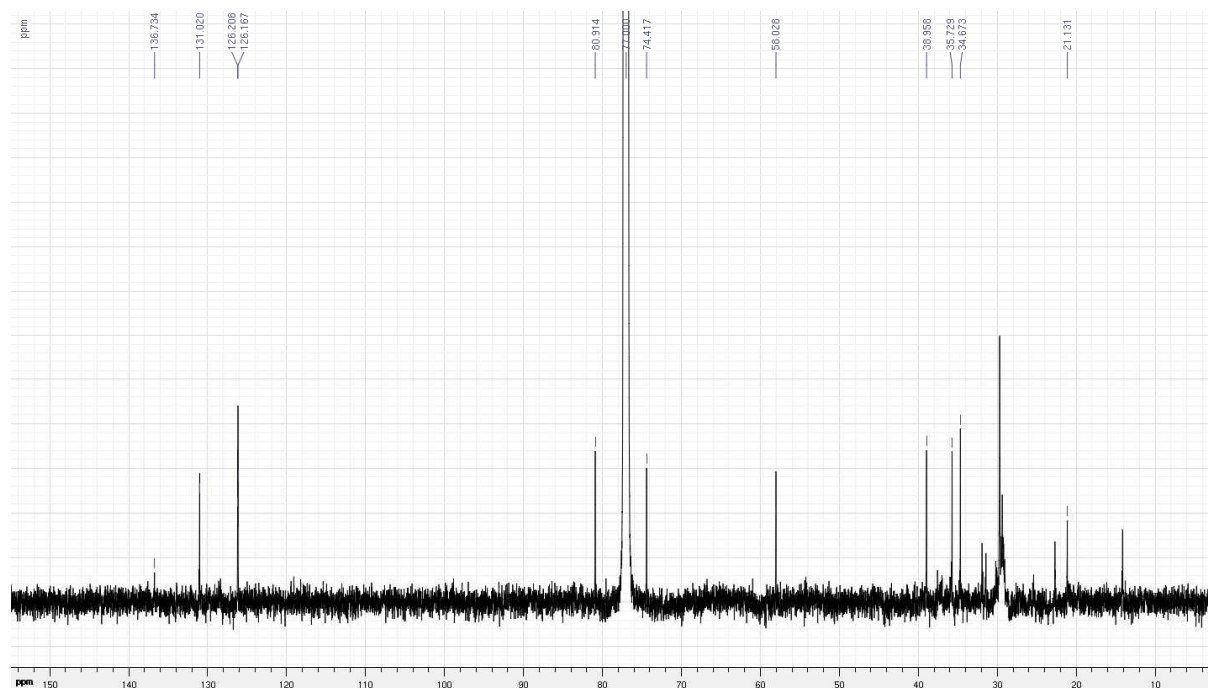
VII. Spectres RMN du composé 326a



1. RMN ^1H



2. RMN ^{13}C



Publications et communications

Publications

- [4] V. Duplan, C. Serba, J. Garcia, G. Valot, S. Barluenga, M. Hoerlé, M. Cuendet, N. Winssinger, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 370-375. Synthesis of sesquiterpene-inspired derivatives designed for covalent binding and their inhibition of the NF- κ B pathway.
- [3] A. Novoa, S. Barluenga, C. Serba, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7608-7610. Solid phase synthesis of glycopeptides using Shoda's activation of unprotected carbohydrates.
- [2] C. Serba, N. Winssinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4195-4214 (500th microreview, cover picture). Following the lead from nature: divergent pathways in natural product synthesis and diversity-oriented synthesis.
- [1] G. Valot, J. Garcia, V. Duplan, C. Serba, S. Barluenga, N. Winssinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5391-5394. Diversity-oriented synthesis of diverse polycyclic scaffolds inspired by the logic of sesquiterpene lactones biosynthesis.

Présentation orale

- [1] *Geneva Chemistry and Biochemistry Days*, Genève, Suisse, Janvier 2014. Divergent synthesis of sesquiterpene lactones, C. Serba.

Présentations par affiche

- [3] *European Research Council Meeting*, Strasbourg, France, Novembre 2012. Novel approach towards a family of bioactive substances : guaianolides, C. Serba, G. Valot, J. Garcia, V. Duplan, S. Barluenga and N. Winssinger.
- [2] *Conférence Universitaire de Suisse Occidentale - Subject Days*, Bâle, Suisse, Juillet 2012. Novel approach towards a family of bioactive substances : guaianolides, C. Serba, G. Valot, J. Garcia, V. Duplan, S. Barluenga and N. Winssinger.
- [1] *Belgian Organic Synthesis Symposium XIII*, Leuven, Belgique, Juillet 2012. Novel approach towards a family of bioactive substances : guaianolides, C. Serba, G. Valot, J. Garcia, V. Duplan, S. Barluenga and N. Winssinger.

Bibliographie

- [1] J. W. H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161–165.
- [2] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [3] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- [4] W. R. J. D. Galloway, A. Isidro-Llobet, D. R. Spring, *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 1–13.
- [5] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890.
- [6] M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casaulta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 17272–17277.
- [7] A. Ganesan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 306–317.
- [8] A. Nören-Müller, I. Reis-Corrêa, H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 10606–10611.
- [9] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- [10] D. R. Phillips, J. M. Rasbery, B. Bartel, S. Matsuda, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2006**, *9*, 305–314.
- [11] H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 3321–3329.
- [12] K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993–3009.
- [13] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
- [14] C. Serba, N. Winssinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4195–4214.
- [15] K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, J. Tae, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 613–627.
- [16] K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3675–3678.
- [17] K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3679–3683.
- [18] K. D. Wellington, R. C. Cambie, P. S. Rutledge, P. R. Bergquist, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 79–85.
- [19] R. C. Cambie, C. E. F. Rickard, P. S. Rutledge, K. D. Wellington, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2001**, *57*, 958–960.
- [20] N. C. Yang, C. Rivas, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2213.
- [21] K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 607–612.
- [22] S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nat. Lond. U. K.* **2011**, *475*, 183–188.
- [23] C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178.
- [24] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751.
- [25] M. Mori, M. Nakanishi, D. Kajishima, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9801–9807.
- [26] D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 395–397.
- [27] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294.
- [28] D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 649–651.
- [29] A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, *18*, 1477–1489.
- [30] S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606–13607.
- [31] J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4288–4311.
- [32] K. Foo, I. Usui, D. C. G. Götz, E. W. Werner, D. Holte, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11491–11495.

- [33] M. Kodama, K. Shimada, T. Takahashi, C. Kabuto, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4271–4274.
- [34] M. Iguchi, M. Niwa, A. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2759–2762.
- [35] M. Niwa, M. Iguchi, S. Yamamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3148–3154.
- [36] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58.
- [37] D. S. Tan, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74–84.
- [38] M. D. Burke, *Science* **2003**, *302*, 613–618.
- [39] N. Kumagai, G. Muncipinto, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635–3638.
- [40] N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445–446.
- [41] N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798–11799.
- [42] L. A. Marcaurrelle, E. Comer, S. Dandapani, J. R. Duvall, B. Gerard, S. Kesavan, M. D. Lee, H. Liu, J. T. Lowe, J.-C. Marie, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16962–16976.
- [43] E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 608–624.
- [44] T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48–56.
- [45] S. L. Schreiber, *Nature* **2009**, *457*, 153–154.
- [46] C. M. Grozinger, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.-Kidlington* **2002**, *9*, 3–16.
- [47] A. J. Ruthenburg, H. Li, D. J. Patel, C. David Allis, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2007**, *8*, 983–994.
- [48] B. R. Balthaser, M. C. Maloney, A. B. Beeler, J. A. Porco, J. K. Snyder, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 969–973.
- [49] H. Oguri, T. Hiruma, Y. Yamagishi, H. Oikawa, A. Ishiyama, K. Otaguro, H. Yamada, S. Omura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7096–7105.
- [50] A. R. Renslo, J. H. McKerrow, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 701–710.
- [51] A. Cavalli, M. L. Bolognesi, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7339–7359.
- [52] Y. V. Mishina, S. Krishna, R. K. Haynes, J. C. Meade, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 1852–1854.
- [53] D. Morton, S. Leach, C. Cordier, S. Warriner, A. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *48*, 104–109.
- [54] S. G. Leach, C. J. Cordier, D. Morton, G. J. McKiernan, S. Warriner, A. Nelson, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2753–2759.
- [55] Z. Luo, *Science* **2001**, *291*, 1766–1769.
- [56] T. J. Schmidt, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2006**, *33*, 309–392.
- [57] J. Lytton, M. Westlin, M. R. Hanley, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 17067–17071.
- [58] G. Lyss, A. Knorre, T. J. Schmidt, H. L. Pahl, I. Merfort, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 33508–33516.
- [59] M. Howard, *Modern Drug Encyclopedia and Therapeutic Index*, Drug Publications, **1955**.
- [60] C.-C. Huang, C.-P. Lo, C.-Y. Chiu, L.-F. Shyur, *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *159*, 856–871.
- [61] “NF-κB - Wikipedia, The Free Encyclopedia,” **2015**.
- [62] P. Rüngeler, V. Castro, G. Mora, N. Gören, W. Vichnewski, H. L. Pahl, I. Merfort, T. J. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2343–2352.
- [63] A. J. Garcia-Pineres, V. Castro, G. Mora, T. J. Schmidt, E. Strunck, H. L. Pahl, I. Merfort, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 39713–39720.
- [64] V. Baud, M. Karin, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 33–40.
- [65] M. A. Fischbach, J. Clardy, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 353–355.

- [66] W. Herz, *Isr. J. Chem.* **1977**, *16*, 32–44.
- [67] J. E. Barquera-Lozada, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 874–883.
- [68] K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812–2833.
- [69] R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730–4756.
- [70] T. J. Maimone, P. S. Baran, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 396–407.
- [71] G. Valot, J. Garcia, V. Duplan, C. Serba, S. Barluenga, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **2012**, *51*, 5391–5394.
- [72] V. Duplan, C. Serba, J. Garcia, G. Valot, S. Barluenga, M. Hoerlé, M. Cuendet, N. Winssinger, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 370–375.
- [73] D. Gao, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9932–9939.
- [74] T. M. Harris, C. M. Harris, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2181–2182.
- [75] Z.-Q. Yang, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9602–9603.
- [76] L. C. Dias, D. J. P. Lima, C. C. S. Gonçalves, A. D. Andricopulo, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1491–1494.
- [77] R. K. Boeckman, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4450–4452.
- [78] F. Coelho, G. Diaz, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1647–1656.
- [79] Z. Xu, Z. Chen, T. Ye, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 355–363.
- [80] J. Liu, C.-C. Hsu, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2439–2441.
- [81] E. G. Bowen, D. J. Wardrop, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5330–5333.
- [82] Z. Chen, W. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5289–5292.
- [83] F.-D. Boyer, I. Hanna, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 471–482.
- [84] P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, D. T. Hog, N. J. A. Martin, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 141–149.
- [85] N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai, *Organometallics* **1996**, *15*, 901–903.
- [86] T. Kusumi, T. Hamada, M. Hara, M. O. Ishitsuka, H. Ginda, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2019–2022.
- [87] M. Kobayashi, B. W. Son, M. Kido, Y. Kyogoku, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2160–2163.
- [88] S. Knüppel, V. O. Rogachev, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6145–6148.
- [89] A. N. Flyer, C. Si, A. G. Myers, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 886–892.
- [90] J. M. Miguel del Corral, M. A. Castro, M. Lucena Rodriguez, P. Chamorro, C. Cuevas, A. San Feliciano, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5760–5774.
- [91] I. S. Marcos, L. Castañeda, P. Basabe, D. Díez, J. G. Urones, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8815–8829.
- [92] S. Carret, J.-P. Deprés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870–6873.
- [93] Y. Coquerel, A. E. Greene, J.-P. Deprés, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453–4455.
- [94] G. W. Perold, *J. Chem. Soc.* **1957**, 47–51.
- [95] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- [96] B. M. Trost, T. Zhang, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 3630–3643.
- [97] E. P. Kündig, R. Cannas, M. Laxmisha, L. Ronggang, S. Tchertchian, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5642–5643.
- [98] G. D. Brown, L.-K. Sy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9548–9566.
- [99] C. Han, F. J. Barrios, M. V. Riofski, D. A. Colby, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7176–7179.
- [100] K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311–5313.
- [101] G. Blay, I. Fernández, B. García, J. R. Pedro, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5925–5934.
- [102] G. Blay, L. Cardona, A. M. Collado, B. García, V. Morcillo, J. R. Pedro, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7294–7302.
- [103] G. R. Clemons, W. Cocker, *J. Chem. Soc.* **1946**, 30–36.

- [104] R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426–9451.
- [105] A. Albrecht, Ł. Albrecht, T. Janecki, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2747–2766.
- [106] P. V. Ramachandran, D. Pratihari, D. Biswas, A. Srivastava, M. V. Ram Reddy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 481–484.
- [107] P. V. Ramachandran, D. Pratihari, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2087–2090.
- [108] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11586–11587.
- [109] M. Kihara, M. Kashimoto, S. Kobayashi, Y. Ishida, H. Moritoki, Z. Taira, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2283–2286.
- [110] R. R. A. Kitson, R. J. K. Taylor, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5338–5341.
- [111] K. Tabatabaian, M. Mamagkhani, T. Navai-Dyva, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 210–212.
- [112] M. Chandrasekharam, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9122–9124.
- [113] M. F. Semmelhack, S. J. Brickner, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1723–1726.
- [114] C. C. Silveira, M. A. Araujo, E. J. Lenardão, A. L. Braga, M. J. Dabdoub, *Synthesis* **2000**, *1995*, 1305–1310.
- [115] L. Lamarque, A. Méou, P. Brun, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6497–6506.
- [116] E. I. Heiba, R. M. Dessau, P. G. Rodewald, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7977–7981.
- [117] W. E. Fristad, J. R. Peterson, A. B. Ernst, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3143–3148.
- [118] J. O. Metzger, R. Mahler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 902–904.
- [119] M. J. Dabdoub, C. C. Silveira, E. J. Lenardão, P. G. Guerrero, L. H. Viana, C. Y. Kawasoko, A. C. M. Baroni, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5569–5571.
- [120] K. S. Feldman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5003–5034.
- [121] C. C. Silveira, E. L. Larghi, *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 327–340.
- [122] K. S. Ravikumar, Y. M. Zhang, J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 2937–2940.
- [123] S. E. Denmark, M. A. Harmata, K. S. White, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4031–4042.
- [124] D. A. Foley, A. R. Maguire, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1131–1175.
- [125] H. J. Bae, B. Baskar, S. E. An, J. Y. Cheong, D. T. Thangadurai, I.-C. Hwang, Y. H. Rhee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2263–2266.
- [126] H. M. L. Davies, N. J. S. Huby, W. R. Cantrell, J. L. Olive, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9468–9479.
- [127] H. Nemoto, M. Yoshida, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6450–6451.
- [128] E. Piers, K. F. Cheng, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 562–563.
- [129] E. Piers, K. F. Cheng, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 377–383.
- [130] F. Audenaert, D. De Keukeleire, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5593–5604.
- [131] B. M. Trost, R. I. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10094–10105.
- [132] M. Harmata, V. R. Fletcher, R. J. Claassen II, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9861–9862.
- [133] M. Harmata, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 595–605.
- [134] D. F. Taber, P. Guo, N. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11179–11182.
- [135] T. P. Meagher, L. Yet, C.-N. Hsiao, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4181–4192.
- [136] A. Chicca, M. Tebano, B. Adinolfi, K. Ertugrul, G. Flamini, P. Nieri, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3066–3070.
- [137] T. A. Bischoff, C. J. Kelley, Y. Karchesy, M. Laurantos, P. Nguyen-Dinh, A. G. Arefi, *J. Ethnopharmacol.* **2004**, *95*, 455–457.
- [138] S. F. Reed Jr, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1663–1665.
- [139] D. I. MaGee, D. E. Shannon, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 333–343.
- [140] K.-H. Lee, C. M. Cowherd, M. T. Wolo, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 1572–1573.
- [141] S. M. Hiradeve, V. D. Rangari, *Nat. Prod. Res.* **2014**, 1–12.

- [142] G. Zou, Z. Gao, J. Wang, Y. Zhang, H. Ding, J. Huang, L. Chen, Y. Guo, H. Jiang, X. Shen, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *75*, 1381–1392.
- [143] H. Lapillonne, M. Konopleva, T. Tsao, D. Gold, T. McQueen, R. L. Sutherland, T. Madden, M. Andreeff, *Cancer Res.* **2003**, *63*, 5926–5939.
- [144] M. J. Reginato, S. T. Bailey, S. L. Krakow, C. Minami, S. Ishii, H. Tanaka, M. A. Lazar, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 32679–32684.
- [145] T. Kumagai, T. Ikezoe, D. Gui, J. O'Kelly, X.-J. Tong, F. J. Cohen, J. W. Said, H. P. Koeffler, *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 1508–1520.
- [146] S. Han, R. K. Wada, N. Sidell, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 3998–4002.
- [147] N. N. Than, S. Fotso, M. Sevana, G. M. Sheldrick, H. H. Fiebig, G. Kelter, H. Laatsch, *Z. Naturforschung B-J. Chem. Sci.* **2005**, *60*, 200–204.
- [148] P. Sundararaman, W. Herz, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 813–819.
- [149] H. Fujioka, Y. Sawama, N. Murata, T. Okitsu, O. Kubo, S. Matsuda, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11800–11801.
- [150] E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5618–5620.
- [151] H. Fujioka, T. Okitsu, T. Ohnaka, Y. Sawama, O. Kubo, K. Okamoto, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 636–646.
- [152] T. Borg, P. Tuzina, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8070–8075.
- [153] Y. Gao, X. Wang, L. Sun, L. Xie, X. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3991–3998.
- [154] C. J. Bungard, J. C. Morris, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2361–2364.
- [155] R. W. Friesen, C. Bayly, J. A. Fogg, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 448–451.
- [156] R. S. Narayan, B. Borhan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1416–1429.
- [157] S. E. Sen, S. L. Roach, J. K. Boggs, G. J. Ewing, J. Magrath, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684–6686.
- [158] L. van Innis, J. M. Plancher, I. E. Markó, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6111–6114.
- [159] M. J. Begley, G. Pattenden, G. M. Robertson, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1988**, 1085–1094.
- [160] A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97–130.
- [161] C. R. Bertozzi, *Science* **2001**, *291*, 2357–2364.
- [162] D. P. Gamblin, E. M. Scanlan, B. G. Davis, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131–163.
- [163] K. Pachamuthu, R. R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 160–187.
- [164] H. Driguez, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 311–318.
- [165] T. J. Oman, J. M. Boettcher, H. Wang, X. N. Okalibe, W. A. van der Donk, *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 78–80.
- [166] S. B. Cohen, R. L. Halcomb, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 405–407.
- [167] X. Zhu, R. R. Schmidt, *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 875–887.
- [168] D. A. Thayer, H. N. Yu, M. C. Galan, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4596–4599.
- [169] D. P. Galonić, W. A. van der Donk, D. Y. Gin, *Chem. - Eur. J.* **2003**, *9*, 5997–6006.
- [170] D. Ellis, S. E. Norman, H. M. I. Osborn, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2832–2854.
- [171] D. Crich, F. Yang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7017–7027.
- [172] A. Dondoni, A. Massi, P. Nanni, A. Roda, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 11444–11449.
- [173] L. Lázár, M. Csávás, M. Herczeg, P. Herczegh, A. Borbás, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4650–4653.
- [174] N. Floyd, B. Vijayakrishnan, J. R. Koeppel, B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7798–7802.
- [175] N. Yoshida, M. Noguchi, T. Tanaka, T. Matsumoto, N. Aida, M. Ishihara, A. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. - Asian J.* **2011**, *6*, 1876–1885.

- [176] T. Tanaka, T. Matsumoto, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 458–459.
- [177] T. Tanaka, H. Nagai, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Commun.* **2009**, 3378–3379.
- [178] M. N. Namchuk, J. D. McCarter, A. Becalski, T. Andrews, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1270–1277.
- [179] M. Bols, X. Liang, H. H. Jensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8970–8974.
- [180] A. Novoa, S. Barluenga, C. Serba, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7608–7610.
- [181] W. A. Bubb, *Concepts Magn. Reson.* **2003**, 19A, 1–19.

NOUVELLES APPROCHES VERS LES LACTONES SESQUITERPÉNIQUES

Résumé

Cette thèse développe de nouvelles séquences réactionnelles divergentes vers les lactones sesquiterpéniques, ainsi que leurs analogues. La réactivité multiple d'un substrat linéaire face à divers catalyseurs a tout d'abord permis d'obtenir différentes structures polycycliques dont la fonctionnalisation a permis d'isoler plusieurs produits naturels et des analogues. De nouvelles méthodologies ont été étudiées pour accéder aux gamma-butyrolactones, une fonctionnalité prépondérante dans les lactones sesquiterpéniques, ainsi qu'au noyau hydroazulène contenu dans les guaïanes. Enfin, une synthèse divergente courte et performante a été mise au point pour accéder à divers analogues de la déoxyéléphantopine, un sesquiterpène aux propriétés anti-cancéreuses, afin de moduler et étudier son activité biologique. En parallèle de ces travaux sur les sesquiterpènes, une autre chimie a été explorée visant à réaliser la glycosylation de cystéines avec des carbohydrates non protégés.

Mots-clés : synthèse divergente, lactone sesquiterpénique, déoxyéléphantopine, S-glycopeptide.

Résumé en anglais

The main thread throughout this thesis is to develop reaction sequences that could provide facile access to the sesquiterpene lactones, or analogs thereof, using strategies that would be compatible with divergent reaction pathways. A first project harnessed the multiple reactivity mode of a linear substrate to obtain different polycyclic frameworks found in sesquiterpenes whose functionalisation led to several natural products and their analogs. New methodologies were studied to access gamma-butyrolactones, a preponderant functionality in sesquiterpene lactones, and hydroazulene core, the bicyclic framework of guaïanes. Finally, a short divergent pathway was designed to access diverse analogs of deoxyelephantopin, a sesquiterpene showing anti-cancer effects, so as to modulate and study its biological activity. In parallel to this work on sesquiterpenes, a different chemistry was explored aiming at performing glycosylation of cysteines with unprotected carbohydrates.

Key-words: divergent synthesis, sesquiterpene lactone, deoxyelephantopin, S-glycopeptide.